



A multimodal intervention to improve guideline-based screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in a community health setting

Autora del comentario: Dra. Lourdes Lázaro Asgurado. *Servicio de Neumología. Complejo Asistencial de Burgos.*

Andrew A Wilson, Celia Bora, Catherine Silva, Julie L White, Natalie Sanfratello, Jaime Symowicz, Cristen Querey, Donna Gabriel.

Chronic Obstr Pulm Dis. 2024 Nov 22;11(6):582-590.doi: 10.15326/jcopdf.2024.0540

Las guías de práctica clínica recomiendan realizar cribado de déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) en todo paciente diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La realidad es que son minoría los pacientes con EPOC en los que se ha valorado DAAT (5% en USA) lo que implica un elevado infradiagnóstico de esta condición genética.

Los objetivos del estudio son valorar la implementación de una iniciativa de mejora de la calidad para aumentar la detección de DAAT en pacientes con EPOC en un centro de salud comunitario de Boston

La principal barrera señalada por los médicos para el cribado era la falta de conocimientos sobre el DAAT y cómo solicitar las pruebas para su detección.

Se utilizó una combinación de sesiones educativas y modificaciones de la historia clínica electrónica (HCE). Se realizaron tres sesiones educativas online sobre DAAT, pautas de detección, pruebas de diagnóstico y tratamiento.

También se modificó el software de la HCE incluyendo notificaciones para alertar a los médicos si un paciente con EPOC no había sido examinado para DAAT; si los niveles de alfa-1 antitripsina eran deficientes, se activaba automáticamente una prueba de fenotipo para confirmar el diagnóstico de DAAT.

Los resultados muestran un aumento significativo en la detección del DAAT 12 meses después de la implementación de la iniciativa (22.2 % frente a 1.3 %).

A pesar de las mejoras, algunos médicos todavía tenían dificultades para explicar a los pacientes la razón de la prueba y los resultados. La falta de tiempo también seguía siendo una barrera para la detección de AATD

Las limitaciones del estudio son que no todos los médicos asistieron a todas las sesiones educativas, la pandemia COVID-19 dificultó la atención presencial de pacientes y el seguimiento a 12 meses es insuficiente para valorar resultados a más largo plazo.

Entre las fortalezas se encuentra que las modificaciones de la HCE se diseñaron para integrarse en el flujo de trabajo clínico existente y que la población diana es diversa, incluyendo pacientes de minorías étnicas excluidos en estudios previos.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

El estudio concluye que una iniciativa de mejora de la calidad que incluyó sesiones educativas y modificaciones en la HCE fue exitosa en aumentar las tasas de detección de DAAT en pacientes con diagnóstico de EPOC por médicos de atención primaria en un gran centro de salud comunitario.

Es necesario realizar evaluaciones adicionales más allá de los 12 meses de seguimiento para determinar el impacto a largo plazo de esta iniciativa.



Alpha-1 antitrypsin deficiency associated with increased risks of skin cancer, leukemia, and hepatic cancer: A nationwide cohort study

Autora del comentario: Dra. Lourdes Lázaro Asgurado. *Servicio de Neumología. Complejo Asistencial de Burgos.*

Nanna J Korsbæk, Eskild M Landt, Sarah C W Marott, Børge G Nordestgaard, Gabrielle R Vinding, Gregor B E Jemec, Morten Dahl

J Intern Med. 2024 Dec;296(6):460-467. doi: 10.1111/joim.20016.

Se trata de un estudio de cohortes anidado, a nivel nacional, realizado en Dinamarca que investiga la hipótesis de que los individuos con deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer. La hipótesis es que el aumento de elastasa del neutrófilo presente en el DAAT promueve la inflamación, el daño tisular y la proliferación celular creando un entorno favorable para el desarrollo del cáncer.

Se identificaron 2702 individuos con deficiencia de alfa-1 antitripsina a través de tres fuentes: el Registro Nacional de Pacientes Danés, el Registro Danés de Deficiencia de Alfa-1 y el Estudio General de la Población de Copenhague. Para cada persona con la deficiencia, se seleccionaron hasta 10 sujetos de control sin la deficiencia, emparejados por edad, sexo y municipio.

Los participantes fueron seguidos desde su nacimiento hasta que se cumpliera alguna de las siguientes condiciones: diagnóstico de cáncer, emigración, muerte o finalización del seguimiento el 31 de diciembre de 2018. La duración media del seguimiento fue de 62 años.

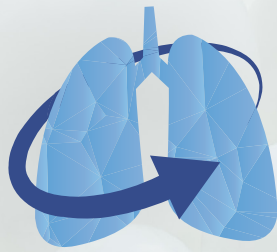
El estudio encontró que las personas con DAAT tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer de piel, leucemia, cáncer de hígado y cáncer en general en comparación con los sujetos de control.

Los mecanismos implicados sugeridos son la acumulación de α_1 -antitripsina en las células hepáticas para el cáncer de hígado y la mayor actividad de la elastasa podría contribuir al fotoenvejecimiento y elastosis, aumentando la susceptibilidad al cáncer de piel.

