

# El Médico

[www.elmedicointeractivo.com](http://www.elmedicointeractivo.com)

LA SANIDAD DÍA A DÍA

Acceda desde su teléfono móvil



SANIDAD Y SOCIEDAD

Nº 1208. Abril 2020

ESPECIAL  
**CÁNCER**

## Cáncer: hablemos de supervivencia

Fue noticia

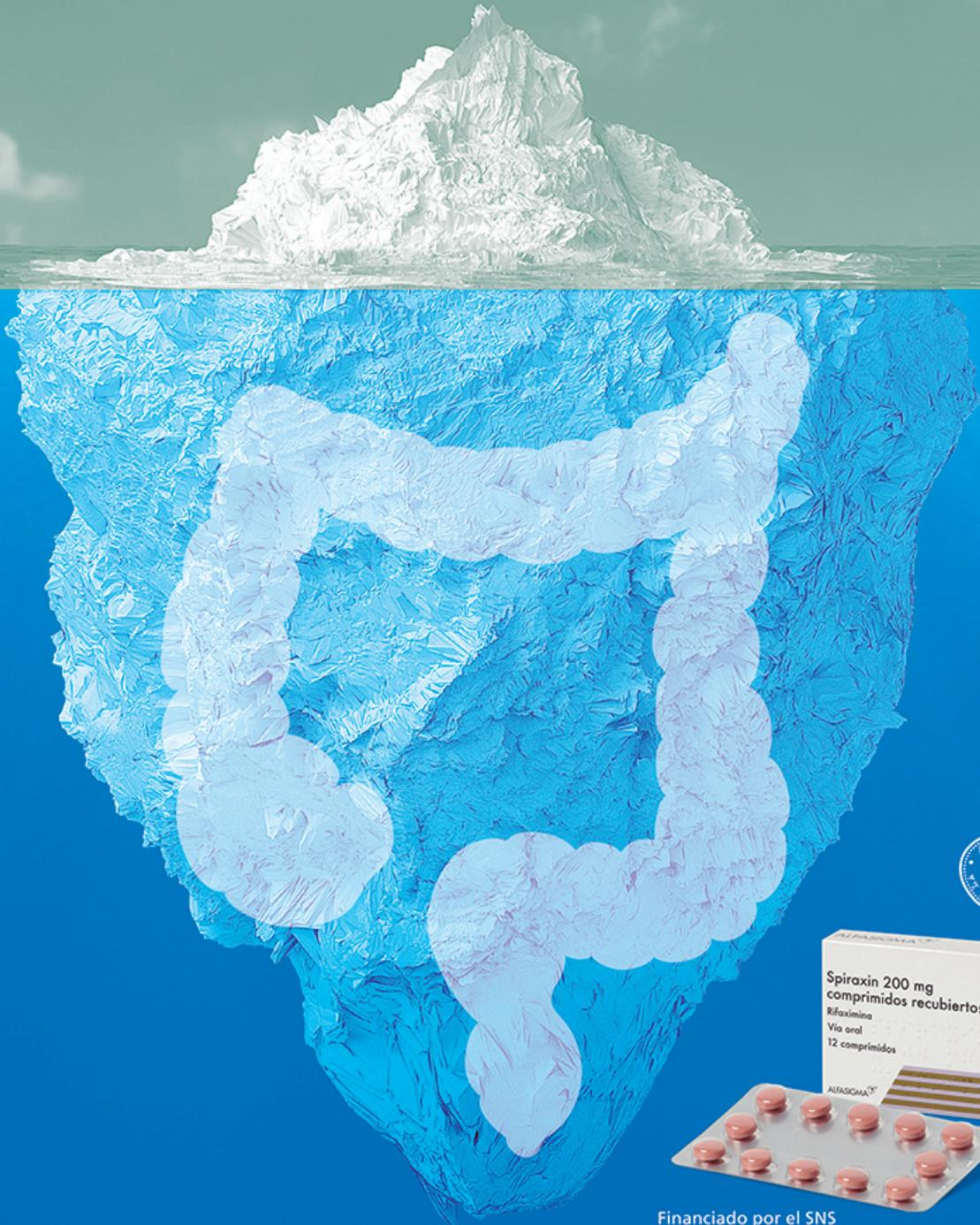
Cronología  
de una pandemia



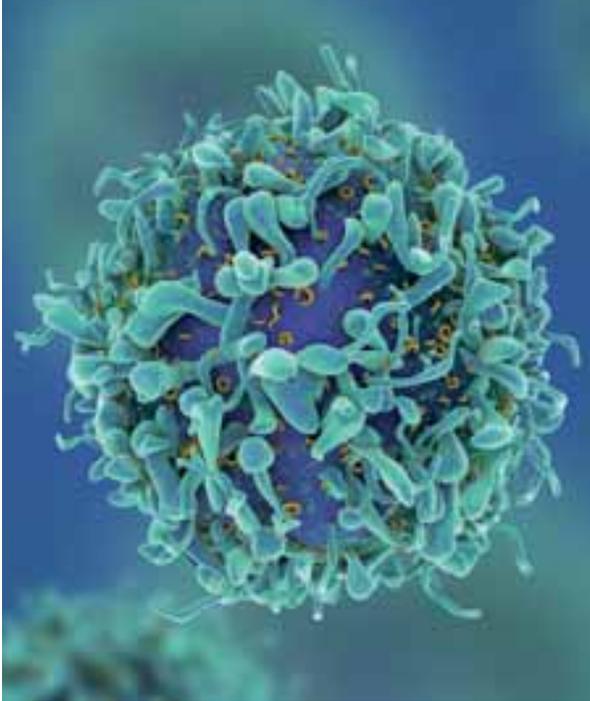
# SPIRAXIN

Rifaximina- $\alpha$

## *Eficacia intestinal asegurada en la Enfermedad Diverticular*



Financiado por el SNS



## SUMARIO

### ESPECIAL CÁNCER

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publica todos los años su informe 'Las cifras del cáncer en España'. En 2020, por primera vez desde su creación, incluye datos de supervivencia de pacientes, con información de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Los datos son esperanzadores, y en algunas patologías se habla más de supervivencia que de fallecimientos, pero todavía queda mucho camino por recorrer.



### REPORTAJES

50 Cáncer: hablemos de supervivencia

58 La Oncología recoge los frutos de la investigación

## ENTREVISTAS



**8 Joaquín Arribas**, director científico del Centro de Investigación

Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC)



**14 Álvaro Rodríguez-Lescure**, presidente de la Sociedad

Española de Oncología Médica (SEOM)



**22 Ramón García Sanz**, presidente de la Sociedad

Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)



**28 Ana Fernández-Teijeiro Álvarez**, presidenta de la Sociedad

Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)



**34 Javier de Castro**, jefe de Sección de Oncología

Médica del Hospital Universitario La Paz de Madrid



**42 Miguel Martín**, presidente del Grupo GEICAM

de Investigación en Cáncer de Mama

## FUE NOTICIA



**68 Cronología de una pandemia**

## OTROS TEMAS

**Proyecto ECOPEC Estreñimiento Crónico, Práctica clínica vs Evidencia Científica 72**

## El Médico

EDITA:

**saned**  
GRUPO

Redacción: Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid. Teléfono: 91 749 95 00.

Administración: Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid. Teléfono: 91 749 95 10. Suscripciones: Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid. Teléfono: 91 749 95 00.

Directora:  
Leonor Rodríguez

Subdirector médico:  
Federico Pérez

Redacción: Ester Crespo e Isabel Sánchez Aguiar

Secretaría de redacción: Gema Román

Diseño: La Boutique

Maquetación: Pedro Pérez

Programación en Internet: Pedro Manzano

Correo electrónico: [elmedico@gruposaned.com](mailto:elmedico@gruposaned.com)

Edición electrónica:  
<http://www.elmedicointeractivo.com>

Corresponsales colaboradores: Silvia C. Carpallo, Nekane Lauzirika, Lucía Gallardo, Paco Romero, Antonio Morente, Ángeles Huertas, Javier Granda, Jorge Sánchez, Clara Simón, Eva Fariña, Nerea Garay, Mónica Martín.

Agencia: Europa Press.

Otras secciones: *Derecho Sanitario*: ASJUSA-ABOGADOS y Ricardo De Lorenzo. *Humanidades Médicas*: Dr. José Ignacio de Arana, Dr. Antonio Castillo Ojugas, Dr. Fernando Ponte y Dr. Ángel Rodríguez Cabezas, Dr. José Antonio Trujillo.

Publicidad Madrid: Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid. Tel.: 917 499 500. e-mail:

[elmedico@gruposaned.com](mailto:elmedico@gruposaned.com). *Publicidad Barcelona*: Carrer Frederic Mompou, 4A, 2º, 2ª. 08960 Sant Just Desvern (Barcelona). Tel.: 933 209 330. Fax: 934 737 541. e-mail: [gruposaned@gruposaned.com](mailto:gruposaned@gruposaned.com).

Imprime: GRUPO AGA. Distribuye: SERGRIM.

Suscripciones: 9 números. España: 36 euros (individual); 48 euros (institucional). CE: 80 euros. Resto de países: 100 euros.

Asociación de Prensa Profesional **APP** Sección de Ciencias de la Salud. Asociación Española de Prensa Técnica y Profesional.

DEPÓSITO LEGAL: M-948-1982. Empresa Periodística n.º 3.657 Soporte Válido M. Sanidad: SVR 295. ISSN: 0214-6363.

© Copyright 2020. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido de esta publicación sin autorización por escrito del titular del Copyright. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.



Seguro de Automóvil



Sonia tiene que pasar la ITV,  
pero está muy *tranquila*

Porque con su Seguro de Automóvil, en A.M.A. pasamos la ITV de su coche por ella.

*Así de fácil...*

**A.M.A. MADRID**

Vía de los Poblados, 3. Edificio nº 4-A  
Tel. 913 43 47 00  
madrid@amaseguros.com

**A.M.A. MADRID (Hilarión)**

Hilarión Eslava, 50  
Tel. 910 50 57 01  
hilarion@amaseguros.com

**A.M.A. MADRID (Villanueva)**

Villanueva, 24  
Tel. 914 31 06 43  
villanueva@amaseguros.com

**LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS**

[www.amaseguros.com](http://www.amaseguros.com) 913 43 47 00 / 902 30 30 10

Síguenos en     

y en nuestra APP 



**A.M.A.**  
agrupación mutual  
aseguradora



# somos información

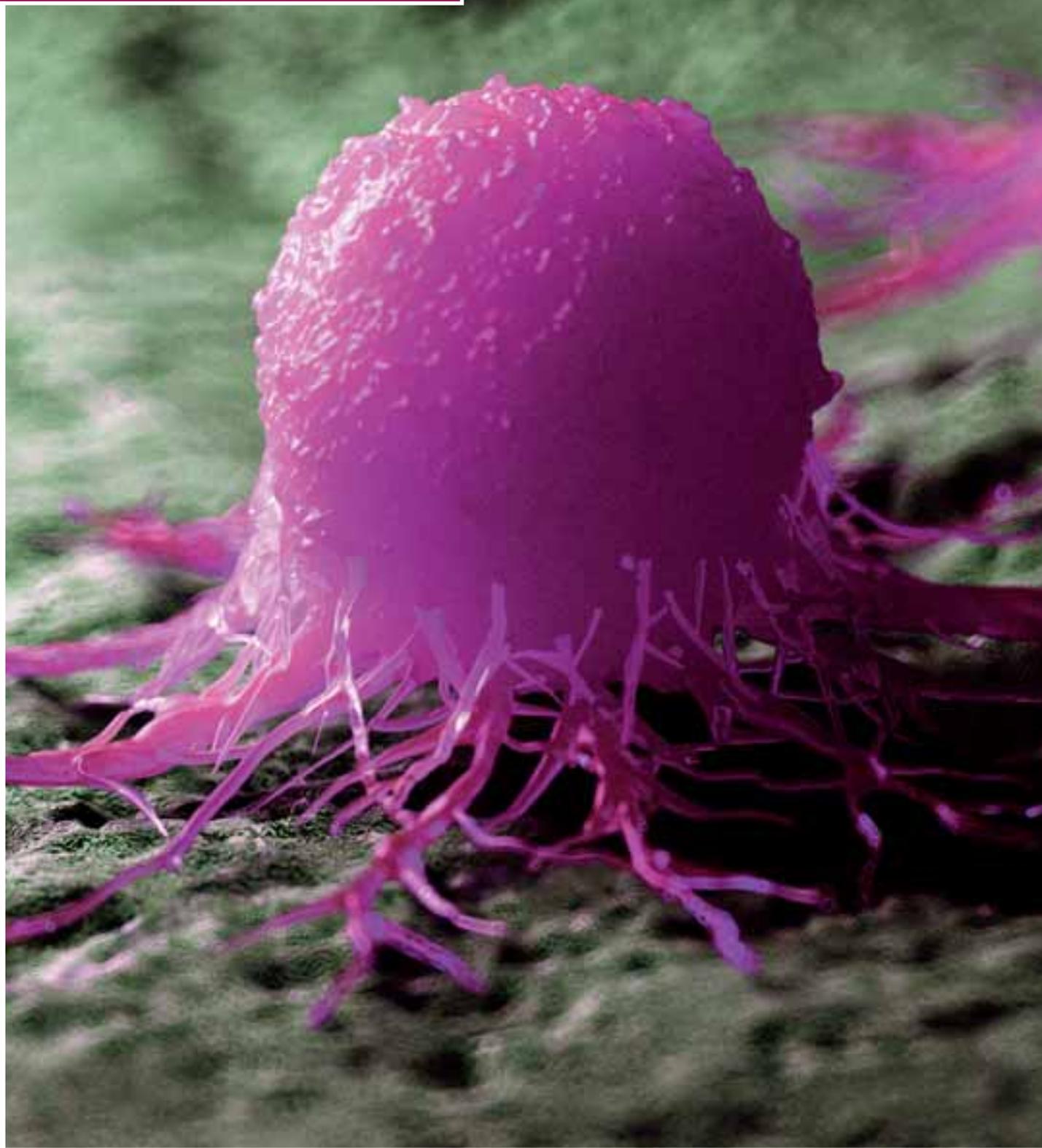


**El Médico**  
Interactivo

Información sanitaria diaria  
desde 1999

[www.elmedicointeractivo.com](http://www.elmedicointeractivo.com)

ESPECIAL  
**CÁNCER**





Necesitamos  
implementar  
una Medicina de  
Precisión  
de verdad

Joaquín Arribas

Director científico del Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Cáncer (CIBERONC)

Texto | Eva Fariña

Fotos | CIBER



## ESPECIAL CÁNCER/ENTREVISTA

### Joaquín Arribas

**“Necesitamos implementar**

**una Medicina de Precisión de verdad”**

El Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC) comienza su andadura en enero de 2017, y en la actualidad agrupa ya a 50 grupos de investigación procedentes de hospitales de toda España. Su director científico, Joaquín Arribas, explica en esta entrevista las principales ventajas y los inconvenientes que tiene para un científico trabajar en un CIBER, así como los objetivos logrados y los proyectos de futuro.

#### ¿Cómo se organiza CIBERONC?

Nuestros grupos de investigación se organizan en programas científicos, y en la actualidad ya tenemos seis programas científicos y uno de formación y movilidad, relacionados con las patologías más prevalentes, como el cáncer de mama, tracto digestivo, vías respiratorias y tumores hematológicos. Además, tenemos un programa enfocado en tumores menos prevalentes, y otro más transversal sobre los mecanismos moleculares que llevan a una célula a convertirse en tumoral.

#### ¿Qué avances destacaría entre los conseguidos en estos años?

Durante estos tres años que llevamos trabajando de manera cooperativa, el grupo que dirijo ha alcanzado resultados relevantes en diferentes áreas, como en el cáncer pancreático o algunos tipos de tumores HER2. Asimismo, varios grupos están desarrollando nuevas terapias, como las CAR-T. Esta es la panorámica general y los avances más destacados.

#### ¿Hacia dónde se dirigen las investigaciones?

Precisamente hace poco hicimos una encuesta entre todos los investigadores del CIBER para saber cuáles eran los retos que ellos creían que teníamos que afrontar los próximos diez años, para saber hacia dónde íbamos, y a pesar de que se lleva hablando de ello mucho tiempo, se

llegó al consenso de que se necesitaba implementar una Medicina de Precisión de verdad. Esto tiene su complicación; todos los días vemos en la prensa fármacos cada vez más específicos, terapias cada vez más personalizadas. Sin embar-

go, la mayoría de los pacientes no se trata con este tipo de terapias. En algunos tipos tumorales se van implementando, pero todos sabemos que la quimioterapia no específica, como los taxanos y las drogas que dañan el ADN, se usan todavía en muchísimos tumores. El reto considerado más relevante para la próxima década es trasladar realmente todos los avances que se hacen en una Medicina personalizada, para que llegue a un mayor número de pacientes. La Medicina personalizada llega a un número muy determinado de personas en las que es efectiva, pero la mayoría de los pacientes actualmente no se beneficia de ella.

**Uno de los programas científicos se dedica a estudiar el funcionamiento de las células malignas “para mejorar las**



terapias de precisión". ¿En qué fase estamos?

Las investigaciones se dirigen hacia la Medicina de Precisión, y también es hacia donde las vamos a seguir dirigiendo. Efectivamente, en algunos tipos tumorales, como en algunos subtipos de tumores de mama, sí que es una realidad ya, pero hay otros tipos de tumores, como el de páncreas, donde todavía no hay una terapia dirigida efectiva. Incluso algunos tumores de mama, los denominados triple negativos, tampoco tienen una terapia personalizada. Hacia este tipo de tumores es a donde se dirigen las investigaciones.

¿Cuáles son las principales dificultades para desarrollar esta Medicina personalizada?



El problema es de dimensiones muy grandes: cuanto más personalizada es la Medicina, a menos pacientes favorece, y entonces hay que ir haciendo muy efectivo el traslado de los hallazgos hasta desarrollar una terapia, hasta identificar el grupo de pacientes que se beneficia, y esto toma tiempo. El hecho de que descubras algo no quiere decir que se pueda implementar de manera inmediata. Un ejemplo clarísimo ha sido la revolución que en algunos tumores ha supuesto la inmunoterapia. Es verdad que la inmunoterapia ha cambiado el panorama de algunos de ellos, como los de pulmón, melanoma o riñón. A pesar de ser espectaculares, estos avances benefician a un 20%, es decir, a 1 de cada 5 pacientes. Ni siquiera sabemos identificar quiénes son estos pacientes a priori, es una cuestión muy complicada y llevará tiempo desarrollarla.

¿Es posible mejorar el diagnóstico precoz de la enfermedad?

Es otra de las grandes líneas de investigación. Por ejemplo, en el caso del cáncer de colon ya se notan las mejoras tras realizar el cribado a partir de los 50 años. Igualmente, gracias a la mamografía se tiende cada vez a identificar los tumores antes. Hay también un consenso respecto a la relevancia que tendrá en el futuro la biopsia líquida, es decir, obtener muestras de sangre donde se puede detectar ADN tumoral mucho antes de que haya un tumor con manifestación clínica. Esto todavía no es posible, pero hay muchos grupos trabajando en ello para intentar hacerlo una realidad. El objetivo es que, a partir de un análisis de sangre, se pueda hacer un diagnóstico precoz, prácticamente de cualquier tipo de tumor. Es una idea ambiciosa que podría conseguirse en el futuro.

¿Qué investigaciones tienen en este ámbito?

Estamos tan convencidos de que se trata de una línea de futuro que tenemos varios grupos de investigación trabajando en este tema. Hemos desarrollado un Módulo de Trabajo transversal de biopsia líquida para unificar las estrategias, evitar duplicidades y ser más efectivos.

**Es un argumento falaz pensar que no hacen falta más recursos para la investigación porque seguimos consiguiendo resultados**

¿Qué le parecen los tiempos de traslación de la investigación biomédica a la aplicación clínica en el paciente?

No hay diferencias entre España y el resto de los países desarrollados. Hay participación española en la mayoría de los ensayos clínicos relevantes, y la traslación es un proceso complicado. No se trata solo de las particularidades de España como país, sino también de la dificultad de que la innovación beneficie cada vez a un mayor número de pacientes.

¿Sería posible reducir los plazos?

Desde luego, es una cuestión de recursos. La ciencia en España no va a aguantar mucho más el empeoramiento, que ha sido constante estos diez últimos años. La situación está dando lugar a problemas muy tangibles, como es un envejecimiento, más que preocupante, trágico, de los investigadores e investigadoras españoles. La edad media es altísima, porque estamos pagando ahora los diez años de crisis en los que se han reducido una y otra vez todos los presupuestos de investigación. En muchos centros de investigación ahora la media es de sesenta años; esto es una tragedia. ¿Cuánto más se puede reducir la investigación?, porque al final, por mucho voluntarismo que pongamos, la situación es mala. Hemos seguido trabajando y hemos conseguido objetivos y resultados; en general, esto se suele usar como un argumento bumerán, "tan mal no estará la cosa cuando se siguen consiguiendo resultados", y este es un argumento falaz. Una de las consecuencias es esa media de edad de 60 años,



algo muy poco deseable para el tejido científico de un país.

**Para un investigador, ¿cuáles son las ventajas organizativas de pertenecer a un CIBER, y, en concreto, al de Oncología?**

La ventaja fundamental de pertenecer a un CIBER es la capacidad de interacción con otros grupos relevantes de investigación. En el área de Oncología ocurre lo mismo, de modo que se obtiene una panorámica muy global de la investigación, y constantemente se generan sinergias entre distintos grupos. En realidad, tenemos una lista de espera grande de grupos que quieren entrar, a pesar de que nuestra financiación es escasísima y que formar parte del Centro no supone grandes beneficios económicos. Los grupos quieren pertenecer a esta estructura, porque tenemos muchísimas reuniones, especialistas de distintos campos, etc. Por ejemplo, en la investigación de la biopsia líquida tenemos 5-6 grupos líderes, al igual que en informática. Fundamentalmente, es la capacidad de interacción lo que beneficia estar en el CIBER.

