



## Characteristics of alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease exacerbations using a daily symptom diary and urinary biomarkers

**Autora del comentario:** Dra. Maria Torres Duran. *Servicio de Neumología. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.*

*Paul Ellis, Gita Parekh, Annelyse Duvoix, Lynne Watson, Alex Sharp, Farah Mobeen, Anita Pye, Robert Stockley, Alice Turner.*

**PLoS One. 2024 Feb 2;19(2):e0297125. doi: 10.1371/journal.pone.0297125.**

Los principales objetivos de este estudio consistieron en investigar las características de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) y analizar la utilidad de un diario de síntomas diario y una serie de biomarcadores urinarios para evaluar los episodios de exacerbación, partiendo de la hipótesis de que los biomarcadores urinarios relacionados con la degradación de la elastina y la inflamación aumentan durante la exacerbación y vuelven a valores basales tras la recuperación.

También se pretendía determinar si este seguimiento intensivo de los pacientes podía predecir con mayor exactitud los episodios de AECOPD definidos por Anthonisen en comparación con la evaluación médica de los síntomas únicamente.

Para el análisis se seleccionaron 55 pacientes con DAAT grave reclutados para otro estudio (Elastin degradation in exacerbations of AATD related lung disease study, REC16/WA/0352), procedentes del Birmingham Registry. Todos ellos tenían una EPOC confirmada con espirometría y se excluyeron aquellos con diagnóstico de asma. Los pacientes llevaron un diario de síntomas electrónico (eDiary) para registrar la gravedad de los síntomas respiratorios y otros eventos relevantes durante 18 meses y se analizaron biomarcadores urinarios para detectar exacerbaciones. Se les instruyó para utilizar el dispositivo de análisis de orina, que determinaba los siguientes parámetros: densidad de la orina, Alfa 1 Antitripsina (AAT), Elastasa del Neutrófilo (EN), inhibidor de metaloproteína 1 (TIMP1), proteína C reactiva (PCR) y desmosina. Se realizaron mediciones semanales en situación estable y diarias durante las exacerbaciones.

De los 55 pacientes incluidos, 21 eran mujeres (38,9 %), edad media: 55,4 (+9,13), con un predominio de exfumadores (85,2 %), un 11,19 % eran nunca fumadores y el 3,7 % fumadores activos. El consumo acumulado fue de 19 paq-año el FEV1: 41,4 % (+16). La frecuencia anual media de exacerbaciones era de 3 (2,0 – 3,25) y la puntuación en el CAT 27 (20 – 30). El 76 % de los pacientes tenía disnea clase > 2 de la mMRC.

Como principales resultados del estudio cabe destacar que la adherencia para cumplimentar el cuestionario de síntomas fue del 68 %, con un seguimiento medio de 17,8 meses. La recogida de muestras de orina fue satisfactoria en 30 individuos, con una media de 71 muestras por paciente.



Se identificaron 271 exacerbaciones según la definición de Anthonisen y 13 exacerbaciones no clasificadas (episodios tratados que no cumplían los criterios de Anthonisen). La mayoría (51.7 %) fueron Tipo I con una mayor duración que las tipo II y tipo III (diferencia media 6 días (10 vs 4),  $p < 0.001$ ). Observaron que las exacerbaciones ocurridas en otoño/inviernos tenían una mayor duración que las ocurridas en primavera/verano.

En todas las exacerbaciones definidas por criterios de Anthonisen se observó un incremento de la PCR en orina entre los días 0 y +3 comparado con los días previos (0,93 vs 0,33 ng/ml;  $p=0,0004$ ). No se detectó ninguna relación temporal con las exacerbaciones para las concentraciones medias de TIMP1, AAT y EN. La mitad de las mediciones de desmosina se situaron en el límite superior de los valores de referencia, por lo que no se pudo realizar el análisis.

Para evaluar la capacidad predictiva del diario de síntomas y los biomarcadores urinarios, se realizó un análisis ROC para la detección de exacerbaciones de tipo I comparándolo con la valoración médica habitual. El AUC para el cambio en la puntuación de los síntomas (media de 7 días) fue de 0,942 (IC95 %: 0,900 a 0,984). Un umbral de cambio en la puntuación de los síntomas de 6 puntos proporcionó una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 86 %. El rendimiento predictivo del biomarcador con mejores resultados, la PCR, evaluado de forma independiente y como complemento de las puntuaciones de los síntomas no mejoró la capacidad predictiva global de eDiary/ biomarcador combinados (AUC 0,818; IC95 %: 0,719 a 0,918).

La relevancia clínica de este estudio se centra en la detección temprana de las exacerbaciones como herramienta para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir así la carga de enfermedad. En este trabajo el uso de un diario de síntomas electrónico se muestra como un elemento útil para detectar y caracterizar estos episodios durante periodos prolongados de tiempo y proporcionar información educativa al paciente. Esto, junto con el uso de un dispositivo de orina para medir biomarcadores en la EAEPOC, podría allanar el camino para la medicina de precisión, si bien estos resultados deben ser validados por estudios más potentes, ya que dos de las principales limitaciones del presente trabajo son, además del hecho de ser un estudio unicéntrico, el bajo número de pacientes incluidos y su adherencia durante el tiempo de estudio.