



47^o Congreso Argentino de
Medicina Respiratoria

Rosario - 31 octubre a 03 de noviembre 2019

SR 2

Viernes

1^o Nov.

15.30-16.30 hs

REGION

CABA y Pcia.

de Bs As

Dónde?:

Salón F Nivel -

3



ASOCIACION ARGENTINA DE
MEDICINA RESPIRATORIA



Prevalencia
de deficiencia
de alfa1-
antitripsina en
pacientes con
EPOC.

Estudio
DAAT.AR

Coordinadores:

Dr. Sebastián Gando

Dr. Martín Fernández

Secretarios:

Dra. Analía Barro

Dr. Salvador Pace

Disertante:

Dr. Andrés Echazarreta

*Jefe de Servicio
HIEA y C "San Juan de Dios"
de La Plata*



Servicio de
NEUMONOLÓGIA
San Juan de Dios
Hospital Intercomunal Especializado de Agudos y Crónicos.

*Director Médico
Centro Médico Capital (La Plata)*



CENTRO
MÉDICO
CAPITAL

En prensa

**PREVALENCIA DE DEFICIT DE ALFA 1 ANTIRIPSINA EN
PACIENTES CON EPOC EN ARGENTINA. ESTUDIO DAAT.AR**

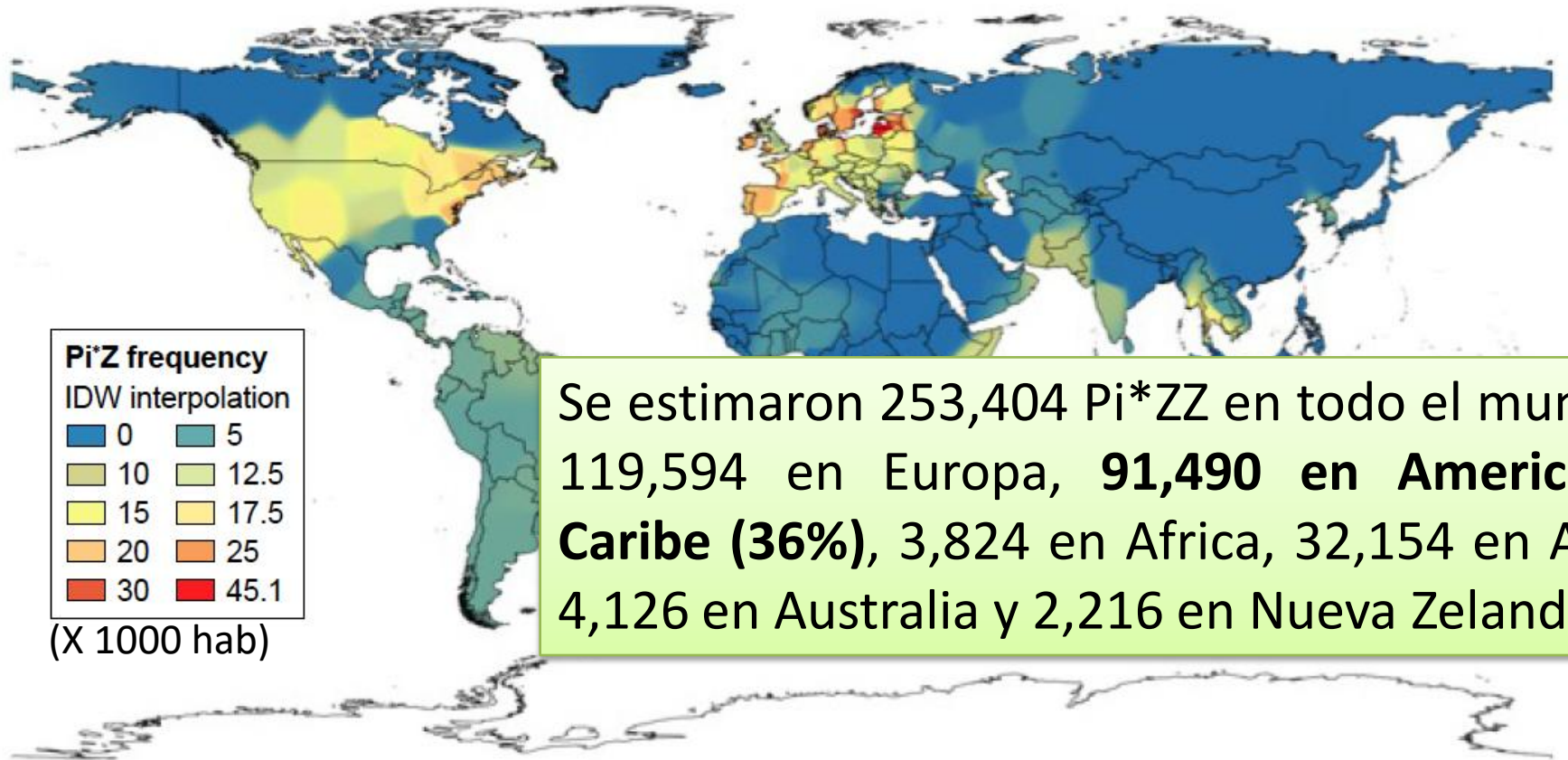
***PREVALENCE OF ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN
PATIENTS WITH COPD IN ARGENTINA. THE DAAT.AR STUDY***