**¿Y cuáles son los principales problemas de los investigadores del Centro?**

Tenemos dificultades, sobre todo en el ámbito administrativo. El CIBER no tiene un centro físico, es un centro de investigación; tiene su NIF y su gerencia; sin embargo, sus trabajadores están repartidos entre las distintas instituciones, y cada una tiene sus gerencias, su NIF, etc. En definitiva, son trabajadores de una institución que colaboran en otra, lo que genera situaciones complicadas. En cualquier caso, me gustaría dejar claro que las ventajas son muchísimo mayores que los inconvenientes, como muestra que tenemos docenas de grupos intentando entrar en el Centro.

**¿Cómo es la colaboración con las entidades privadas?**

El CIBER de Oncología tiene un recorrido todavía corto, solo tres años, por lo que aún no se han potenciado muchos acuerdos con la industria. Existe una participación y una financiación de la investigación por parte de la industria, pero esto se canaliza a través de las instituciones que forman parte de donde trabajan los investigadores del Centro. Por ahora no hemos conseguido que el CIBER sea una herramienta para atraer financiación de la empresa y de la industria.

**¿Cómo se podría atraer esa financiación?**

La complicación reside en que el investigador del CIBER trabaja en una institución que ya tiene sus propios contratos con empresas. Habría que conseguir que las compañías se comprometieran a financiar también a los grupos directamente, al consorcio en sí. Esto se puede explorar en el futuro, desde luego.

**En este sentido, ¿considera necesaria una ley de mecenazgo?**

Totalmente; de hecho, hemos tenido algunas dificultades con instituciones, no donantes particulares. Por ejemplo, hemos tenido problemas administrativos con proyectos con la Asociación Española Contra el Cáncer, precisamente porque no tenemos esta ley de mecenazgo. Debería ser una prioridad, es algo que todos los estamentos de la investigación llevamos reclamando desde hace muchísimo tiempo. Desgraciadamente, no nos han escuchado. La filantropía juega un papel fundamental en los países más avanzados del mundo, como Gran Bretaña y EE. UU., y, desde luego, nos tomarían

por locos si criticáramos a los filántropos, porque están devolviendo a la sociedad parte de su fortuna a través de la financiación de proyectos de investigación.

**¿Qué le pide a las Administraciones Públicas, a los políticos?**

Muchísima más sensibilidad, y a veces ni siquiera cuesta nada. Por ejemplo, es necesario tener un calendario fijo de cuándo se hacen las convocatorias públicas, que no dependan del Gobierno y que no varíen. No cuesta nada que los partidos políticos se pongan de acuerdo para que, gobierne quien gobierne, se cumpla un calendario de convocatorias públicas. En general, no hay una sensibilidad hacia la investigación en tres ámbitos: el presupuestario, a la hora de realizar los calendarios y para simplificar los trámites administrativos. En los últimos años se ha producido una complicación administrativa que hace que los investigadores pierdan gran parte de su tiempo intentando solventar trámites cada vez más complicados. En vez de estar centrados en el proyecto científico, tienen que preocuparse por justificar cualquier gasto de una manera exhaustiva, a veces redundante.

**¿Habría que reducir los trámites administrativos?**

Es algo que tampoco cuesta dinero. Yo creo que el tipo de controles para asegurarse de que el dinero va realmente a la investigación es más que suficiente. Nunca he oído que el dinero destinado a la investigación se haya usado mal; sin embargo, cada año hay un trámite burocrático más, una restricción más, que nos hacen a veces perder la mitad del día en justificar una serie de trámites administrativos y burocráticos que no van a ningún sitio. Y esto sucede en un contexto en el que cada vez hay menos dinero.

**Además, la propia investigación también genera su propia burocracia, registro de datos, etc.**

Seguro que esto supone un apartado especial, pero es algo que los investigadores hacen con gusto, porque tiene que ver con su labor científica, está relacionado con el manejo de datos científicos. El problema es tener que realizar un concurso público entre proveedores para gastar 200€ en el laboratorio, que, además, es algo muy específico para un experimento concreto. Se produce mucha intervención de estructuras administrativas con un conocimiento muy limitado de la realidad científica.

**En España, cuando asoma una crisis económica se suele reducir la inversión en investigación, ¿cree que puede volver a ocurrir?**

Cuando empezó la última crisis muchos países reaccionaron aumentando la financiación en la investigación, por ejemplo, Alemania. Los investigadores españoles no somos tan competitivos atrayendo fondos europeos, y esa inversión va a otros Estados miembro que invierten más, ya que tienen mucha más capacidad competitiva y presentan proyectos de mucha más calidad. Se trata de una especie de círculo vicioso. Por una parte, se recorta el presupuesto, pero seguimos investigando y publicando en revistas de alto impacto, por lo que pensarán que no nos hace falta más inversión. Y ocurre lo contrario, hacemos lo que podemos. Las consecuencias no las están pagando los investigadores ya establecidos, con cierta edad, sino los jóvenes. En cualquier tipo de organización, tener una edad media de 60 años es muy significativo. No se han incorporado los suficientes investigadores jóvenes, y es una tragedia, porque la gente de más edad es la que está manteniendo la productividad científica, pero, cuando se jubile, ¿quién investigará?

**Además, siempre se asocia la investigación con la inestabilidad laboral...**

Es otro componente del problema, totalmente cierto. Muchas veces las mentes más brillantes ni siquiera tienden a ir a

la ciencia, prefieren otras opciones que les permiten desarrollar un proyecto vital.

**¿Cuál es el perfil de los profesionales que pertenecen al CIBER de Oncología?**

Desde el principio, por las características específicas de la Oncología, que tiene mucho de biología celular básica, ha habido siempre un componente fundamental de investigación básica, en España y en todas partes. Sin embargo, en el Centro siempre hemos tenido muy presente que no queremos alejarnos de la realidad del paciente, y esto se ha plasmado en que, justo el 50% de los investigadores del CIBER son clínicos, y el 50% son básicos. Todos los programas están codirigidos por sendos investigadores, uno clínico y otro básico. El componente básico es inevitable, porque el cáncer es una enfermedad compleja muy asociada con casi todas las funciones celulares, con lo cual tiene que haber mucha biología celular y mucha bioquímica, pero es muy importante no distraerse y focalizar toda la investigación para beneficiar a los pacientes. Nuestra manera de hacerlo es mantener este equilibrio exacto y establecer dicha coordinación en todos los programas, de modo que los objetivos pueden ser de biología muy profunda, pero siempre encaminados a mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del cáncer.

**¿Qué otros perfiles profesionales hay?**

Todos los grupos clínicos cuentan con profesionales de Enfermería; particularmente, los que hacen ensayos clínicos tienen también la complejidad de cualquier grupo clínico, con oncólogos médicos, cirujanos, radioterapeutas, farmacéuticos, etc. Los grupos básicos también se están diversificando cada vez más, y, además de bioquímicos y biólogos, actualmente también cuentan con personal para tratar la cantidad de datos que se generan, y cada vez hay más

matemáticos, informáticos, etc. Los grupos clínicos tienden a ser muy multidisciplinares, todos los estamentos son necesarios para tratar a los pacientes. Por su parte, los grupos básicos también se están haciendo multidisciplinares, por ejemplo, para el manejo de grandes bases de datos.

**CIBERONC tiene un programa de formación para investigadores, ¿en qué consiste y cuáles son sus objetivos principales?**

Ha sido un propósito fundamental desde el principio tener un programa fuerte de formación y movilidad, y hemos dedicado dinero a potenciar las primeras fases de la carrera científica, con becas de introducción a la investigación. También promovemos mucho la movilidad entre grupos para aprovechar las interacciones. En el CIBER, asimismo, hemos patrocinado cursos y congresos, entre otras iniciativas, para favorecer las vocaciones por la investigación. Tenemos mucho contacto con los investigadores jóvenes, y, desgraciadamente, somos conscientes de lo pesimistas que son, ante todo, por la falta de estabilidad laboral. Por mucha vocación que tengan, a veces no pueden continuar la carrera como investigadores.

**¿En qué consisten los programas de movilidad?**

Constantemente intentamos trabajar en red, intercambiamos información y formación sobre tecnologías desarro-

lladas en cualquier laboratorio. La mejor manera de exportarlas es invitar a alguien a que aprenda a usarlas. Por ejemplo, en mi laboratorio recibimos a investigadores de otros centros para que conozcan los trabajos que desarrollamos, pues requieren de una cierta preparación. También intercambiamos experiencias con expertos en Informática para que aprendan a desarrollar algoritmos, por ejemplo ■

**Hemos desarrollado varios módulos de trabajo transversales de biopsia líquida para unificar las estrategias, evitar duplicidades y ser más efectivos**



# En Oncología peleamos por los pacientes.

Nos obligan a estar activos y beligerantes por darles la mejor atención, y es algo que nos obsesiona

**Álvaro Rodríguez-Lescure**

Presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Texto | Eva Fariña/L.R.

Fotos | E.F.



**“En Oncología peleamos por los pacientes. Nos obligan a estar activos y beligerantes**

**por darles la mejor atención, y es algo que nos obsesiona”**

La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud sigue siendo por ahora la gran asignatura pendiente para la Oncología Médica, como recuerda Álvaro Rodríguez-Lescure, presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El también jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital de Elche asegura que la prevención debe ocupar un lugar fundamental en dicha estrategia. El 40 por ciento de los casos en España son “absolutamente prevenibles” con la adopción de hábitos de vida saludables.

**¿Cómo valora la situación de la Oncología en España?**

La Oncología, referida a la atención al cáncer, está en una situación muy dinámica y de muchos cambios. Todas las especialidades relacionadas con él hemos asistido en los últimos años a innovaciones muy destacadas en las tres especialidades

fundamentales: la Cirugía Oncológica, la Oncología Radioterápica y la Oncología Médica. En la Oncología Médica, en concreto, creo que estamos en la cresta de la ola y nos dirigimos hacia un nuevo cambio. Este cambio está muy basado en el conocimiento de la enfermedad, el conocimiento genético molecular y la incorporación de toda la innovación farmacológica. Toda esa generación de medicamentos y la manera de abordar el cáncer ahora mismo hace posible la Oncología de Precisión. Por tanto, estamos en un momento muy interesante.

**¿Cuáles son los puntos fuertes de la especialidad?**

Creo que el bagaje y la historia que arrastramos en el sistema. No estamos construyendo desde cero, sino que disponemos de un sistema asistencialmente bastante asentado y muy sólido desde el

punto de vista de la investigación, por lo menos en cuanto a la formación de personal y a los equipos de investigación.

**¿Y cuáles son las debilidades?**

Nuestros puntos débiles, también enganchando con la investigación, están relacionados con la falta de financiación, sobre todo, para la investigación académica. En la actualidad depende mayoritariamente de las compañías farmacéuticas, es una realidad y sería bueno que no fuera sólo así. Indudablemente, es uno de los puntos débiles. Respecto al área asistencial, aunque tenemos unos estándares de atención muy buenos, en general, los puntos débiles están relacionados a la inequidad en el acceso a una buena atención y a la innovación terapéutica. Además, esa falta de equidad se refleja también en otros ámbitos como el acceso a la rehabilitación, la fisioterapia, la psicooncología, el consejo genético, los cuidados paliativos, etc. En definitiva, creo que tenemos un

**La prevención debe ocupar un lugar fundamental en la Estrategia en Cáncer**

**Aunque tenemos unos estándares de atención muy buenos, los puntos débiles están relacionados con la inequidad en el acceso a una buena atención y a la innovación terapéutica**

bagaje muy positivo, pero debemos redefinir un poco el modelo para adaptarnos a la situación actual.

**¿El objetivo es realizar una Medicina de Precisión, dentro de una estrategia nacional?**

Sí, y desde hace muchos años en SEOM trabajamos para desarrollar esta estrategia. En los últimos meses se ha llevado a cabo en el Senado el Plan de Medicina de Precisión en el que han intervenido actores de la Administración, científicos, profesionales de la asistencia, etc. Hace falta una nueva estrategia o un plan, porque hay nuevos escenarios, nuevas necesidades, nuevas maneras de abordar el cáncer, nuevas formas de diagnosticar, y de pronosticar. Debemos adaptar nuestro sistema a estas innovaciones, teniendo en cuenta que la incidencia sigue aumentando.

**¿Qué otros cambios son necesarios?**

Debemos redimensionar también la capacidad de las plantillas, los recursos, etc.

En este sentido también hace falta un plan, pero con visión a largo plazo. Cualquier estrategia debe tener un horizonte temporal y responder a una necesidad. En la actualidad disponemos de equipos y un siste-

ma de buena calidad, pero es necesario hacer una reubicación, porque los retos son distintos.

**¿Cómo debe ser la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud?**

En ella debería ocupar un lugar fundamental la prevención. Con motivo del Día Mundial contra el Cáncer, recordamos que en España esta patología es la segunda causa de mortalidad, casi igualada ya con la enfermedad cardiovascular. Cada año se producen muchas defunciones por tumores que son prevenibles, y que se deben a estilos de vida no saludables. La prevención es muy barata, pero es necesario proponérselo y tener una visión a medio y largo plazo. No se trata de hacer una campaña durante un día, un mes o un año, sino que debe haber una visión transformadora de la sociedad. El objetivo es transformar generaciones, modificar una cultura por medio de un plan de prevención. Dicha estrategia debe comenzar con la educación, en las escuelas, en los hogares de los niños. La idea es transmitir los hábitos saludables generacionalmente, y veremos el resultado a largo plazo. Sin duda, es la mejor inversión que se puede realizar, pero no se hace. Seguramente los planes de prevención son baratos, pero deben realizarse a largo plazo. El problema es que seguimos con esa visión a corto plazo, de inmediatez. Nos preguntamos si es sostenible el sistema y si vamos a poder pagar la factura de los medicamentos nuevos, porque la innovación es cara, y no nos planteamos que infinitamente más barato y eficiente sería invertir en planes de prevención.

#### **¿Cuántos casos de cáncer serían evitables con estas medidas?**

Casi el 40 por ciento de los cánceres podrían evitarse si conseguimos realizar un cambio sociocultural.

#### **¿Cuál es el papel del médico de Atención Primaria en ese abordaje integral del paciente con cáncer?**

Es fundamental; de hecho, los modelos de atención al cáncer, en general, deben tener más en cuenta el papel de los médicos de familia y el personal de enfermería, que es especialmente destacado para realizar el seguimiento de los supervi-



vientes de cáncer. Es un “problema magnífico” que antes no teníamos, pero los supervivientes alcanzan un número considerable. Tenemos nuevas necesidades de realizar el seguimiento, la atención de las secuelas del tratamiento, la prevención etc. Creo que el ámbito más natural y eficiente para realizar estas labores es el de la Atención Primaria, con el médico de familia. Eso sí, debemos promover sobre todo mecanismos de enlace, coordinación y colaboración. Cuando funcionan, no hay problemas. Debemos compartir la misma historia electrónica, a través del mismo programa, y tener accesibilidad te-

lefónica o electrónica bastante inmediata. Igualmente, la enfermería de AP, que es un eje fundamental en la prevención y en la educación del ciudadano.

#### **¿Existen en España problemas de accesibilidad a las innovaciones terapéuticas?**

El proceso tiene muchas estaciones, que generan retrasos e inequidades. Hay una serie de cuellos de botella, con mayor o menor grado de burocracia, que pueden generar periodos de atasco o de demora sensiblemente importantes. Cuando algu-



podemos encontrar diferencias, incluso, en hospitales distintos de una misma autonomía.

### ¿Por qué sucede?

Esto a veces pasa porque hay órganos autonómicos que de nuevo vuelven a hacer la evaluación de ese fármaco que ya ha sido previamente aprobado. Cada autonomía o cada Administración, cada departamento, cada comisión de farmacia de un hospital puede también tomar decisiones en este sentido, lo que prolonga el plazo de acceso. Es definitiva, es un proceso burocrático variado y variable, y en estos casos la diversidad no es buena, o al menos en esos extremos. Al final todo acaba llegando, y en muchos ámbitos de atención llega en tiempos muy aceptables. El problema es que en otros no ocurre así. Muchas veces no depende de una cuestión política, sino de tener un criterio uniforme y uniformador, porque hablamos de un asunto ético de cara a la ciudadanía. El acceso a los nuevos fármacos y, en general, a la atención sanitaria debe ser equitativo, no puede haber diferencias. La cartera ha de ser uniforme.

### ¿Cómo valora los datos de la incidencia del cáncer en España publicados recientemente por la SEOM?

En nuestro país, como en el resto de Occidente, hay una tendencia al incremento de la incidencia respecto al año pasado. Se trata de una tendencia bastante estabilizada pero que enlaza con varios años de una incidencia al alza. El hecho de que haya más casos de cáncer al año debemos valorarlo como algo muy multifactorial. Por un lado, es la consecuencia de que vivimos más años y mejor, y el cáncer, entre otros factores, es una cuestión de probabilidad. Es muy posible que si todos viviéramos 120 años acabaríamos con un cáncer seguro. Además, hay otros factores condicionantes.

### ¿Cómo evolucionará la incidencia en los próximos años?

na innovación farmacológica obtiene una aprobación por parte de una agencia reguladora, como la Agencia Europea del Medicamento (EMA), se producen un punto de inflexión. En España comienza un proceso para ese fármaco. Corresponde al Ministerio de Sanidad su aprobación y que luego pueda estar disponible, lo que implica también la fijación de un precio o reembolso. En este punto ya se produce un cuello de botella muy importante, porque hay actores principales, evidentemente, la Administración, pero también interviene la industria farmacéutica. Las resoluciones en ese proceso de fijación de precio pueden ser

muy rápidas y otras se desarrollan con menor celeridad; los tiempos pueden ser muy variables.

### Estos retrasos perjudican directamente al paciente...

## **Debemos medir el valor de los fármacos innovadores con dos criterios: supervivencia y calidad de vida, y no solo por su precio**

De entrada, ese retraso no puede ser bueno, porque una innovación que es necesaria en un momento dado no está disponible. El periodo de fijación de precio puede

ser de seis meses, de 12, de 15 o de 20 meses, que serían ya los peores casos. Luego, al estar transferida la asistencia a las comunidades autónomas la diversidad en el acceso es tremenda. Además, nos

En la próxima década cada vez vamos a ver más población de edad avanzada y más cáncer en relación con esta población. En este sentido, vuelvo a enlazar con la necesidad de desarrollar un plan o una estrategia a medio y largo plazo para hacer una previsión, para organizar y reorganizar el sistema. Además, los factores de riesgo se siguen manteniendo. Hay un aumento de la incidencia del cáncer relacionada con el tabaco, especialmente en mujeres. El más significativo es el de pulmón, porque es el más frecuente relacionado con el hábito de fumar. También se ven otras neoplasias, otros tumores relacionados con el tabaco, que aumentan también en varones, aunque más en mujeres.

**¿A qué se debe el incremento de la incidencia que se registra en los datos de este año?**

Realmente, los cánceres que estamos viendo en la actualidad, que afectan a mujeres que nacieron en las décadas 60-70, se deben a su incorporación al hábito tabáquico en los 80-90. Estos datos contrastan con los registrados en otras zonas del mundo, como en Estados Unidos, donde se desarrolló una política muy activa contra el tabaco. Allí fumaban mayoritariamente los hombres, y empezaron a dejar de hacerlo, por lo que se ha producido, en general, una disminución de la mortalidad por cáncer muy importante. En este dato también influyen los nuevos tratamientos, pero se ha observado especialmente que hay menos casos de cáncer de pulmón y menos tumores relacionados con el tabaco. También estamos muy preocupados porque en la actualidad se sigue fumando mucho en los sectores más jóvenes de la población. De todas formas, aunque nadie empezara a fumar ahora mismo, seguiríamos viendo por desgracia todo este efecto. Por eso es tan importante cambiar y transformar culturalmente los hábitos y seguir estilos de vida saludables.

**¿Cómo se pueden fomentar estos hábitos saludables?**

Desde la SEOM hemos impulsado la campaña de Cáncer, Cambia tu futuro, 'Tú decides', para decirle al ciudadano que tiene su salud en su mano, por lo menos de forma potencial en un 40 por ciento de posibilidades. El mensaje que debemos darle a nuestros niños y jóvenes es que no deben empezar a fumar y que tampoco deben consumir alcohol, porque no es saludable. Existen una serie de tumores, de neoplasias, que están claramente relacionados con el alcohol, y, en algunos casos, se potencia mucho con el tabaco. Otros factores de riesgo evitables son la

obesidad, el sedentarismo, las quemaduras por la radiación ultravioleta. Además, también debemos tener en cuenta la vacunación para evitar el virus del papiloma humano (VPH), la hepatitis B, etc.

**¿Cuántos casos nuevos se diagnostican en España?**

Cada año se diagnostican en España 276.000 nuevos casos de cáncer, con una proyección en los próximos años mucho mayor. En 2019 se produjeron más de 100.000 fallecimientos por cáncer en nuestro país. Son cifras que deberían preocuparnos y obligarnos a desarrollar una estrategia. Cada uno de estos pacientes supone un gran impacto sanitario, familiar, social, emocional y económico. Debemos destacar y promover la prevención; por mucho que se subraye esta idea, siempre va a ser poco.

**Uno de cada dos ensayos clínicos que realiza la industria farmacéutica son de Oncología, ¿cómo lo valora?**

Sin duda, eso remarca también la importancia del cáncer como problema social, y merece una inversión en investigación

por parte de las compañías de la industria farmacéutica. Por desgracia, en las enfermedades más raras o menos frecuentes no se invierte.

**¿Cómo valora, en general, la investigación oncológica que se realiza en España?**

**Los hospitales y los servicios deben incorporar al investigador como parte también de la asistencia; lo contrario no se concibe tampoco hoy en día a la hora de definir una plantilla**

En investigación clínica es muy importante desear no solo la cantidad, sino también la calidad. Quien invierte en investigación hoy en día es la industria farmacéutica, esto es innegable, gustará más o menos. Este sector invierte muchísimo

dinero en función de sus intereses, algo legítimo. Sería más adecuado si el sector público también investigara, pero apenas lo hace. Así, la investigación también es muy necesaria desde el ámbito no promocionado por la industria farmacéutica, lo que llamamos investigación académica. Aquella que plantea preguntas que no son del interés de la industria farmacéutica, pero que son absolutamente necesario responder. Debería haber una implicación de otros actores, de otros financiadores, y, obviamente, hablamos de la parte pública. Hoy en día la investigación clínica académica tiene muy poca financiación pública, por no decir muy testimonial. No hablemos ya de la investigación básica, la de laboratorio, que genera conocimiento muchas veces sin retorno inmediato, pero que, a largo plazo, el acúmulo de conocimiento sí es positivo.