Como implicación clínica los autores sugieren que los pacientes con DAAT podrían beneficiarse de un cribado más intenso para el cáncer de piel.

Algunas limitaciones del estudio son que entre los pacientes con DAAT un pequeño subgrupo fue identificado mediante cribado genético, lo que podría afectar la penetrancia clínica; la falta de información sobre el consumo de tabaco limita la capacidad de controlar completamente este importante factor de riesgo para el cáncer y la generalización de los resultados a poblaciones no caucásicas puede ser limitada.

Las fortalezas son el gran tamaño de la cohorte y el emparejamiento por sexo, edad y



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

municipio que dan solidez al estudio; el uso de registros de salud daneses completos minimiza la pérdida de seguimiento.

Como conclusión, este estudio proporciona evidencia sólida de que la DAAT está asociada con un mayor riesgo de varios tipos de cáncer, incluidos los de piel, leucemia e hígado. Se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes a estas asociaciones y para explorar estrategias de cribado y manejo específicas para pacientes con DAAT.



Impact of Hypoxia on Neutrophil Degranulation and Inflammatory Response in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Patients

Autora del comentario: Dra. Silvia Castillo Corullón. *Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valencia. INCLIVA.*

María Magallón, Silvia Castillo-Corullón, Lucía Bañuls, Teresa Romero, Daniel Pellicer, Alberto Herrejón, María Mercedes Navarro-García, Cruz González, Francisco Dasí.

Antioxidants (Basel). 2024 Sep 2;13(9):1071. doi: 10.3390/antiox13091071.

El DAAT se considera cada vez más un trastorno en el que los neutrófilos desempeñan un papel clave en la inflamación asociada a la patología. La activación de los neutrófilos aumenta su capacidad para dañar los tejidos a través de la proteasa, las especies reactivas del oxígeno (ROS) y la liberación de citoquinas proinflamatorias, además su activación excesiva conduce a la hipoxia local y al daño tisular. Esta es el primer estudio que determina los efectos de la hipoxia sobre la degranulación de neutrófilos y la producción de citocinas en pacientes con DAAT.

En la investigación se analizaron neutrófilos aislados de 54 pacientes pediátricos con DAAT (31 MZ; 8 SZ; 15 ZZ) y 7 controles (MM) expuestos a hipoxia (1 % O₂) durante 4 h.

La degranulación de los neutrófilos se evaluó midiendo los niveles de elastasa (NE), mieloperoxidasa (MPO), lactoferrina y metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9) mediante métodos basados en inmunoensayo. Se observó un aumento de la degradación de neutrófilos en pacientes con DAAT incubados en hipoxia durante 4 h y estimulados con TNF-alfa y fMLP, también un aumento significativo de la liberación de NE ($p = 0,015$), MPO ($p = 0,042$), lactoferrina ($p = 0,015$) y MMP-9 ($p = 0,001$) en pacientes con DAAT en comparación con los controles. Se observó una tendencia asociada al riesgo fenotípico (ZZ > SZ > MZ) que no alcanzó significación estadística, principalmente como consecuencia del bajo tamaño de la muestra.

Los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-1 beta, IL-6 y TNF-alfa) y antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) se evaluaron mediante un método basado en Luminex, con el fin de determinar si la hipoxia induce cambios significativos en la producción de citoquinas. En los resultados se muestra un aumento estadísticamente significativo de la IL-8 ($p = 0,019$) y una tendencia al aumento de la IL-1 beta ($p = 0,3196$). El aumento de la IL-8 en la AATD puede dar lugar a una acumulación excesiva de neutrófilos en los pulmones, incrementando la liberación de elastasa y otros mediadores inflamatorios que contribuyen al daño alveolar y al desarrollo de enfisema. La IL-1 β interviene en procesos inflamatorios agudos y crónicos. Su elevación en pacientes con DAAT sugiere una activación continua de la inflamación, que puede acelerar la degradación del tejido pulmonar y exacerbar la EPOC asociada al DAAT. No se encuentran cambios significativos en los niveles de IL-6 ($p = 0,7329$). También se objetiva una disminución del TNF-alfa, citocina proinflamatoria con funciones complejas en la inflamación y la apoptosis. Las citocinas antiinflamatorias muestran una disminución de IL-10 ($p = 0,05703$) y un aumento de IL-4 ($p = 0,057$).



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

aunque no son significativos. La IL-10 es una citocina antiinflamatoria crucial para limitar la respuesta inflamatoria y prevenir el daño tisular excesivo. La reducción de la IL-10 en pacientes con DAAT puede exacerbar la inflamación y el daño tisular al no contrarrestar adecuadamente las citocinas proinflamatorias y podría contribuir a la rápida progresión de la enfermedad pulmonar y hepática en estos pacientes. La IL-4 es una citocina asociada a la respuesta inmunitaria humoral y a la activación de las células Th2. Su aumento en el DAAT puede indicar un cambio hacia una respuesta inmunitaria de tipo Th2, menos eficaz para hacer frente a las infecciones y más propensa a la inflamación crónica y la fibrosis. Este cambio puede agravar los problemas pulmonares y hepáticos al promover un entorno inflamatorio crónico.

