

*RECOMENDACIONES  
DEL GRUPO EUROPEO DE EXPERTOS  
EN DÉFICIT DE ALFA-1*

# Déficit de Alfa-1 Antitripsina Es hora de avanzar



*Mejores políticas*



*Mejor diagnóstico*



*Mejor atención*

## DÉFICIT DE ALFA-1: UNA ENFERMEDAD RARA, POR QUÉ ES NECESARIO ACTUAR



El 3% de los afectados por EPOC son pacientes con Déficit de Alfa-1

La EPOC será una de las **principales causas de muerte** en el mundo en 2020



El Déficit de AAT es una de las **principales causas genéticas** de EPOC

El Déficit de AAT provoca la única forma de EPOC con **tratamiento específico** respaldado por un **elevado número de estudios**



El Déficit AAT causa cirrosis **no atribuible** al consumo de alcohol y acelera el avance de otras enfermedades hepáticas

Más de 66 millones de personas padecen EPOC en Europa. Al menos 2 millones de los casos tienen su origen en el Déficit de AAT. Se debe hacer la prueba del DAAT a todos los pacientes con EPOC, un paso simple que mejoraría considerablemente el diagnóstico.

Prof.ª Joanna Chorostowska-Wynimko, Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares, Polonia



### Complicaciones de la enfermedad pulmonar por Alfa-1 no controlado



Ingresos hospitalarios recurrentes



Oxigenoterapia



Falta de movilidad



Necesidad de trasplante



Cuidados a domicilio



Fallecimiento



El Déficit de Alfa-1 Antitripsina se descubrió hace más de 50 años, pero aún desconocemos la mayor parte de sus funciones y propiedades. Se necesita un mayor apoyo para investigar.

Dra. Ilaria Ferrarotti, Universidad de Pavia, Italia



Tardé 15 años en ser diagnosticado del Déficit. Fue un alivio saber qué iba mal, para poder controlarlo. ¡Ojalá me hubiesen diagnosticado antes!

Paciente deficiente de Dinamarca

Aunque las enfermedades raras son prioridad para la sanidad pública, debemos asegurarnos de que los pacientes con DAAT acceden a un diagnóstico temprano y a la atención necesaria, y de que se benefician de las oportunidades que brindan la investigación y la innovación.

Marlene Mizzi, miembro del Parlamento Europeo, Malta



La prueba del Déficit de Alfa-1 Antitripsina es fundamental en todos los casos de enfermedad hepática de origen desconocido en neonatos, niños y adultos.

Prof. Christian Trautwein, Hospital Universitario de Aachen, Alemania.

¡Especialmente si hay historia familiar de Déficit AAT!

PD Pavel Strnad, Hospital Universitario de Aachen, Alemania



## Complicaciones de la enfermedad hepática por Alfa-1 no controlado



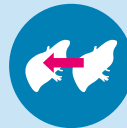
Complicaciones de enfermedades hepáticas



Absentismo escolar/laboral



Ingresos hospitalarios recurrentes



Necesidad de trasplante



Fallecimiento

## INTRODUCCIÓN

El **Déficit de Alfa-1 Antitripsina** (en adelante **Alfa-1**) es una condición **hereditaria** que **incrementa el riesgo de padecer enfermedades pulmonares y hepáticas, entre otras**. El Alfa-1 está presente en todo el mundo. La prevalencia de sus formas más graves varía en toda Europa, afectando a **1 de cada 1.500 a 3.500 individuos**,<sup>1</sup> mientras que las formas menos severas son bastante más comunes.<sup>2</sup>

La principal dificultad del manejo del *Alfa-1* es el **diagnóstico temprano**, que la mayor parte de los pacientes no obtienen hasta que ya presentan síntomas severos a pesar del bajo coste y efectividad de los medios de diagnóstico. En muchos casos, que los pacientes tengan síntomas de las **enfermedades pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y hepática** no implica su derivación a centros especializados en *Alfa-1*. Es un desafío que exige **consolidar acercamientos para la formación de profesionales sanitarios y pacientes**. Además, los pacientes necesitan políticas que faciliten el intercambio de conocimientos, el incremento de medidas preventivas como el cribado, y que garanticen un enfoque personalizado para poder evaluar el tratamiento del *Alfa-1*. Las políticas europeas también deben contar con que enfermedades como el *Alfa-1* se verían beneficiadas del **intercambio de información** en los ámbitos nacional y comunitario; y que, por consiguiente, el *Alfa-1* se debería considerar en las **políticas de diversas áreas** como la **ambiental, la económica y la educativa**.

El problema del *Alfa-1* no es tanto el número de pacientes afectados como la calidad de vida de cada individuo, que se puede ver **impactado de un modo significativo** por el **retraso en el diagnóstico** y las **limitaciones en el acceso al tratamiento**. Aún más, el *Alfa-1* es una **enfermedad que pone la vida en riesgo**, y que sin el tratamiento y cuidados adecuados **reduce la esperanza de vida**. No deberíamos olvidar el aspecto social de la enfermedad por *Alfa-1*: muchos pacientes deficitarios se enfrentan al estigma que identifica la enfermedad pulmonar como una **enfermedad de fumadores**, y a la hepática como una **enfermedad de alcohólicos**.

! En este documento se destaca cómo la Unión Europea puede mejorar la atención de los pacientes, y hace un llamamiento a todos los ciudadanos para que sean más conscientes de la necesidad de diagnosticar, tratar y atender a los pacientes con *Alfa-1*.

### Recomendaciones para las políticas sobre el Alfa-1

#### Cómo pueden utilizarlas los responsables políticos

Mejora de las políticas relativas a los pacientes y consecución de sistemas sanitarios sostenibles que tengan en cuenta a los pacientes deficitarios en los más amplios aspectos.

#### Cómo pueden utilizarlas los profesionales sanitarios

Incremento de la concienciación sobre cuándo realizar las pruebas del *Alfa-1*, cómo reconocerlo y cómo contactar con los centros de excelencia.

#### Cómo pueden utilizarlas individuos y cuidadores

Mejorar el conocimiento del *Alfa-1*, fomentar que a todos los pacientes con EPOC se les haga la prueba del Alfa-1, saber qué decir a los médicos y qué más puede Ud. hacer.

## RECOMENDACIONES GENERALES

En este documento se hace un llamamiento a **responsables políticos, profesionales sanitarios, individuos y cuidadores** para que luchen por estas recomendaciones



### Recomendaciones para los responsables políticos

- Todos los Estados miembros deberían elaborar un **plan para el diagnóstico del Alfa-1**, en el marco de sus **programas de enfermedades raras**. La Comisión Europea tendría que definir las credenciales mínimas exigibles a los **centros de excelencia en Alfa-1**.
- Las agencias nacionales deberían adoptar **decisiones sobre el reintegro** diferenciando a los pacientes según el ritmo de caída de su capacidad pulmonar.
- Los gobiernos nacionales deberían **asegurarse de que la legislación no disuada a las personas de hacerse pruebas genéticas para enfermedades raras**, cerciorándose de que a los pacientes sin síntomas no se les incrementen las primas de sus seguros de salud.