**¿Y cómo es la calidad de la investigación en España?**

Tenemos la paradoja de que en nuestro país, en la investigación clínica, tenemos equipos, grupos, profesionales de un nivel y de una calidad altísimos. Los grupos cooperativos en cáncer de España tienen un



prestigio, nivel y rigor reconocidos internacionalmente. Hemos podido contribuir a cambiar estándares de tratamiento a nivel internacional muy importantes, a pesar de no tener financiación pública y depender de la industria para todo.

#### ¿Y respecto a la investigación básica?

También tenemos a equipos profesionales de primer nivel, cualificadísimos, pero en situación de gran indigencia en cuanto a la financiación. Es muy difícil vivir profesionalmente como investigador en un laboratorio y hacer investigación básica. La limitación en la financiación es enorme por parte de lo público, y hay que buscar consorcios y promover más la investigación privada. Habría que favorecer una ley de mecenazgo, entre otras mil cuestiones pendientes. Ojalá hubiera otras fuentes de financiación, pero por el momento la inversión de la industria farmacéutica es la que durante los últimos años ha permitido mejorar la Medicina, en general, y la Oncología y la Hematología, en particular. Sería bueno y deseable que la Administración pública favoreciera otro tipo de inversiones, tanto públicas como también privadas, como ya he comentado. En la investigación académica todavía tenemos muchas preguntas sin responder.

**Respecto a la ley de mecenazgo, permitiría canalizar las donaciones como las que ha hecho el Grupo Inditex, por ejemplo, que han recibido críticas desde ciertos sectores.**

Que les pregunten a los pacientes o a nuestros colegas de Oncología Radioterápica lo que han supuesto las donaciones de aceleradores lineales en nuestro país, porque el parque de aceleradores estaba en una situación tremenda. Que les pregunten a ellos lo que ha supuesto esta donación. El proyecto de regular el mece-

nazgo está guardado en algún cajón desde hace años.

**A pesar de las dificultades, la investigación ha avanzado mucho en los últimos años y se han logrado grandes beneficios.**

Debemos ver la situación en perspectiva y valorar las dos caras de la moneda. Ahora mismo hay patologías donde técnicamente era impensable no hacer muchos años concebir la idea de la supervivencia. Por ejemplo, en melanoma metastásico podemos encontrarnos a 5 o 6 años un 40 por ciento de pacientes vivos, cuando hace no tanto tiempo ese porcentaje de largos supervivientes era del 5-7 por ciento. ¿Es suficiente? no, pero antes era impensable para quienes lo hemos vivido profesionalmente. Los primeros ensayos clínicos de melanoma con inmunoterapia ya tienen 6-8 años de seguimiento, con un porcentaje increíble de pacientes vivos, inconcebibles hace poco tiempo. Ocurre lo mismo en otras patologías como el cáncer de pulmón, donde encontramos pacientes tratados con inmunoterapia que son largos supervivientes. Son resultados positivos que se producen ya sistemáticamente en una curva mantenida, algo que antes era excepcional. Es cierto que todavía no se benefician de la inmunoterapia todos los pacientes con cáncer de pulmón o con otros tumores, pero hay un grupo pequeño que lo hace.

**Cada vez más ese pequeño grupo es mayor...**

Llevábamos muchos años viendo los éxitos y los avances de las terapias dirigidas personalizadas en tumores como el de mama. El cáncer de mama siempre ha sido muy paradigmático, y ahora otros como el cáncer de pulmón, el melanoma, el cáncer genitourinario o el de ovario

van recibiendo también los beneficios de las terapias más dirigidas, más personalizadas.

#### ¿Y hacia dónde se dirigen las investigaciones?

En muchos tipos de tumores no ha habido cambios tan significativos en los últimos años o los resultados todavía son muy pobres. Estamos en un momento de expectación, a veces de forma muy magnificada, porque necesitamos mejorar. En este sentido, estamos acelerando, pero todavía hay mucho camino por recorrer. Nos ayuda comprobar que ya hay realidades que antes eran impensables. A veces nos olvidamos de que cuando hablamos de cáncer nos referimos a muchas enfermedades diferentes y biología muy distintas.

**De hecho, cada vez se habla menos del órgano afectado por el tumor, ¿no?**

Sí, incluso estamos aprendiendo a diseñar fármacos que puedan actuar ya no dependiendo del origen anatómico del tumor, sino sobre una mutación concreta relevante. Me refiero a las dianas para un fármaco, independientemente de que ese tumor esté en un pulmón, una mama, en la vejiga o en la vesícula. Son terapias dirigidas a mutaciones independientemente del sitio de origen. Empezamos a tener ya de forma inicial algunos ejemplos de tratamientos que se aprueban de esta forma, y es un cambio global de concepto, muy acelerado, pero yo creo que todavía con mucho camino por recorrer.

**¿Cómo se irán incorporando todas estas novedades terapéuticas al Sistema Nacional de Salud? ¿Qué le parecen las fórmulas de pago por resultados?**

En la regulación hay que ser más exquisitos, más exigentes, y en el pago efectivamente hay que asumir riesgos por todas las partes, no solo por el lado de la Administración. Hay que fijar nuevos modelos como el pago por resultados, que es mucho más razonable que solo asumir el

pago de un fármaco, sea eficaz o no. Es necesario valorar si el nuevo medicamento cura o está paliando, y si es durante una semana o de por vida. Estas cuestiones son las que debe tener en cuenta la estrategia del cáncer. Si se paga por resultados, se tienen que medir esos resultados, y eso es bueno para evaluar la calidad, la excelencia de la atención que haces.

### ¿Qué recursos se necesitan para hacer el pago por resultados?

Es imprescindible trabajar con un sistema electrónico para registrar, volcar datos, manejar toda la información obtenida de las novedades diagnósticas, terapéuticas, quirúrgicas, técnicas de radioterapia, nuevos anticuerpos monoclonales, inmunoterapia, etc. Todos estos datos debemos medirlos para valorarlos y pagar las innovaciones de forma adecuada. Por tanto, la cultura de medir no es una opción, es una obligación para todos a corto plazo.

### ¿Se mide en Oncología la calidad asistencial?

En teoría, sí. Cuando hablamos de una enfermedad como el cáncer nos preguntamos qué quiere el paciente. Quiere vivir más y vivir mejor, es decir, supervivencia global y calidad de vida. Por tanto, debemos medir el valor de los fármacos innovadores con estos dos criterios, y no solo por su precio. Por un lado, está el efecto positivo, que es la supervivencia y la calidad de vida; por otro lado, están los efectos secundarios, las toxicidades. Al final hay que hacer un balance de resultados. Además, debemos tener en cuenta otros valores añadidos que también tenemos que medir, como el impacto laboral, económico, etc.

### ¿Existen indicadores de medición? ¿Qué peso tienen los resultados en salud?

Disponemos de varias formas de medir la calidad de vida, sobre todo a través de escalas. Ahora aplicamos escalas de magnitud de beneficio clínico. ¿Cómo medimos

el beneficio? Dentro de la actividad de un fármaco hay datos de supervivencia global, supervivencia a nivel libre de progresión, tasas de respuestas, tiempo hasta el siguiente tratamiento y otros muchos indicadores que se pueden medir.

### ¿Cuáles son los principales retos de los oncólogos a nivel profesional?

Tenemos mil problemas, al igual que muchos profesionales de la salud de otras especialidades. La presión asistencial en las consultas de Atención Primaria y en los hospitales siempre es variable, pero suele ser cada vez mayor. El exceso de trabajo nos impide dedicarle el tiempo necesario a cada paciente y a sus familiares o cuidadores. Además, tenemos una necesidad de reciclado y de formación continua. En este sentido es muy destacado el papel de la SEOM, así como de los grupos cooperativos, en la formación y en la recertificación. Todas las innovaciones que están apareciendo nos obligan a adquirir muchas más habilidades, más conocimientos en tratamientos, etc. Tenemos una enorme necesidad de formación continuada.

### ¿Cómo les afecta la presión asistencial? ¿Y a los pacientes?

Nosotros tratamos a pacientes con cáncer, y tenemos que hablarles de pronóstico, de expectativas, de efectos secundarios, de mil cosas. Necesitamos un mínimo de una hora por lo menos para afrontar las primeras visitas. Estamos analizando las necesidades y las posibilidades de redimensión de las plantillas en un proyecto de la SEOM. Cada hospital y cada departamento tienen sus limitaciones, y es necesario que los hospitales grandes, pequeños y medianos promuevan el trabajo multidisciplinar.

### ¿Qué más asignaturas pendientes tiene la Oncología Médica en España?

Los retos son diarios, absolutos, incontables, como no poder disponer de datos inmediatamente, la limitación y la servidumbre de los sistemas electrónicos, que no generan tanto beneficio como quisiéramos, más bien burocracia. Otra cuestión que dificulta nuestra labor es la ausencia absoluta de financiación para contratar a profesionales que son absolutamente necesarios ya en los hospitales, como biólogos, bioquímicos o personal de investigación. Los hospitales y los servicios deben incorporar al investigador como parte también de la asistencia; lo contrario no se concibe tampoco hoy en día a la hora de definir una plantilla. Todavía tenemos mil retos por alcanzar.

### ¿Y cuáles son los retos del sistema sanitario español?

Los datos de las listas de espera varían en cada lugar, tanto las esperas para cirugía como para realizar las pruebas diagnósticas, etc. En Oncología peleamos por los pacientes, es una especialidad muy centrada en las personas, son nuestra razón de ser. Nos obligan a estar activos y beligerantes por darles la mejor atención, y es algo que nos obsesiona. Somos una especialidad muy dinámica. En ese día a día también queremos introducir como factor de mejora la investigación, que no es opcional, sino simplemente obligatoria y necesaria.

**La cultura de medir no es una opción, es una obligación para todos**

Por eso insisto en que la asistencia y la investigación deben ir de la mano en los hospitales. Las plantillas de los diferentes departamentos y servicios hospitalarios deben estar pensadas también en esta misma línea. No se trata de contratar solo a médicos y enfermeras para atender, sino que también necesitamos médicos y enfermeras para investigar, así como personal específico para investigar. Esto sí que es inversión y genera mejor atención. Necesitamos una estrategia y esquemas nuevos, tenemos que cambiar muchas cosas. Es momento de cambios y necesitamos voluntad y recursos ■



Los tratamientos  
**innovadores**  
han irrumpido con fuerza  
en el cáncer  
**hematológico**

**Ramón García Sanz**

Presidente de la Sociedad Española de Hematología  
y Hemoterapia (SEHH)

Texto | Clara Simón Vázquez

Fotos | SEHH



**“Los tratamientos innovadores han irrumpido con fuerza en el cáncer hematológico”**

Ramón García Sanz, presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), cree que es necesario incluir los registros de tumores hematológicos en la cartera de servicios, ya que estos son necesarios para avanzar en la investigación y en la asistencia.

**¿Qué salud tiene la Hematología en España?**

La Hematología tiene una buena capacidad asistencial e investigadora. No obstante, estamos empezado a ver que algunos hospitales tienen dificultades para encontrar hematólogos.

**¿Por qué motivo?**

Porque no está habiendo un relevo generacional para cubrir las plazas. Hay muchos hematólogos que se están jubilando y no hay suficientes especialistas para sustituirlos. No se ha sabido hacer una buena planificación y ver cuáles son las necesidades totales y el número de hematólogos que había.

**¿Cómo piensan solventar esta situación?**

Es complicado. Una de las cosas que contemplamos es conocer los hematólogos que se necesitan. La SEHH está trabajando en este sentido. Tenemos un plan para hacer dicho estudio. Además, hay que considerar cuáles son las necesidades reales. Para ello, hay que hablar con el Ministerio de Sanidad y las distin-

tas consejerías de las comunidades autónomas.

**¿El crecimiento de las necesidades está relacionado con el aumento de la patología oncológica?**

Hay que tener en cuenta que el número de trasplantes que se hace es cada vez más alto y el número de posibilidades terapéuticas es mucho más elevado, a lo que hay que añadir que la supervivencia de los pacientes con enfermedades hematológicas, sobre todo las oncohematológicas, también está en aumento. Para muchas de estas últimas ahora tenemos más de 18 líneas tera-

péuticas y la supervivencia que antes estaba en 2,5 años y ahora se sitúa en más de 6.

**¿Qué relación tienen con otras especialidades?**

Nos relacionamos con muchas especialidades. Somos el servicio central

para todo el hospital; llevamos el laboratorio de Hematología, lo que denominamos Hematimetría, que es el recuento de células sanguíneas y su revisión morfológica. Esto es algo que necesitan todas las especialidades. En una situación similar se encuentra la coagulación. Nuestro laboratorio da servicio a Genética, Biología Molecular y Terapia Celular, y no nos podemos olvidar de la transfusión sanguínea.

**¿Se puede hablar de especialidades frontera?**

Sí, son con las que tenemos más relación, como es Oncología Médica, Laboratorio,

Bioquímica y Análisis Clínicos, Farmacia e Inmunología. Tenemos una buena complementación y, por ahora, los conflictos que puede haber los estamos resolviendo desde los dos lados.

**El cáncer hematológico, ¿tiene un papel prioritario en el Plan Nacional del Cáncer?**

El cáncer hematológico tiene el mismo significado que los demás cánceres. Por dos motivos principales, porque es la tercera neoplasia, según datos de Estados Unidos, por debajo de pulmón, con 260.000 casos al año y de cáncer de mama con 230.000. Los hematológicos se sitúan en 210.000 casos al año. El segundo motivo es que tenemos más facilidad de acceso a células tumorales, sangre o médula ósea y son más fáciles de estudiar. Eso hace que la investigación sea más activa. De hecho, son las neoplasias con mayor capacidad de estudio, en las que más avances se han producido y donde han empezado muchos tratamientos, como es el caso de los anticuerpos monoclonales.

**Al hablar de tumores, se ha referido a datos de Estados Unidos ¿no hay datos disponibles en España?**

No son fiables porque no hay registros. Los únicos registros disponibles son de grupos colaborativos de algunas sociedades científicas, pero se hacen de forma parcial, no hay visión panorámica completa. Estos registros se deben promover desde la Administración y se deben incluir como una medida asistencial más.

**En cuanto al Plan de Medicina de Precisión, ¿cómo se está articulando?**

También de forma parcial, no muy correcta. El problema que tenemos nuevamente



es una falta de inversión real. Hay que invertir en tecnología de Medicina de Precisión, pero hacerlo desde la Administración. Básicamente hay que incluirla en la cartera de servicios. Ahora, se hace de forma parcial, para alguna patología o para algún biomarcador concreto.

#### ¿Cómo se está llevando a cabo?

A través de algún grupo colaborativo o con la industria farmacéutica que financia. Así, se oferta como un servicio a los pacientes. Por eso, hay que incluirlo en la

cartera de servicios, sobre todo Biología Molecular o la secuenciación de nueva generación (NGS).

#### ¿Por qué no se incluye en la cartera de servicios?

Cuando algo entra en la cartera de servicios necesita financiación y tiene que ser una inversión rentable. Además, se necesitan unas partidas presupuestarias conjuntas a los fármacos. Si hay una molécula específica para una mutación y solo los pacientes con esa mutación se van a be-

neficiar, lo lógico es que a la vez que se aprueba dicho tratamiento se apruebe también la determinación diagnóstica.

#### ¿Cómo se beneficiaría el paciente hematológico?

Hasta ahora, hemos utilizado recursos de investigación, de grupos cooperativos o recursos de compañías farmacéuticas, como puede ser la plataforma, que es un proyecto llevado a cabo por Pethema. Se ha dado servicio a toda España para conseguir que los pacientes con leucemia aguda mieloblástica tengan el diagnóstico de precisión con NGS y puedan ser evaluados e, incluso, que puedan participar en ensayos clínicos. Esto se ha hecho con apoyo exclusivo de la industria y se han diagnosticado más de 1.500 leucemias. Se han acabado los fondos y estamos buscando financiación para poder costear los reactivos necesarios para hacer dichas pruebas.

#### En Hematología, los medicamentos innovadores están irrumpiendo con fuerza, ¿a qué se debe este hecho?

Sí, en Hematología hay muchos fármacos innovadores, como los inhibidores de PD1, que también están en tumores sólidos. En mieloma se han aprobado seis fármacos en los últimos cinco años, en hemofilia tenemos la aprobación de un par nuevos y luego están las CAR-T, que por ahora solo se emplean en tumores hematológicos. Son un concepto de tratamiento totalmente nuevo, que puede tener su papel en otras patologías, como enfermedades autoinmunes o infecciosas. Podrían ser armas muy útiles para toda la Medicina.

#### Y, ¿su coste?

Tienen un coste elevado, porque hacer una pastilla cuesta mucho menos que una CART. En ese coste hay que englobar el personal sanitario que se necesita para su producción y el coste económico necesario hasta llegar a ella. El Clínico de Barcelona



tiene un CAR-T académico y ha calculado sus costes de producción de entorno a los 115.000 euros mientras que las compañías que las producen las venden entorno a los 320.000 o 340.000 euros.

**¿Cómo están implantadas las CAR-T?**

En este aspecto hay que tener en cuenta el coste, ya que hay un gasto de difusión y de manejo del paciente, en el que se incluye la estructura del personal. No podemos olvidar que se necesita un personal muy bien entrenado y con una determinada estructura para que se puedan

aplicar. Por eso, solo se han aprobado algunos centros en España donde se puede llevar a cabo el tratamiento con CAR-T, aunque hay más centros que están capacitados para hacerlo.

**En Hematología hay muchos fármacos innovadores, como los inhibidores de PD1 y las CAR-T, que por ahora solo se emplean en tumores hematológicos**

células grandes en tercera línea, postrasplante, en tercera línea o cuando no hay otra opción y en leucemia aguda linfoblástica en menores de 25 años y en se-

**¿El papel de las CAR-T académicas y comerciales es distinto?**

Las comerciales tienen indicaciones concretas y específicas; solo se pueden utilizar en el linfoma difuso de

gunda o tercera línea, cuando no tienen otra opción. Por su parte, las CAR-T académicas solo se pueden utilizar en ensayo clínico. Se ha abierto una nueva vía de excepción a pacientes que se pueden beneficiar de las CAR-T pero que no tienen una indicación de las comerciales. Pero dicha indicación tiene que pasar por un comité de expertos.

**¿Qué otras indicaciones se están barajando para las CAR-T?**

Seguro que van a llegar y ya están llegando a otras enfermedades hematológicas. Tenemos algunos trabajos en leucemia linfocítica crónica, linfoma del manto, el linfoma folicular y, es posible, que el mieloma múltiple y el linfoma de Hodgkin también se puedan beneficiar.

**Y, ¿para tumores sólidos?**

En tumores sólidos todavía es un poco pronto para que se apliquen, ya que, por desgracia, las dianas que tienen estas células en los tumores sólidos también están en células normales que son imprescindibles, con lo cual se produce una toxicidad elevada. Este es el reto que tiene la terapia CAR-T en tumores sólidos. También hay otras CAR-T o células parecidas que se están empleando en infecciones por citomegalovirus y en fibrosis cardiaca. Por eso, creo que se podrá emplear para cualquier enfermedad que tenga una diana específica y una célula a la que haya que eliminar. Hay que buscar la diana adecuada.

**¿Qué papel tienen las CAR-T en la patología oncohematológica pediátrica?**

El cáncer pediátrico más frecuente es la leucemia aguda linfoblástica. El segundo cáncer más frecuente, según las series, son los tumores neurológicos o los linfomas, y también los niños afectados son candidatos a este tipo de terapias. De hecho, donde primero se emplearon con éxito fue en una niña con leucemia aguda linfoblástica que lleva ya siete años curada ■

# Solidaridad empieza por



Envía un SMS al  
**28014**  
con la palabra  
**MANOSUNIDAS**

Estarás donando  
**1,20€**  
para combatir  
el hambre y  
la pobreza en  
el mundo

**S** *eamos* **M** *ás* **S** *olidarios*





Es fundamental garantizar  
el acceso del  
paciente  
pediátrico  
a los ensayos clínicos  
internacionales

Ana Fernández-Teijeiro Álvarez

Presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Oncología  
Pediátricas (SEHOP)

Texto | Eva Fariña

Foto | SEHOP



## **“Es fundamental garantizar el acceso del paciente pediátrico a los ensayos clínicos internacionales”**

“El acceso del paciente pediátrico a los ensayos clínicos internacionales es fundamental para ofrecerles las mejores oportunidades de curación”, comenta Ana Fernández-Teijeiro Álvarez, presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), jefa de Sección de Oncohematología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y profesora asociada de la Universidad de Sevilla. En esta entrevista habla de los logros alcanzados en cáncer infantil, y también de los retos pendientes.

**En el ámbito de la Oncología y la Hematología se han producido grandes avances diagnósticos y terapéuticos en los últimos años. ¿Cómo ha sido ese desarrollo en la especialidad infantil?**

Son muchos los factores que han contribuido al incremento de la supervivencia

de los niños con cáncer en los últimos 30 años. Entre otros, destacaría el diagnóstico precoz con la enfermedad en estadios iniciales por el mejor reconocimiento de los signos y síntomas iniciales, el tratamiento en uni-

dades especializadas en hospitales de tercer nivel con equipos multidisciplinares, el soporte y desarrollo de las especialidades pediátricas, los equipos de enfermería altamente especializada, los avances en la quimioterapia, los avances tecnológicos en el diagnóstico por imagen, cirugía, radioterapia, anatomía patológica y cuidados enfermeros, la caracterización molecular de las neoplasias, el trasplante de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido, el desarrollo de protocolos terapéuticos y la inclusión de los pacientes en estudios multicéntricos internacionales, la incorporación de la inmunoterapia (anticuerpos monoclonales, terapia CAR-T) y, por último, los avances en el trata-

miento de soporte (terapia antiemética, nutrición, antibioterapia, hemoterapia, soporte psicológico, rehabilitación, etc.).

