



## **EDITORIAL**

Organizado por las Asociaciones de pacientes Alfa-1 de España y Portugal, durante los días 17 y 18 de octubre se celebró en Madrid el 1<sup>er</sup> Congreso Ibérico Alfa-1. En el mismo estuvieron presentes pacientes y familiares, asistentes sociales, psicólogos, enfermeras, médicos de atención primaria, neumólogos, pediatras, representantes de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Sra. Rosa Ramírez en representación del Ministerio de Sanidad y Política Social.

El objetivo del evento era intercambiar información y estrechar relaciones entre la comunidad de personas afectadas por el déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) y los profesionales de salud. Durante día y medio, se desarrolló un amplio y denso programa, en sesiones de mañana y tarde, en el que se abordaron aspectos médicos del DAAT en niños (especialmente, hepatopatías y trasplante hepático) y en adultos (casi exclusivamente, EPOC y tratamiento sustitutivo). También hubo una presentación de la Dra. Gema R Trigo (H. Clin San Carlos, Madrid) sobre rehabilitación respiratoria, otra sobre el IDDEA en atención primaria, y otras dos sobre el DAAT en Portugal. Hubo también varias mesas redondas, en las que participaron representantes de los profesionales y de las asociaciones de pacientes, sobre temas organizativos para el desarrollo de líneas de mejora de gestión y coordinación, que finalmente redunden en la mejor atención posible de los "Alfa".

Los coordinadores del REDAAT asistimos, como invitados, a una reunión con la Sra. Shane Ficht, presidenta de la Asociación Alfa-1 de España, y los pediatras Carmen Camarena (HU La Paz, Madrid) y Enrique Villalobos Pintos (HU Niño Jesús, Madrid), en la que se nos comunicó su interés en desarrollar un Registro Infantil Español de DAAT, que se integraría en el AIR-Kids. Asimismo, Shane nos informó sobre el Proyecto Aire: realizar un documental sobre EPOC y DAAT dentro del proyecto Lovexair.

Finalmente, tuvimos la oportunidad de reunirnos con el Dr. Jorge Roldao Vieira, Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Orta-Almada de Lisboa, que nos hizo saber su interés por retomar el tema del desarrollo de un Registro Portugués de DAAT. Los coordinadores



actuales, al igual que otros anteriores lo hicieron a su debido tiempo, le ofrecimos el apoyo y experiencia de nuestro Registro para facilitar su tarea.

*Francisco Casas e Ignacio Blanco*  
*Coordinadores del REDAAT*

## **AGENDA**

- A. VII Reunión conjunta de Áreas SEPAR. Palma de Mallorca, 27-28 noviembre
- B. II Jornada Internacional sobre EPOC .Zaragoza, 12 de diciembre.

## **NOVEDADES**

Durante el mes de octubre tuvieron lugar dos importantes presentaciones en el Ministerio de Sanidad, por un lado la Estrategia en Enfermedades raras y en segundo lugar, la Estrategia sobre Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Dada la relación estrecha del déficit de AAT en ambos procesos a continuación se resumen los aspectos fundamentales de ambos planes.

### **ESTRATEGIA EN ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

La Estrategia en Enfermedades Raras fue aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) el 3 de junio de 2009 y presentada el 20 de octubre en el Ministerio de Sanidad. Con ella, España pasa a ser uno de los Estados Miembros de la Unión Europea pionero en disponer de una Estrategia Nacional.

Se enmarca dentro del Plan de Calidad del SNS, entre cuyos objetivos se incluye mejorar la atención de las personas con enfermedades raras (ER) y sus familias y representa el consenso entre el Ministerio de Sanidad y Política Social, Ministerio de Ciencias e



Innovación, Comunidades Autónomas, asociaciones de pacientes, sociedades científicas y personas expertas.

En este documento se desarrollan siete líneas de actuación, tales como, la prevención y detección precoz de las enfermedades raras, la atención sanitaria y sociosanitaria, el impulso a la investigación, formación e información a profesionales y personas afectadas y sus familias.

Para garantizar y promover la atención, prevención e investigación el Gobierno cuenta además con el Real Decreto de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR), entre cuyas prioridades está la definición de criterios, acreditación y designación de CSUR en el campo de las ER. En el ámbito de la investigación destaca la actividad del Centro de Investigación Biomédica en Red de las Enfermedades Raras (CIBERER), que integra proyectos de investigación colaborativos en red a nivel nacional.

El documento se estructura en 3 partes.