***Guillermo Menga † ;Mariano Fernandez Acquier; Andrés L. Echazarreta;
Patricia B. Sorroche; Maria V. Lorenzón; Martin E. Fernández; María S.
Saez y grupo de estudio DAAT.AR***

Introducción

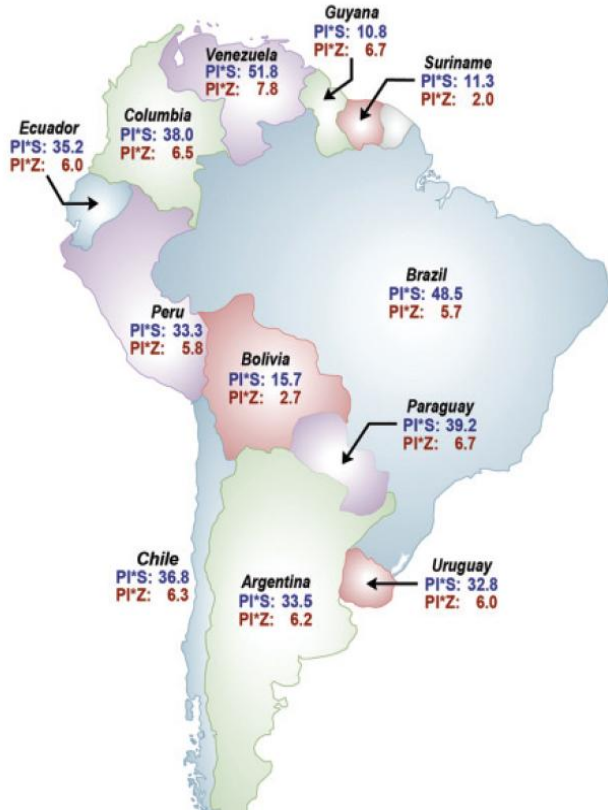
- EPOC es un problema de salud pública mundial y se espera un incremento de la mortalidad en los próximos 15 años.
- Además del tabaco existen otros factores que contribuyen al desarrollo del mismo, siendo el DAAT uno de los más relevantes.
- Los pacientes con DAAT y variante Pi*ZZ, se caracterizan por concentraciones de AAT con niveles <15% del VN y tienen mayor mortalidad en especial en presencia de tabaquismo y deterioro del VEF₁.
- Los pacientes con variante Pi*SZ con nivel AAT <40% del VN, tienen mayor riesgo de desarrollar EPOC si son tabaquistas.
- A pesar de la relevancia del diagnóstico precoz y de las recomendaciones clínicas existe un subdiagnóstico global de esta enfermedad.

DAAT: epidemiología en el mundo



Se estimaron 253,404 Pi*ZZ en todo el mundo: 119,594 en Europa, **91,490 en America y Caribe (36%)**, 3,824 en Africa, 32,154 en Asia, 4,126 en Australia y 2,216 en Nueva Zelanda.