### Recomendaciones para los profesionales sanitarios (HCP, siglas en inglés)

- Los HCPs deberían **tener en cuenta el diagnóstico del Alfa-1 en los pacientes con EPOC, enfisema, asma bronquial, bronquiectasias, enfermedad hepática de origen desconocido, paniculitis y vasculitis repentina**, así como en los **pacientes con historial familiar de Alfa-1**.
- **Hacer las pruebas a dichos pacientes** mediante una simple **analítica de sangre**, y remitir todas los resultados positivos a los centros de excelencia (especificados en página 22).
- Los centros de excelencia deberían funcionar en **red**, como las **redes europeas de referencia (ERN)**, para **compartir información, ser referencia para los pacientes y formar a profesionales sanitarios en toda Europa**.



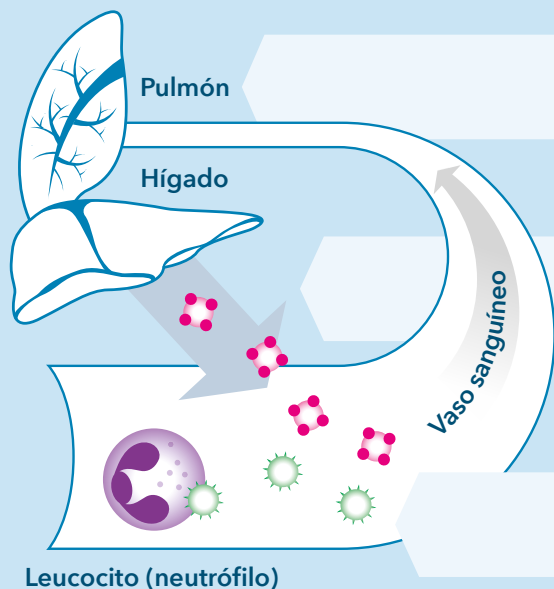
### Recomendaciones para individuos y cuidadores

- Si padece síntomas inexplicables de enfermedad pulmonar, hepática o de la piel, pida a su médico que le realice la prueba del **Alfa-1**.
- Los pacientes con **Alfa-1** deben **adaptar su estilo de vida** para reducir la posibilidad de desarrollar, o agravar, enfermedades del pulmón, hígado o piel.
- Los pacientes **Alfa-1** y sus cuidadores deberían **buscar apoyo en grupos de pacientes o de ayuda**.

## ¿QUÉ ES EL ALFA-1?

El **Alfa-1** es una **condición genética hereditaria** transmitida de padres a hijos mediante los genes. Ocurre cuando en la sangre **falta una proteína** denominada *Alfa-1 Antitripsina* o AAT. El AAT, la proteína Alfa-1, **se produce fundamentalmente en el hígado**. La principal función del AAT es **proteger los pulmones de la inflamación** causada por **infecciones y la inhalación de sustancias irritantes** como el humo del tabaco.

### Normal



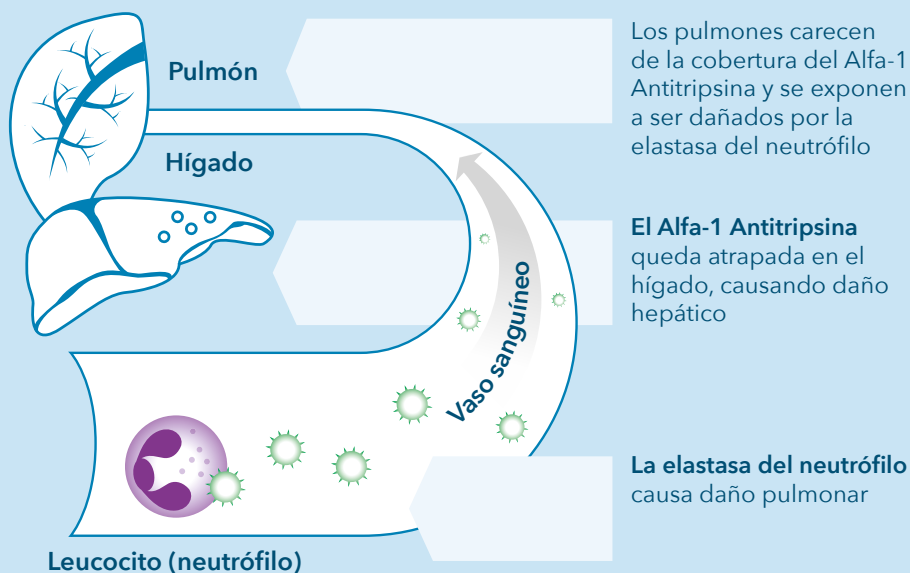
El Alfa-1 Antitripsina cubre los pulmones, protegiéndolos de la elastasa del neutrófilo

El Alfa-1 Antitripsina que se produce en el hígado protege los pulmones de la elastasa del neutrófilo

La **elastasa del neutrófilo** se produce en los leucocitos para luchar contra las bacterias dañinas. Potencialmente es dañina para los pulmones

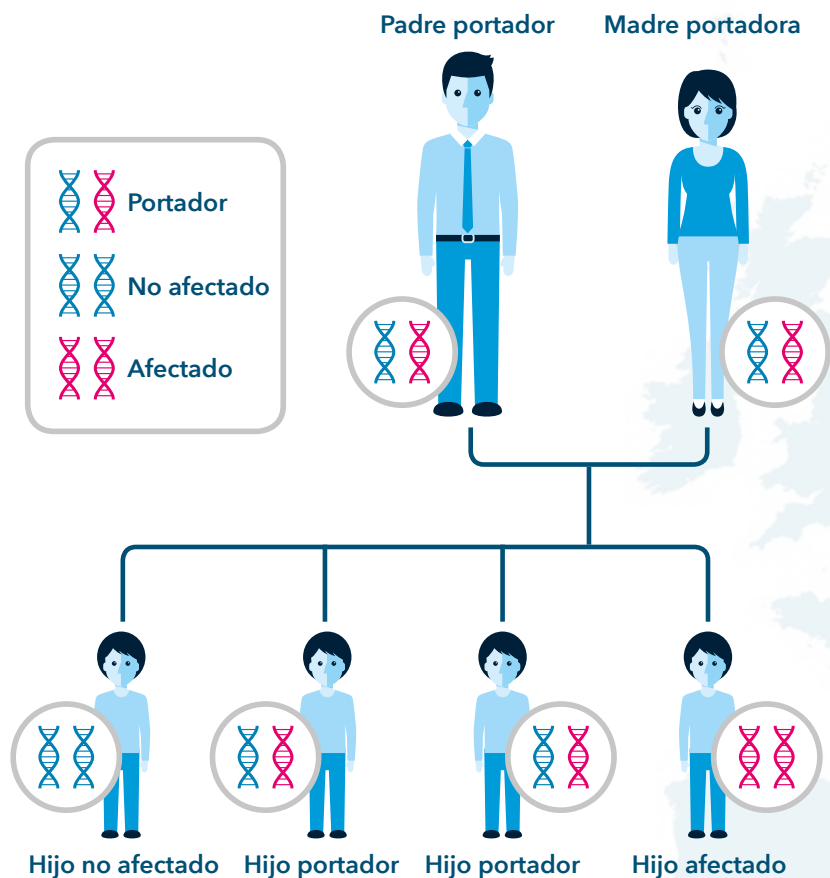
Los niveles bajos de AAT en sangre se deben a que el AAT es anormal y **no se libera del hígado en cantidades normales**. Esto produce la acumulación anormal de AAT en el hígado, que puede provocar **enfermedad hepática**. El **descenso del AAT** en sangre puede llevar a la **enfermedad pulmonar en adultos**.<sup>3</sup>