1.- Aspectos generales, que constituye la justificación, los fines de la Estrategia (misión, principios y valores que la inspiran), la definición de las ER y la situación de las mismas en España, abordando su desarrollo histórico y situación epidemiológica, y por último la metodología de elaboración.

2.- Desarrollo de las líneas estratégicas, donde se detallan los objetivos y las recomendaciones:

- Línea estratégica 1: Información sobre ER y recursos disponibles.
- Línea estratégica 2: Prevención y detección precoz.
- Línea estratégica 3: Atención sanitaria.
- Línea estratégica 4: Terapias.
- Línea estratégica 5 : Atención sociosanitaria.
- Línea estratégica 6: Investigación.
- Línea estratégica 7: Formación.



3.- Seguimiento y evaluación de la Estrategia en el tiempo, que recoge el proceso para permitir la monitorización de las acciones que se proponen.

Las siete líneas de trabajo se han abordado a través de diversos grupos de trabajos con un coordinador para cada uno de ellos, teniendo el apoyo de una Oficina Técnica ubicada en el CIBERER.

En esta línea de trabajo, es interesante destacar algunas iniciativas llevadas a cabo a nivel nacional e internacional:

- Está en proyecto la creación de un Comité Europeo de ER con 55 miembros en el que habrá un representante español, este proyecto europeo (EUROPLAN) tendrá soporte económico en cada país.
- Actualmente hay funcionando 10 redes europeas sobre ER entre las que están Fibrosis quística y déficit de alfa-1-antitripsina.
- También es destacable la existencia de la base de datos **Orphanet** que recoge datos de información de ER y de medicamentos huérfanos que ofrece servicios para todas las personas interesadas: pacientes y familiares, profesionales de la salud, investigadores, industria y agentes reguladores.
- A nivel nacional, el **Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras y sus familias (CRE)**, recientemente inaugurado en Burgos, cuya función es la de informar y apoyar sobre las ER a pacientes y sus familiares, instituciones y profesionales así como orientar sobre los recursos sociosanitarios disponibles para este tipo de patologías.

Se abordó la relevancia dada a los **Registros sanitarios** como herramienta de incalculable valor en el caso de enfermedades de baja frecuencia, dada la dispersión de la información y el grado de desconocimiento de las mismas. Su abordaje supone conseguir datos relevantes y fiables que permitan hacer inferencias específicas sobre la población diana para plantear acciones de prevención, control o investigación en el ámbito de dichas enfermedades.



Dentro de la prevención y detección precoz de las ER se consideran a los programas de cribado neonatal , diagnóstico y consejo genético como una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública para llevar a cabo acciones de prevención primaria en aquellas ER que por su etiología se puedan beneficiar de las mismas.

Con respecto a la atención sanitaria el objetivo se centra en los profesionales (Atención Primaria- Especializada) y **Centros, Servicios y Unidades de referencia (CSUR)** para la atención de las ER. La propuesta de modelo de CSUR debe basarse en las directrices recogidas en el real Decreto 1302/2006 y podría valorarse el agrupar las enfermedades por tipos o grupos de patologías tomando como referencia el modelo francés de clasificación.

En cuanto a la investigación el CIBERER es el centro de coordinador e impulsor de la investigación sobre ER en España siendo una de las áreas en promoción, especialmente los temas prioritarios para el séptimo Programa Marco de la UE. A pesar de los recortes presupuestarios acordados para el ISCIII existen recursos para mantener estos objetivos y a corto plazo se establecerán nuevos instrumentos de evaluación económica.

La formación de los profesionales, tanto en Atención Primaria como Especializada también es uno de los objetivos de esta estrategia que pretende impulsar la formación de pregrado, postgrado y continuada con contenidos específicos de ER.

En el apartado de Terapias los medicamentos huérfanos, coadyuvantes y productos sanitarios también son abordados. Por una parte impulsando la investigación y desarrollo de los medicamentos huérfanos para el tratamiento de las personas afectadas por ER y por otra el nuevo enfoque legislativo dado a estos medicamentos gracias a lo cual son cada vez más accesibles.