DAAT: epidemiología en sudamérica



- Si bien se han sugerido múltiples orígenes de la mutación PiZ, parece haber ocurrido en los caucásicos de Suecia desde donde se dispersó por Europa hace 2000 años y 66 generaciones.
- Los emigrantes de Europa distribuyeron el gen entre los países no Europeos.
- La distribución de los mapas confeccionados por interpolación sostienen esta hipótesis.

Lace B, et al. Ann Hum Genet. 2008;72(Pt 3):300–304.

De Serres, FJ et al. Ther Adv respir Dis 2012; 6 (5): 277-95.

Correspondencia:

Guillermo Menga
Domicilio postal: Finochietto 849
(CP 1272)- CABA- Arg
Tel.: 4307-6738
E-mail: mengagaamr@gmail.com

Recibido: 12.01.2014
Aceptado: 14.02.2014

Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Autores: Guillermo Menga¹, Marc Miravittles², Ignacio Blanco³, Andrés L. Echazarreta⁴, Santiago Enrique Rossi⁵, Patricia Beatriz Sorroche⁶, Martín Eduardo Fernández⁷, Mariano Fernández Acquier⁸, Pablo Sáez Scherbovsky⁹, Juan Carlos Figueroa Casas¹⁰

¹Departamento Clínico Quirúrgico del Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer.
Ex presidente de la AAMR

²Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

³Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina (REDAAT), Barcelona

⁴Sala de Exploración Funcional Respiratoria, Hospital San Juan de Dios de La Plata

⁵Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi

⁶Laboratorio Central Hospital Italiano de Bs As

⁷Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer

⁸Hospital del Tórax A. Cetrángolo

⁹Servicio Neumonología. Escuela de Medicina Nuclear de Mendoza

¹⁰Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Autores: Guillermo Menga¹, Marc Miravittles², Ignacio Blanco³, Andrés L. Echazarreta⁴,
Santiago Enrique Rossi⁵, Patricia Beatriz Sorroche⁶, Martín Eduardo Fernández⁷,
Mariano Fernández Acquier⁸, Pablo Sáez Scherbovsky⁹, Juan Carlos Figueroa Casas¹⁰

- El DAAT afecta mayoritariamente a individuos de caucásicos y tiene su máxima prevalencia (1:2.000-1:5.000 individuos) en el norte, oeste y centro de Europa.
- En EEUU y Canadá, la prevalencia es de 1:5.000-10.000, y es 5 veces menor en países latinoamericanos
- En Argentina se estiman 18.000 individuos con genotipos deficientes graves SZ y ZZ, la inmensa mayoría sin diagnosticar.

DAAT: epidemiología en Argentina

Sin embargo, estos datos fueron obtenidos por estimaciones teóricas indirectas, siendo necesarios estudios epidemiológicos de suficiente potencia para obtener resultados fiables.

MS	SS	MZ	SZ	ZZ
2.604.706	45.431	479.473	16.726	1.539
[2.254.625-3.004.195]	[34.420-59.844]	[340.771-670.739]	[10.405-26.723]	[786-2.983]

Prevalencia calculada para cada genotipo deficiente de acuerdo con la fórmula del principio de Hardy-Weinberg -1: x-, [95% CI]

MS SS	MZ	SZ	ZZ
1:161: 891	1: 84	1: 2.420	1: 26.297
[13-18]	[676-1.176]	[60-119]	[1.515-3.891]
			[13.570-51.484]

DAAT: epidemiología

- En todo el mundo están diagnosticados menos del 2% de los casos esperados (necesitando entre 5 y 10 años y visitar un promedio de 5 médicos hasta conseguirlo).
- El **subdiagnóstico** es atribuible a que alrededor de 1/3 de ZZ no expresan enfermedades, y a que muchos deficientes con EPOC o cirrosis hepática no están diagnosticados:
 - Por no haberse determinado sus niveles de AAT
 - Debido al bajo índice de sospecha por parte de los responsables sanitarios
 - Por desconocimiento
 - No cumplimentación de normativas.

Stoller JK, Brantly M. COPD 2013;10 Suppl 1: 26-34.

DAAT: epidemiología

- La prevalencia del DAAT en pacientes con EPOC no es conocida, aunque algunos estudios permiten estimar una frecuencia de 1 a 3%.
- La OMS, guías internacionales y locales recomiendan la detección de AAT por lo menos una vez en la vida en todos los pacientes con EPOC y, en aquellos con concentraciones bajas, conocer su genotipo.