## Déficit de Alfa-1 Antitripsina



## ¿CÓMO SE HEREDA EL ALFA-1?

Como **trastorno genético**, para heredar el Déficit grave, el **gen** denominado **Z-AT** (u otra variante AT gravemente dañada) debe ser transmitido por ambos progenitores. Si un individuo es portador de dos genes Z-AT su nivel de AAT en sangre estará entre el 10 y el 20% de lo esperado. La proteína AAT afectada por el gen Z-AT se **acumula en el hígado**, lo que significa que el individuo no liberará suficiente AAT como para mantenerla bajo control en su cuerpo. La consecuencia principal de la producción defectuosa en el hígado de la proteína AAT es que se **compromete la protección pulmonar**.<sup>5</sup>





## GUÍA DE CUIDADOS PARA LOS PACIENTES DEFICITARIOS

Los síntomas pueden tratarse mediante las **medidas terapéuticas apropiadas**. Además de los tratamientos específicos para pulmón e hígado, todos los pacientes *Alfa-1* deberían adoptar **precauciones para evitar infecciones**, lo que incluye **vacunación, consumo controlado de alcohol** (que debe evitarse si existe enfermedad hepática) y mantenerse **alejado del tabaco**.<sup>6</sup>



Los pacientes deficitarios con **enfermedades pulmonares como asma, EPOC o bronquiectasias** pueden ser tratados con la **misma medicación que se utiliza en los pacientes no deficitarios** para las mismas enfermedades.



Existe un **tratamiento específico** para los pacientes *Alfa-1* con **enfermedad pulmonar** denominado **tratamiento de reposición**. Consiste en infusiones intravenosas, usualmente semanales, de la proteína AAT, que incrementan el nivel de la proteína en la sangre y los pulmones. Se ha demostrado que el tratamiento reduce el declive de la función pulmonar y mejora la supervivencia. El tratamiento de reposición no recupera la función pulmonar perdida, por lo que es crucial que los pacientes lo reciban tan pronto como sea posible si hay evidencia de deterioro de su función pulmonar.<sup>7</sup>



Para la **enfermedad hepática el trasplante** es el único **tratamiento existente en la actualidad**.<sup>8</sup> Otras opciones pueden ser el control de consumo de alcohol, vacunación contra hepatitis A y B y ajustes en la alimentación.<sup>9</sup>

## RECOMENDACIONES PARA LOS RESPONSABLES POLÍTICOS

### Actuar, coordinar y evaluar



#### Desafío 1: diagnóstico tardío o erróneo

Aunque el **Alfa-1 es uno de los desórdenes genéticos más comunes de Europa**, la falta de un diagnóstico correcto y a tiempo es uno de los mayores desafíos, por falta de concienciación sobre la enfermedad y por su exclusión de los programas de cribado. El **Alfa-1 se detecta por un medio sencillo y de bajo coste, un análisis de sangre**. El diagnóstico debe incluir el **estudio familiar**. Aunque el estudio genético es crucial para los pacientes con alta probabilidad de ser deficitarios, dichos pacientes podrían dudar a la hora de someterse al estudio por temor a que suponga un incremento de las primas de sus seguros de salud.

#### Llamamiento

- La Comisión Europea debería **actualizar su estudio CORDIS, de 2002**, para poner al día las pruebas genéticas para enfermedades raras, y realizar a los Estados las recomendaciones necesarias para promover un enfoque basado en el mantenimiento de un alto nivel de la salud de las personas y la no discriminación de los pacientes; y para que adopten medidas efectivas que eviten los costes humanos y de los propios sistemas de salud.
- Todos los Estados miembros deberían **desarrollar programas de detección del Alfa-1** como parte de sus planes sobre enfermedades raras, y asegurar que las guías de manejo de enfermedades como la EPOC y la cirrosis hepática incluyan la realización de las pruebas del *Alfa-1*.
- Se debería considerar el **cribado neonatal** para el *Alfa-1*, considerando la importancia de evitar los elevados costes de los trasplantes, así como el peligro y coste económico del avance incontrolado de las enfermedades vinculadas.



#### Desafío 2: el reintegro

Aunque actualmente el **Alfa-1 no tiene cura**, existen una serie de tratamientos desarrollados para un mejor manejo de la enfermedad. Uno de los tratamientos más desarrollados para las afecciones pulmonares y de piel por *Alfa-1* es el **tratamiento de reposición**, a menudo indicado a los pacientes deficitarios para reducir o prevenir el avance de la enfermedad pulmonar. A pesar de sus resultados y su eficiencia en cuanto a la relación coste-efecto,<sup>10</sup> solo algunos países reintegran su coste a los pacientes.

#### Llamamiento

- En la evaluación del coste-beneficio, los pagadores deberían considerar el número de pacientes que **pierden rápidamente**<sup>11</sup> función pulmonar y no la totalidad de los pacientes.
- Se debería considerar la evaluación mediante **tomografía axial computerizada (TAC)**.
- El tratamiento debería facilitársele a todos los pacientes que lo necesiten, al estar demostrada su rentabilidad<sup>12</sup>, ser el *Alfa-1* la única forma de EPOC con tratamiento específico, y contándose con un **elevadísimo número de datos que lo respaldan**.



