

DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA



Prevalence of Cardiovascular Disease and Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency COPD

Autora del comentario: Dra. María Torres Durán. Servicio de Neumología. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

Paul Ellis, Emily Bailey, Radmila Choate, Kristen E Holm, Robert A Sandhaus, Alice M Turner, Michael Newnham

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Jan 17:19:149-159. doi: 10.2147/COPD.S419846. PMID: 38249829

Una de las principales hipótesis que podría explicar la asociación entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares es el aumento de la inflamación característica de la EPOC, de manera que la traslocación de las citoquinas inflamatorias del pulmón a la circulación sistémica podría activar macrófagos y otras células inflamatorias en la íntima vascular acelerando así el desarrollo de aterosclerosis. Además, el aumento de la degradación de la elastina sistémica es un importante factor contribuyente que podría relacionar enfisema y enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC (con y sin DAAT), si bien la relación entre las enfermedades cardiovasculares y del DAAT ha sido poco estudiada hasta el momento.

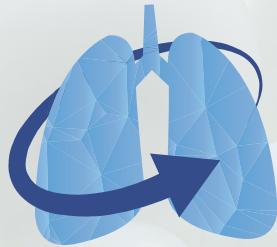
En este estudio, Ellis et al. analizan la prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y la asociación con eventos cardiovasculares mayores (ECVM) en individuos con EPOC secundario a DAAT grave (PI*ZZ u otros fenotipos raros) centrándose en aquellos con fenotipo agudizador frecuente (> 2 exacerbaciones por año) en pacientes procedentes de 2 cohortes: AlphaNet (USA) y el Birmingham AATD Registry (UK).

AlphaNet incluye pacientes con DAAT grave en tratamiento con concentrados de AAT. Todos los pacientes tienen EPOC y se recogió la historia de ECV (autoreportada) y la incidencia de ECVM mediante una entrevista telefónica (realizada entre 2008 y 2016).

El Birmingham AATD Registry incluye pacientes con EPOC no tratados con terapia aumentativa. Se consideró situación basal la del momento de registro en Alphanet o la primera visita por un especialista y el seguimiento hace referencia al tiempo del que se dispone de información desde la basal.

Se definió fenotipo agudizador como 2 o más agudizaciones en el año previo a la inclusión en el registro.

La prevalencia de ECV se consideró como el porcentaje de pacientes con una historia de alguna de las siguientes condiciones (basales): cardiopatía isquémica, IAM previo, ICC, FA, ictus o AIT. Alphanet no recogía datos de cardiopatía isquémica, por lo que no se incluyó en la definición de ECV en la cohorte de USA.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Se incluyeron 3493 pacientes en el análisis: AlphaNet: 2561, Birmingham AATD Registry: 932. La edad media fue de 50,7 años y el 52,8 % eran hombres. La mayoría eran exfumadores (69,8 %) o nunca fumadores (26,5 %), con un escaso porcentaje de fumadores activos. El FEV1% fue de 50,4 %.

El 14,7 % de los pacientes tenían historia de ECV y un 2,4 % tenía 2 o más ECV. La media de exacerbaciones fue más alta en aquellos con ECV previa. El 30,4 % de los exacerbadores frecuentes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca comparado con el 7,2 % de los no exacerbadores ($p < 0,001$). El ratio de prevalencia de ECV fue mayor en los exacerbadores frecuentes (RP: 1,49; IC95 %: 1,2-1,85) y en pacientes mayores (RP: 1,02, IC95 %: 1,01-1,03). En relación con la incidencia de ECVM, 2884 pacientes tenían un seguimiento válido que incluía ECVM durante una media de 4,1 años (1,9-8). Durante el seguimiento, 122 (4,3 %) reportaron un ECVM que incluía insuficiencia cardíaca congestiva (55; 1,9 %), IAM (40; 1,4 %) e ictus (25; 0,95 %). Fallecieron 946 pacientes, con más muertes en el grupo de exacerbadores frecuentes (349; 26,5 % frente a 304; 22,7 %) y en aquellos con ECV previa (172; 37,4 % frente a 530; 22,2 %). Los pacientes que desarrollaron un ECVM tenían una mayor prevalencia de ECV previa (15,0 % frente a 43,4 %, $p < 0,001$). El 63 % de los pacientes en el grupo con ECVM eran exacerbadores frecuentes, frente al 44,8 % en el grupo sin ECVM ($p < 0,001$). Se observó también una mayor prevalencia de HTA y DM en el grupo con ECVM (HTA: 49,2 frente a 34,0 % $p = 0,001$ y DM: 9,8 % frente a 5,1 %, $p = 0,036$).