**¿Hacia dónde se dirigen las investigaciones de los nuevos tratamientos, la inmunoterapia, los fármacos biológicos, etc., en niños?**

**Necesitamos investigar nuevas moléculas en pacientes pediátricos y mejorar el acceso a ensayos clínicos en fase I-II, especialmente para aquellos pacientes con enfermedad avanzada**

posible que la quimioterapia clásica, con los fármacos citostáticos, haya tocado techo. Por eso, la incorporación de la inmunoterapia, los fármacos biológicos y las células CAR-T han abierto en los últimos años una línea de investigación muy interesante y atractiva, no solo para leucemias y linfomas, sino posiblemente para otros tumores sólidos. Necesitamos investigar nuevas moléculas en pacientes pediátricos y mejorar el acceso a ensayos clínicos en fase I-II, especialmente para aquellos pacientes con enfermedad avanzada.

**En general, ¿cómo valora la situación de la investigación oncológica pediátrica en España?**

Es fundamental garantizar el acceso de todos nuestros pacientes a los ensayos clínicos internacionales, con revisión centralizada y control de calidad para ofrecerles las mejores oportunidades de curación. Es

Desde el punto de vista de la investigación básica, la actividad en España es limitada, pero afortunadamente existen líneas consolidadas de investigación en leucemias, tumores cerebrales, neuroblastoma o sarcomas. La mayor parte de la investigación básica depende de financiación externa, y por eso se necesitan buenos proyectos que puedan competir en convocatorias públicas y privadas. Sería muy interesante desarrollar una ley de mecenazgo que permita el apoyo de proyectos concretos.

**¿Y la investigación clínica?**

Desde 2017 nuestra sociedad científica, a través de la Fundación SEHOP, cuenta con la plataforma ECLIM-SEHOP para potenciar la participación en ensayos clínicos fase III internacionales y multicéntricos y en registros internacionales. Ha sido un gran logro que ha permitido dar un salto de gigante para posicionarnos a la altura de los países de Europa occidental con los que nos tenemos que comparar.

**¿Cuál es su actividad?**

Desde esta plataforma hasta la fecha se ha proporcionado soporte a 20 ensayos clínicos, ocho estudios observacionales y registro de pacientes, una plataforma de imágenes (<https://imaging.sehopcloud.org/>) y dos bases de datos. De ellos, la plataforma proporciona soporte integral (todas las gestiones del ensayo son proporcionadas por la plataforma) a ocho ensayos clínicos y cuatro estudios observacionales y registros de pacientes.

**¿Qué proyectos están previstos para este año?**

Durante 2020 se incorporarán nuevos estudios sobre sarcomas de partes blandas, gliomas de bajo grado, insuficiencias medulares y neutropenias crónicas. El objetivo ha sido ayudar al desarrollo adecuado de los ensayos clínicos académicos (protocolos de tratamiento), y de esta forma incrementar las tasas de curación de niños y niñas

con cáncer, de acuerdo siempre con la buena práctica clínica. Gracias a la ayuda de la Fundación AECC, la Fundación Inocente, la Asociación Pablo Ugarte, la Fundación MAR y la Federación de Padres de Niños con cáncer, así como otras donaciones privadas, se han podido comenzar los estudios. Gracias a estas ayudas también hemos podido mantener y potenciar la plataforma, con el objetivo final de que los niños y adolescentes españoles reciban los tratamientos recomendados a nivel internacional o nacional, y puedan beneficiarse de los avances en el tratamiento del cáncer dentro del marco legal actual y en las mejores condiciones de seguridad.

### ¿Y cuáles son los principales proyectos para el futuro?

Desde SEHOP queremos poner en marcha nuevos estudios, como el Estudio ALLTogether para leucemia linfoblástica aguda, todo un reto logístico, por la necesidad de realizar estudios moleculares. También queremos desarrollar el proyecto del pasaporte del superviviente para el adecuado seguimiento de los pacientes y las secuelas del tratamiento. Para todo ello necesitaremos recursos, apoyo económico, y no solo de las fundaciones que colaboran y las donaciones que recibimos. El Ministerio de Sanidad y las consejerías de salud deben respaldar la investigación básica y clínica en cáncer infantil.

### También realizan investigación epidemiológica...

Sí, en cuanto a la investigación epidemiológica, la SEHOP se siente muy orgullosa de contar desde 1980 con el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), gracias al cual podemos conocer la epidemiología del cáncer pediátrico en España. Sabemos que está a la altura de los mejores registros europeos y mundiales. Con más de 30.000 casos registrados desde su inicio en 1980, el RETI-SEHOP es un proyecto científico independiente, nacido de la responsabilidad científica y social respecto del niño enfermo de cáncer. Su mi-

## Doce avances y seis retos pendientes en Oncología Pediátrica

### Avances

1. El diagnóstico precoz con la enfermedad en estadios iniciales.
2. El tratamiento en unidades especializadas en hospitales de tercer nivel con equipos multidisciplinares.
3. El soporte y desarrollo de las especialidades pediátricas.
4. Los equipos de enfermería altamente especializada.
5. Los avances en la quimioterapia.
6. Los avances tecnológicos en el diagnóstico por imagen, cirugía, radioterapia, anatomía patológica y cuidados enfermeros.
7. La caracterización molecular de las neoplasias.
8. El trasplante de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido.
9. El desarrollo de protocolos terapéuticos.
10. La inclusión de los pacientes en estudios multicéntricos internacionales.
11. La inmunoterapia (anticuerpos monoclonales, terapia CAR-T).
12. Los avances en el tratamiento de soporte (terapia antiemética, nutrición, antibioterapia, hemoterapia, soporte psicológico, rehabilitación, etc.).

### Retos

1. Mejorar el diagnóstico precoz mediante la divulgación de guías de diagnóstico precoz y actividades de formación continuada para los pediatras y personal de enfermería de Atención Primaria y para médicos de familia.
2. Campañas de divulgación de los signos y síntomas de presentación del cáncer infantil, para farmacéuticos, docentes y padres.
3. Mejorar la atención a los adolescentes. Atención en unidades/camas diferenciadas, que posibiliten la atención transversal, compartida, entre los especialistas pediátricos y de adultos. De esta forma se mejoraría el conocimiento de la incidencia de estos tumores de los pacientes entre 14 y 18 años (actualmente <20 por ciento) y se le ofrecerían las mejores posibilidades de curación dentro de un equipo multidisciplinar.
4. Ordenación de la atención a los niños con neoplasias malignas mediante la creación de redes de colaboración a nivel autonómico, regional y nacional, para ofrecerles las mejores oportunidades de curación dentro de ensayos clínicos internacionales fase III con revisión centralizada y control de calidad.
5. Unidades de referencia:
  - a) Desarrollo de las unidades de referencia actualmente acreditadas por el Ministerio de Sanidad: trasplante de progenitores hematopoyéticos, retinoblastoma, neuroblastoma y sarcomas pediátricos.
  - b) Creación de nuevas CSUR para tumores y procedimientos de especial complejidad y de las redes de referencia europea (ERN).
6. Mejorar el acceso a ensayos clínicos fase I-II para aquellos pacientes con enfermedad avanzada.



## ESPECIAL CÁNCER/ENTREVISTA

### Ana Fernández-Teijeiro Álvarez

sión fundamental es realizar investigación epidemiológica que contribuya a la mejora de la asistencia a los niños afectados de cáncer en España, al conocimiento del cáncer infantil en nuestro país y al estudio de las causas de esta patología.

#### ¿Con qué apoyos cuenta este registro?

Se trata de un registro de base hospitalaria que se ha desarrollado mediante el esfuerzo cooperativo de la SEHOP y un equipo de investigación ubicado en la Facultad de Medicina de la Universitat de València (UVEG) y que cuenta con el apoyo del Ministerio de Sanidad desde el año 2014.

#### ¿Qué le parecen los tiempos de traslación de la investigación biomédica a la aplicación clínica en el paciente pediátrico? ¿Es posible reducir los plazos?

El cáncer infantil es una enfermedad rara y no es una única enfermedad, hay muchos tipos de tumores malignos, con diferente localización y biología que condiciona su abordaje terapéutico. Por eso se necesitan estudios multicéntricos e internacionales que posibiliten la inclusión del mayor número de pacientes en el menor tiempo para poder obtener resultados fiables. Necesitamos investigar nuevas moléculas en pacientes pediátricos y mejorar el acceso a ensayos clínicos fase I-II, especialmente para aquellos pacientes con enfermedad avanzada, como ya he comentado.

#### ¿Cómo valora el debate actual de la sostenibilidad del SNS frente a la financiación de las innovaciones terapéuticas? ¿Qué le parecen las medidas ya adoptadas por algunos hospitales como el riesgo compartido o el pago por resultados?

Una de las principales preocupaciones en el entorno sanitario es la sostenibilidad

de nuestro sistema sanitario público. Tenemos que ser conscientes de que los recursos de la Sanidad pública son limitados y que los nuevos tratamientos suponen en muchos casos un incremento importante de los costes. Son necesarios nuevos modelos de gestión que contemplen esquemas de acceso del paciente a

la innovación en las diferentes modalidades terapéuticas. En este contexto, los acuerdos de riesgo compartido basados en pago por resultados en salud suponen una fórmula novedosa capaz de garantizar la sostenibilidad del sistema y la apertura a la innovación biofarmacéutica.

#### ¿Cree que funcionan bien?

Algunos sistemas sanitarios han puesto en marcha acuerdos innovadores entre el proveedor y el financiador, que persiguen compartir el riesgo que supone para el primero el retraso en su introducción en el mercado y las condiciones económicas y de acceso. El riesgo compartido o el pago por resultados constituyen un modelo de gestión del que se beneficia tanto el paciente como el gestor sanitario y el fabricante y que precisa del consenso entre las partes implicadas: industria, clínico, farmacéutico y gestor público, convencidos de la utilidad de un esquema colaborativo.

#### ¿Un paciente infanto-juvenil con cáncer en España recibe el mejor tratamiento posible? ¿Cómo valoraría el abordaje de esta enfermedad en comparación con la asistencia en países de nuestro entorno o EE.UU.?

Los niños con cáncer en España pueden recibir los mismos tratamientos que en los países desarrollados de nuestro entorno. Aunque todavía existe margen de mejora, la supervivencia actual de los

niños con cáncer en España es del orden del 80 por ciento a los 5 años, similar a las de los países occidentales desarrollados. Actualmente, son 42 los hospitales españoles donde los niños y adolescentes con cáncer pueden recibir atención para su proceso oncohematológico. Nuestra Sanidad pública posibilita el tratamiento de todos los niños y adolescentes con cáncer.

#### ¿Qué incidencia tiene el cáncer infantil?

Las neoplasias malignas pediátricas constituyen una enfermedad rara, con una incidencia de 15 nuevos casos al año/100.000 niños menores de 14 años y un incremento anual estimado del 1 por ciento. Aún así, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en niños y la primera por enfermedad. Según datos del RETI-SEHOP actualizados en mayo 2019, con más de 30.000 casos registrados desde su inicio en 1980, la supervivencia de los niños menores de 14 años con cáncer en España es del 80 por ciento a los cinco años, como ya he señalado.

#### ¿Cuáles son los tumores más frecuentes?

Los tumores malignos más frecuentes en los niños menores de 14 años según su localización son: leucemia (30 por ciento), tumores del sistema nervioso central (20 por ciento), linfomas (15 por ciento) y tumores de cresta neural (10 por ciento). El tumor maligno más frecuente en este grupo de edad es la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En los adolescentes, entre 14 y 18 años, con los datos de RETI-SEHOP, los tumores malignos más frecuentes según su localización son los tumores óseos (28 por ciento), linfomas (20 por ciento), tumores del sistema nervioso central (15 por ciento), leucemias (10 por ciento) y sarcomas de partes blandas (10 por ciento). El tumor maligno más frecuente en los adolescentes es el linfoma de Hodgkin ■



**FORMACIÓN  
PRESENCIAL  
ONLINE  
BLENDED**



**FORMACIÓN  
FUERZA  
DE VENTAS**



**DESARROLLO  
PROFESIONAL**



**CONOCIMIENTO  
CLÍNICO**



**POSTGRADO  
UNIVERSITARIO**



# Formación

**MARCA LA DIFERENCIA**



Gracias a la  
financiación  
pública,

los pacientes con cáncer de pulmón  
disponen de las mejores opciones  
de tratamiento

Javier de Castro

Jefe de Sección de Oncología Médica del Hospital Universitario  
La Paz de Madrid

Texto | Eva Fariña/L.R.

Fotos | E.F.



## “Gracias a la financiación pública, los pacientes con cáncer de pulmón

## disponen de las mejores opciones de tratamiento”

Javier de Castro es uno de los oncólogos médicos más reconocidos en el manejo del cáncer de pulmón. Es el jefe de Sección de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz de Madrid, y también ocupa otros cargos destacados, como miembro fundador y presidente de la Asociación para la Investigación del Cáncer de Pulmón en la Mujer (ICAPEM); ha sido también miembro del Comité Ejecutivo del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECF). Además es vocal de la junta directiva de la SEOM. Según afirma en esta entrevista para EL MÉDICO, “la Oncología Médica en España tiene un nivel elevado, está a la altura de los países de nuestro entorno socioeconómico, tanto de Europa Occidental como de Norteamérica”. Además destaca que “gracias a nuestro sistema de financiación pública, los pacientes con cáncer de pulmón disponen de las mejores opciones de tratamiento”.

enfrentar a un caso único al año como ocurre con algunos tumores con mutaciones poco frecuentes. En estas circunstancias es importante poder referenciar estos pacientes a centros donde puedan tener más experiencia en su manejo, sobre todo cuando el oncólogo no es especialista exclusivo en cáncer de pulmón, sino generalista en hospitales pequeños. Su evolución, su clínica y su tratamiento son diferentes. El sistema asistencial tendrá que adaptarse a los nuevos diagnósticos y también a los nuevos tratamientos.

### ¿Cómo valora el nivel de la Oncología española en el ámbito del cáncer de pulmón?

El nivel científico de los oncólogos que han desarrollado su carrera en relación con el cáncer de pulmón en España es elevado por diferentes circunstancias. Una de ellas es que se trataba de un tumor en el que había muy pocas opciones de tratamiento más allá de la quimioterapia. Por ello, en los años 90 se creó uno de los principales grupos cooperativos, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECF), formado en su mayoría por oncólogos e investigadores españoles. Es un grupo de referencia a nivel mundial en el desarrollo de fármacos y de estudios con biomarcadores tumorales de pulmón.

### ¿Cuáles son los principales avances logrados en los últimos años?

**El análisis de resultados y el big data sanitario son dos asignaturas pendientes del sistema. Tenemos que medir los resultados y necesitamos los recursos adecuados para hacerlo**

Fruto de las últimas investigaciones tenemos dos grandes grupos nuevos de tratamiento que podemos ofrecer a nuestros pacientes. Por una parte, los dirigidos a aquellos que tienen una mutación o una alteración genética en su tumor y que pueden ser tratados con un inhibidor, con

un bloqueante específico (mutaciones de EGFR y BRAF, los reordenamientos de ALK y ROS1, etc.). El otro es la inmunoterapia. Además, casi todos los años se incorporan nuevas dianas potenciales. Antes hablábamos de cáncer de pulmón y ahora hablamos de un grupo de enfermedades diferentes consideradas infrecuentes.

### ¿Todos los oncólogos están preparados para tratar a estos pacientes?

La frecuencia o la incidencia de casos, obviamente, es mayor en una ciudad grande, pero a veces los oncólogos se pueden

### ¿A cuántos pacientes benefician estas terapias con inhibidores a las que se ha referido?

Por desgracia solo suponen el 20 por ciento de los casos. El gran éxito de los pacientes con una diana tratable es que no empiezan con quimioterapia, sino con un tratamiento específico y dirigido. En muchos de ellos, además, se pueden ir secuenciando diferentes opciones farmacológicas. En la actualidad, estos pacientes tienen, en general, una expectativa de supervivencia bastante razonable y con un tratamiento de auténtica Medicina de Precisión. Esto nos obliga a analizar esos tumores de forma molecular, por lo que tenemos que incorporar los estudios de secuenciación masiva, algo en lo que el cáncer de pulmón es pionero.

### ¿Cuáles son las opciones para los demás pacientes dentro de estos nuevos tratamientos?

En el otro 80 por ciento de casos el tratamiento es la inmunoterapia, que apenas tiene ocho años de desarrollo, ya que los primeros estudios se hicieron en 2011-12. En el cáncer de pulmón también ha supuesto un antes y un después.

Los largos supervivientes a cinco años suponían un 2-3 por ciento de los casos, mientras que hoy en día ya vemos que en primera línea de tratamiento podemos llegar a un 30-40 por ciento de pacientes vivos a cinco años tratados con inmunoterapia. En algunos casos la aplicamos sola, y en otros la combinamos con quimioterapia o con otros inmunotéricos.

**¿Cuál es el papel del oncólogo médico en el abordaje del paciente con cáncer?**

Debemos tener en cuenta que España fue pionera en Europa a la hora de crear la especialidad de Oncología Médica en los años 80. Hubo que crear un espacio para esta especialidad, porque en algunos casos los pacientes eran tratados por otros especialistas o por nadie. El oncólogo médico en España ocupa un papel muy destacado en el diagnóstico y, sobre todo, en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer. Es el médico "personal", aunque, por supuesto, también intervie-

nen en el abordaje de un cáncer o pueden intervenir otros profesionales como cirujanos, radiólogos, médicos de Atención Primaria, etc.

**¿Cómo debe ser la formación de los profesionales en el ámbito del cáncer de pulmón?**

Las nuevas generaciones de oncólogos tienen que estar muy bien formadas en aspectos no solo clínicos, sino también en biología molecular o inmunología. Creo que el nivel de la formación en España es muy alto. Tenemos claro que para avanzar hay que investigar, y el oncólogo español reúne también ese perfil de investigador. Por ejemplo, los residentes de Oncología con frecuencia hacen estancias en otros hospitales incluso de Europa o América. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) también tiene planes de formación en el ámbito nacional e internacional.

**¿Qué ha aportado el Grupo Español de Cáncer de Pulmón?**

El fundador del GECP fue el Dr. Rafael Rosell, que todavía está en activo. En su momento fue pionero, porque comenzó su andadura cuando los pacientes con este tipo de tumores no se trataban en muchos centros, sobre todo cuando la enfermedad ya estaba avanzada. Las primeras publicaciones de alto impacto fueron realizadas a principios de los años 90 en el *New England Journal of Medicine* (NEJM). En estos ensayos se demostró que tratar con quimioterapia antes de la cirugía era beneficioso en un grupo de pacientes. Posteriormente, cuando se empezaron a explorar los biomarcadores, la investigación se volcó en intentar identificar el tipo de quimioterapia que podía beneficiar a cada paciente. Desde principios del siglo XXI, el GECP ha sido un grupo pionero en la investigación del desarrollo molecular del cáncer de pulmón como por ejemplo en la identificación y tratamiento de los tumores con mutaciones EGFR. Actualmente el GECP sigue lide-





## MÁS MANO DURA CONTRA EL TABACO

Las medidas de control para los fumadores han sido muy eficaces para frenar la incidencia del cáncer de pulmón en los hombres, pero, sin embargo, se ha observado un incremento en mujeres durante los últimos 15 años debido a su incorporación al hábito tabáquico. Este factor convierte al cáncer de pulmón en uno de los más prevalentes, con un crecimiento del 4-6 por ciento por ciento anual, y con un aumento de la mortalidad.

Javier de Castro explica que, curiosamente, en mujeres no todo el cáncer de pulmón está relacionado con el tabaco; de hecho, se sabe que aproximadamente un 40 por ciento de los casos se da en mujeres sin historia previa de tabaquismo. Por tanto, considera necesario seguir investigando el resto de los motivos.

**¿Qué medidas preventivas se podrían adoptar para evitar esta enfermedad?**

Las tres medidas fundamentales para controlar el tabaquismo son el aumento del precio, las leyes antitabaco y las ayudas a la deshabituación. Hay otras que no cuestan dinero, como la promoción de una vida saludable, sin humo, como un derecho fundamental de la persona. Debe prevalecer el derecho a la salud sobre los derechos de los fumadores.

**La SEOM ha pedido cierto endurecimiento de la Ley de 2005...**

Estoy de acuerdo, es una ley muy importante. Sin embargo, hemos visto un cierto relajamiento de la ley en los últimos años. Soy partidario de la prohibición de fumar en coches, por ejemplo, o respetar los perímetros de las zonas infantiles, los hospitales, etc.

**¿Cómo valora la decisión del SNS de financiar el tratamiento para la deshabituación tabáquica?**

Un fumador es un paciente con una adicción, por lo que debe ser ayudado por el sistema. Ahora se ha empezado a financiar este tratamiento, y creo que también se deberían apoyar más las unidades de tabaquismo para mejorar la deshabituación tabáquica desde los hospitales. Hay muchas unidades, pero no tienen una dotación ni recursos humanos adecuados para realizar su labor. Además, el paciente tenía que financiarse él mismo su tratamiento, que tiene un precio elevado. Esto limitaba su éxito. La SEOM y el resto de las sociedades científicas relacionadas con el tabaco hemos promovido la financiación los tratamientos de deshabituación para que se hagan siempre con la supervisión médica, sin recurrir a terapias alternativas o movidos por otros intereses.

**Hablemos de datos, ¿cuál es su incidencia?**

El cáncer de pulmón sigue teniendo una alta incidencia en España, como lo indican los informes de la SEOM, con cerca

de 30.000 nuevos casos anuales, y sigue siendo el número uno en mortalidad en el varón, y el segundo en la mujer, después del cáncer de mama. Posiblemente el factor más importante es el consumo de tabaco. El 80 por ciento de los casos están relacionados con este hábito, por lo que nuestra sociedad científica promueve hábitos de vida saludable y, sobre todo, evitar el tabaquismo.

**¿Qué otros factores de riesgo existen más allá del tabaco?**

Posiblemente, el gas radón, que de forma natural se puede acumular geográficamente en algunas zonas. Y en mujeres podría haber otros factores todavía no bien definidos, como los hormonales.