### Desafío 3: coordinación

Los **centros de excelencia** son la piedra angular de las enfermedades raras en la UE. Dichos centros deberían contar con un **sistema de autorización más coordinado** en todos los países, de modo que los pacientes sepan dónde existen cuidados expertos y dónde pueden tener una referencia apropiada. Esto es crucial para el desarrollo de la red europea de referencia (ERN) para todas las enfermedades, y para que los pacientes *Alfa-1* puedan ser tratados correctamente. En 2017 se lanzaron dos ERNs que contemplan el *Alfa-1*: la Red Europea de Referencia para Enfermedades Respiratorias Raras (ERN LUNG) y la Red Europea de Referencia para Enfermedades Hepáticas Raras (ERN RARE-LIVER). Además, e incluidos en el portal web de Orphanet, hay 63 centros de excelencia designados por los servicios nacionales de salud, de los que 24 se localizan en un único país.<sup>13</sup>

#### Llamamiento

- **Implementar la Directiva de asistencia sanitaria transfronteriza** para apoyar el derecho de los pacientes a contar con la mejor atención posible, incluso en el extranjero si se considera necesario.
- En el marco del 3º Programa de Salud, la Comisión Europea debería incorporar un plan para crear la **acreditación de los centros de excelencia en Alfa-1**.
- Creación de un "sello UE", registrado en la base de **datos de Orphanet**, que identifique los centros de excelencia por áreas de enfermedad. Dicho sello se guiaría por idéntico proceso que las solicitudes de los ERN, y sería de aplicación para que los pacientes sepan dónde pueden recibir atención experta.



### Desafío 4: una política integral para el Alfa-1

El *Alfa-1* no solo requiere una **política sanitaria decidida** sino también que se aborde considerando qué aspectos ambientales tienen un **fuerte impacto en la salud humana**, como la **contaminación** (exterior y de interiores) o la **toxicidad de productos químicos en el entorno laboral**. En ambientes con aire contaminado, los órganos de los pacientes *Alfa-1* se degeneran de un modo notablemente más rápido que los de los restantes pacientes con EPOC.<sup>14</sup>

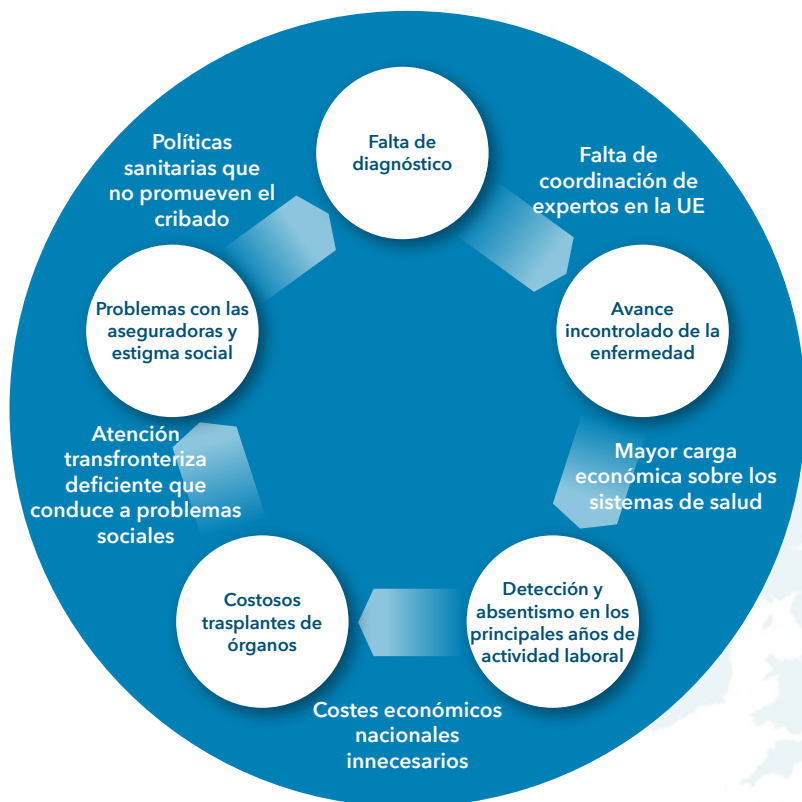
#### ¿Qué se puede hacer?

- Los Estados miembros deben mejorar la **calidad del aire** mediante la implementación efectiva de los **estándares de calidad** de la UE y la OMS.
- La UE debe **desarrollar una estrategia integral sobre la calidad del aire en espacios interiores**.



*La mala calidad del aire es un asesino silencioso que afecta actualmente al 90% de los residentes en las ciudades de la UE, en especial a los enfermos pulmonares. Una de las medidas que los responsables políticos pueden adoptar para mejorar la salud de los pacientes Alfa-1 es la de conseguir los más altos estándares de calidad del aire exterior y de interiores.*

## ¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE ACTUAR YA?



Enfermedades raras como el *Alfa-1* requieren la **coordinación de las políticas comunitarias**, para armonizar estándares y aprovechar el **conocimiento especializado**, con **planes nacionales firmes** que aseguren que se trata a los pacientes de un **modo integral, en un entorno de sistemas sanitarios limitados en recursos**. Implementar medidas efectivas para los *Alfa-1* no tendría que ser necesariamente complicado, aunque el desconocimiento de la enfermedad ha supuesto que las administraciones hayan omitido cuestiones que son clave para los pacientes. Se trata de un campo en el que los responsables políticos comunitarios y nacionales pueden lograr **rápidamente cambios en la vida de los pacientes**, que mejorarían no solo su **bienestar** sino también el funcionamiento **social y económico de las sociedades europeas**.

La falta de acción política genera un **círculo vicioso** por la acumulación de problemas sin abordar que, a su vez, suponen una **mayor carga tanto para los pacientes Alfa-1 como para los sistemas sanitarios**.

## Mensaje del Parlamento Europeo

Las enfermedades raras, incluido el *Alfa-1*, afectan únicamente a una **pequeña parte de la población**. Durante mucho tiempo se han desatendido las necesidades de los pacientes: la falta de conocimientos sobre enfermedades raras y el elevado coste de los servicios y tratamientos especializados, han tenido como consecuencia falta de interés y de inversiones en investigación o servicios en esta área.

Sin embargo, en la última década la **UE ha contribuido decididamente a un cambio de perspectiva en lo que respecta a las enfermedades raras**: el desarrollo legislativo comunitario ha generado planes nacionales y la puesta en marcha de centros de excelencia en la mayor parte de los Estados miembros. Además, se facilitan la investigación y los ensayos clínicos y se abre la posibilidad de que los pacientes puedan ser diagnosticados y reciban atención médica y tratamiento fuera de las propias fronteras. Existen ya muchas herramientas para las enfermedades raras, incluidas (aunque no limitadas) en las regulaciones comunitarias sobre medicamentos huérfanos, las normativas sobre los derechos transfronterizos de los pacientes, el programa de la UE sobre salud pública y la regulación sobre ensayos clínicos. De todos modos es primordial continuar evaluando y ampliando los instrumentos legislativos existentes, y desarrollar nuevas soluciones para mejorar el diagnóstico, los cuidados y la investigación.

