



Progression and Augmentation Therapy in PiSZ and PiZZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Longitudinal Functional and Densitometric Study

Autora del comentario: Dra. Carlota Rodríguez García. Servicio de Neumología. Complexo Hospitalaria Universitario de Ferrol.

Soha Esmaili, Juan Luis Rodríguez Hermosa, Gianna Vargas Centanaro, José Luis Álvarez-Sala, Iman Esmaili, Myriam Calle Rubio.

Observational Study. Biomolecules. 2025 Apr 17;15(4):599. doi: 10.3390/biom15040599.

Calle Rubio et al. (2025) presentan en este estudio longitudinal una aportación crucial al entendimiento de la progresión clínica y estructural del déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT), centrada en los genotipos PiZZ y PiSZ, con especial atención al impacto de la terapia de aumento. Frente a la amplia evidencia disponible para pacientes PiZZ, el curso evolutivo y la respuesta terapéutica de los PiSZ sigue siendo una de las áreas menos exploradas y más debatidas dentro del manejo clínico del DAAT.

En una cohorte prospectiva de 74 pacientes (41 PiSZ y 33 PiZZ), seguidos durante dos años, se analizaron cambios en función pulmonar (FEV₁, DLCO, KCO) y densidad pulmonar medida por TC cuantitativa (PD-15 y HU-950), estratificando por tratamiento, tiempo desde diagnóstico, tabaquismo y frecuencia de exacerbaciones. Los resultados confirman lo ya conocido: los pacientes PiZZ no tratados presentan una progresión más agresiva y un deterioro más marcado de la función pulmonar, especialmente en etapas avanzadas y en las regiones basales del pulmón. Sin embargo, lo verdaderamente revelador del estudio es el comportamiento de los PiSZ, cuya evolución estructural es más significativa de lo que tradicionalmente se ha asumido, sobre todo en fases tempranas y en pacientes con FEV₁ aún preservado.

Uno de los hallazgos más relevantes es que la terapia de aumento muestra beneficios densitométricos claros en ambos genotipos, si bien estos son más acusados en los PiZZ. En los PiSZ tratados, especialmente aquellos con menos de cinco años desde el diagnóstico, la pérdida anual de densidad pulmonar (PD-15) se reduce significativamente en comparación con los no tratados. Asimismo, el estudio identifica de forma robusta al tabaquismo activo y a la presencia de al menos dos exacerbaciones anuales como factores independientes de progresión acelerada, lo que refuerza la necesidad de un abordaje multifactorial del riesgo.

El uso de biomarcadores densitométricos regionales, particularmente la pérdida de densidad en zonas basales, se posiciona en este trabajo como un predictor potente de deterioro funcional futuro. Esta correlación fue especialmente fuerte en los PiSZ, sugiriendo que un subgrupo de estos pacientes —habitualmente considerados de menor riesgo— podría beneficiarse de estrategias terapéuticas más proactivas, incluida la terapia de aumento.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

En conclusión, este estudio desafía el paradigma de bajo riesgo tradicionalmente atribuido al genotipo PiSZ y abre la puerta a una medicina más personalizada en DAAT, donde las decisiones terapéuticas no dependan únicamente del genotipo, sino también de parámetros estructurales, funcionales y clínicos dinámicos. Una llamada clara a los expertos en DAAT para reconsiderar criterios de tratamiento en pacientes que, hasta ahora, podían quedar fuera de las indicaciones estándar