

Characterization of the Mmalton carrie's cohort within the EARCO (European Alpha-1 Antitrypsin Research Collaboration) registry

Autor del comentario: Dr. Ramón Tubío Pérez. *Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Ourense.*

Dilek Karadoğan, María Torres-Duran, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Jens-Ulrik Stæhr Jensen, Angelo Guido Corsico, José Luis López-Campos, Kenneth Chapman, Christian Clarenbach, Catarina Guimaraes, Eva Bartošovská, Maria Sucena, Juan Luis Rodríguez-Hermosa, José María Hernández-Pérez, Tahsin Gökhan Telatar, Yelda Varol, İpek Özmen, Seda Tural, Alice M Turner, Paul Ellis; EARCO study group

BMC Pulm Med. 2025 Jul 4;25(1):321. doi: 10.1186/s12890-025-03782-y.

Introducción: El objetivo de este estudio fue conocer las diferencias existentes en las características clínicas de los pacientes con EPOC y déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) según su edad al diagnóstico.

Métodos: Datos clínicos recogidos del registro EARCO entre febrero del 2020 y octubre del 2024. Se compararon características clínicas, genéticas y funcionales dividiendo a los pacientes en 3 grupos de edad (<45, 45-65 y ≥ 65 años) mediante análisis univariados y modelos de regresión logística multivariable para identificar factores asociados con el diagnóstico en edad avanzada.

Resultados: Se incluyeron 1565 pacientes con diagnóstico de DAAT y EPOC. El 18,2 % de los pacientes se diagnosticaron con ≥ 65 años. El análisis por genotipo según la edad al diagnóstico evidenció que los pacientes con mutación Pi*ZZ tenían menor prevalencia en el grupo de edad ≥ 65 años (47,1 %) frente al grupo de 45-65 (65,5 %) y el de < 45 años (78,5 %). En este grupo de pacientes (genotipo P*ZZ), el ser fumador activo se asoció negativamente con el diagnóstico a ≥ 65 años (OR: 0,24, IC95 %: 0,13-0,47), mientras que valores elevados de FEV1% y niveles plasmáticos sí se asociaron con diagnóstico más tardío. Por contra, los genotipos Pi*SZ y Pi*SS tuvieron mayor prevalencia en el grupo ≥ 65 años. En el análisis por tabaquismo, se encontró una mayor prevalencia de nunca fumadores en el grupo ≥ 65 años (39,5 %), mientras que solo del 15,3 % en los < 45 años. El análisis multivariante encontró un menor riesgo de diagnóstico en el grupo ≥ 65 años entre exfumadores y fumadores activos. El genotipo Pi*SS se asoció con un aumento x3 de la probabilidad de diagnóstico a ≥ 65 años. En los casos índice, sólo el genotipo Pi*SZ se asoció con la edad al diagnóstico ≥ 65 años.

Conclusiones: Los pacientes con diagnóstico de EPOC y DAAT a edad más avanzada tenían menor grado de exposición a humo de tabaco, genotipos menos graves y enfermedad pulmonar más leve. Este hecho sugiere que el estado clínico paucisintomático contribuye al retraso diagnóstico, produciendo que los síntomas propios de la EPOC pasen desapercibidos. El estudio destaca la necesidad de mejorar la concienciación y el cribado sistemático en todos los grupos etarios, ya que el sesgo hacia pacientes jóvenes puede contribuir al infradiagnóstico en ancianos.



Assessing inflammatory protein biomarkers in COPD subjects with and without alpha-1 antitrypsin deficiency

Autor del comentario: Dr. Ramón Tubío Pérez. *Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Ourense.*

Matthew Moll, Brian D Hobbs, Katherine A Pratte, Chengyue Zhang, Auyon J Ghosh, Russell P Bowler, David A Lomas, Edwin K Silverman, Dawn L DeMeo.

Respir Res. 2025 Jul 15;26(1):247. doi: 10.1186/s12931-025-03320-8.

Introducción: Existen diferencias en el riesgo de desarrollar EPOC en los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) con genotipo Pi*ZZ. Este hecho podría deberse a la existencia de procesos inflamatorios intermedios con independencia del grado de tabaquismo. Los autores hipotetizan la existencia de biomarcadores inflamatorios proteicos en pacientes con EPOC sin DAAT que se asocian con EPOC moderado-grave en individuos con DAAT.

Métodos: Se incluyeron pacientes procedentes de los estudios COPDGene (Pi*MM) y AAT Genetic Modifiers Study (GMS) (Pi*ZZ). Se analizaron aquellas proteínas que tuvieran relevancia con el FEV1/FVC. Se aplicaron modelos de regresión multivariable ajustados por edad, sexo, tabaquismo y factores familiares. Se construyeron redes de interacción proteína-proteína (PPI) para interpretar los hallazgos y se realizaron análisis de repurposing farmacológico. Además, se elaboró un protein risk score (protRS) entrenado en COPDGene y validado en AAT GMS. Finalmente, se aplicaron modelos de machine learning (random forest) para identificar los biomarcadores más predictivos de EPOC en Pi*ZZ.