En los próximos años **se debería prestar especial atención al desarrollo de programas de diagnóstico del Alfa-1** como parte de los planes de enfermedades raras de los Estados miembros. Se necesita mejorar el diagnóstico para poder hacer frente a la enfermedad y evitar mayores costes en el futuro. Para asegurar el acceso de todos los europeos a una atención de calidad, los Estados miembros deben aplicar los instrumentos que proporcionan por las regulaciones en materia de salud transfronteriza. Como representantes europeos electos, quisiéramos manifestar nuestro compromiso con la salud y el bienestar de los europeos, con especial énfasis en los pacientes con enfermedades raras.

*Seb Dance, miembro del Parlamento Europeo, S&D*

*UK Marlene Mizzi, miembro del Parlamento Europeo, S&D, Malta*

*Sirpa Pietikäinen, miembro del Parlamento Europeo, EPP, Finlandia*

## RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE LOS PACIENTES ALFA-1

### Principales recomendaciones para los profesionales sanitarios

- Los profesionales sanitarios deben estar en alerta para **detectar a los pacientes deficitarios**. Resultan clave para la identificación de la población *Alfa-1* no diagnosticada y para asegurar que reciben la atención correcta.
- Además de esforzarse por considerar el *Alfa-1* en más pacientes, los profesionales sanitarios deberían animarse a **asistir y participar en reuniones médicas respiratorias y de otras especialidades relacionadas con el Alfa-1**, para mejorar sus conocimientos y sus relaciones profesionales.
- En Europa existen muchos centros de excelencia con **expertos en el diagnóstico y cuidado de los pacientes Alfa-1**. Se debe intentar establecer lazos con dichos centros y contactar con ellos ante cualquier caso.
- Los centros de excelencia deberían trabajar en red, como sucede con las **redes europeas de referencia (ERN), para compartir conocimientos, derivar pacientes y formar a profesionales sanitarios** de toda Europa. Al final de este documento se puede consultar la relación completa de los centros nacionales de excelencia.

### Recomendaciones para la identificación de pacientes con *Alfa-1*

#### Condiciones que indican riesgo de *Alfa-1*

- Bronquiectasias
- Paniculitis
- Vasculitis (en particular ANCA)
- Carcinoma hepatocelular
- Enfermedad hepática de origen desconocido

#### Haga la prueba a todos los pacientes con:

- EPOC
- Asma
- Historia familiar de *Alfa-1*
- Enfermedad hepática crónica
- Pacientes con infecciones frecuentes
- Pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar y hepático

1. ¿Se han detectado niveles bajos del *Alfa-1*?



2. Derivación del paciente a un centro de excelencia (véase página 22)



3. Tratamiento y atención en el centro de excelencia

# RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE EL TRATAMIENTO Y ATENCIÓN DE LOS PACIENTES ALFA-1

## Primera(s) visita(s)



### Realizar una evaluación inicial tras obtener la historia clínica completa

- Examen físico completo
- TC de pulmón de alta resolución, o radiografías de tórax anteroposterior (AP) y lateral
- Pruebas de función pulmonar (espirometría, volumen pulmonar, capacidad de difusión, oximetría o gasometría arterial)
- Pruebas de función hepática (AST, ALT, bilirrubina total y directa, albúmina, INR, ecografía hepática o fibroscan, evaluación no invasiva de la fibrosis hepática).
- Otras pruebas indicadas para asociaciones específicas, incluido examen de vasculitis



### Analice la necesidad de evaluar el hígado derivando al paciente a un especialista hepático (pediátrico o de adultos)



### Analice la necesidad de evaluación pulmonar, o derive al paciente a un neumólogo



### Analice el uso de medicación para los problemas pulmonares

- Uso de broncodilatadores
- Uso de corticosteroides
- Detección temprana y tratamiento de las infecciones pulmonares



### Analice el manejo y tratamiento de los síntomas de complicación hepática



### Analice la necesidad de vacunación

- Gripe (anual)
- Vacuna neumocócica
- Hepatitis A
- Hepatitis B



### Evalúe el tabaquismo y ofrezca información inequívoca sobre los daños que provoca y las razones para dejar de fumar, así como consejos para abandonar el hábito si el paciente fuma cualquier forma de tabaco, sean puros, en pipa o cigarrillos



### Informe sobre los riesgos laborales o ambientales, incluyendo la exposición al humo del tabaco (fumador pasivo), al polvo o a productos químicos



### Hable sobre el consumo de bebidas alcohólicas



# RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO Y ATENCIÓN DE LOS PACIENTES ALFA-1

- ... Infórmeles sobre el desarrollo de un programa de ejercicio físico, si es pertinente
- ... Infórmeles sobre el desarrollo de un plan nutricional, si es pertinente
- ... Hábleles sobre medidas de reducción del estrés, si es pertinente
- ... Valore remitir al paciente a un psicólogo (si es necesario)
- ... Proporcione a los pacientes los recursos generales que figuran al final de estas recomendaciones, tras comentar las razones con ellos
- ... Proponga al paciente un tratamiento multidisciplinar, si es pertinente, y proporciónese información

## Visita(s) posteriore(s)

- ... Comente los resultados y las implicaciones de la revisión inicial de referencia
- ... Hábleles sobre la necesidad y frecuencia de las revisiones de seguimiento
- ... Infórmeles del pronóstico y las opciones de tratamiento
- ... Informe a los pacientes sobre los potenciales beneficios del tratamiento de reposición
- ... Infórmeles sobre el uso y beneficios del oxígeno suplementario (si es necesario)
- ... Infórmeles sobre el beneficio de las opciones quirúrgicas (si es apropiado)
- ... Valore remitir al paciente a un psicólogo (si es necesario)
- ... Valore remitir al paciente a un asesor en genética (si es necesario)





## RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Los profesionales sanitarios son clave para la mejora de la atención de los pacientes con Alfa-1, aunque la falta de formación adecuada para identificar la enfermedad y de concienciación sobre cómo reaccionar ante los síntomas dificulta dicha atención. En esta sección pretendemos proporcionarles las herramientas clave para que puedan identificar y tratar correctamente a los pacientes con Alfa-1.

### Pasos clave



#### **IDENTIFICAR - ¡Es más habitual de lo que Ud. cree!<sup>15</sup>**

**¿A quién hacer la prueba?** La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) recomiendan hacérsela a todos los pacientes con EPOC y enfisema; a los diagnosticados de asma de adultos, especialmente aquellos con reversibilidad incompleta de la obstrucción del flujo de aire; a las personas con enfermedad hepática de origen incierto; y a los adultos con paniculitis necrotizante o vasculitis multisistémica.<sup>16</sup>

En general también debe realizarse a todos los pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar o hepático; y tener en cuenta que bronquiectasias, paniculitis, vasculitis, carcinoma hepatocelular y enfermedades hepáticas de origen desconocido, son potenciales indicadores del Alfa-1.