**¿Qué particularidades presenta el cáncer en la mujer?**

Precisamente tengo el honor de presidir la Asociación para la Investigación del Cáncer de Pulmón en Mujeres (ICAPEM), que nació en 2010, en parte, para concienciar a la sociedad del crecimiento de la incidencia de este tipo de tumor en mujeres y promover hábitos de vida saludables en este colectivo, sobre todo entre las jóvenes. Entre otras particularidades, hemos observado que los tóxicos del tabaco pueden afectar más a la mujer que al hombre, pero también hay que tener en cuenta que, hasta en un 40 por ciento de las mujeres, el cáncer de pulmón no tiene relación con el tabaco, de ahí que se necesite investigar en esta enfermedad.

**¿Y también es diferente la respuesta a los tratamientos en las mujeres?**

En España el 20 por ciento de los nuevos casos de cáncer de pulmón se producen en mujeres. Cuando hacemos un ensayo clínico para probar un fármaco, la proporción de la participación puede ser de un 70 por ciento de hombres. Los resultados en toxicidad y eficacia no son iguales en hombres y en mujeres, así que se está planteando la posibilidad de evaluar de

rando estudios también en el campo de la inmunoterapia, como el desarrollado en combinación con quimioterapia, para conseguir que tumores que no se podían operar puedan reducirse y ser extirpados completamente.

forma diferenciada o que se incluyan más mujeres en ensayos clínicos. Igual que el tabaco incide de forma más negativa en la mujer que en el hombre, también puede ocurrir que haya diferencias a nivel farmacogenético, lo que influiría en la toxicidad y en la eficacia. En los estudios actuales la tendencia es a igualar más este porcentaje, y también se tiende a hacer un subanálisis por género, precisamente para ver las diferencias. En el diseño de los estudios se debe especificar qué condiciones pueden ser diferentes en varones y en mujeres.

**Hemos hablado de las novedades en cuanto al tratamiento, pero no se puede llegar a este tratamiento personalizado si no hay un diagnóstico de precisión. ¿Qué novedades destacaría en este ámbito del diagnóstico precoz? ¿Es posible o será posible en algún momento adelantar ese diagnóstico a la aparición de los primeros síntomas?**

Hay que destacar que en casi el 50 por ciento de los casos el cáncer de pulmón se diagnostica cuando la enfermedad ya está avanzada. A diferencia de otros tumores, no existe un programa de cribado para su detección precoz, como sí tenemos en colon o mama. Pero aún así se está avanzando mucho. Hoy en día tenemos la suerte en muchos hospitales de poder hacer una identificación molecular de un tumor. Disponemos de diferentes técnicas diagnósticas y herramientas para profundizar y ‘poner apellidos’ al tumor. Y gracias a estos apellidos podemos personalizar el tratamiento, aunque todavía tenemos que seguir mejorando. Tenemos que seguir trabajando en la detección precoz. En los próximos años se van a iniciar programas para fomentar, por un lado, la deshabituación tabáquica, y, por otro, el uso de un escáner de baja radiación para la identificación de nódulos pulmonares en fases iniciales. Irán dirigidos sobre todo a la población fumadora activa de entre los 50 y los 70 años que tenga clínica relacionada con el tabaquismo, como la bronquitis crónica.



**Volviendo a las herramientas diagnósticas, ¿qué necesitaríamos para seguir avanzando en este campo?**

En España no hemos conseguido que nuestras autoridades pongan en marcha un programa nacional de Medicina de Precisión, como sí tienen otros países como Francia. Si no hay una estrategia global, los hospitales de ciudades más pequeñas o de zonas despobladas o aisladas no podrán ofrecer a sus pacientes un diagnóstico adecuado. Y sin un diagnóstico de precisión, no se puede ofrecer el

tratamiento óptimo. Es una cuestión de equidad, si no hay diagnóstico completo no hay tratamiento correcto y preciso.

**¿Qué otras asignaturas pendientes tiene la Oncología Médica en España, y, en concreto, en relación con el cáncer de pulmón?**

El análisis de resultados y el big data sanitario son dos asignaturas pendientes del sistema. Tenemos que medir los resultados y necesitamos los recursos adecuados para hacerlo. El sistema de histo-



ría clínica electrónica es un ejemplo. Las diferentes comunidades autónomas funcionamos con programas distintos, e incluso en la Comunidad de Madrid podemos manejar modelos diferentes. Además, debemos tener en cuenta que la información sanitaria es muy valiosa y tiene que ser protegida. En todo este proceso, además, debemos contar con la voz del paciente. Queremos que participe en el proceso de la toma de decisiones, para lo que necesita una información adecuada. Todas estas cuestiones deberían ser recogidas en la esperada Estrategia Nacional del Cáncer.

**¿Cómo es el perfil del oncólogo que atiende al paciente con cáncer de pulmón? ¿Qué problemas asistenciales tiene?**

Somos oncólogos médicos, por lo que tenemos que ver clínicamente al enfermo. El paciente con cáncer de pulmón avanzado tiene muchos síntomas, así que debemos prescribir muchos tratamientos. En definitiva, hacemos un control integral desde el punto de vista médico. Como he comentado, es necesario hacer un diagnóstico de precisión, y en el caso del pulmón es muy complicado conseguir las muestras suficientes para el estudio molecular, por lo que a veces tenemos que repetir biopsias, y retrasar el diagnóstico. Como trabajamos con un paciente y unas familias con mucho estrés que quieren comenzar cuanto antes el tratamiento, hay que hacerles comprender que es mejor tener calma y hacer el diagnóstico más preciso para ofrecer el tratamiento más adecuado.

**¿Qué dificultades tienen a la hora de prescribir fármacos innovadores?**

Desde el punto de vista del acceso a los medicamentos, somos afortunados por disponer de cierta variedad de nuevos tratamientos. Pero también tenemos que afrontar la evaluación de fármacos, los comités de farmacia hospitalaria, los gerentes de hospital... A veces la evaluación de los beneficios no se ve por todos con los mismos ojos. En cuanto a la industria farmacéutica, también está cambiando el modelo de relación. Antes el riesgo com-

**Desde el punto de vista del acceso a los medicamentos, somos afortunados por disponer de cierta variedad de nuevos tratamientos. Pero también tenemos que afrontar la evaluación de fármacos, los comités de farmacia hospitalaria, los gerentes de hospital...**

**¿Cómo es el abordaje y el seguimiento de ese paciente superviviente?**

Estamos avanzando mucho en el abordaje multidisciplinar del paciente con cáncer. Los tratamientos oncológicos pueden generar una serie de efectos. Por ejemplo, ciertas terapias dirigidas contra diana pueden causar problemas dermatológicos, y en la actualidad en casi todos los hospitales hay dermatólogos que tratan a estos pacientes. Por su lado, la inmunoterapia provoca en algunos pacientes problemas respiratorios, endocrinológicos, reumatológicos o cardiológicos, y también trabajamos en equipo con los diferentes especialistas. De ahí la importancia de los equipos multidisciplinarios. Además, debemos tener en cuenta que el paciente va superando años, por lo que aparecen otras enfermedades crónicas propias de su edad, como la diabetes o la hipertensión. Si el oncólogo es el director de orquesta

partido funcionaba para una serie de pacientes, porque el beneficio era pequeño. Ahora, gracias a la inmunoterapia, podemos tener casi un 50 por ciento de pacientes con cáncer de pulmón vivos a dos años, por lo que son preferibles otros modelos de financiación, como el techo de gasto, etc.

en el diagnóstico y en el tratamiento, también está ayudando mucho el médico de Atención Primaria en el seguimiento de los largos supervivientes. En este sentido, la SEOM ha impulsado la colaboración y la firma de documentos de consenso con otras sociedades científicas, así como programas de participación. En el hospital es necesaria la colaboración multidisciplinaria.

**¿Qué novedades diagnósticas y terapéuticas destacables podrían aparecer en los próximos meses en el ámbito del cáncer de pulmón?**

En los próximos meses llegará la combinación de quimioterapia e inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón tanto de célula no pequeña, el habitual, y posiblemente también para el microcítico o de célula no pequeña, un tumor menos frecuente, que solo supone el 15 por ciento de los tumores de pulmón, pero que necesita avances. Además, veremos la incorporación de nuevas asociaciones con antiangiogénicos como el bevacizumab. La inmunoterapia será muy importante también en las etapas intermedias de la enfermedad, cuando hay afectación loco-regional, y pensamos con prudencia pero con optimismo que aumentará la curación de los pacientes en esta fase. En relación con las terapias dirigidas, esperamos que se vayan sumando otras dianas tratables y para ello se están haciendo ensayos para mutaciones como KRAS, RET o NTRK. Para identificar estos pacientes es fundamental pasar del modelo actual de buscar diana a diana, lo que es poco eficiente cuando tenemos una muestra de tumor muy pequeña, a la secuenciación masiva. Es más un deseo porque será difícil que sea una realidad a corto plazo, pero es el modelo a buscar. Como ya he comentado, la detección precoz de tumores en fases iniciales donde la curación es más probable mediante los TC de baja radiación para la población de riesgo, pacientes fumadores de 50 a 70 años, se irá implementando poco a poco al sistema ■



Fundación Josep Carreras  
CONTRA LA LEUCEMIA

| 30 Aniversario

**13.971** donantes de médula ósea compatibles localizados para pacientes españoles que necesitaban un trasplante y no disponían de un familiar compatible.

**11** líneas de investigación en marcha en el Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, el primer centro de Europa dedicado exclusivamente a la leucemia.

**313** pacientes alojados junto a sus familiares en los pisos de acogida para pacientes que reciben tratamiento lejos de su lugar de residencia.

**19.595** consultas médicas y de información al paciente gestionadas para ofrecer apoyo.

**105.205** socios y colaboradores que sostienen nuestro trabajo.

**1** hombre, **Josep Carreras**  
**30** años de lucha **#imparablescontralaleucemia**

**Gracias. Entra en [www.imparables.org](http://www.imparables.org)**





En cáncer de mama  
buscamos la  
individualización  
máxima  
del tratamiento

Miguel Martín

Presidente del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer  
de Mama

Texto | Eva Fariña

Fotos | GEICAM



## En cáncer de mama buscamos la individualización

### máxima del tratamiento

El Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama cumple 25 años de trabajo colaborativo para generar conocimiento en beneficio de las pacientes. En la actualidad cuenta con más de 800 expertos en Oncología Médica y otras especialidades, que trabajan en 180 hospitales de toda España. Entre sus principales objetivos está promover la investigación clínica, epidemiológica y traslacional, así como la formación médica continuada. También fomenta la divulgación de la información a las afectadas acerca de los tratamientos y sus efectos secundarios, e impulsa su participación en ensayos clínicos. Desde su constitución en 1995, GEICAM ha superado el centenar de estudios, en los que han participado más de 61.000 mujeres.

**En el ámbito del cáncer de mama se han producido grandes avances diagnósticos y terapéuticos en los últimos años, ¿cómo valora la innovación en el abordaje de esta patología?**

Cuando yo empecé a tratar el cáncer de mama cerca del 50 por ciento de las enfermas aparentemente curables por cirugía sufrían una recaída. Estas mujeres tenían tumores aparentemente localizados, eran operadas, a menudo con intervenciones muy mutilantes, y sin embargo cerca de la mitad sufrían una recaída, porque desarrollaban metástasis a distancia, cuya evolución no se ve condicionada por los tratamientos locales del tumor primario. La identificación de las micrometástasis como fuente de recaída llevó al concepto de tratamiento adyuvante de la cirugía (quimioterapia, hormonoterapia, tratamientos de diana), encaminado a destruir dichas micrometástasis. El refinamiento de los tratamientos médicos adyuvantes, junto con el diagnóstico más precoz de la enfermedad, nos lleva a una cifra actual de recaídas próxima al 25 por ciento, la mitad que hace unos años. El avance ha sido muy notable, máxime teniendo en cuenta la altísima frecuencia de la enfermedad, lo que hace que muchas enfermas se curen cada año gracias a los nuevos tratamientos y al diagnóstico más precoz. Cada año en España se diagnostican cerca de 32.000 nuevos casos de cáncer de mama, y en etapas

operables estamos reduciendo progresivamente el porcentaje de recaídas o, lo que es lo mismo, aumentando la tasa de curaciones. En enfermedad diseminada, que supone el 20 por ciento de los casos con enfermedad operable, a los que hay que asociar las pocas pacientes que debutan con metástasis, se han conseguido avances notables en supervivencia en dos de los tres subtipos de cáncer de mama.

**¿Qué novedades se han producido en estos casos?**

En el cáncer de mama HER2+ y en el cáncer de mama luminal hemos asistido a la introducción de nuevos fármacos que han incrementado notablemente la supervivencia. Hace tan solo ocho años la mediana de supervivencia de las enfermas de cáncer de mama con metástasis, es decir aquellas que no tienen tratamiento curativo, era de dos años, y ahora las pacientes de estos dos subgrupos sobrepasan los cinco años.

**¿Hacia dónde avanzan las investigaciones?**

El principal reto actual para nosotros es el cáncer de mama metastásico. Este escenario implica que la enfermedad reaparece en órganos distantes después de la cirugía inicial del tumor primario, usualmente seguida de quimioterapia, radioterapia, u

hormonoterapia. Nuestro objetivo en las enfermas que desarrollan metástasis es cronificar la enfermedad, pero a día de hoy esto todavía no es una realidad. En dos de los subtipos de cáncer de mama, el luminal y el HER2, conseguimos ya una mediana de supervivencia próxima a los 5 años. Pero esto no es suficiente para hablar de cronificación de la enfermedad.

**¿Cuándo se podría considerar que la enfermedad es crónica?**

Deberíamos hablar de medianas de supervivencia por encima de 15 o 20 años para considerar que hemos logrado realmente cronificar la enfermedad metastásica. Si una mujer puede vivir con su cáncer 15-20 años con buen estado general, creemos que eso es algo muy asumible como resultado, teniendo en cuenta que el cáncer de mama aparece a una edad media de 55 años. La situación es peor en un subtipo particular, el cáncer de mama triple negativo, en el que las medianas de supervivencia apenas alcanzan los dos años. Aunque estamos investigando nuevos fármacos en este subtipo, todavía tenemos que avanzar mucho para igualar los resultados de los otros dos subtipos.

**Por tanto, actualmente la clave está en el diagnóstico precoz del cáncer de mama...**

El diagnóstico precoz es importantísimo por dos razones; primero, porque en ciertos grupos de edad, como las mujeres de más de 50 años, reduce la mortalidad, y esto en sí es un objetivo muy importante. En otros grupos de mujeres, aunque no reduzca mucho la mortalidad, el diagnóstico más precoz permite curar el cáncer con un tratamiento menos agresivo. Un tumor muy pequeño precisa seguramente mucha menos terapia que un tumor más evolucionado, a lo mejor no precisa quimioterapia o tratamientos que dejan ciertas secuelas. Cuando nos encontramos una enfermedad avanzada, a menudo es consecuencia de no haber acudido al médico por miedo a tener un cáncer. El retraso en el diagnóstico

puede implicar un tratamiento mucho más agresivo y, aunque la enfermedad se cure, lo hace a expensas de secuelas relevantes.

**En cualquier caso, insiste en la necesidad de fomentar la prevención...**

Sabemos hoy en día que hay formas de prevenir el cáncer de mama a través del ejercicio físico, la dieta mediterránea, evitando el sobrepeso, etc. Los hábitos de vida saludables reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama, y además,

protegen contra otras muchas enfermedades muy frecuentes, como las cardiovasculares y las metabólicas. Se trata de una inversión muy rentable y, por tanto, deberíamos educar desde el principio a los niños en los colegios sobre la importancia de adoptar un estilo de vida saludable que incluya una dieta rica en verduras, fruta, aceite de oliva, pescado y legumbres y pobre en productos procesados, carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas; así como la práctica regular de ejercicio físico y mantenimiento de un peso corporal apropiado. Esta ecuación ayuda a reducir el riesgo de muchas enfermedades, incluido el cáncer de mama en las mujeres.

**En los casos de mujeres en riesgo, ¿hay algunas medidas más de protección?**

A parte de esto tenemos una opción que se ha explorado poco que se denomina quimio-prevención. Hay estudios que han demostrado, sin ningún género de dudas, que medicamentos que se utilizan para tratar el cáncer de mama, como algunos agentes antihormonales, reducen las posibilidades de desarrollarlo de una forma muy notable en mujeres sanas con alto riesgo de tener cáncer de mama. Estos fár-

macos se están utilizando muy poco actualmente con la indicación de prevenir el cáncer, porque todavía nos falta la mentalidad preventiva. Suele ser muy complicado convencer a una mujer que está sana, y que no sabe si va a tener o no cáncer de mama, que tome una pastilla durante

cinco años. Esa pastilla, además, puede tener ciertos efectos secundarios, aunque no suelen ser muy graves.

**¿En qué fase está este proyecto?**

Desde GEICAM intentamos promover estudios con dosis

más bajas de estos fármacos, manteniendo una parte de esa eficacia y reduciendo los efectos secundarios. Estamos intentando conseguir financiación para un gran estudio que implicaría a otros países, como Inglaterra, Italia y Estados Unidos.

**¿Y cómo va la búsqueda de apoyos?**

Me temo que hay muchas dificultades para financiarlo. Desde luego, no tiene interés para la industria farmacéutica. Son medicamentos muy baratos que ya están comercializados y que carecen de patente; a nadie le interesa apoyar nuevos estudios con estos fármacos. Estamos intentando convencer a la Administración para que nos ayude en la puesta en marcha de esta investigación, pero en España es muy complicado. Ya hemos organizado varias reuniones en Estados Unidos y también en España, con investigadores de otros países que están muy interesados en el proyecto, pero el problema que tenemos para su puesta en marcha es la financiación.

**El diagnóstico precoz del cáncer de mama en España obtiene buenos resultados, más del 90 por ciento de las mujeres son diagnosticadas en estadios precoces**

**¿Cómo valora las críticas que ha recibido el Grupo Inditex tras la donación de equipos de alta tecnología?**

Me parecen difíciles de entender. Denotan una men-

**¿Considera imprescindible regular el mecenazgo?**

Claro, si hubiera una Ley de Mecenazgo consolidada o efectiva en España, empresas que no están relacionadas con la Sanidad podrían donar dinero de forma altruista para la investigación a cambio de que la Administración les permitiese una reducción de impuestos. Sin embargo, en España el anteproyecto de Ley de Mecenazgo está en un cajón desde hace muchos años, porque parece que los políticos tienen urgencia por conseguir el máximo dinero posible de los ciudadanos y de las empresas a través de los impuestos. Esta ley permitiría mejoras en las condiciones fiscales de las empresas que financien la investigación independiente, sin un objetivo de lucro. Si estas empresas ayudan a cubrir espacios que se le escapan a la Administración, deberían verse recompensadas con beneficios fiscales. Otros países han potenciado el mecenazgo, pero en España tenemos unos políticos muy cortoplacistas que no ven más allá de 4 o 5 años, por lo que no se implementan estas medidas, sino que prefieren captar más y más impuestos para gastarlos en otras partidas que sean más rentables desde el punto de vista electoral.

talidad obsoleta que sostiene que el Estado tiene que proporcionarlo todo, y lo que no viene del Estado es malo; esto es absurdo, y ninguna formación política de ningún país moderno lo sostendría. Además, se ha dicho que Amancio Ortega ha desgravado dinero por esto. En realidad, él lo ha hecho a fondo perdido, es decir, no ha desgravado ningún impuesto, lo cual tiene más mérito todavía. Su gesto va a permitir que muchos enfermos se pue-



## ESPECIAL CÁNCER/ENTREVISTA

### Miguel Martín

dan tratar en la Sanidad pública con mejores condiciones. Sugiero que pregunten a los enfermos tratados con los aparatos modernos que se han podido comprar gracias a las donaciones de Amancio Ortega si les parece bien o mal la donación.

#### **En cáncer de mama, ¿qué han supuesto los nuevos tratamientos, la inmunoterapia, los fármacos biológicos, etc.?**

Se puede sintetizar en una frase, y es que estamos intentando la individualización máxima del tratamiento de las mujeres con cáncer de mama. Las variaciones entre tumores son enormes, y aunque habitualmente estratificamos a las enfermas en dos o tres grupos dependiendo de algunos biomarcadores, realmente el problema es mucho más complejo. Intentamos hacer estudios que identifiquen primero marcadores que

puedan segmentar a las mujeres con cáncer de mama en grupos más pequeños que se beneficien de terapias específicas. Después, tratamos a estas pacientes con las terapias que tienen más posibilidades de ser eficaces de acuerdo con sus características genómicas. Estamos haciendo estudios con terapias inmunes, aunque en el cáncer de mama de momento no han mostrado el impacto que han tenido en el melanoma, en el cáncer de pulmón o en otros tumores. En el cáncer de mama triple negativo hemos visto en la inmunoterapia una nueva vía de progreso, si bien todavía tenemos que ver la mejor forma de administrar el tratamiento en estas enfermas.

#### **¿Cuáles son los principales obstáculos que se encuentran para seguir investigando?**

Como he dicho, la investigación académica independiente carece de financiación en España. En el pasado, la legislación era algo más laxa y los grupos cooperativos podían hacer estudios para mejorar la eficiencia de los fármacos ya comercializados, buscando una pauta de administración mejor, combinando fármacos etc., pero la normativa que regula actualmente los ensayos clínicos, que tiene muchas cosas buenas, impone una serie de obligaciones al promotor del estudio, como el pago de los fármacos, el seguro de los

## HABLANDO DE DATOS...

**E**n España una de cada ocho mujeres sufrirá cáncer de mama a lo largo de su vida, según las previsiones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cada año se diagnostican en este país cerca de 32.000 nuevos casos. En 2019 era el tumor más frecuente en las mujeres occidentales, y se estima que en Europa la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8 por ciento.

Según los últimos datos publicados por la SEOM, la incidencia del cáncer se ha estancado entre los hombres, pero sigue aumentando entre las mujeres (en gran medida debido al tabaco). Miguel Martín analiza estos datos y habla de las expectativas a medio y largo plazo.