Dra. M. T. Martínez



## ESTRATEGIA EN ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Desde 2005 el Ministerio de Sanidad y Consumo inició la puesta en marcha de un conjunto de medidas para mejorar la eficacia y calidad de las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, que se concretó en un Plan de Calidad entre cuyas líneas de acción se encuentra la de acometer una revisión de los procesos asistenciales que se presta a los pacientes que padecen enfermedades de alta prevalencia, entre las que se encuentra la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Un abordaje riguroso de cualquier patología compleja necesita un plan integral de actuaciones que establezca las pautas a seguir, ya que está comprobado que una planificación integral y sistemática son necesarias para minimizar las consecuencias de esta enfermedad. La Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud (SNS) aborda estos y otros temas, proponiendo una serie de objetivos y recomendaciones.

En la Estrategia han participado sociedades científicas, asociaciones de pacientes, representantes de las Consejerías de Salud y expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Para su elaboración se han tenido en cuenta las evidencias científicas más recientes.

El documento consta de cinco partes:

1. Aspectos generales, que contiene la justificación de la Estrategia, la definición de la EPOC, los factores de riesgo, la situación y la atención de la enfermedad, el marco normativo de la Estrategia y la metodología empleada.
2. Desarrollo de las líneas estratégicas y objetivos y recomendaciones de actuación que se proponen para cada una de ellas.
3. Evaluación y sistema de información de la Estrategia que deben permitir el seguimiento de las acciones que se proponen.
4. Ejemplos de buenas prácticas desarrolladas en España que han demostrado su eficacia y efectividad.



5. Anexos en los que se profundiza en aspectos concretos de la Estrategia.

En este sentido, algunas de las siguientes actuaciones se consideran prioritarias en la presente Estrategia:

1. **Prevención primaria de la enfermedad.** La principal causa de la enfermedad es el consumo de tabaco. Consecuentemente la lucha antitabáquica en todos los ámbitos es uno de los ejes principales.
2. **Prevención secundaria de la enfermedad.** El infradiagnóstico sigue siendo un problema muy relevante. La generalización de la espirometría o la puesta en marcha de programas de cribado, deben ser iniciativas a considerar.
3. **Calidad asistencial**, término que incluye diversos aspectos: 1) la garantía de accesibilidad y equidad para todas las personas que padecen EPOC; 2) la prestaciones profesionales óptimas con una calidad científico-técnica elevada; 3) la consideración de los recursos disponibles empleando para ello criterios de coste-efectividad y 4) la adhesión y satisfacción del usuario con la atención recibida.
4. **Investigación coordinada y de primer nivel.** La presente Estrategia debe motivar el liderazgo mundial de la investigación española en EPOC.
5. **Divulgación.** La sociedad no conoce la EPOC y sus repercusiones y la Administración sanitaria no la reconoce adecuadamente. La iniciativa que este documento representa debe invertir esta situación.

En conclusión, el documento pretende, en base a la información y la evidencia disponible, establecer un conjunto de objetivos a alcanzar y de recomendaciones que, de forma realista y en función de los recursos disponibles y del ámbito de competencias de las Comunidades Autónomas, contribuyan a mejorar la calidad de las intervenciones y resultados en la EPOC.

Dr. M. Miravittles



Como otra interesante novedad acontecida en este periodo, durante el congreso de Viena se desarrolló un symposium sobre DAAT en el que reconocidos expertos en el campo, intercambiaron opiniones sobre el TAC y las agudizaciones en relación al tratamiento sustitutivo:

**"HOW TO MEASURE CHANGES IN ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY: A PRO-CON DEBATE".**

***Symposium patrocinado por Talecris Biotherapeutics.***

El symposium, bajo el formato de discusión de pros y contras, fue moderado por el Prof. Claus Vogelmeier (Alemania), y contó como conferenciantes con los Drs. Mark Brantly (USA) y David Parr (Reino Unido), y los Profs. Jorgen Vestbo (Dinamarca) y Robert Stockley (Reino Unido).

Los Drs. Brantley y Parr intercambiaron sus opiniones acerca de la utilidad del TC como técnica de referencia para cuantificar el enfisema pulmonar. Al igual que el Dr. Brantley, David Parr insistió en que aunque el TC es el método más específico y sensible para medir la evolución del enfisema pulmonar en el paciente con DAAT, pero a diferencia de aquel, insistió en que los incrementos en la densidad pulmonar en respuesta al tratamiento sólo deben ser interpretados como beneficiosos, esto es, como reflejo de la efectividad del tratamiento sustitutivo, si se acompañasen de una mejoría desde el punto de vista funcional. De ahí que sea inevitable obviar el análisis de la función pulmonar. Los estudios que se diseñen en el futuro tienen que alcanzar más potencia estadística para demostrar un beneficio significativo del tratamiento sustitutivo, y considerar la fisiología respiratoria como un resultado primario.