#### **REACCIONAR - Hacer la prueba es barato y puede salvar vidas**

**¿Qué hacer?** Todos los pacientes incluidos en los grupos anteriores deberían someterse a las pruebas del Alfa-1. La prueba puede llevarse a cabo mediante una única muestra de sangre (por extracción o pinchazo en el dedo).<sup>17</sup>

Una vez realizada es posible que sea necesario continuar con otras pruebas y análisis más específicos (por favor, consulte la página correspondiente).



#### **DERIVAR - Existen centros de excelencia en toda Europa.**

Todas las pruebas de Alfa-1 de los grupos señalados con anterioridad deberían ser inmediatamente remitidas a un centro de excelencia en su país, para un análisis completo, diagnóstico e informe experto. La relación de los centros de excelencia puede consultarla al final del presente documento.

*La gran baza que tenemos para mejorar el cuidado de los pacientes Alfa-1 es que los profesionales sanitarios identifiquen mejor la enfermedad, para que los pacientes puedan ser remitidos a especialistas integrados en equipos multidisciplinares. Los médicos son un puente esencial entre la enorme cantidad de pacientes sin diagnosticar y los centros de excelencia.*

*Prof. Robert Stockley, Hospital Universitario de Birmingham, Reino Unido*



## RECOMENDACIONES PARA PACIENTES Y CUIDADORES

### ¿Tengo Alfa-1?

El Alfa-1 puede confundirse con otras enfermedades pulmonares y hepáticas. Si tiene cualquiera de los síntomas que se describen más abajo, pida a su doctor que le realice algunas pruebas, en especial si tiene menos de 40 años.<sup>18</sup>

Pulmones <sup>19</sup>	Hígado <sup>20</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones frecuentes</li> <li>• Tos frecuente. Producción de flemas</li> <li>• Falta de aire</li> <li>• Sibilancias</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzimas hepáticas elevadas</li> <li>• Malestar en la zona abdominal superior derecha</li> <li>• Facilidad de hematomas</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Piel y ojos amarillentos</li> <li>• Orina oscura</li> <li>• Picazón muy molesta</li> <li>• Cambios de peso</li> <li>• Hinchazón abdominal (ascitis)</li> <li>• Vómitos o heces con sangre</li> </ul> 

### ¿Cuándo debería realizarme las pruebas?

Se recomienda realizarlas si tiene **historia familiar de Alfa-1**, si tiene los **síntomas indicados con anterioridad**, o también si padece las **enfermedades que se indican a continuación**:

Pulmones <sup>21</sup>	Hígado <sup>22</sup>	Piel <sup>23</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPOC</li> <li>• Enfisema</li> <li>• Bronquitis crónica</li> <li>• Broquiectasias crónicas</li> <li>• Sospecha de alergias y/o asma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad hepática crónica</li> <li>• Cirrosis</li> <li>• Enfermedad hepática de origen desconocido</li> <li>• Enfermedad hepática pediátrica de origen desconocido</li> <li>• Carcinoma hepatocelular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paniculitis</li> <li>• Vasculitis de origen desconocido</li> </ul>

Según los síntomas, debería someterse a una revisión pulmonar con independencia de su edad.

Hay personas con síntomas de Alfa-1 que dudan sobre si conseguir un diagnóstico, optando por "no saber" sobre su posible enfermedad. Sin embargo, es **altamente recomendable someterse a la prueba** ya que un diagnóstico correcto y a tiempo **mejorará considerablemente su calidad de vida y puede frenar el avance de la enfermedad**.

## CUESTIONES PARA PLANTEAR A SU MÉDICO

- 1. ¿Cuál es mi **diagnóstico**? ¿Qué es el **Alfa-1**?
- 2. ¿Necesito **hacerme pruebas**? ¿Para qué son?  
¿Qué me van a indicar los **resultados**?
- 3. ¿Tendrían que hacerse las **pruebas del Alfa-1** mis familiares?
- 4. ¿Cuáles son las opciones de **tratamiento**?  
¿Qué **beneficios tiene cada uno**? ¿Tienen **efectos secundarios**?
- 5. ¿Qué efecto tiene la **medicación** que me receta? ¿**Cómo debo tomarla**? ¿Tiene algún **efecto secundario**? ¿Puede **interactuar** de modo adverso **con otras medicaciones** que se me receten?



- 6. ¿Por qué debo **operarme**?  
¿Hay **otros tratamientos**?  
¿**Cuántas veces ha hecho Ud. esta operación**?
- 7. ¿Voy a tener que modificar mis **hábitos**?  
¿Qué puedo hacer para mejorar mi salud?
- 8. Si mis **síntomas empeoran**, ¿qué **puedo hacer**?  
¿**Cuándo debería contactar con Ud.**?





## ¿Cómo se diagnostica?

El *Alfa-1* se diagnostica mediante un **simple análisis de sangre**. Se mide el nivel de Alfa-1 en su sangre. Si el **nivel del AAT** es más bajo de lo normal, puede que su médico solicite un **estudio para conocer el genotipo o el fenotipo**. En la prueba genética se analizan los cambios en el código genético, e indica si la persona es portadora del *Alfa-1*. Para comprender mejor cómo se realizan los análisis genéticos, y qué resultados se pueden obtener, busque asesoramiento genético.

## ¿Existe tratamiento?

El *Alfa-1* no tiene cura de momento, aunque sí **hay tratamiento para los síntomas**. La medicación que se utiliza en pacientes no deficitarios para enfermedades pulmonares como EPOC, asma o bronquiectasias, también ayudan a los pacientes *Alfa-1* con dolencias pulmonares. Además, en algunos países europeos los pacientes *Alfa-1* con afectación pulmonar pueden recibir infusiones de AAT, lo que se conoce como **tratamiento de reposición**. Este tratamiento es **preventivo**, ya que puede proteger contra el avance del daño pulmonar pero no curar los daños ya existentes. El tratamiento de reposición también se está proponiendo para la **paniculitis**.<sup>24</sup> En caso de presencia de una o varias enfermedades vinculadas al *Alfa-1* (comorbilidad), pida consejo a su doctor sobre el tratamiento.

No existe tratamiento específico para la enfermedad hepática por *Alfa-1*. Los únicos tratamientos disponibles cuando se trata de enfermedad muy severa es la **cirugía** o el **trasplante de hígado**. El tratamiento de reposición no se utiliza en pacientes con enfermedad hepática.

## ¿Dónde puedo encontrar apoyo?

Localice a los grupos de apoyo o **asociaciones de pacientes** en su área de residencia. Únase a ellos para encontrar el respaldo y la información que pueda necesitar. Los grupos de pacientes son esenciales para proporcionar información a los pacientes y para actuar en su nombre en los ámbitos político y médico. Además, también ponen en contacto a los pacientes *Alfa-1* entre sí, para que puedan trabajar juntos y apoyarse mutuamente. Animamos a todos los pacientes a que localicen su grupo *Alfa-1* de apoyo. Consulte la página 22 para saber si existe alguno cerca. Si no, por favor contacte con *Alpha-1* Global para más información.