RAMR 2014;1:28-46

Objetivos

- **Objetivo principal:** establecer la prevalencia del DAAT en pacientes con EPOC en Argentina a través del ajuste directo utilizando como población base la del estudio EPOC.AR, que investigó la prevalencia de EPOC en la Argentina valiéndose de una muestra probabilística representativa de la población adulta de nuestro país.
- **Objetivo secundario:** estudiar las características asociadas al DAAT.

DAAT.AR ¿Como lo hicimos?

- Una limitación en las estimaciones de prevalencia en pacientes con EPOC se basa frecuentemente en su cálculo teórico indirecto sin ajustar por características poblacionales o de EPOC.
- Por este motivo y dada la escasa información epidemiológica en nuestro país y en la región realizamos el presente estudio en dos etapas



Original

Déficit de alfa 1 antitripsina en pacientes con EPOC: estudio de corte transversal



Patricia Beatriz Sorroche^{a,*}, Mariano Fernández Acquier^b, Orlando López Jove^b, Eduardo Giugno^b,
Salvador Pace^b, Beatriz Livellara^a, Susana Legal^a, José Oyhamburu^a y María Soledad Saez^a

^a Sector Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Hospital zonal especializado de agudos y crónicos Dr. Antonio Cetrángolo, Buenos Aires, Argentina

- Primera etapa, previamente publicada, consistió en reclutar 1000 pac. con EPOC para determinar la prevalencia de DAAT mediante cuantificación de AAT en sangre por DBS con posterior genotipificación rápida en los pacientes con concentraciones bajas.

Prevalencia de DAAT encontrada: **1,5%** (IC 95%: 0,75-2,25).

DAAT.AR ¿Como lo hicimos?

- **Primera etapa:** permitió definir mejor el número de pacientes, ajustar el umbral de corte (de 100 a 80 mg/dL) y mejorar aspectos operativos, logísticos y de costos.
- El número de pacientes a reclutar fue de 3179. Estimando una tasa de pérdida inicial del 20% el número de pacientes adultos con sospecha de EPOC a reclutar fue de **3740**.
- **Segunda etapa:** del estudio, que motiva la presente publicación, incluyó más pacientes en forma multicéntrica que se analizan junto a los pacientes de la primera etapa.

DAAT.AR ¿Como lo hicimos?

- Estimamos la prevalencia ajustada de DAAT en los pacientes con EPOC (≥ 40 años) de Argentina mediante ajuste directo por edad, sexo y grado de severidad obstructiva de la clasificación GOLD 2017 tomando la población del estudio EPOC.AR como población estándar de nuestro país.
- Para ello excluimos de este análisis a los 52 pacientes < 40 años de nuestra cohorte para que la misma sea absolutamente comparable con la población del EPOC.AR.
- Se realizó análisis ajustado por regresión logística para establecer posibles factores asociados a DAAT.

Métodos

Diseño y Población del Estudio

- Estudio multicéntrico realizado en 3 centros de referencia para enfermedades respiratorias de la CABA y PBA que además participaron del estudio EPOC.AR.
 - *Hospital Antonio A. Cetrángolo de Vicente López*
 - *Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer*
 - *HIEA y C “San Juan de Dios” de La Plata*
- Prospectivo de corte transversal, incluyó pacientes consecutivos de consulta espontánea, ≥ 30 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico de EPOC.