En cuanto a la naturaleza e impacto de las exacerbaciones, el Dr. Vestbo, mencionó que las exacerbaciones son acontecimientos importantes tanto en los pacientes con DAAT como en los EPOC sin DAAT. Aunque los mecanismos a nivel celular son diferentes, las características y el impacto de las exacerbaciones son similares. El Dr. Rob Stockley reseñó que las exacerbaciones tienen la misma definición, la misma distribución estacional y la misma frecuencia en el paciente con DAAT y en el EPOC sin DAAT. Sin embargo, en





el paciente con DAAT: 1) predominan las agudizaciones tipo I de Anthonisen; 2) son más prolongadas; 3) se ven influenciadas por el grado de afectación del parénquima pulmonar (lo que se refleja en el análisis densitométrico por TC); 4) se aprecia más respuesta inflamatoria; y 5) tienen diferente impacto en el descenso de la función pulmonar. Sobre la base de estos hallazgos, el Dr. Stockley destacó que el tratamiento sustitutivo debe atenuar, pero no prevenir las exacerbaciones.

## **BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA**

### ETIOPATOGENIA Y GENETICA

*Greene CM, Miller SD, Carroll TP, Oglesby IK, Ahmed F, O'Mahony M, Taggart CC, Mc Elvaney NG, O'Neill SJ. Anti-apoptotic effects of Z alpha-1 antitrypsin in human bronchial epithelial cells. Eur Respir J 2009;0903193600191908v1.*

Este grupo irlandés estudia los posibles efectos anti-apoptóticos de la expresión de Z-AAT en las células bronquiales, sus datos sugieren que la presencia de Z-AAT podría facilitar la supervivencia de las células epiteliales bronquiales.

*Francalanci P, Santorelli FM, Sacan S, Bonetti MF, Medicina D, Coni P, Faa G, Callea F. Z and Mmalton-1-antitrypsin deficiency-associated hepatocellular carcinoma: a genetic study. Liver Int 2009;29(10):1593-6.*

Los autores describen que en las células de los hepatocarcinomas de pacientes portadores de alelos deficitarios no presentan los característicos acúmulos de proteínas sin embargo las células neoplásicas expresan los genes de los alelos deficientes por lo que la hipótesis de la corrección del defecto genético que condiciona el déficit en el hepatocarcinoma no se confirma.



*Wan ES, Silverman ER. Genetics of COPD and emphysema. Chest 2009;136(3):859-66.*

En este trabajo se revisan los factores genéticos descritos hasta ahora que condicionan susceptibilidad para el desarrollo de EPOC y explica las dificultades para mejorar el conocimiento sobre este tema.

### TRATAMIENTO

*Modrykamien A, Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency - what are the treatment options?. Pharmacother 2009;10 (16):2653-61.*

Esta revisión repasa la evidencia actual sobre el tratamiento sustitutivo y concluye que a pesar de no resultar coste-efectiva aparentemente, se debe recomendar por tratarse de la única terapia específica para el DATA y existir datos que avalan el enlentecimiento de la pérdida de función pulmonar en los pacientes tratados.

*Kalsheker NA. Alpha1-Antitrypsin deficiency: best clinical practice. J Clin Pathol 2009;62(10):865-9.*

Esta revisión incluye no sólo aspectos relativos al enfisema sino también a la hepatopatía relacionada con el déficit y las opciones actuales de tratamiento así como posibilidades para el futuro.

*Petrache I, Hajjar J, Campos M. Safety and efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in the treatment of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. Biologics 2009;3:193-204.*

En esta revisión se analizan las publicaciones sobre la eficacia del tratamiento sustitutivo, perfil de seguridad y efectos adversos.



*McLean C, Greene CM, McElvaney NG. Gene targeted therapeutics for liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. Biologics 2009;3:63-75.*

Los autores revisan la patogenia de la enfermedad hepática y justifican la utilización de la terapia génica en este proceso para disminuir la cantidad de proteína aberrante en los hepatocitos y evitar la hepatopatía. Se evalúan diversas moléculas (ribozymes, peptide nucleic acids (PNAs), RNA interference (RNAi).

*Donahue JM, Cassivi SD. Lung volume reduction surgery for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema. Thorac Surg Clin 2009;19(2):201-8.*

En este trabajo se repasan las indicaciones de cirugía de reducción de volumen pulmonar y en los pacientes con DAAT, confirman que parece que los resultados en este grupo de pacientes son peores que en los individuos con enfisema no deficitarios aunque se obtiene mejoría al año y dos años de la cirugía tanto en la diseña como en los resultados del test de la marcha por lo que consideran esta cirugía una opción para los pacientes con déficit como puente al trasplante.