*El diagnóstico del Alfa-1 es una de las experiencias más estresantes que puede vivir una persona. Las organizaciones de pacientes son el lugar ideal para compartir experiencias y aprender de otros que están en una situación similar. Puede localizar la asociación en su país visitando el enlace <http://www.alpha-1global.org/es>*

Dr. Frank Willersinn. Alpha-1 Global (Bélgica)



## ENLACES ÚTILES / CÓDIGOS QR

### Red Europea de Referencia Enfermedades Raras Respiratorias (ERN LUNG)

<http://ern-lung.org/>



### Relación de Centros de Excelencia

Visite **Orphanet** (portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos) para localizar los centros de excelencia en *Alfa-1* en su país:  
[www.orpha.net](http://www.orpha.net)



### Relación de asociaciones de pacientes

#### Alpha-1 Austria

[www.alpha1-oesterreich.at](http://www.alpha1-oesterreich.at)



#### Alpha-1-France

[www.alpha1-france.org](http://www.alpha1-france.org)



#### Alpha-1 Plus Belgium

[www.alpha1plus.be](http://www.alpha1plus.be)



#### Alpha-1 Germany

[www.alpha1-deutschland.org](http://www.alpha1-deutschland.org)



#### Alpha-1 Denmark

[www.alfa-1.dk](http://www.alfa-1.dk)



#### Alpha-1 Ireland

[www.alpha1.ie](http://www.alpha1.ie)



**Alpha-1 Italy**

[www.alfa1at.it](http://www.alfa1at.it)



**Alpha-1 Norway**

[www.alfa1foreningen.wordpress.com](http://www.alfa1foreningen.wordpress.com)



**Alpha-1 Netherlands**

[www.alpha-1nederland.nl](http://www.alpha-1nederland.nl)



**Alpha-1 Poland**

[www.a1at.wordpress.com](http://www.a1at.wordpress.com)



**Alpha-1 Portugal**

[www.aa1p.pt](http://www.aa1p.pt)



**Alpha-1 Switzerland**

[www.alpha-1.ch](http://www.alpha-1.ch)



**Alpha-1 Romania**

[www.alfa1.ro](http://www.alfa1.ro)



**Alpha-1 UK Support Group**

[www.alpha1.org.uk](http://www.alpha1.org.uk)



**Alpha-1 España**

[www.alfa1.org.es](http://www.alfa1.org.es)



**Alpha-1 Awareness UK**

[www.alpha1awareness.org.uk](http://www.alpha1awareness.org.uk)



**Alpha-1 Sweden**

[www.alfa-1.se](http://www.alfa-1.se)



**Alpha-1 Global**

[www.alpha-1global.org](http://www.alpha-1global.org)



## RELACIÓN DE LOGROS

Esta tabla recoge una visión general de los **logros conseguidos con respecto a las Recomendaciones** realizadas en 2011 y de lo que aún queda por conseguir.

### Recomendaciones de 2011

**Reconocimiento del Alfa-1 como una condición rara**

**Incremento de la concienciación sobre el Alfa-1**

**Reducción de las desigualdades sanitarias que afectan a los Alfa-1 y a otros pacientes con enfermedades raras**

**Respeto por la definición de Enfermedades Raras de la UE por parte de todos los Estados miembros**

**Desarrollo de políticas comunitarias y nacionales que den relevancia a las enfermedades raras**

**Incremento del acceso al tratamiento a través de la implementación de la Directiva de Asistencia Sanitaria Transfronteriza**

### Grado de consecución en 2017

**Cumplido parcialmente**

**Cumplido parcialmente**

Mediante la creación de organizaciones de pacientes, campañas de concienciación, reuniones con miembros del Parlamento Europeo y distribución de las anteriores Recomendaciones de los expertos

**Cumplido parcialmente**

Mediante la Directiva de Asistencia Sanitaria Transfronteriza, que sienta las bases para asegurar un mejor acceso a la asistencia transfronteriza, aunque la reducción real de las desigualdades aún requiere medidas positivas por parte de los Estados miembros sobre el reintegro del tratamiento de reposición

**Cumplido parcialmente**

Los planes o estrategias sobre enfermedades raras vigentes en los Estados miembros coinciden con la definición de la UE. Los países que no cuentan actualmente con dichos planes no tienen definición oficial para las enfermedades raras<sup>2</sup>

**Cumplido**

- Las políticas europeas en el campo de las enfermedades raras han mejorado la cooperación a nivel comunitario
- Las políticas europeas han fomentado la adopción de medidas nacionales en este campo
- Se han puesto en marcha 22 planes sobre enfermedades raras (desde 2016)
- Las políticas nacionales se guían por las recomendaciones establecidas a nivel europeo
- Como resultado de los incentivos de Europa, se han autorizado 80 medicamentos huérfanos (desde 2016)

**Cumplido parcialmente**

Aunque se han incrementado las posibilidades de tratamiento transfronterizo son aún pocos los pacientes que lo utilizan. El coste de una buena atención sanitaria fuera de las propias fronteras sigue siendo prohibitivo



## Recomendaciones 2011

**Mayor normalización de los tratamientos y de los dispositivos de soporte respiratorio**

**Estrategia europea de información a los pacientes**

**Reducción de los trasplantes pulmonares gracias a un mejor tratamiento del Alfa-1**

**Posibilidad de que los pacientes tengan capacidad de decidir sobre el trasplante de órganos y cuándo se lleva a cabo**

**Apoyo económico del Grupo de Expertos en Alfa-1 por parte de la UE y de los Estados miembros, incluidos tanto los especialistas como los pacientes.**

**Creación de registros de pacientes Alfa-1**

## Grado de consecución en 2017

### Cumplido parcialmente

En 2019 entrará en vigor una revisión de la Resolución sobre Dispositivos Médicos, que tendrá como consecuencia la mejora de la seguridad de los dispositivos de soporte respiratorio

### No cumplido

### Cumplido parcialmente

No hay datos disponibles. En algunos países europeos (por ejemplo en Bélgica) se está reduciendo el número de pacientes en espera de trasplante pulmonar, aunque no existen datos sobre las enfermedades concretas que originan los trasplantes. Por otra parte, los países comunitarios están incrementando el número de trasplantes que realizan, un dato que se vincula más a la disponibilidad de órganos que a un mejor tratamiento

### Cumplido parcialmente

El empoderamiento de los pacientes adquiere cada vez mayor importancia en el entorno sanitario. Reflejo de un cambio creciente hacia el individualismo en Occidente, la tendencia de las instituciones sanitarias se orienta lentamente hacia una ética de empoderamiento de los pacientes que facilita la toma informada de decisiones. En las relaciones sobre la salud, esta tendencia se demuestra por el interés por desarrollar e implementar un enfoque más equitativo y colaborativo, incluyendo la toma compartida de las decisiones

### Cumplido parcialmente

La UE ha asignado 449,4 millones de euros (2014-2020), dentro del 3<sup>er</sup> Programa de Salud, al apoyo de programas comunitarios de cooperación, para acciones desarrolladas por las autoridades sanitarias de los Estados miembros, el funcionamiento de entidades no gubernamentales y la cooperación con organizaciones internacionales, con especial atención a las enfermedades raras

### Cumplido parcialmente

Desde 2017 existen 63 centros de excelencia en Alfa-1 en Irlanda, Italia, Países Bajos, Francia, Reino Unido, Dinamarca, Francia, España e Italia. 24 de los 63 centros de referencia están en Italia.