Métodos

Diseño y Población del Estudio

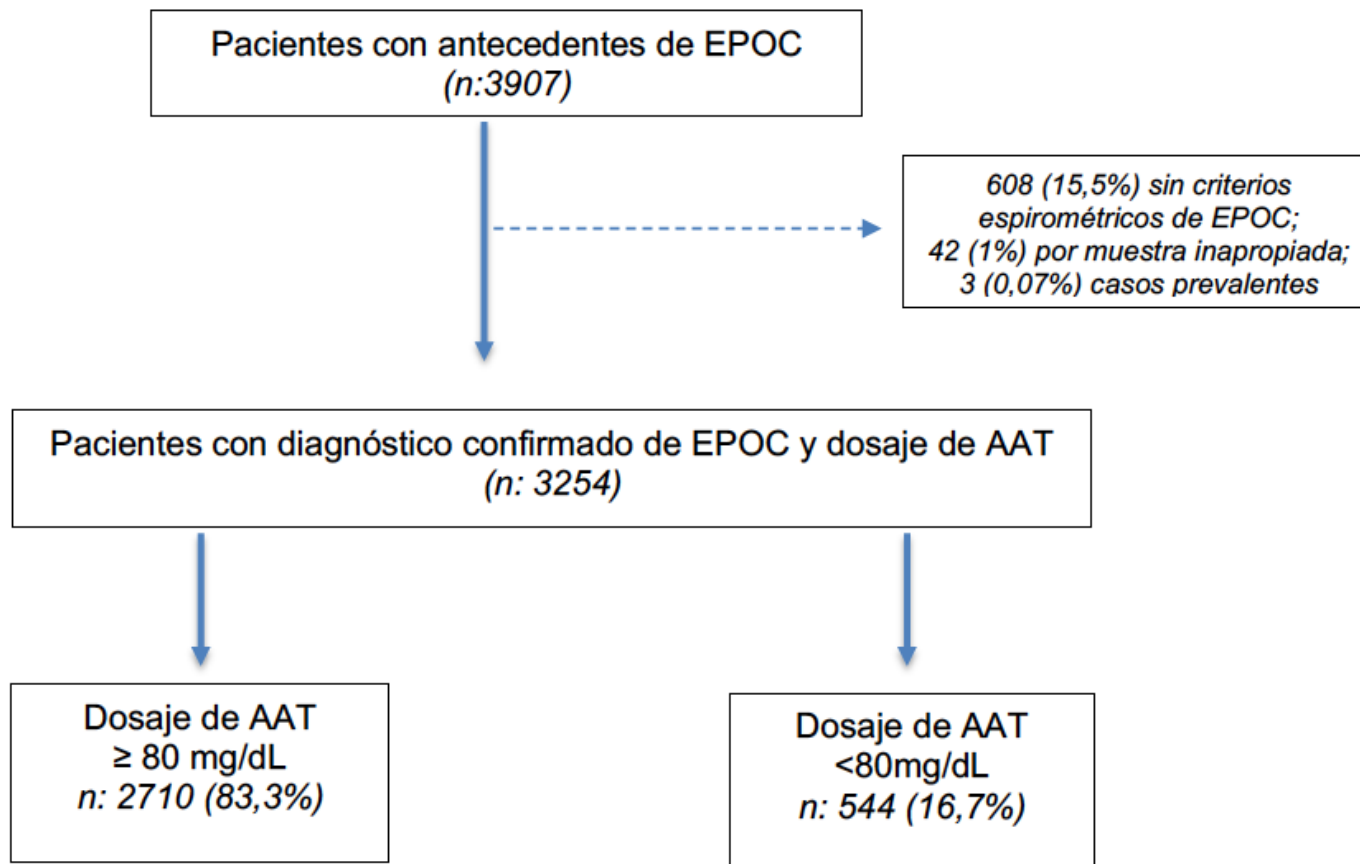
- Inclusión: pacientes con antecedentes de EPOC (GOLD 2017).
 - Evaluación clínica
 - Espirometría pre y post broncodilatador
 - Sangre para cuantificación de AAT en gota seca (DBS).
- Exclusión:
 - Espirometría s/criterios de EPOC o calidad inadecuada
 - Muestra insuficiente para realizar la determinación
 - Casos prevalentes no espontáneos de DAAT por diagnóstico previo o cribado familiar.
- Genotipificación rápida en pacientes con dosaje AAT <80mg/dL.

Métodos: diagnóstico de DATT (DBS)

- Técnica de **screening** contrastada, basada en la cuantificación de AAT en sangre desecada.
- 1.8 mg/dl equivalen a 100 mg/dl y 1.5 mg/dl a 80 mg/dl en suero.
- **No detecta** otros alelos deficitarios o normales per se.
- Posteriormente se puede **genotipificar** con sondas de hibridación específicas para la detección de mutaciones S y Z.
- Ocasionalmente, es necesaria la **secuenciación del gen** de la SERPINA1 en sangre total para caracterizar genotipos raros o nulos.