### OTROS

*Stavngaard T, Søgaard LV, Batz M, Schreiber LM. Progression of Emphysema Evaluated by MRI Using Hyperpolarized (3)He (HP (3)He) Measurements in Patients with Alpha-1-Antitrypsin (A1AT) Deficiency Compared with CT and Lung Function Tests. Acta Radiol 2009;50(9):1019-26.*

Este estudio piloto sugiere el posible uso de la RNM en la monitorización de la progresión del enfisema aunque se trata de resultados preliminares en un pequeño grupo de individuos.

*Castaldi PJ, Demeo DL, Kent DM, Campbell GJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard SI, Stocks Jm, Stoler JK, Strange C, Turino G, Sandhaus RA,*

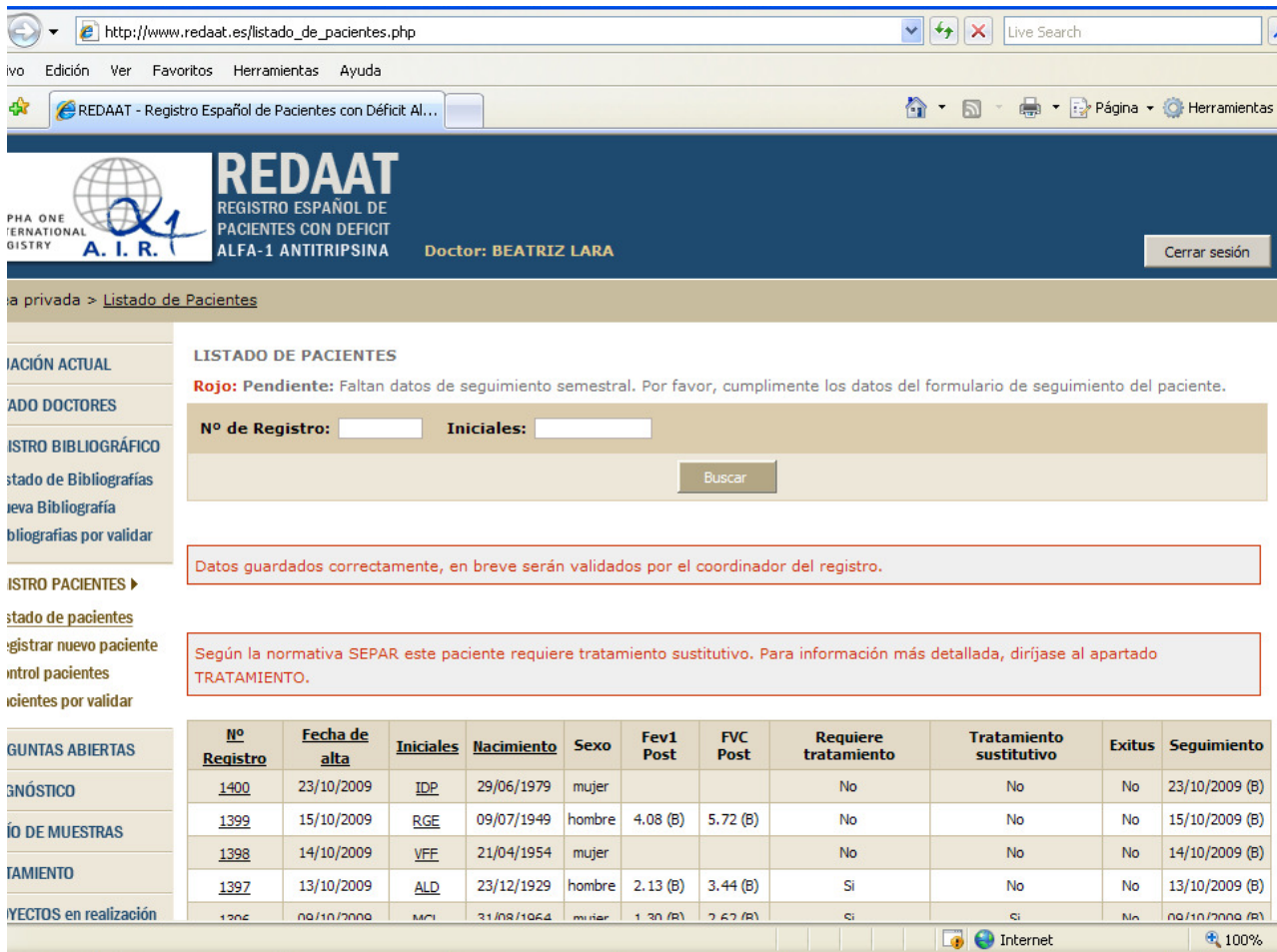


*Griffith JL, Silverman EK. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Epidemiol 2009;170(8):1005-13.*