En conclusión, en el trabajo se observa un aumento de la degranulación de los neutrófilos y del ambiente proinflamatorio en los neutrófilos de pacientes con DAAT en condiciones de hipoxia fisiológica con un desbalance entre las citoquinas a favor de la inflamación, teniendo en cuenta las limitaciones del trabajo (el bajo número de pacientes ZZ y SZ reclutados).



Biomarkers Associated With Future Severe Liver Disease in Children With Alpha-1-Antitrypsin Deficiency

Autora del comentario: Dra. Silvia Castillo Corullón. *Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valencia. INCLIVA.*

Jeffrey H Teckman, Paula Buchanan, Keith Steven Blomenkamp, Nina Heyer-Chauhan, Keith Burling, David A Lomas.

Gastro Hep Adv. 2024 Apr 26;3(6):842-850. doi: 10.1016/j.gastha.2024.04.010.

En este estudio Teckman y colaboradores buscan biomarcadores que puedan predecir el daño hepático en pacientes pediátricos con DAAT ZZ. La deficiencia de AAT ZZ tiene un amplio espectro de posibles consecuencias para la salud, tanto en adultos como en niños. Algunos individuos son asintomáticos, no se diagnostican y viven una vida normal, pero alrededor del 20 % de los recién nacidos ZZ desarrollan hepatitis colestásica. La mayoría de los niños evolucionan favorablemente, pero en el 3 % al 5 % de los pacientes existe riesgo de padecer una enfermedad hepática potencialmente mortal en la infancia, que puede desembocar en cirrosis, hipertensión portal, trasplante de hígado o muerte. No existe un tratamiento específico para la hepatopatía por DAAT más allá del trasplante.

La lesión hepática en el DAAT se produce por acúmulo en los hepatocitos de la proteína Z polimerizada, teniendo efecto tóxico a nivel intracelular con mínima excreción de trazas de polímero Z al plasma (<1 % del total de la AAT en plasma) en pacientes homocigotos ZZ, hasta ahora no se había estudiado si podría utilizarse este dato como biomarcador.

Gracias a los datos de la red Childhood Liver Disease Research Network de Norte América, se ha realizado un estudio prospectivo de la historia clínica y muestras séricas de los pacientes pediátricos con DAAT incluidos en la misma con el fin de estudiar biomarcadores que puedan predecir la afectación hepática grave en estos pacientes.

En el estudio se analizaron muestras de suero en 251 pacientes desde 2007 a 2015 de modo prospectivo. En la fecha de inclusión en el estudio 58 de ellos tenían hipertensión portal clínicamente evidente (CEPH) y 10 pacientes la desarrollaron durante el seguimiento.

Observan que niveles elevados de polímeros de AAT Z en suero se correlacionan con la presencia de CEPH ($p=0.01$). En lactantes sin clínica de hipertensión portal, la presencia de polímeros Z también se asocia con el riesgo de CEPH en el futuro, por lo que se propone como posible biomarcador de daño hepático. El aumento de gamma-glutamyl transferasa (GGT) se asocia con hepatotoxicidad, por lo que se plantean si podría ser también utilizado como biomarcador en DAAT y aprecian que el aumento de GGT en los primeros meses de vida se asoció significativamente con la futura CEPH. Al combinar los niveles de GGT y polímeros Z en un modelo teórico de predicción identifican, mediante curvas ROC, un umbral de riesgo para identificar a los sujetos de alto riesgo de futura CEPH, con un punto de corte de área bajo la curva de 0,83 y un intervalo de confianza del 95 %: 0,656-1,00 y $P=0,019$.

La conclusión del trabajo establece que niveles elevados de polímero Z circulante y de GGT en etapas tempranas de la vida se asocian con un futuro CEPH en los pacientes con



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

DAAT, y plantean que el uso de los umbrales predictivos podría ayudar a incluir a estos lactantes con riesgo de enfermedad en los ensayos clínicos futuros donde se estudian opciones terapéuticas para acelerar los resultados, la aprobación y el acceso a los mismos.

Pese al optimismo en los resultados del trabajo, hay dos limitaciones fundamentales:

Primero, ¿Cuál es la función del polímero de proteína Z en la circulación y qué puede enseñarnos sobre la fisiopatología de la enfermedad o la fisiología normal? En trabajos anteriores se demostró que existe secreción de estas pequeñas cantidades de polímero Z a partir de los hepatocitos. Sin embargo, queda la duda de si podrían estar escapando también pequeñas cantidades de polímero Z de los hepatocitos moribundos de forma inespecífica y, de ser así, queda por explicar cuál es la importancia de este fenómeno.

Por otro lado, la otra gran limitación de este trabajo es el bajo número de «eventos» (desarrollo de CEPH) durante el periodo de observación, ya que los datos prospectivos son los más interesantes para desarrollar asociaciones predictivas por lo que el estudio sigue en marcha y se prevén nuevas publicaciones con mayor número de datos y pacientes.