Diagrama de flujo del estudio



Características de los pacientes.

Población total y subgrupos con AAT ≥ 80 mg/dL y < 80 mg/dL.

	Población total (n:3254)	AAT ≥ 80 mg/dl (n: 2710)	AAT < 80 mg/dl (n: 544)	Valor de P
Edad en años; media \pm DE	60,9 (8,5)	61 (8,5)	60,4 (8,9)	0,16
Sexo Masc; n (%)	2085 (64%)	1731 (63,8%)	354 (65%)	0,62
Tabaquismo Categorías; n (%)				
Ex tabaquista;	90,6% {	1993 (61,2%)	1631 (60,2%)	362 (66,5%)
Fumador		957 (29,4%)	802 (29,6%)	155 (28,4%)
Nunca fumador		160 (4,9%)	133 (4,9%)	27 (4,9%)
Dato faltante		144 (4,4%)	144 (5,3%)	0 (0%)
Tabaquismo Cantidad; media (DE)				
Paquetes-año	57,4 (36,4)	57,7 (36,8)	56,2 (34,7)	0,4

Características de los pacientes.

Población total y subgrupos con AAT ≥ 80 mg/dL y < 80 mg/dL.

	Población total (n:3254)	AAT ≥ 80 mg/dl (n: 2710)	AAT < 80 mg/dl (n: 544)	Valor de P
Espirometría PostBD; media (DE)				
VEF1% Predicho	49,36 (19,0)	49,14 (19,11)	50,48 (18,39)	0,13
VEF1 en L	1,39 (0,61)	1,38 (0,61)	1,44 (0,62)	0,03
VEF1/CVF	50,12 (11,44)	50,05 (11,51)	50,47 (11,08)	0,43
CVF% Predicho	74,44 (19,0)	74,09 (19,11)	76,19 (18,34)	0,02
CVF en L	2,73 (0,88)	2,71 (0,88)	2,83 (0,90)	0,01
Grado de obstrucción por GOLD 2017; n (%)				
GOLD 1	240 (7,4%)	204 (7,5%)	36 (6,6%)	
GOLD 2	1265 (38,9%)	1036 (38,2%)	229 (42,0%)	
GOLD 3	1213 (37,3%)	1055 (37,1%)	208 (38,2%)	0,1
GOLD 4	536 (16,5%)	465 (17,2%)	71 (13,0%)	

53,8%

Características de la genotipificación rápida

(Se realizó por PCR real time)

	Población total (n:3254)	AAT <80 mg/dl (n: 544)	Fenotipificación n (%)
Homocigota Z	30 (0,92%)	30 (5,51%)	8/30 (26,66%)
Heterocigota SZ	12 (0,37%)	12 (2,21%)	6/12 (50%)
Homocigota S	4 (0,18%)	4 (1,1%)	1/4 (25%)
Heterocigota S	55 (1,69%)	55 (10,11%)	14 /55 (25,45%)
Heterocigota Z	33 (1,01%)	33 (6,07%)	15/33 (45,45%)
noS/noZ	385 (11,83%)	385 (70,77%)	13/385 (3,37%)
Sin Genotipado	NA	25 (4,6%)	NA

7,72%

(IC 95%: 5,62-10,29%)

Características de la fenotipificación por isoelectroenfoque realizada en casos seleccionados.

Fenotipificación	ZZ n (%)	SZ n (%)	SS n (%)	MS n (%)	MZ n (%)	MmaltonZ n (%)*	MM n (%)	Mraros n (%)
Homocigota Z (n:8)	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Heterocigota SZ (n:6)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Homocigota S (n:1)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Heterocigota S (n:14)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Heterocigota Z (n:15)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (87%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
noS/noZ (n:13)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (62%)	2 (38%)

Características de los subgrupos categorizados por genotipificación rápida.

No deficitarios (no S no Z), déficit leve a moderado (heterocigota S o Z u homocigota S) y déficit grave (SZ y ZZ).