## GRUPO DE EXPERTOS



**Prof.ª Joanna Chorostowska-Wynimko**

Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (NITLD), Varsovia, Polonia



**Dra. Ilaria Ferrarotti**

University of Pavia, Italia



**Karen O'Hara**

Grupo de Apoyo Alfa-1 del Reino Unido



**Dr. Jacques Hutsebaut**

Hospital Iris Sud, Hospitales IRIS (HIS-IZZ), Bruselas



**Gunhil Nørhave**

Alpha-1 Dinamarca



**Prof. Robert Stockley**

Hospital Universitario de Birmingham, Reino Unido



**PD Pavel Strnad**

Hospital Universitario de Aquisgrán, Alemania



**Prof. Christian Trautwein**

Hospital Universitario de Aquisgrán, Alemania



**Prof. Rainer Wiewrodt**

Hospital Universitario de Münster, Alemania



**Dr. Frank Willersinn**

Alpha-1 Plus, Bélgica

**Estas Recomendaciones han sido elaboradas con el apoyo de Alpha-1 Global.** Tiene como objetivo desarrollar una red global de colaboración entre los responsables de las asociaciones de pacientes *Alfa-1*, médicos e investigadores, para incrementar la concienciación, la detección y el acceso a atención médica de los pacientes alfa de todo el mundo.

**Editado por:**

**Kit Greenop, Jelena Malinina y Yordan Aleksandrov - RPP Healthcare**

Nota: estas Recomendaciones han sido editadas por RPP Healthcare con el apoyo económico de Alpha-1 Global para los gastos en reuniones, diseño gráfico e impresión de este documento. Los contenidos de las Recomendaciones se basan en investigaciones documentales y entrevistas con las partes interesadas. Agradecemos a los expertos anteriormente mencionados su revisión y orientaciones para la redacción del documento. Este documento está destinado a orientar a los responsables políticos, profesionales sanitarios y pacientes, en el fortalecimiento de sus esfuerzos para mejorar la atención de los pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina.



## REFERENCIAS

1. Campbell, Edward J. "Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review for Physicians", <https://www.alpha1center.com/about-alpha-1/review-for-physicians.asp>, 2014, [acceso el 17 de enero de 2017]
2. Ibid
3. McElvaney et al, "The prevalence of liver abnormalities in individuals with ZZ Alpha-1 Antitrypsin deficiency", licencia de BioMed Central Ltd, 2015.
4. Boston University School of Medicines "Alpha-1", <https://www.bumc.bu.edu/busm/giving/explore-our-research/alpha-1/> [acceso el 17 de enero de 2017]
5. Alpha-1 Foundation "What is Alpha-1?", <https://www.alpha1.org/what-is-alpha1>, [acceso el 17 de enero de 2017]
6. Esquinas, Cristina et al. "Practice and Knowledge about Diagnosis and Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Spain and Portugal", BMC Pulmonary Medicine 16, 2016
7. Perlmutter, David H. "Current and Emerging Treatments for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency" Gastroenterology & Hepatology 12.7, 2016
8. Häggblom, Jan et al. "Prevalence of Pi\*Z and Pi\*S Alleles of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Finland." European Clinical Respiratory Journal 2, 2015
9. Ibid
10. Teschler, Helmut "Long-term experience in the treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy", European Respiratory Review 24 (135), 2015  
 Gildea, Thomas R. et al "Cost-Effectiveness Analysis of Augmentation Therapy for Severe  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency", ATS Journal , Vol. 167, No. 10, 2003
11. Es importante resaltar que en algunos pacientes el Alfa-1 se asocia a un declive más rápido de la función pulmonar en comparación a pacientes no deficitarios con EPOC. La función pulmonar reducida supone mayor probabilidad de muerte y de necesidad de trasplante.
12. Teschler, Helmut "Long-term experience in the treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency" (véase nota 10)
13. Orphanet, <http://www.orpha.net/>, [acceso el 17 de enero de 2017]
14. Wood, Alice M. et al. "Outdoor air pollution is associated with rapid decline of lung function in  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency", Occup Environ Med, 2009
15. Es importante saber que la prevalencia del *Alfa-1* varía según las poblaciones. El desorden afecta a 1 de cada 1.500 a 3.500 personas de ascendencia europea. No es común en las personas con ascendencia asiática. Probablemente existan muchos deficitarios sin diagnosticar, en especial personas con EPOC. A pesar de que el *Alfa-1* puede causar EPOC, a los pacientes se les suele diagnosticar erróneamente de asma.
16. Barrecheguren, Miriam et al. "Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Population-Based Study", International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 11, 2016
17. Alpha-1 Foundation "What is Alpha-1?", <https://www.alpha1.org/Newly-Diagnosed/Learning-about-Alpha-1/Testing-for-Alpha-1>, [acceso el 17 de enero de 2017]
18. Alpha-1 Awareness UK "Alpha-1 Diagnosis and Treatment", <http://www.alpha1awareness.org.uk/links/publications/diagnosis-treatment/#>, [acceso el 17 de enero de 2017]
19. British Lung Foundation, "Alpha-1-antitrypsin deficiency", <https://www.blf.org.uk/support-for-you/alpha-1-antitrypsin-deficiency>, [acceso el 17 de enero de 2017]
20. Alpha-1 Foundation "What is Alpha-1?", (véase nota 17)
21. British Lung Foundation, "Alpha-1-antitrypsin deficiency", (véase nota 19)
22. Véanse notas 17, 19
23. Ibid
24. Alpha-1 Awareness UK "Alpha-1 Diagnosis and Treatment"(véase nota 18)

# Es hora de dejar de leer y actuar!



2017

*Contacto para dudas, comentarios y sugerencias:*

*Asociación Alfa 1 de España*

*[www.alfa1.org.es](http://www.alfa1.org.es)*

*[info@alfa1.org.es](mailto:info@alfa1.org.es)*