#### **¿Cómo valora las cifras más recientes publicadas de cáncer de mama?**

El número de casos de cáncer de mama todavía sigue creciendo cada año, y es difícil saber



enfermos, etc., que no pueden afrontar-se sin financiación. Esta normativa está pensada esencialmente para los estudios de la industria farmacéutica. Hay un pequeño resquicio que te permite evitar estos gastos para grupos cooperativos, pero en realidad el problema es que, aunque proporcionen los fármacos y se exima del seguro, poner en marcha un estudio cuesta mucho dinero, porque hay que hacer un importante trabajo burocrático, hay que monitorizar los resultados, visitar los hospitales, hacer análisis estadísticos, etc.

### ¿Y las becas de investigación?

Tampoco hay convocatorias nacionales que cubran estudios de investigación clínica académicos independientes que tengan cierto tamaño. Tenemos una convocatoria del Instituto de Salud Carlos

III que está muy bien, pero va dirigida a estudios unicéntricos y pequeños, porque la financiación es escasa. No hay posibilidad de conseguir una financiación más grande, aunque demuestres que el estudio es de gran interés para las pacientes.

### ¿Qué apoyo necesita el investigador español para seguir realizando su labor en nuestro país? ¿Qué áreas de mejora tenemos si nos comparamos con otros países de nuestro entorno?

La investigación básica tiene financiación, aunque manifiestamente insuficiente si tomamos como referencia a países con similar producto interior bruto (PIB). La Administración Pública española no presta atención a la relevancia de invertir en investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), algo que hacen los

países inteligentes. El “que inventen ellos” de Miguel de Unamuno todavía parece seguir presente en nuestra cultura. Esto se traduce en tener que pagar royalties a otros países, lo cual a la larga es muy negativo. A pesar de todo, la investigación básica todavía funciona en nuestro país gracias al esfuerzo de los profesionales. Tenemos investigadores básicos excelentes en España, en cáncer en particular. Se generan muchísimas patentes, pero habría que financiar mucho más esta investigación, porque la mayoría de los investigadores españoles están en una situación de inestabilidad o precariedad laboral, de miseria general en su puesto de trabajo en relación con la valía que han demostrado anteriormente.

### ¿Y cómo ve la situación de la investigación clínica?

cuál es la causa. Quizás uno de los motivos sea el abandono de la dieta mediterránea, porque la mujer se incorpora al trabajo y a menudo come fuera de casa y no puede elegir mucho. Por otro lado, sabemos que la falta de hijos o el primer embarazo muy tardío son factores que predisponen este tipo de tumor. La buena noticia es que, a pesar de que cada día hay más cáncer de mama, la mortalidad se reduce progresivamente; es decir, mejora el pronóstico.

### ¿Cómo valora, en general, el diagnóstico del cáncer de mama en España?

Nuestro país es privilegiado en este sentido, porque todas las comunidades autónomas tienen campañas de cribado, lo que favorece el diagnóstico precoz. Tenemos una situación bastante buena, es decir, la gran mayoría de las mujeres españolas son diagnosticadas en estadios operables. Solo un 4-5 por ciento no son operables, un porcentaje que alcanza el 30-40 por ciento, por ejemplo, en México y

otros países que no tienen campañas de cribado.

### ¿Cuál es la función del médico de Atención Primaria en el abordaje y seguimiento de la paciente con cáncer de mama?

La Medicina de Primaria juega un papel fundamental para el fomento de los hábitos higiénico-saludables de vida. En cuanto a su formación y preparación, la realidad es que el médico de Primaria tiene un cierto miedo a tratar a pacientes con cáncer por temor a no saber manejarlos, y en muchas comunidades están empezando a hacer campañas para que los especialistas se reúnan con los médicos de Primaria y discutan el manejo de los pacientes.

### ¿Cómo se podría mejorar la relación entre el médico de Atención Primaria y el del hospital?

Hace falta muchísima más comunicación, esto es indudable, y también darles la opción de que haya siempre una vía rápida para ir al

hospital si tienen alguna duda o bien facilitar la comunicación fluida, telefónica, por ejemplo. Es necesario implicar a la Medicina primaria en el manejo del paciente con cáncer, no debería de haber compartimentos estanco. Primaria y Especializada tienen que estar completamente unidas en proyectos comunes, porque ambas forman parte del manejo global del paciente.

### ¿Qué le pediría a las Administraciones Públicas y a los gobernantes?

La población en general en nuestro país debería prestar mayor atención a la Sanidad a la hora de emitir sus votos. Es muy fácil quejarse luego de que los recursos son insuficientes. Los partidos políticos apenas hablan de los temas sanitarios, piensan que no da votos. Tenemos que convencerles para que definan claramente lo que quieren hacer en Sanidad, porque a la larga es un asunto que nos afecta a todos, al 100 por ciento de los españoles, todos somos potenciales enfermos.



En lo que se refiere a la promovida por la industria, goza de excelente salud, porque la industria tiene forma de financiarla. La investigación clínica independiente en España sobrevive a duras penas y tiene unas barreras casi insalvables por falta de financiación. La Administración piensa que la investigación clínica la debe hacer la industria farmacéutica exclusivamente, y no contempla financiar la investigación clínica académica independiente, y se equivoca. Hay cosas que la industria no hace y que les interesan a los enfermos, este es un punto que está todavía por resolver. Globalmente, financiar más tanto la investigación básica como clínica independiente proporcionaría muchos dividendos en el futuro. El problema es que si miramos a corto plazo, no lo vamos a ver, pero si miramos a largo o medio plazo claramente va a generar beneficios para el país.

**¿En qué consiste el trabajo en red que desarrolla GEICAM? ¿Hace 25 años había en España grupos de investigación?**

En cáncer de mama, desde luego, no. El trabajo en red se basa en que si un investigador quiere demostrar algo clínicamente relevante en Oncología o en cualquier otra disciplina médica, tiene que hacerlo a través de ensayos clínicos comparativos del nuevo tratamiento frente al tratamiento estándar anterior y ello implica a menudo la inclusión de muchos pacientes: en el caso del cáncer de mama, a menudo unas 1.500-5.000 mujeres por estudio, y es imposible reclutarlas en un solo centro, por lo que es necesaria una red cooperativa.

**¿Cómo surge la idea de crear GEICAM?**

Nosotros logramos crear esta red a imagen y semejanza de grupos cooperativos norteamericanos. En el año 1991, durante mi es-

tancia en Estados Unidos, visité las sedes de diversos grupos cooperativos norteamericanos de investigación oncológica (SWOG, CALGB, NSABP) y estuve viendo los pros y contras de cada una de sus estructuras y formas de funcionar. Con GEICAM, intentamos potenciar lo mejor de esos grupos y evitar sus limitaciones. Creo que hemos generado una red de investigación oncológica

en cáncer de mama muy ágil, muy flexible, muy participativa y democrática, en la cual todos los miembros se sienten de alguna manera partícipes de la actividad del grupo y de los resultados. Gracias a

ello hemos podido crecer progresivamente hasta el momento actual, en el que tenemos más de 150 hospitales adheridos al Grupo.

**Aparte de oncólogos médicos, ¿qué otros profesionales sanitarios pertenecen a GEICAM?**

La perspectiva multidisciplinar es fundamental para el abordaje del cáncer de mama, y como tal dentro de GEICAM tenemos comisiones de patólogos, biólogos, oncólogos radioterapeutas, ginecólogos, cirujanos y epidemiólogos, es decir, intentamos cubrir todo el espectro del cáncer de mama. De hecho, tenemos una línea muy importante de publicaciones, que se refieren a la epidemiología del cáncer de mama en España, liderada por Marina Pollán, doctora del Instituto de Salud Carlos III. Este proyecto ha sido clave para entender cuál es la incidencia del cáncer de mama en España, cuáles son los factores de riesgo, y ha puesto en evidencia que la dieta mediterránea y el ejercicio físico previenen y reducen el riesgo de sufrir este tipo de tumor.

**¿Qué papel ocupa GEICAM dentro de este ámbito de la investigación?**

Somos un grupo de investigación oncológi-

ca sin ánimo de lucro que tiene por finalidad aumentar el conocimiento sobre el cáncer de mama. Llevamos a cabo estudios académicos que no conllevan beneficios económicos para nuestra entidad, pero sí tratan de ayudar a los pacientes españoles y, por extrapolación, a los del resto del mundo. Realizamos estudios en colaboración con la industria farmacéutica, y esto es muy positivo, pero nos gustaría también poder hacer estudios independientes encaminados a contestar preguntas que no interesan a las compañías, pero sí a los pacientes. Para conseguirlo necesitamos financiación, y en la situación actual estamos en una vía muerta por falta de una Ley de Mezenazgo eficiente.

**¿Qué vías de búsqueda de financiación tienen?**

Usamos todos los medios a nuestro alcance. Desde 2015 hacemos captación de fondos, o fundraising, en su denominación anglosajona. Esto nos permite obtener ingresos adicionales de organizaciones con fines sociales y de particulares. Con ello, además, logramos presencia social, algo estratégico para nuestra labor. Si la sociedad no conoce ni valora nuestro trabajo difícilmente conseguiremos su apoyo e implicación. Por otro lado, seguimos con la búsqueda activa de financiación en otros países o a través de iniciativas como Horizon Europe. Esta es nuestra realidad y no nos queda otra alternativa, tenemos que seguir intentándolo.

**¿El Grupo colabora con otras entidades de investigación internacionales?**

Sí, desde hace ya 15 años colaboramos con grupos parecidos de otros países, tanto europeos como estadounidenses y latinoamericanos. Es una forma muy práctica de funcionar, porque acelera la realización de los estudios y hace que los resultados sean más extrapolables a la población general mundial con cáncer de mama. Nuestras relaciones con el extranjero son intensas, no solo con grupos cooperativos como el nuestro, sino también con grupos de investigación básica ■

# Teresa & el muñeco más bonito del mundo.

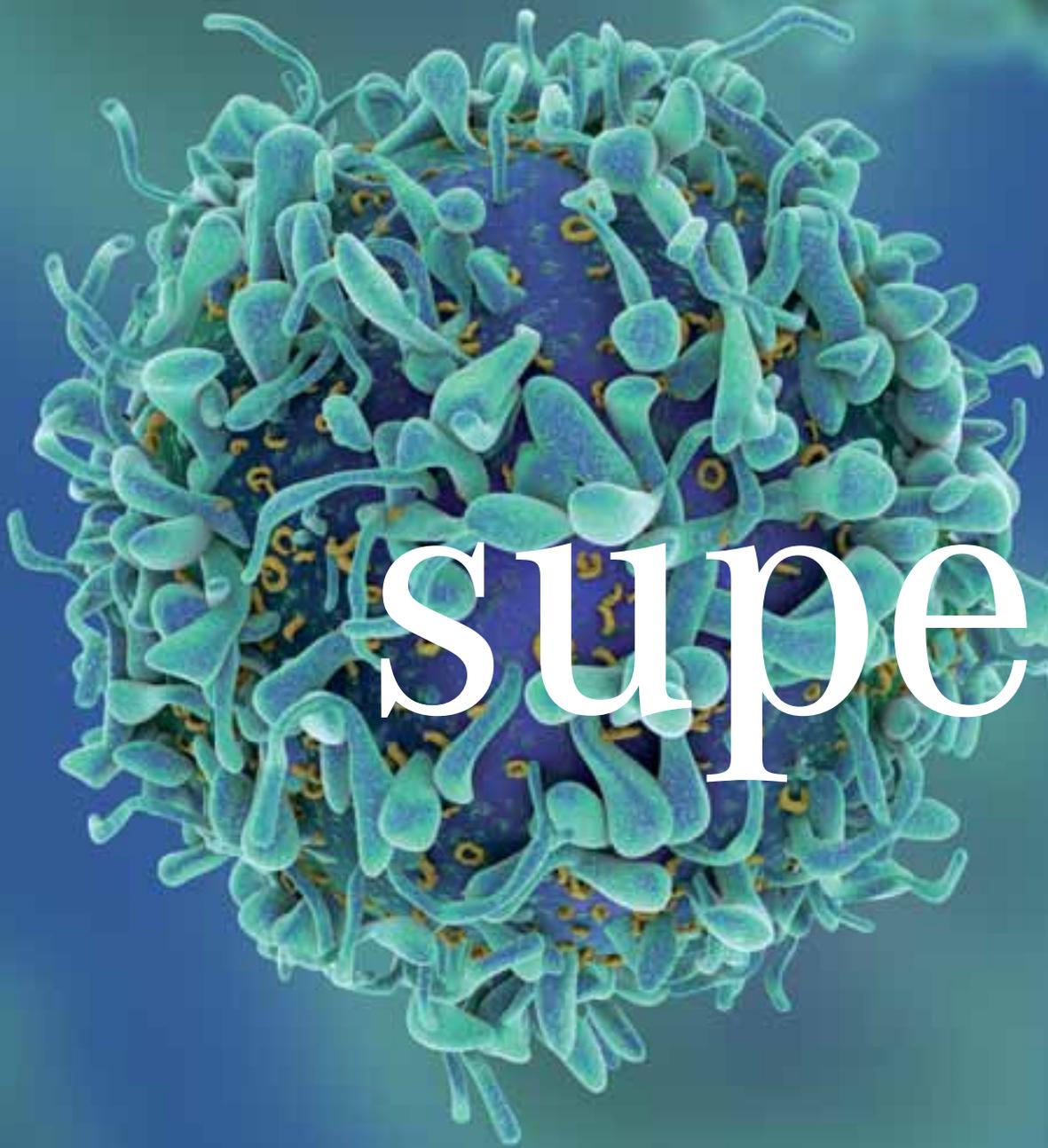
Este es un Baby Pelón de Juegaterapia, con un pañuelo diseñado en exclusiva por Teresa. ¿Sabes por qué los Baby Pelones son los muñecos más bonitos del mundo? Porque en Juegaterapia destinamos sus beneficios a la investigación contra el cáncer infantil y a otros proyectos preciosos de nuestra fundación. Así cada vez que compres Baby Pelones estarás comprando felicidad.

[www.juegaterapia.org](http://www.juegaterapia.org)  
#BabyPelonesJT



De venta en  
El Corte Inglés,  
Juguettos  
Toys R'Us  
y Amazon.es.





super

# Cáncer: hablemos de

# vivencia

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publica todos los años su informe 'Las cifras del cáncer en España'. En 2020, por primera vez desde su creación, incluye datos de supervivencia de pacientes, con información de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Los datos son esperanzadores, y en algunas patologías se habla más de supervivencia que de fallecimientos, pero todavía queda mucho camino por recorrer.

Texto | Eva Fariña



## ESPECIAL CÁNCER/REPORTAJE

### Cáncer: hablemos de supervivencia

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) define “supervivencia observada” como la probabilidad de mantenerse con vida tras un tiempo dado desde el diagnóstico, independientemente de la causa de defunción. La supervivencia está influenciada tanto por la mortalidad debida al cáncer como por otros motivos. La supervivencia neta es un indicador estándar para comparar la supervivencia de cáncer en estudios poblacionales. En los pacientes con cáncer se interpreta como la probabilidad de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico, en ausencia de otras causas de fallecimiento.

Recientemente, la SEOM presentaba ‘Las cifras del cáncer en España’, con información de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Los datos de REDECAN corresponden a 2008-2013, y fueron elaborados con la información aportada por los registros de cáncer de población de Asturias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Euskadi, Girona, Gran Canaria, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona y Tenerife.

La supervivencia de los pacientes con cáncer de España es similar a la registrada en los países de nuestro entorno. Se calcula que se ha duplicado en los últimos 40 años, y es probable que continúe aumentando en los próximos años, aunque de forma lenta. En global, la supervivencia neta a cinco años de los pacientes diagnosticados en el periodo 2008-2013 en España fue de 55,3 por ciento en los hombres y de 61,7 en las mujeres. Estas diferencias en la supervivencia global entre sexos se deben, probablemente, a que determinados tumores son más frecuentes en un sexo que en otro. En este sentido, la SEOM re-

**Se calcula que la supervivencia de los pacientes con cáncer se ha duplicado en las cuatro últimas décadas, y es probable que continúe aumentando en los próximos años, aunque de forma lenta**



cuerda que las diferencias más importantes en supervivencia se deben al tipo tumoral, así como al estadio en el momento del diagnóstico.

#### Por órganos

En hombres, la supervivencia neta estandarizada por edad fue del 90 por ciento en los tumores de próstata y de testículo,

del 86 por ciento en el de tiroides, del 7 por ciento en el cáncer de páncreas, del 13 por ciento en el de pulmón y en el de

esófago, y del 18 por ciento en el de hígado. En mujeres, el cáncer de tiroides tuvo una supervivencia neta del 93 por ciento, el melanoma cutáneo del 89 por ciento, el cáncer de mama, del 86, el cáncer de páncreas del 10 por ciento, el hígado y esófago del 16 y el de pulmón del 18 por ciento.

Los datos de la supervivencia son esperanzadores, y mejoran cada año, pero también hay que hablar de la incidencia. El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad del mundo, con más de 18 millones de casos nuevos en 2018, según datos del proyecto GLOBLOCAN. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará hasta 29,5 millones al año en 2040.



## RED ONCOLÓGICA MADRILEÑA

El trabajo multidisciplinar beneficia al paciente, a los profesionales sanitarios y al conjunto del sistema sanitario. Poco a poco se va implantando en todos los hospitales, y una variante de este trabajo colaborativo es la Red Oncológica Madrileña (ROM). Los objetivos de esta Red son racionalizar y optimizar la asistencia oncológica en la Comunidad de Madrid, como explica uno de sus impulsores, Miguel Martín, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. “En estos momentos, por desgracia, cada hospital trabaja por su cuenta, hay hospitales de diversos tamaños y con diferentes carteras de servicios y, aunque pueda haber un flujo de enfermos de unos hospitales a otros, no está bien regulado”, explica el especialista.

La Red pretende crear cuatro polos coordinadores dentro de la Comunidad Madrid, a los que se asocian todos los hospitales que tienen Oncología. Se va a establecer una forma de trabajo coordinada entre estos hospitales para que cualquier paciente reciba la mejor atención, esté en el hospital que esté.

“Esto va a suponer un esfuerzo, pero también será muy útil para los pacientes y para los profesionales. Habrá que romper ciertas estructuras actuales y algunas tradiciones, pero a la larga será un gran acierto”, augura Miguel Martín.

Este tipo de organización tiene cierto remedo con la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), y, de hecho, su anterior director, Rafael Matesanz, ha sido clave para diseñar la estrategia, así como la Fundación Gregorio Marañón, que tuvo la iniciativa de sentar juntos a varios oncólogos médicos de Madrid para discutir el proyecto.

El objetivo es organizar y optimizar la Oncología en Madrid, para que, aparte de beneficiar a los pacientes y a los profesionales, también sirva para utilizar mejor los recursos. “El trabajo bien hecho suele reducir costes, y debemos tener en cuenta que la Medicina cada vez es más cara. Continuamente nos planteamos hasta qué punto vamos a ser capaces de hacerla sostenible en el futuro, y la ROM puede ser una de las formas de lograrlo”, dice Miguel Martín.

Otra finalidad de la Red de Madrid es permitir el acceso de los enfermos de cada uno de los cuatro polos a ensayos clínicos. Ahora solamente acceden los pacientes de hospitales grandes, y muy pocos de hospitales pequeños. En definitiva, comenta el Dr. Martín, “la idea es ofrecer el mejor servicio a toda la población que tiene un tumor”. “Creemos que hay muchas posibilidades de organizarnos mejor de lo que estamos ahora y de que los pacientes reciban la mejor atención posible de la Sanidad madrileña, a la vez que los profesionales encuentren más estímulos en su trabajo diario”.

Otro ejemplo de grupo multidisciplinar de trabajo es el Grupo de Expertos en Nutrición Clínica del Paciente Oncológico (GENPO), creado en febrero de 2020. Su principal objetivo es sensibilizar a la población y a los decisores sobre la importancia de mantener un adecuado estado nutricional en el paciente oncológico para que pueda mejorar la tolerancia al tratamiento antineoplásico y, por tanto, su calidad de vida.

En el momento del diagnóstico, entre un 15 y un 40 por ciento de los pacientes presentan pérdida de peso en función del tipo de cáncer. La incidencia



El número absoluto de cánceres diagnosticados en España continúa en aumento desde hace décadas en probable relación con el aumento poblacional. En este país la población creció en 163.336 personas durante la primera mitad de 2019, y se situó en 47.100.396 habitantes. Además, son factores de riesgo el envejecimiento de la población y los hábitos perjudiciales para la salud, como el tabaco y el consumo de alcohol, entre otros.

Como indica la SEOM, la edad y el género influyen también en la aparición de patologías oncológicas. Así, el riesgo de cáncer aumenta a partir de los 45-50 años. Desde el nacimiento hasta los 80 años, el hombre tiene un riesgo de desarrollar cáncer de un 41,7 por ciento,



## ESPECIAL CÁNCER/REPORTAJE

### Cáncer: hablemos de supervivencia



de la desnutrición aumenta conforme evoluciona la patología hasta afectar a un 80 por ciento de los pacientes en fases avanzadas.

Forman parte de GENPO profesionales de diferentes ramas, como Alfredo Carrato, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, entre otros profesionales sanitarios, representantes de la Gestión Hospitalaria, de la Farmacia o de asociaciones de pacientes.

También funciona como plataforma multidisciplinar Oncomedic.es, un buscador de recursos para especialistas presentado en febrero de 2020. Esta iniciativa aúna las necesidades de los oncólogos en su práctica diaria, como calculadoras, recursos bibliográficos, casos clínicos interactivos, la información más importante de los congresos de la especialidad, etc.

Los coordinadores de Oncomedic son prestigiosos especialistas en Oncología Médica, como Pedro Pérez Segura, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid; Enrique Grande, del MD Anderson Cancer Center de Madrid; Enrique Aranda, del Hospital Reina Sofía de Córdoba; Mariano Provencio, del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid); Eduardo Díaz-Rubio, catedrático emérito de Oncología Médica de la Universidad Complutense de Madrid, y Ana Lluch, del Hospital Clínico de Valencia.

44.231 nuevos casos; próstata, 35.126; mama, 32.953; pulmón, 29.638, y vejiga urinaria, 22.350. Otros cánceres serán los linfomas no hodgkinianos, con 9.188 casos; los cánceres de cavidad oral y faringe, 8.604; páncreas, 8.338; estómago, 7.577; riñón, 7.300, y cuerpo uterino, 6.804.