	No deficitarios (n:385)	Leve a Moderados (n: 92)	Graves (n: 44)	Valor de P
Edad en años; media ± DE	60,8 (9,01)	60,1 (8,35)	55,8 (9,46)	0,006
Sexo Masculino; n (%)	252 (65,5%)	64 (69,6%)	22 (52,4%)	0,14
Tabaquismo Categorías; n (%)				
Ex tabaquista;	252 (65,5%)	59 (64,1%)	31 (73,8%)	
Fumador	113 (29,4%)	30 (32,6%)	7 (16,7%)	0,33*
Nunca fumador	20 (5,2%)	3 (3,3%)	4 (9,5%)	
Tabaquismo Cantidad; media (DE)				
Paquetes-año	56,8 (34,1)	61,6 (36,3)	38,3 (36,0)	<0,001

Características de los subgrupos categorizados por genotipificación rápida.

No deficitarios (no S no Z), déficit leve a moderado (heterocigota S o Z u homocigota S) y déficit grave (SZ y ZZ).

	No deficitarios (n:385)	Leve a Moderados (n: 92)	Graves (n: 44)	Valor de P
Espirometría PostBD; media (DE)				
VEF ₁ % Predicho	51,22 (17,79)	51,00 (20,16)	42,73 (18,25)	0,011
VEF ₁ en L	1,45 (0,60)	1,52 (0,68)	1,28 (0,70)	0,043
Grado de obstrucción GOLD 2017; n (%)				
GOLD 1	23 (6,0%)	9 (9,8%)	2 (4,8%)	
GOLD 2	177 (46%)	33 (35,9%)	12 (28,6%)	0,053#
GOLD 3	143 (37,1%)	34 (37,0%)	18 (42,9%)	
GOLD 4	42 (10,9%)	16 (17,4%)	10 (23,8%)	
Determinación-AAT; media (DE)				
DBS	63 (14)	51 (18)	29 (20)	<0,001

DAAT.AR: prevalencia de DAAT en EPOC



Dosaje de AAT \geq 80mg/dL
(n: 2710; 83,3%)

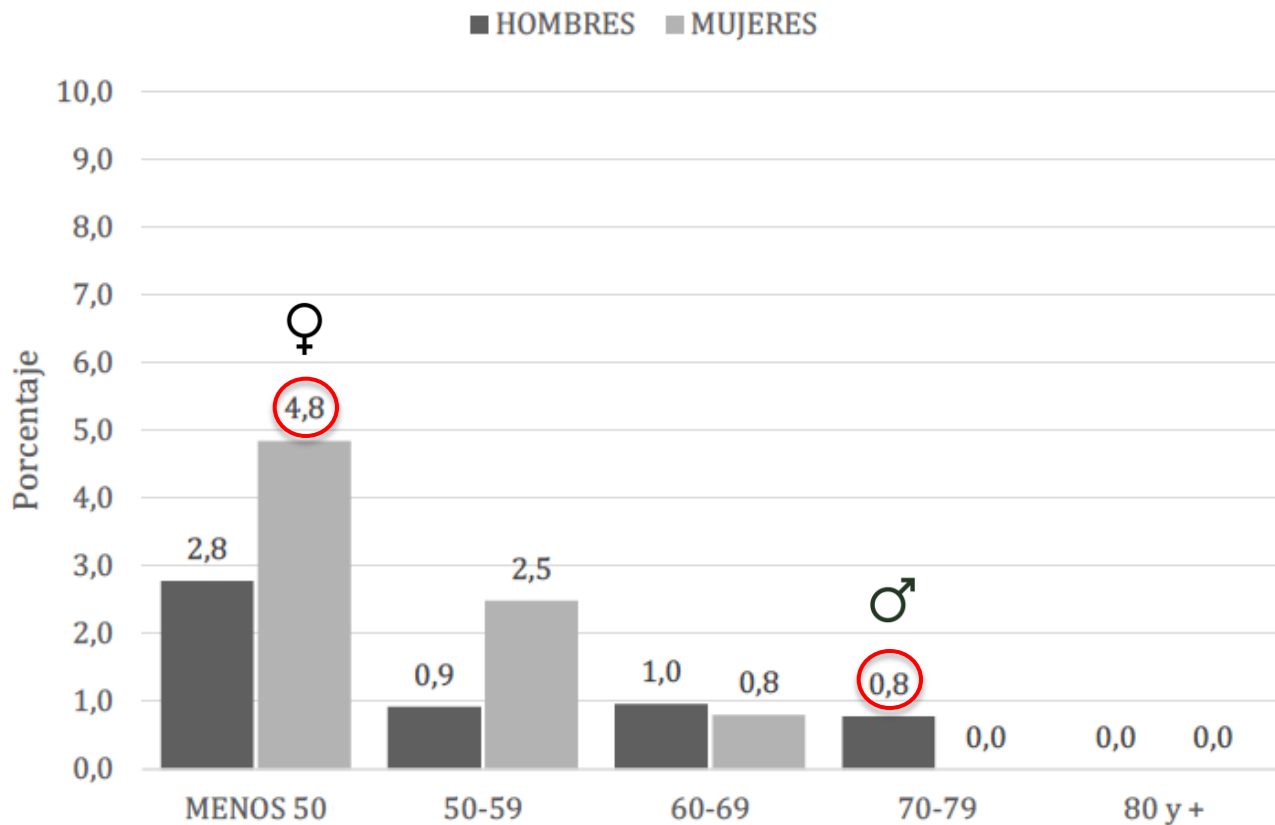
Dosaje de AAT $<$ 80mg/dL
(n: 544; 16,7%)