Resultados: Se incluyeron 4446 individuos Pi*MM y 352 Pi*ZZ. De todas las proteínas analizadas 16 se relacionaron con obstrucción al flujo aéreo, 14 de las cuales se expresaban en altas concentraciones a nivel pulmonar. Su función se relaciona con la regulación del sistema inmunitario, señalización de citoquinas e interleukinas y metaloproteinasas de matriz. 11 proteínas se relacionaron con el tratamiento aumentativo, entre ellas la IL4R. Se identificaron antibióticos, fármacos tiroideos, terapias hormonales y antihistamínicos como potenciales adyuvantes en el tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. El protRS mejoró significativamente la predicción de EPOC moderada-severa en Pi*ZZ (AUROC 0.86 combinado con factores clínicos vs. 0.80 solo clínicos). El biomarcador más importante en el modelo fue AGER, previamente asociado a enfisema y riesgo de EPOC en estudios genómicos.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Conclusiones: Se han identificado 16 proteínas relacionadas con la EPOC y procesos inflamatorios que permiten predecir la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con DAAT tras ajustar por edad y tabaquismo. El riesgo de EPOC en pacientes con DAAT se ve modulado por la activación inmune y procesos inflamatorios. Aunque la investigación es transversal y requiere validación longitudinal, ofrece una base sólida para futuras estrategias de prevención, estratificación de riesgo y tratamientos complementarios en AATD y EPOC.



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. Complejo Hospitalaria Universitario de Ferrol.*

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

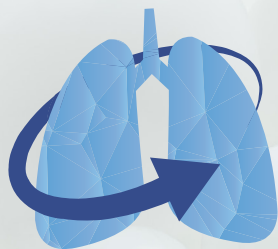
Observational Study. Biomolecules. 2025 Apr 17;15(4):599. doi: 10.3390/biom15040599.

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



Increased exacerbations and hospitalizations among PI*MZ compared to PI*MM individuals: an electronic health record analysis

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

Vickram Tejwani, Yifan Wang, Lauren Munoz Tremblay, Elizabeth Azzato, Arianne K Baldomero, Christine Wendt, Amy Attaway, Russell Bowler, Umur Hatipoglu, Rebecca Hutton, Charlie Strange, Xiaofeng Wang, Victor E Ortega, Joe Zein, James K Stoller.

Respir Res. 2025 Jul 11;26(1):243. doi: 10.1186/s12931-025-03322-6.

El estudio de Tejwani et al., basado en datos de historia clínica electrónica de la Cleveland Clinic, aporta nueva evidencia sobre el papel clínico del genotipo PI*MZ en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), subrayando su relevancia como un endotipo diferenciado dentro del déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT).

A diferencia del ampliamente estudiado genotipo PIZZ, el estado heterocigoto PIMZ ha sido históricamente infravalorado, pese a su alta prevalencia poblacional (~3 % en EE.UU. y más de 35 millones de personas a nivel mundial). Este análisis retrospectivo, que incluyó a 4.456 individuos genotipados (308 PIMZ), comparó la frecuencia de exacerbaciones moderadas, ingresos hospitalarios y uso de atención urgente frente a individuos PIMM.

Los resultados revelan que los individuos PIMZ presentan un riesgo significativamente mayor de exacerbaciones moderadas (HR 1.66) y hospitalizaciones (HR 1.44) frente a los PIMM, incluso tras ajustar por edad, comorbilidades, tabaquismo, estado socioeconómico y función hepática. Aunque el riesgo de atención urgente mostró una tendencia al alza, no alcanzó significación estadística.

De especial interés clínico es la estratificación por niveles séricos de AAT: los PIMZ con niveles < 90 mg/dL tuvieron un riesgo aumentado de hospitalización (HR 1.59), mientras que aquellos con niveles normales no mostraron diferencias significativas respecto a PIMM. Esto sugiere que el nivel de AAT podría actuar como biomarcador pronóstico dentro del grupo PI*MZ, en consonancia con estudios previos sobre la relevancia terapéutica de alcanzar niveles umbral en el contexto del tratamiento de aumento.

Los hallazgos fueron consistentes en un subgrupo con EPOC diagnosticada (identificado por uso prolongado de inhaladores), lo que refuerza su aplicabilidad clínica. No se observaron interacciones significativas con el hábito tabáquico, aunque los autores reconocen limitaciones por la falta de datos sobre carga tabáquica.

En conclusión, este estudio posiciona al genotipo PI*MZ como un endotipo de EPOC con implicaciones clínicas claras: mayor riesgo de exacerbaciones e ingresos, especialmente en presencia de niveles bajos de AAT. La identificación de estos pacientes cobra especial relevancia ante el infradiagnóstico persistente del DAAT. El trabajo llama a intensificar el cribado genético y a desarrollar estudios prospectivos que evalúen marcadores pronósticos y dianas terapéuticas específicas para esta población.