La incidencia cruda de ECVM fue de 9,31/1.000 personas-año (IC95 %: 5,7-13). Los exacerbadores frecuentes presentaron una incidencia mayor (12,3; IC95: 6,3-18,2) comparado con los no exacerbadores (6,1; IC95 %: 2,1-10,6).

En la discusión los autores analizan las posibles causas que justifican una menor prevalencia de ECV en pacientes con EPOC por DAAT frente a EPOC sin DAAT, considerando la menor edad y la menor carga tabáquica de los pacientes con DAAT podría explicar estas diferencias, si bien es posible que exista cierto grado de infradiagnóstico de la ECV en pacientes con DAAT, además del bien conocido infradiagnóstico del propio DAAT.

Se ha observado un incremento de los ECVM en individuos exacerbadores frecuentes pero hasta el momento se desconoce el posible impacto de la terapia aumentativa en la incidencia de ECVM y se espera que de registros como EARCO se pueda obtener información útil para entender mejor la relación entre ECV y DAAT.



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

Autora del comentario: Dra. María Torres Durán. 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 metaloproteinasa 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.



DAATNEWS

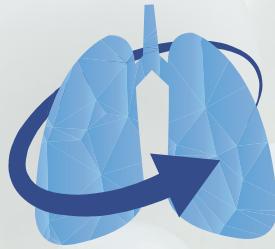
AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

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 períodos 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.



Alpha-1 antitrypsin deficiency and pregnancy complications and birth outcomes: A population-based cohort study in Denmark

Autor del comentario: Dr. José María Hernández Pérez. FEA de Neuromología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Coordinador Nacional del REDAAT.

Helen T Orimoloye, Di He, Tong Li, Carla Janzen, Igor Barjaktarevic, Xuexia Wang, Johnni Hansen, Julia E Heck.

PLoS One. 2024 Jan 2;19(1):e0296434. doi: 10.1371/journal.pone.0296434.

Este estudio se basó en ver la relación de madres e hijos con DAAT con la posibilidad de desarrollar complicaciones durante el parto o perinatales (Para ello se utilizó datos de una gran cohorte de madres y niños daneses con DAAT de 1973 a 2013 (n = 2.027.229), con 559 casos.

La media de edad materna en el momento del parto fue de 28,2 años y las madres fueron diagnosticadas de media 16 años después del nacimiento del niño índice. De las madres con DAAT, un 29 (9,5 %) fueron diagnosticadas antes del nacimiento del niño índice. Los hijos de madres con DAAT tuvieron un mayor riesgo de bajo peso al nacer y una relación peso de placenta/peso al nacer más alta (indicativo de morbilidad materno-neonatal). Hubo un mayor riesgo de disminución de la circunferencia abdominal al nacer en bebés de madres con DAAT que no fumaban. También hubo un mayor riesgo de parto por cesárea y parto prematuro entre las madres con DAAT.

La prevalencia de DAAT en la descendencia de padres con DAAT en el estudio fue del 37%. El análisis mostró un mayor riesgo de que los niños con DAAT tuvieran bajo peso al nacer (RR = 1,64 (1,11-2,40)). Tenían más probabilidades de estar en el cuartil más bajo de longitud al nacer (RR = 1,18 (1,04 a 1,33)) y de índice ponderal (RR = 1,12 (0,95 a 1,32)). Además, cuando el niño tenía DAAT, sus madres tenían más probabilidades de tener antecedentes de aborto espontáneo (RR = 1,55 (1,02-2,37)) cuando la madre no fumaba.