Déficit severo (genotipado rápido):
Pi*ZZ (n:30) Pi*SZ (n:12)

Prevalencia de déficit severo (PI*ZZ o PI*SZ) en la población del estudio: 42/3254: **1,29%** (IC 95%: 0,93-1,74%)

Prevalencia estimada (por ajuste directo de edad, sexo y severidad obstructiva) de déficit severo en la población de adultos (\geq 40 años) con EPOC de Argentina: **0,83%** (IC95%: 0,23-2,08)

Prevalencia de DAAT por grupos de edad para cada sexo



Fortaleza del estudio

- Las diferencias de prevalencia entre los estudios de registros son importantes y seguramente multifactoriales.
- Uno de los motivos más importantes está relacionado con los distintos criterios aplicados en la selección de pacientes.
- La inclusión de **casos prevalentes** no espontáneos o conocidos puede aumentar falsamente el % de prevalencia.
- Hemos excluido la totalidad de los casos prevalentes no espontáneos (por conocimiento o diagnóstico previo y/o hallados a través del cribado familiar).

Conclusiones (I)

- La prevalencia de DAAT en pacientes con EPOC ≥ 40 años en Argentina es de **0.83%** (IC95% 0.23-2.08).
- Esto podría representar 17.000 casos en nuestro país.
- Se confirma la estimación teórica poblacional (*De Serres, FJ y col*).
- Existe un alto grado de subdiagnóstico de la enfermedad.
- Los pacientes con DAAT (SZ o ZZ) tuvieron menor **edad**, menor **consumo de tabaco**, menor **VEF₁** y una tendencia a grados GOLD 3-4 en relación a pacientes con genotipo leve o no deficitario.

Conclusiones (II)

- Estos hallazgos refuerzan la necesidad de acentuar las campañas dirigidas a concientizar sobre la búsqueda de DAAT en EPOC.
- Deberán extenderse los programas de screening de DAAT a más centros en todo el país.
- Se recomienda la generación de centros de excelencia en DAAT, donde se trabaje en red con otros centros.
- En este contexto es indispensable contar con un Registro Nacional de pacientes con DAAT.



REGISTRO ARGENTINO DE PACIENTES CON DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

Se propuso la reactivación del Registro Nacional de DAAT

La iniciativa se aprobó en la reunión de CD de la AAMR en Ushuaia 2019.

Objetivos:

- Registrar los casos de esta enfermedad de forma federal y asociada para conocer su prevalencia.
- Reconocer las características de la enfermedad en nuestro medio.
- Actualizar y reimpulsar el registro online a través de una página web.
- Incluir en dicha página información de interés para profesionales y pacientes.
- Difundir el conocimiento sobre la enfermedad.
- Difundir el trabajo de las asociaciones de pacientes de DAAT.
- Desarrollar la investigación federal sobre DAAT.



¡Muchas gracias por su atención!

Dr. Andrés L. Echazarreta

*Jefe del Servicio de Neumonología
HIEA y C San Juan de Dios de La Plata
Director Médico Centro Médico Capital (La Plata)*



In memoriam Dr. Guillermo Menga