Usando una población de estudio de homocigotos ZZ a partir de una cohorte familiar, los autores desarrollan modelos predictores del FEV1 usando variables demográficas, clínicas y genéticas con el objetivo de justificar la variabilidad en la función pulmonar de los pacientes afectados del déficit consiguiendo una excelente discriminación con el modelo propuesto.

## **SITUACIÓN ACTUAL**

En los últimos meses se han realizado varias actualizaciones en la página web. La primera es relativa al tratamiento sustitutivo: al finalizar cada nuevo registro, en el caso de que el paciente registrado cumpla los requisitos mencionados en la Normativa sobre DAAT para recibir tratamiento sustitutivo, el médico verá un aviso al respecto y la sugerencia de dirigirse al apartado sobre tratamiento de la web.

http://www.redaat.es/listado\_de\_pacientes.php

PHARMA INTERNATIONAL REGISTER A. I. R. REDAAT REGISTRO ESPAÑOL DE PACIENTES CON DÉFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA Doctor: BEATRIZ LARA

Lista de Pacientes

**LISTADO DE PACIENTES**  
**Rojo: Pendiente:** Faltan datos de seguimiento semestral. Por favor, cumplimente los datos del formulario de seguimiento del paciente.

Nº de Registro:  Iniciales:

Datos guardados correctamente, en breve serán validados por el coordinador del registro.

Según la normativa SEPAR este paciente requiere tratamiento sustitutivo. Para información más detallada, diríjase al apartado TRATAMIENTO.

	Nº Registro	Fecha de alta	Iniciales	Nacimiento	Sexo	Fev1 Post	FVC Post	Requiere tratamiento	Tratamiento sustitutivo	Exitus	Seguimiento
ANÓSTICO	1400	23/10/2009	IDP	29/06/1979	mujer			No	No	No	23/10/2009 (B)
CIÓN DE MUESTRAS	1399	15/10/2009	RGE	09/07/1949	hombre	4.08 (B)	5.72 (B)	No	No	No	15/10/2009 (B)
AMAMIENTO	1398	14/10/2009	VFF	21/04/1954	mujer			No	No	No	14/10/2009 (B)
YECTOS en realización	1397	13/10/2009	ALD	23/12/1929	hombre	2.13 (B)	3.44 (B)	Si	No	No	13/10/2009 (B)
	1396	09/10/2009	MC	31/08/1954	mujer	1.30 (B)	2.62 (B)	Si	Si	No	09/10/2009 (B)

La segunda actualización se refiere a la incorporación de un apartado de bibliografía específica sobre déficit de AAT en la que mediante una palabra clave, nombre de autor o referencia parcial se podrá localizar el artículo deseado y acceder al abstract y el enlace correspondiente para obtener el texto completo. Con ello, se pretende facilitar a los usuarios del registro el acceso a la bibliografía.




http://www.redaat.es/listado\_biblio.php

PHARMA ONE INTERNATIONAL GISTRY A. I. R.

**REDAAT**  
REGISTRO ESPAÑOL DE PACIENTES CON DEFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA  
Doctor: RAFAEL VIDAL PLA

Cerrar sesión

Lista privada > Listado de Bibliografías

LISTADO DE BIBLIOGRAFIAS DE REFERENCIA

Autor:  Referencia:  Título:  Palabras clave:

Buscar

Título	Autor	Año de publicación	Referencias
Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency.	Hogarth D, Rachelefsky G	2008	<a href="#">Chest. 2008 Apr;133(4):981-8</a>
Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PI*S y PI*Z): prevalencia estimada y número de sujetos calculados para cada fenotipo	Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres, F, Alkassam D, Rodríguez C.	2004	<a href="#">Med Clin (Barc) 2004;123(20):761-5</a>

<<< 1 >>>

Internet 100%

Estas modificaciones de la web han sido posibles gracias al apoyo de la compañía Grifols S.L.