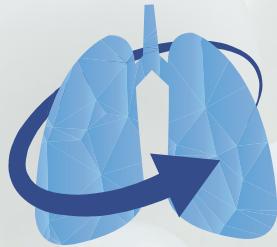
En los análisis de sensibilidad, los resultados fueron similares cuando se ajustaron por el tabaquismo. De manera similar, la exclusión de madres con antecedentes de tabaquismo mostró resultados similares a los hallazgos generales. El riesgo de bebés con bajo peso al nacer también persistió cuando se restringió el análisis a los nacimientos a término. De manera similar, el riesgo de bajo peso al nacer (RR = 1,77 (1,23-2,55)), parto prematuro (RR = 1,487 (1,14-1,96)), menor duración del nacimiento (RR = 1,18 (1,05-1,32)) y bajo índice ponderal (RR = 1,08, (0,98-1,00)), se mantuvieron después de excluir a las madres con preeclampsia y rotura prematura de membranas.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Las madres con DAAT tuvieron una mayor prevalencia de preeclampsia durante el embarazo y tuvieron un mayor riesgo de diagnóstico prematuro de preeclampsia, disnea o EPOC antes del embarazo índice. Estas madres tenían un mayor riesgo de preeclampsia (RR = 2,64, IC 95 %: 1,76–3,94), rotura prematura de membranas (RR = 1,92, IC 95 %: 0,92–4,00) y todas las afecciones relacionadas con alfa-1. (RR = 2,57; IC 95 %: 1,84–3,59) durante el embarazo. De manera similar, hubo un mayor riesgo de EPOC y todas las afecciones relacionadas con alfa-1 antes del embarazo.



Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline-A Multinational Registry Analysis

Autor del comentario: Dr. José María Hernández Pérez. FEA de Neuromología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Coordinador Nacional del REDAAT.

Daniel D Fraughen, Auyon J Ghosh, Brian D Hobbs, Georg-Christian Funk, Tobias Meischl, Christian F Clarenbach, Noriane A Sievi, Karin Schmid-Scherzer, Oliver J McElvaney, Mark P Murphy, Adam D Roche, Louise Clarke Matthew Strand, Florian Vafai-Tabrizi, Geraldine Kelly, Cedric Gunaratnam, Tomás P Carroll, Noel G McElvaney.

Am J Respir Crit Care Med. 2023 Nov 1;208(9):964-974. doi: 10.1164/rccm.202305-0863OC.

Se basa en un estudio observacional de 615 pacientes con DAAT con genotipos muy deficientes de 3 países (Irlanda, Suiza y Austria) donde el acceso al tratamiento aumentativo no es equitativo. El objetivo fue valorar los efectos en vida real del tratamiento aumentativo mediante estudio funcional y de mortalidad. Para ello fueron seguidos durante una media de 58 meses.

No se encontraron diferencias en la edad en el momento del diagnóstico, la proporción de hombres, tabaquismo, los años-paquete de tabaquismo, las alteraciones del hígado o los niveles de AAT. Una proporción significativamente mayor de personas se sometió a pruebas de DAAT por motivos de detección familiar en Irlanda (37 %), en comparación con aquellos en Suiza (7 %) y Austria (16 %) ($P < 0,001$). Por el contrario, los individuos irlandeses tenían significativamente menos probabilidades de ser diagnosticados de EPOC o de haberse realizado una espirometría previa en su visita inicial.

Al comparar la disminución del FEV1 (en mililitros) entre aquellos que recibieron tratamiento aumentativo periódicamente con lo que nunca lo recibieron (a pesar de tener indicación para ello), los parámetros pulmonares según clasificación de GOLD 2 ($50 \% \leq \text{FEV1} < 80 \%$) fueron el único grupo que mostró una reducción significativa en la disminución del FEV1.

Los sujetos que recibieron tratamiento tenían un probabilidad menor de mortalidad en el tiempo comparado con aquellos que nunca tuvieron acceso al tratamiento ($p = 0,009$). La presencia de EPOC al inicio del estudio confirió de forma independiente una supervivencia peor en comparación con los que no lo tenían. El aumento del estadio GOLD también predijo la mortalidad ($P = 0,022$). Como cosa anecdotica destacar que no haber fumado nunca no confirió mayor supervivencia sobre aquellos que eran fumadores activos o exfumadores.