El aumento del número de pruebas diagnósticas y de cribados en la población española para detectar de forma precoz tumores como el del próstata o el de mama produce una paradoja, y es que aumenta el número de casos detectados, pero la buena noticia es que al ser en estadios

una cifra que se reduce hasta el 27,3 por ciento en la mujer. A los 85 años, estos porcentajes aumentan hasta el 49,9 por ciento en los hombres y el 32,2 por ciento en las mujeres.

El cáncer infantil es la principal causa de muerte de niños en países desarrollados. En España se diagnostican cerca de 1.400 casos al año, de los que el 20 por ciento no consigue superar la enfermedad. Los tipos más comunes son las leucemias agudas, con un 25 por ciento de casos, y los tumores cerebrales, con un 20 por ciento. La predisposición genética causa el 10 por ciento de los casos infantiles diagnosticados.

#### Expectativas para 2020

En total, el número de cánceres diagnosticados en España durante 2020 podría alcanzar los 277.394 casos, según los cálculos de REDECAN, una cifra similar a la registrada en 2019. Las mismas estimaciones apuntan que los tumores más frecuentemente diagnosticados en este país en 2020 serán los de colon y recto, con



iniciales las tasas de curación y el tipo de efectos secundarios son mucho mejores.

Los expertos recuerdan que si los programas de detección temprana son adecuados, deberían conducir a un aumento del número de casos, pero también a una reducción de la mortalidad. De hecho, y en líneas generales, la mortalidad del cáncer en España ha experimentado un gran descenso en las últimas décadas. Esta tendencia a la baja se debe, en gran medida, a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos, especialmente relevantes en los últimos años.

Por el contrario, la mortalidad en mujeres por cáncer de pulmón está experimentando un aumento desde hace varios años, al igual que por cáncer de páncreas en ambos sexos.

### Disminución del tabaco

Los oncólogos observan cierta tendencia global “lenta, pero continua” a la disminución de la incidencia de los tumores relacionados con el tabaco debido a la disminución de este hábito entre los hombres en los últimos años. En contraste, esta incidencia sigue aumentando en las mujeres.

El análisis estadístico indica que el consumo de tabaco sigue siendo superior en hombres, según los datos de EUROSTAT referidos al año 2014. Así, más de un 20 por ciento de la población es fumadora (26,2 por ciento varones y 18,5 por ciento mujeres). Debido al periodo de latencia entre la exposición al tabaco y la aparición del tumor, la incidencia del cáncer relacionado con el tabaco es todavía muy superior en el hombre. En 15-20 años es muy

probable que la incidencia del cáncer refleje la prevalencia actual del consumo de tabaco y la incorporación de la mujer a su consumo.

Hay que tener en cuenta que cerca de un tercio de las muertes por cáncer son debidas a cinco factores evitables, según el Informe Mundial del Cáncer 2014 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El tabaco podría causar hasta un 33 por ciento de los tumores a nivel global, y es responsable de hasta un 22 por ciento de las muertes por cáncer. Otros factores de riesgo evitables son las infecciones, relevantes sobre todo en países en vías de desarrollo, donde podrían causar hasta un 25 por ciento de los tumores. A continuación, está el alcohol, con un 12 por ciento, mientras que el sedentarismo y las dietas inadecuadas también son considerados factores de riesgo evitables.

Las estimaciones se han realizado con datos del Global Cancer Observatory (GCO), perteneciente a la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC). Este Observatorio ha investigado el impacto que tienen sobre la salud la obesidad, las infecciones y la exposición solar. Existe “evidencia suficiente” para asociar de manera causal la obesidad con al menos nueve tipos de cáncer. Se sabe también que un exceso de peso supone la aparición de unos 450.000 casos anuales.

Respecto a las infecciones, la IARC define como carcinógenos diez agentes infecciosos, entre los que se encuentran el *Helicobacter pylori*, los virus de la hepatitis B y C, determinados papilomavirus, el virus Epstein-Barr, el virus herpes tipo 8 y el herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi.

El VIH en concreto, según explica la SEOM, no se considera de forma separa-

da, pues incrementa la incidencia de cáncer mediante la inmunosupresión, y potencia la acción carcinógena de otros virus. Por tanto, y para evitar duplicidades, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer atribuye el efecto al virus superimpuesto y no al VIH. La anhelada vacuna contra el cáncer ya es una reali-

## Según un informe de la AECC, la enfermedad oncológica cuesta en España 19.300 millones de euros, de los que el 48 por ciento supone los costes médicos directos

dad en algunos tipos de tumores, como el de cérvix. La Organización Mundial de la Salud considera la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) como un objetivo prioritario de Salud Pública. Esta medida preventiva puede evitar la mayoría de los casos de este subtipo. Además, el VPH se asocia a cáncer de orofaringe, ano, vulva, vagina y pene.

Las estadísticas de 2019 de la OMS apuntan a que 100 países del mundo han introducido la vacunación en sus estrategias sanitarias, y que esta cubre un 30 por ciento de la población diana global. “La tasa de vacunación en países desarrollados no alcanza las cotas esperables en muchas ocasiones”, lamenta la SEOM, que también critica que en España “existe un grado de implantación muy diferente entre las distintas comunidades autónomas”.

Por su parte, los países en vías de desarrollo ofrecen unas tasas de vacunación mucho menores, lo que también se refleja en las estadísticas de incidencia y mortalidad del cáncer.

### Campaña ‘Cambia tu futuro, tú decides’

Para concienciar de todos estos factores de riesgo evitables, la Sociedad Española de Oncología Médica ha presentado la campaña ‘Cambia tu futuro, tú decides’. Álvaro Rodríguez-Lescure, presidente de



## 2020: el año del Plan Europeo contra el Cáncer

**E**l 4 de febrero de 2020, Ursula von der Leyen, presidenta de la Comisión Europea, inauguró el Plan Europeo contra el Cáncer. El objetivo de esta iniciativa es que cada país miembro aporte recursos económicos, así como mejorar la comunicación y la coordinación entre todos los estados para superar el cáncer, una enfermedad que afectará al 40 por ciento de europeos a lo largo de su vida.

“Es el momento de sumarnos a esta corriente europea y dotar a España de un Plan Nacional del Cáncer con financiación específica que ayude, de una manera efectiva, a mejorar las cifras de supervivencia”, solicita Vicente Guillem, presidente de la Fundación Excelencia y Calidad de la Oncología (ECO) y jefe del departamento de Oncología del Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

Según este experto, el Plan Nacional deberá garantizar también a los pacientes la misma asistencia de calidad independientemente del lugar en que resida. Para conseguir estos objetivos, la Fundación ECO reclama que el Plan tenga “una dotación económica finalista para que no se quede en una mera carta de intenciones”.

“Debemos tener criterios comunes a nivel nacional que reduzcan las inequidades y las variaciones injustificadas en el riesgo de padecer cáncer”, comenta Vicente Guillem, quien considera que el Plan Nacional debe incluir el diagnóstico molecular, el acceso equitativo a biomarcadores por parte de toda la población, la atención a los pacientes supervivientes, tanto a nivel de necesidades clínicas, como psicológicas y sociales, y el modelo organizativo del tratamiento multidisciplinar de los tumores menos frecuentes.

“Todos los pacientes con cáncer deberían poder conocer su perfil genómico para poder acceder al tratamiento más adecuado, integrar la Medicina de Precisión, universalizando la biopsia líquida como técnica diagnóstica, y apostando por la creación de centros de referencia”, añade el presidente de la Fundación ECO.

Precisamente a este tema se refirió el ministro de Sanidad, Salvador Illa, con motivo de la celebración del IX Foro contra el Cáncer, organizado por la Asociación Española Contra el Cáncer con la presencia de la Reina Letizia. Justo el día del Día Mundial contra el Cáncer, Illa mencionó la Estrategia Nacional de Cáncer del Sistema Nacional de Salud, “que estará terminada en los próximos meses” y que incluirá factores de riesgo como la contaminación laboral y ambiental o la exposición solar. Asimismo, la Estrategia, según Illa, también incorporará factores novedosos como la Medicina Personalizada o el seguimiento a los largos supervivientes.

la SEOM, destaca que “el 40 por ciento de los casos de cáncer que se producen en España tiene su origen en los hábitos nocivos, especialmente el tabaquismo”. Asimismo, muestra su preocupación por el hecho de que la incidencia del cáncer de pulmón en España sigue aumentando entre las mujeres.

“El incremento en las mujeres del cáncer de pulmón y otros tumores relacionados con el tabaco es consecuencia de algo que comenzó hace 25 o 30 años, cuando las mujeres comenzaron a fumar. En España hay una prevalencia del tabaquismo muy alta, especialmente entre la población joven que se inicia en el hábito de fumar; ellas fuman más”, comenta.

Rodríguez-Lescure lamenta también que en España todavía no haya un registro nacional de patologías oncológicas, y agradece la labor que realiza la Red Española de Registros de Cáncer. El informe ‘Las cifras del cáncer en España’ recoge datos de la propia SEOM, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); Global Cancer Observatory (CGO); la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de Globocan-2018 y del Instituto Nacional de Estadística (INE).

El presidente de REDECAN, Jaume Galcerán, también se muestra partidario de fomentar campañas de concienciación, y está preocupado por el incremento de la incidencia de diversos tumores relacionados con el tabaco, como el de pulmón, de cavidad oral y faringe o vejiga urinaria: “La mujer empezó a fumar hace 25 años, y ahora estamos viendo el principio de la epidemia. La incidencia del cáncer debido al tabaco seguirá aumentando en las mujeres en los próximos años; sin embargo, en los hombres está disminuyendo”.

Los resultados de la campaña de concienciación o la decisión de financiar los fármacos para dejar de fumar son acciones

“cuyos efectos beneficiosos se verán con el tiempo”. “Cuanto antes empezamos, antes veremos los resultados. El mensaje tiene que calar en la sociedad, sobre todo en la escuela”, dice el presidente de la SEOM.

### El coste de la enfermedad oncológica

La Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) ha centrado la IX edición del Foro Contra el Cáncer en el impacto económico y social que la enfermedad genera en las personas afectadas. Según el informe de la consultora Oliver Wyman ‘Impacto económico y social del cáncer en España’, el coste estimado es de, al menos, 19.300 millones de euros.

De este total, que supone el 1,6 por ciento del Producto Interior Bruto (PIB) nacional, los costes médicos directos suponen el 48 por ciento; los directos no médicos representan el 12 por ciento y los costes indirectos completan el 40 por ciento restante”. Otros datos significativos de los costes globales son que el 45 por ciento lo soportan las familias y que el 40 por ciento de los casos nuevos se producen en población en edad laboral.

Para reducir la incidencia de las enfermedades oncológicas es necesario mantener hábitos de vida saludable y evitar factores de riesgo como el tabaco, el alcohol o la contaminación ambiental, como dice María Neira, directora del Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS): “El objetivo de nuestro sistema sanitario es tener los mejores médicos, las mejores tecnologías, los mejores cribados... Pero como sociedad todos debemos intentar que ese cáncer no se produzca, para lo cual debemos evitar la exposición a esos ambientes tóxicos o evitar factores de riesgo. El objetivo es ganar en salud, sostenibilidad y economía, entre otros muchos factores”.

“Movilicémonos por una prevención primaria para evitar el mayor número posi-

ble de casos de cáncer y confiemos en que la investigación siga mejorando las estadísticas de curación de esta enfermedad”, comenta María Neira.

### Papel de la farmacia

Tanto desde el ámbito hospitalario como el de las oficinas, las farmacias también afrontan el cáncer desde el punto de vista de la prevención, el tratamiento y el seguimiento del paciente.

El grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GEDEFO-SEFH) tiene como misión “proveer atención farmacéutica de calidad para conseguir el máximo beneficio clínico y contribuir a mejorar los resultados en salud de los paciente oncológicos y hematológicos de una manera eficiente”, como explica su coordinadora, Estela Moreno. Asimismo, este Grupo de trabajo pretende “seguir potenciando el papel del farmacéutico oncológico en la atención integral al paciente con cáncer como miembros del equipo multidisciplinar”.

“En los últimos años hemos trabajado en mejorar la información y educación desde las consultas de atención farmacéutica, reorientadas hacia el modelo Capacidad, Motivación, Oportunidad (CMO). Para ello, hemos elaborado hojas de información adaptadas a las necesidades de los pacientes y documentos de apoyo a la validación farmacéutica, que repercuten de una manera muy positiva en la calidad de la asistencia que recibe el paciente”, explica Estela Moreno.

En el ámbito infantil el papel del farmacéutico también es fundamental. Cecilia Martínez, secretaria de la SEFH, enumera algunas de las funciones de los farmacéuticos especialistas, como “la validación y

elaboración de quimioterapia para su administración parenteral a los pacientes pediátricos, la dispensación de citostáticos orales en los Servicios de Farmacia unida a las labores de información y refuerzo de la adherencia”.

“El farmacéutico especialista cada vez ocupa un lugar más clínico en los equipos multidisciplinares de atención al paciente oncohematológico pediátrico, y, además, es necesaria su presencia en unidades del dolor, de cuidados paliativos pediátricos, etc.”, añade.

La Farmacia Hospitalaria también se ocupa de conseguir medicamentos en el caso de que en el mercado no existan fármacos comercializados adaptados en forma farmacéutica a las necesidades del niño. En esta situación el farmacéutico puede elaborar fórmulas magistrales orales que permiten la administración de la

medicación sin necesidad de manipulación.

En cuanto a la oficina de farmacia, los farmacéuticos aportan “empatía, comprensión y coresponsabilidad”,

## El farmacéutico especialista cada vez ocupa un lugar más clínico en los equipos multidisciplinares de atención al paciente

en la atención al paciente oncológico. Así lo manifestaron los asistentes a la Jornada OncofarmaCOFM, organizada por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Pacientes y profesionales sanitarios acordaron que es más necesaria la formación y el apoyo multidisciplinar para conseguir una mejor atención.

Nieves Murillo, farmacéutica de oficina de farmacia, comentó que “a los pacientes se les puede ayudar en áreas generales y con consejos útiles; por eso es importante la especialización. El paciente necesita que le escuchen y se le hable con sinceridad”. “No somos sus oncólogos ni sus médicos de Atención Primaria, pero somos compañeros y debemos apoyarnos” ■

# La Oncologia



# logía

recoge los frutos

de la investigación

“El cáncer es uno de los mayores desafíos a los que se enfrentan las sociedades modernas, y la industria farmacéutica se ha convertido en un aliado estratégico para los sistemas sanitarios”. Son palabras de Humberto Arnés, director general de Farmaindustria. Uno de cada dos ensayos clínicos que realiza la industria farmacéutica se centra en Oncología. Otro dato significativo es que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) concedió 309 autorizaciones de ensayos clínicos para cáncer durante 2019. En total, la industria farmacéutica tiene en desarrollo en el mundo más de 1.800 nuevos medicamentos

Texto  Eva Fariña



## ESPECIAL CÁNCER/REPORTAJE

# La Oncología recoge los frutos de la investigación

El impulso a la investigación biomédica en Oncología permite el control de la patología durante más tiempo, aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida de los pacientes. En concreto, los nuevos antitumorales disponibles en estos últimos 20 años han incrementado

las tasas de supervivencia a 5 años para los tipos de cáncer más comunes (mama, próstata, colorrectal y pulmón), según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Esta evolución también ha sido favorable en los casos de tumores metastásicos, como por ejemplo en cáncer de piel, donde se ha pasado de una cifra de supervivencia del 5 por ciento al 50 por ciento en solo diez años.

En la década de los 90 aparecieron los revolucionarios fármacos contra el cáncer de mama; posteriormente surgió la inmunoterapia, y más recientemente las terapias dirigidas para tumores de pulmón, próstata, colon y piel. En la actualidad las terapias CAR-T suponen un avance en inmunoterapia y han cambiado el abordaje de los tumores, fundamentalmente hematológicos, y también muchos casos pediátricos. Estas terapias han modificado la práctica clínica y manejan unos índices de curación del 85 por ciento. En España cada vez más pacientes se están beneficiando de las CAR-T suministradas por los hospitales de referencia designados por el Ministerio de Sanidad.

Los profesionales sanitarios recuerdan que las altísimas esperanzas en la investigación genética e inmunológica no deben restar protagonismo a otras necesidades del paciente oncológico como la mejora de

la calidad de vida o la igualdad en el acceso a las innovaciones diagnósticas y terapéuticas. Todos estos temas fueron analizados en el XXII Simposio de Revisiones en Cáncer, celebrado en Madrid. Las principales conclusiones son analizadas para la Revista EL MÉDICO por Pedro Pérez Segura, miembro del

Comité Científico del Simposio y jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

### No todos los pacientes en este momento tienen la misma accesibilidad tanto a estudios moleculares como a ensayos clínicos

Un aspecto destacado por los expertos es que no todos los pacientes en este momento tienen la misma accesibilidad tanto a estudios moleculares como a ensayos clínicos. “Desde la práctica médica debemos modificar esta circunstancia y exigir a las Administraciones sanitarias que todos los pacientes puedan moverse entre centros y entre comunidades para acceder a fármacos que en este momento están en investigación. Si el paciente no participa en un ensayo clínico no tiene la opción de acceder a este nuevo fármaco”.

Asimismo, aunque se habla más de tumores de mucha prevalencia, tampoco hay que olvidar otros, como sarcomas, cáncer de cerebro, de cabeza y

cuello, etc., en los que la investigación es mucho menor. “Realmente debemos dedicar más tiempo a investigar y a conocer mejor cómo se producen estos tumores, porque algunos tienen

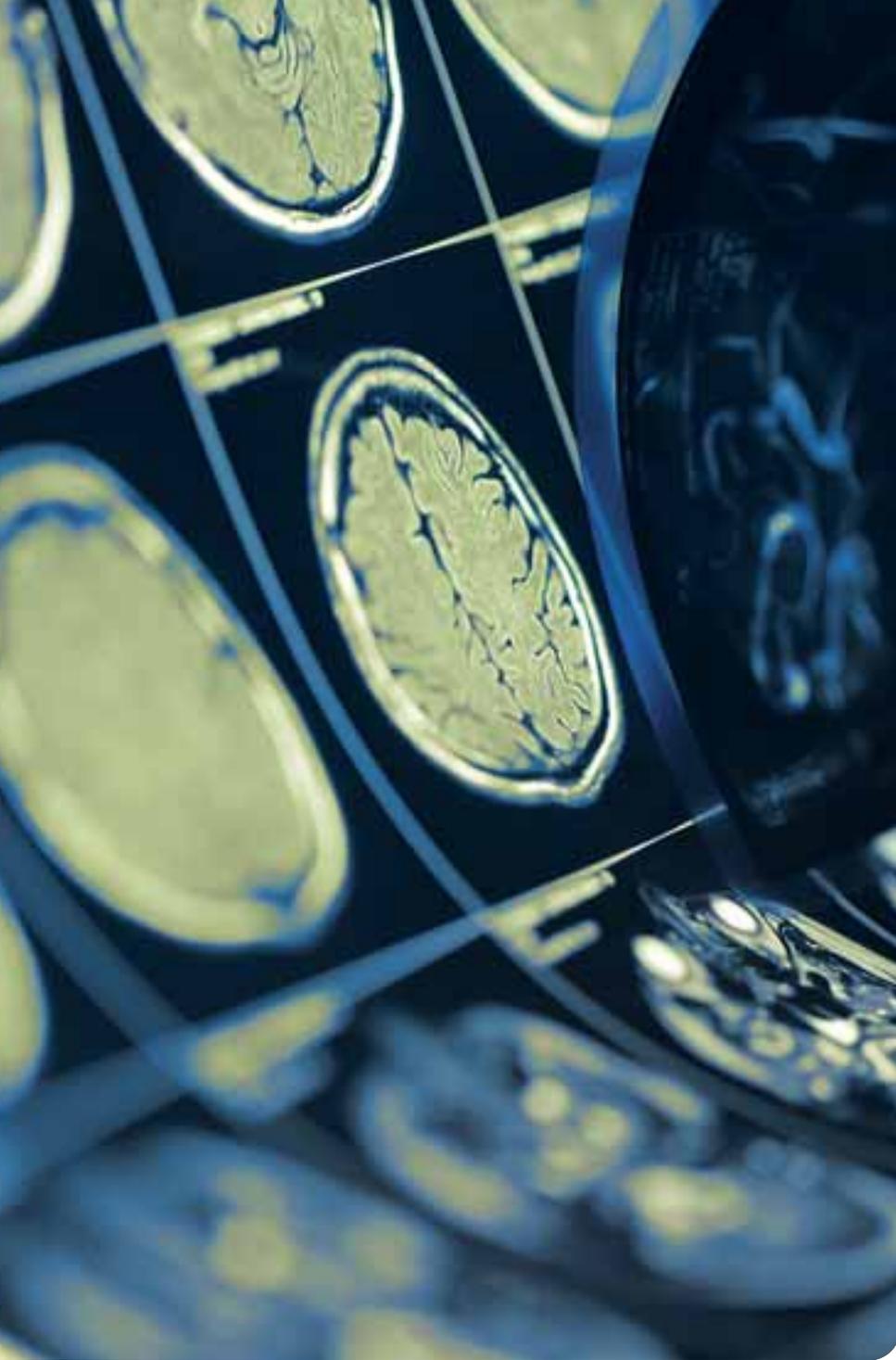
una alta mortalidad y, sin embargo, en los últimos años se están consiguiendo pocos avances”, indica Pérez Segura.

El 22 por ciento de las personas diagnosticadas con cáncer en España tiene un tumor poco frecuente, según el Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuen-



tes (GETHI). Tal y como ocurre en todas las enfermedades raras, en estos casos los principales problemas son un diagnóstico más tardío, la menor disponibilidad de opciones terapéuticas y, sobre todo, la dificultad de encontrar profesionales expertos.

Es el caso de los sarcomas, como indica Ricardo Cubedo, responsable de la Unidad de Cáncer Hereditario y Sarcomas de MD Anderson Cancer Center Madrid. “La primera cirugía es irrepetible, el paciente



se juega la mayor parte de su pronóstico en esta primera intervención quirúrgica. Es fundamental que quien lo diagnostica al microscopio haya diagnosticado muchos, que quien lo opera haya operado muchos y que quien lo trata con quimioterapia se haya enfrentado ya a muchos casos anteriores”.

#### **Datos de vida real**

El éxito de los ensayos clínicos se debe ver reflejado también en los datos de

vida real, como afirma Pedro Pérez Segura. Por un lado, el análisis de esta información cada vez está adquiriendo más fuerza, es más conocida y se dispone de mejores herramientas de análisis. Por otra parte, el trabajo en grupos cooperativos de investigación está permitiendo obtener mucha información homogénea. Los expertos analizan qué información aportan los estudios de vida real y cómo pueden ayudar complementando los resultados de los ensayos clínicos.

“En la actualidad nos basamos casi exclusivamente a la hora de tomar decisiones terapéuticas en los datos de ensayos clínicos. Sabemos que el ensayo clínico es la forma más eficaz de poder avanzar en la terapia de nuestros pacientes, pero también es verdad que muchas personas no participan en ensayos clínicos por falta de accesibilidad o porque no cumplen criterios. Son pacientes en los cuales no tenemos niveles de evidencia que nos permitan seleccionar la mejor terapia”, comenta el jefe de Oncología Médica del Clínico de Madrid.

Estos pacientes son los que acuden cada día a las consultas, por lo que poder disponer de datos de vida real supone tener una herramienta que ayude a tomar decisiones con personas que tienen un perfil similar.

En el caso del cáncer renal, los estudios de datos de vida real están permitiendo identificar mejor subgrupos de pacientes. También es posible definir qué personas con enfermedad avanzada se pueden beneficiar de una cirugía reductora. En la actualidad hay disponibles diferentes terapias tanto en primera como en segunda línea y posteriores, y poder definir esos subgrupos de pacientes por aspectos clínicos, por aspectos analíticos, etc., ayuda a decidir entre esas terapias posibles cuál es la mejor para cada subgrupo de pacientes. En este aspecto, los datos de vida real son muy útiles para tomar decisiones en el día a día.

Otra cuestión de actualidad es la secuenciación, y cómo optimizar y hacer más eficiente la secuencia de terapia. Están apareciendo muchos fármacos nuevos, pero los expertos empiezan a preguntarse si es mejor utilizar uno de ellos antes o después, si se puede reintroducir un fármaco, etc. Otro punto de interés, después de muchos años con fármacos inmunoterápicos y de su incorporación a la práctica asistencial rutinaria, es la disponibilidad de datos de supervivencia a largo plazo en los pacientes que empezaron a tratarse hace años de diferentes tumores con inmunoterapia.



## INMUNOTERAPIA Y GENÉTICA PARA AFRONTAR EL CÁNCER INFANTIL

Los tumores cerebrales, las leucemias en recaída, las metástasis y las enfermedades ultra-raras son los principales retos de los investigadores en cáncer infantil. Es la primera causa de muerte por enfermedad en niños dentro de los países desarrollados. Gracias a los avances en el diagnóstico y en la investigación, más del 80 por ciento de los pacientes pediátricos con cáncer se cura. En España se diagnostican cada año entre 1.000 y 1.100 nuevos casos en menores de 14 años. Los tipos más frecuentes son la leucemia, los tumores cerebrales y el linfoma

Las neoplasias malignas pediátricas constituyen una enfermedad rara, con una incidencia de 15 nuevos casos al año/100.000 niños menores de 14 años y un incremento anual estimado del 1 por ciento. En España el cáncer constituye la primera causa de muerte por enfermedad en niños mayores de 1 año, según datos de la Sociedad Española de Oncología y Hematología Pediátricas (SEHOP).

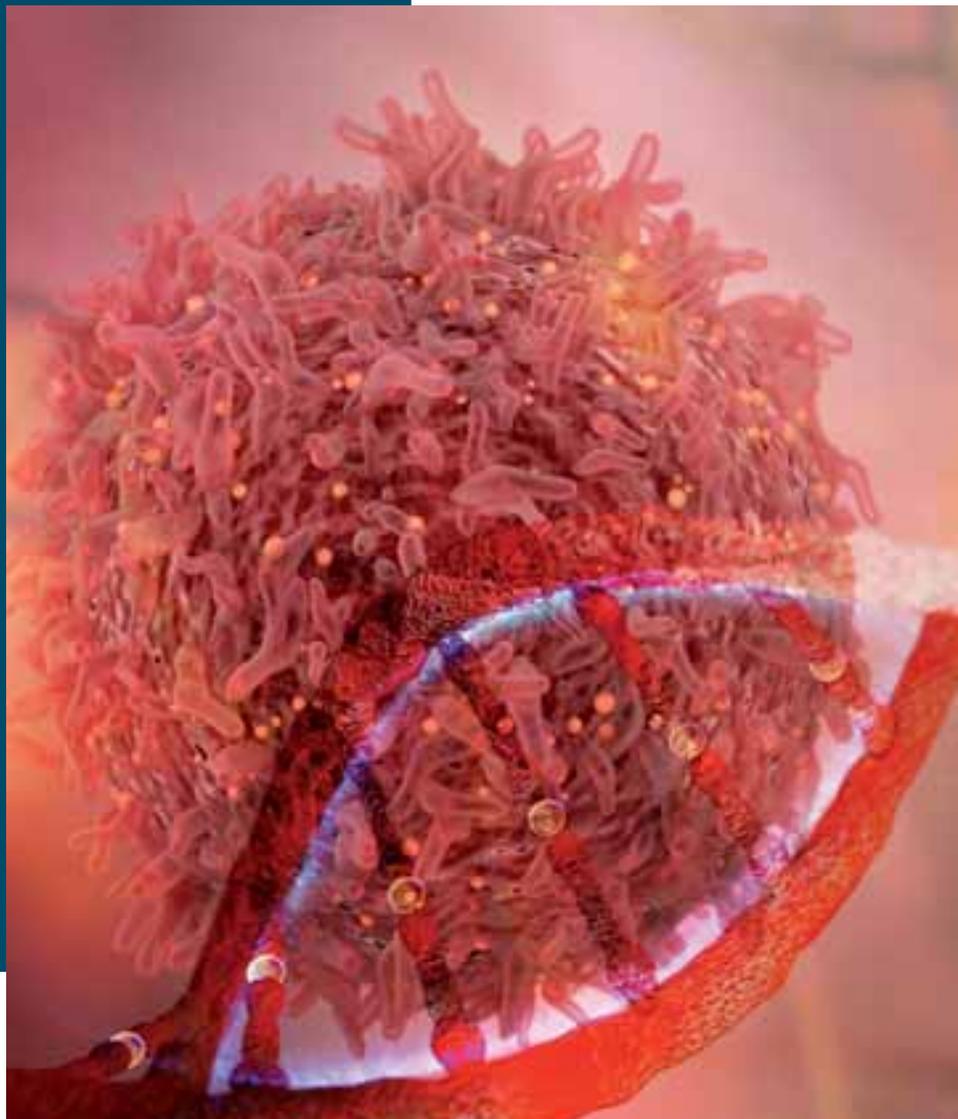
La investigación en Oncología pediátrica supone grandes retos debido a su baja incidencia y a su complejidad, con una evolución y respuesta al tratamiento diferentes a las de los adultos. La Oncología en la edad pediátrica está explorando dos áreas de desarrollo terapéutico que están cambiando la perspectiva del tratamiento, según explica Antonio Pérez, jefe de Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz de Madrid y director de la Unidad CRIS de Investigación y Terapias Avanzadas.

“Por una parte, la inmunoterapia está revolucionando el tratamiento y el manejo del cáncer infantil; por otra, la genética nos está ayudando a buscar y a conocer alteraciones moleculares a las cuales podemos buscar fármacos específicos”, señala.

El 10 por ciento de los cánceres infantiles tienen un origen genético. El objetivo es conseguir a medio plazo desarrollar estrategias de diagnóstico precoz e incluso de prevención, porque ahora mismo el cáncer infantil no se puede prevenir. Asimismo, el abordaje temprano de la enfermedad permitirá implementar terapias en los estadios más precoces de la enfermedad, con las innovaciones genéticas, nanomedicina, celulares e inmunológicas.

Respecto a los biomarcadores, los especialistas ya saben cuáles tienen que estudiar, más o menos está bastante protocolizado, pero reclaman su homogeneización. “Estamos viendo que no en todos los sitios se hacen los mismos biomarcadores, depende de las Comunidades Autónomas, de los hospitales, de si el paciente va a participar en un ensayo clínico o no. Sería muy interesante que hubiese una propuesta única respecto a qué biomarcadores son imprescindibles utilizar en cada caso”, solicita Pérez Segura.

Los expertos en cáncer cada vez hablan más de los mecanismos que producen los tumores que del órgano en sí, aunque el órgano sigue siendo importante, como explica este especialista: “Tenemos tumores en diferentes órganos con la misma alteración genética, y en unos tumores sí se



responde al tratamiento, y en otros, no. Esto está relacionado con todo el entorno que engloba al paciente de otras alteraciones genéticas o del entorno inmunológico de cada órgano. Por tanto, sí es verdad que somos más tendentes a hablar de alteraciones genéticas más que de órgano, pero la ubicación del tumor sigue siendo muy importante en la respuesta al tratamiento”.

En este momento existen algunos fármacos aprobados para tumores que tienen determinadas alteraciones genéticas, independientemente del órgano en el que asienten; por tanto, no es solo un tema de práctica médica, sino que las propias agencias reguladoras ya están aprobando fármacos para alteraciones genéticas concretas. Es un aspecto con el que se lleva trabajando mucho tiempo en Oncología y

que en los últimos años ha empezado ya a ver la luz.

### Medicina Personalizada

En la misma línea investiga Mariano Barbacid, que actualmente dirige un equipo de especialistas del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Este especialista intervino en el I Foro de Medicina Personalizada de la Fundación QUAES, donde comentó que las nuevas técnicas como la inmunoterapia o la Medicina de Precisión “obligan a replantear el tratamiento del cáncer”.

“La Medicina Personalizada consiste en ajustar el tratamiento de las enfermedades oncológicas a las características del paciente y de la propia patología. Esto ha llevado, por ejemplo, a que el cáncer de mama haya dejado de ser una sola enfermedad, al clasificar a las pacientes en subtipos cada vez más precisos, lo que obliga a adecuar el mejor tratamiento para cada paciente, con la máxima eficacia y mínimos efectos secundarios”, explica el bioquímico.

En la actualidad los trabajos se dirigen a identificar y validar dianas con potencial terapéutico implicadas en la señalización de las oncoproteínas KRAS en modelos murinos. Gracias a este trabajo ya resulta posible reproducir fielmente la historia natural de tumores como el adenocarcinoma ductal de páncreas y el adenocarcinoma de pulmón.

### Tratamiento multidisciplinar en cáncer de pulmón

Desde hace muchos años en España ya se está haciendo un tratamiento multidisciplinar

en cáncer de pulmón, y funciona muy bien. Las decisiones terapéuticas de cada paciente deben tomarse entre todos los especialistas que puedan llegar a intervenir en el proceso. Esto suele realizarse a través de los comités, donde todos los especialistas o profesionales sanitarios aportan su visión en cada caso. Es

fundamental que se haga una programación terapéutica desde el minuto uno, lo que permitirá conseguir el máximo beneficio de cada tratamiento en cada momento de la enfermedad.

En la gran mayoría de los hospitales

existen estos comités multidisciplinarios, y en aquellos centros donde no se tienen físicamente, porque no tienen todas las especialidades, por ejemplo, la mayoría se conectan por teleconferencia o videoconferencia con hospitales de referencia para poder discutir los casos. Es algo que se utiliza en todos los cánceres, no solo en el de pulmón, y que consigue mejorar las expectativas de curación del paciente, así como la minimización de efectos secundarios debidos a tratamientos agresivos. En estos casos, se intentan plantear en consenso otras terapias.

El futuro de la investigación en cáncer de pulmón tiene varias vertientes. Por un lado, está la subdivisión molecular. Cada día hay más subgrupos de cánceres de pulmón para poder seleccionar de una manera más específica la mejor terapia. Además, ya es una realidad el asentamiento de la inmunoterapia como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que presentan cánceres de pulmón sin mutaciones *driver* o accionables. La mutación conductora o *driver* confiere a una célula una ventaja fundamental para su transformación neoplásica, mientras que la mutación ac-





## ESPECIAL CÁNCER/REPORTAJE

La Oncología recoge los frutos de la investigación

### EL CÁNCER POR ESPECIALIDADES

El abordaje de las enfermedades oncológicas abarca a varias especialidades e implica a las sociedades científicas correspondientes.

• **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM):** los últimos hallazgos sobre inmunoterapia aplicada a la Oncología fueron analizados en el 'SEOM Immunotherapy Symposium 20', celebrado en Madrid. Entre otras conclusiones, comentaron que la microbiota intestinal ayuda a determinar el éxito de la inmunoterapia frente al cáncer. El hallazgo de esta relación abre la vía a numerosas perspectivas terapéuticas, como el trasplante fecal. El intercambio de bacterias en sujetos para favorecer el éxito de la inmunoterapia es una opción que comienza a arrojar resultados positivos.

El presidente de la SEOM, Álvaro Rodríguez-Lescure, explica que las inmunoterapias que más se está empleando ahora mismo son las basadas en anticuerpos monoclonales, que tratan de convertir en útil y activo a nuestro propio sistema inmunitario frente al cáncer. Pero los grandes retos se encuentran en los otros tipos de inmunoterapia, como las CAR-T, donde se extraen linfocitos del propio paciente, se procesan y reprograman externamente y se le vuelven a infundir para que ellos mismos realicen el efecto antitumoral. La resistencia que presentan los tumores frente a la inmunoterapia es "uno de los grandes caballos de batalla de la Oncología actual", según señala.

• **Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM):** ha firmado un convenio con la SEOM para colaborar en la definición de criterios de calidad en áreas comunes de ambas especialidades y en la realización de actividades conjuntas en formación de espe-

cialistas, en beneficio del paciente con cáncer. Asimismo, publica la 'Guía para la renovación y actualización tecnológica en Radiología', en la que se observa la elevada obsolescencia del equipamiento sanitario de la alta tecnología instalado en España debido a la falta de inversión de las Administraciones.

• **Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG):** considera necesario mejorar la organización de las unidades de Oncogeriatría, así como evitar el infradiagnóstico debido a la edad. Esta sociedad científica calcula que en 2020 más de 123.000 adultos mayores van a ser diagnosticados de una enfermedad oncológica en España. Los estudios demográficos de Naciones Unidas prevén 246.713 casos nuevos de cáncer, de los que la mitad se manifestarán en pacientes mayores de 70 años.

La SEGG recuerda que el paciente anciano con cáncer suele presentar déficits funcionales, nutricionales, cognitivos, anímicos y de tipo social, así como síndromes geriátricos y comorbilidades severas, entre otras circunstancias que deben ser tenidas en cuenta para mejorar la tolerancia al tratamiento antitumoral.

• **Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC):** actualmente, entre el 13 y el 21 por ciento de los pacientes que ingresan en una UCI en España tienen una enfermedad oncológica, si bien cada patología es diferente, como explica Sandra García, intensivista del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona: "Hasta un 30 por ciento de los pacientes que recibe un trasplante de médula ósea precisa de un ingreso en la UCI en algún momento, una cifra que se reduce a apenas un 6 por



ciento en los que presentan tumores sólidos".

Por su parte, Federico Gordo, jefe de Sección de Medicina Intensiva del Hospital Universitario del Henares de Madrid, recuerda que la atención en las unidades de cuidados intensivos ha permitido mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes, incluidos los oncológicos. Este especialista ha solicitado la elaboración de protocolos específicos para los pacientes con cáncer, ya que en la actualidad son atendidos de igual modo que el resto de las personas con una patología grave. En su opinión, deben ser tenidas en cuenta consideraciones especiales, como su estado inmunológico, los tratamientos que ha recibido recientemente, las características de la neoplasia (por ejemplo, en las leucemias), etc.

• **Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH):** las novedades diagnósticas y terapéuticas han causado un cambio trascendental en la es-

*(Pasa a la pág. 66)*



cionable es aquella que tiene también un abordaje de tratamiento (mutaciones diana).

Por otro lado, destaca el papel cada vez más importante de la biopsia líquida. Resulta especialmente útil en aquellos casos en los que es difícil conseguir material del órgano, en este caso del pulmón, o de ganglios afectados. Se trata de una herramienta evolutiva, es decir, se puede usar de manera rápida y sencilla, con la toma de una muestra de sangre del paciente para ver cómo evoluciona el cáncer en el tiempo y poder modificar y ajustar la terapia según la evolución del tumor.

“En algunos pacientes los tratamientos inmunológicos permiten una tasa de control de enfermedad cercana al 20 por ciento, algo impensable hace algunos años”, comenta Pérez Segura. El tratamiento multidisciplinar y el mejor conocimiento de los subtipos moleculares de cánceres de pulmón permiten diseñar fármacos específicos para esas alteraciones.

La investigación en cáncer de pulmón ha avanzado muchísimo en los últimos años, y el futuro todavía es más prometedor

por todos estos conocimientos. De estos temas hablaron también los expertos asistentes al II Simposio Nacional de Oncología de Precisión, organizado por la Sociedad Oncológica de Galicia (SOG).

Actualmente, un 30-40 por ciento de los pacientes con un cáncer avanzado puede ser tratado en función de las alteraciones moleculares, es decir, reciben un tratamiento dirigido como Medicina Personalizada. Sergio Vázquez, presidente de SOG y jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo, comenta que la Oncología de Precisión continúa especialmente desarrollada en el tratamiento del cáncer de pulmón.

“Hace años se comenzó con la identificación de mutaciones tumorales, lo que supuso un cambio radical en el modo de ver la Oncología y, especialmente, el tratamiento. Pasamos de tratar a ciegas a nuestros pacientes con quimioterapia, a actuar sobre una alteración concreta de una célula maligna. Esta diana molecular la podíamos bloquear para evitar que el tumor siguiera creciendo durante un tiempo”, explica.

Este especialista destaca también que cada vez se conocen más dianas moleculares subsidiarias de tratamiento dirigido en el cáncer de pulmón. Además, cuando surgen mutaciones de resistencia a lo largo del tiempo, la biopsia líquida permite comprender por qué dicho tumor se ha hecho resistente y volver a tratar una mutación determinada.

### **Cáncer de mama temprano y avanzado**

En los últimos años los avances en cáncer de mama han sido espectaculares, y la tasa

de pacientes que se curan o que pueden controlar la enfermedad durante mucho tiempo es muy alta. Además, los tratamientos cada vez son menos tóxicos, por lo que la calidad de vida de las mujeres (y hombres) supervivientes es muy buena.

Entre las principales novedades de los últimos años están los inhibidores de ciclina en primera línea en cáncer de mama con receptores hormonales positivos (HR+). Se ha conseguido un aumento de la supervivencia nunca vista en este subgrupo. También destaca el papel de las mutaciones de PI3K kinasa tanto para el diagnóstico como para el tratamiento y el pronóstico en pacientes con cáncer de mama metastásico.

Asimismo, la inmunoterapia puede ser fundamental en un subtipo de cáncer de mama de enorme agresividad, como el triple negativo, para el que había pocas terapias útiles. Según Pedro Pérez Segura, “realmente parece que el cáncer de mama está ya muy controlado, pero en los últimos años se están consiguiendo avances terapéuticos en estos subgrupos de pacientes donde todavía queda un camino por recorrer”.

## **En determinados subgrupos de cáncer de mama se ha conseguido un aumento de la supervivencia y una mejora de la calidad de vida nunca vistas hasta ahora**

### **Cáncer de ovario en primera línea**

El gran protagonista en cáncer de ovario es para los inhibidores farmacológicos de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP),

de los que hay disponibles varias moléculas. En los primeros estudios era un fármaco de uso casi exclusivo en pacientes que presentaban mutaciones en los genes BRCA, y en la actualidad hay algunos de ellos con indicación en mujeres con cáncer de mama avanzado, independientemente del estatus BRCA.

Por otro lado, también el diseño de ensa-



## EL CÁNCER POR ESPECIALIDADES

(Viene de la pág. 64)

pecialidad. En los congresos celebrados durante 2019 se han presentado muchos avances en anticuerpos monoclonales, pero la gran protagonista de la inmunoterapia ha sido la terapia CAR-T. Ya hay datos que demuestran supervivencias a largo plazo, con resultados en vida real a tres años en pacientes con leucemias agudas de estirpe B y linfomas B agresivos.

Asimismo, hay logros con terapia CAR-T en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto, y crece la posibilidad de avanzar a la primera línea de tratamiento en algunas formas de leucemia aguda linfoblástica infantil. A esto hay que añadir la llegada de una nueva generación de inmunoterapia celular con células CAR-T alogénicas, terapias CAR-T basadas en células NK (*Natural Killer*) y combinaciones con AcMo y enzimas potenciadoras.

Además, la terapia de precisión con nuevas moléculas despunta en el tratamiento del cáncer de la sangre y está consiguiendo el incremento de las tasas de supervivencia de forma apreciable, al igual que la inmunoterapia.

• **Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML):** los avances en la biopsia líquida y su incorporación a la rutina asistencial han abierto nuevas expectativas en la utilidad

clínica de los marcadores y tienen implicaciones en el trabajo de los profesionales del laboratorio clínico.

La principal utilidad de los marcadores tumorales actualmente se centra en el seguimiento y en la evaluación del tratamiento de los pacientes oncológicos, como indica Rafael Molina, jefe de la Unidad de Oncobiología del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona. “Determinados usos de los biomarcadores ya están consolidados, como el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, pero a estos se ha sumado la detección de marcadores genéticos en plasma, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), entre otros”.

En su actividad formativa, la SEQCML también incluye la importancia de los algoritmos diagnósticos para que las Unidades de Marcadores Tumorales puedan aprovechar plenamente las posibilidades que ofrece, algo para lo que el uso del big data sanitario abre interesantes perspectivas. “El futuro pasa por la integración de datos provenientes de distintas fuentes (datos clínicos, demográficos, epidemiológicos, pruebas de imagen), todos ellos combinados con los datos de laboratorio, pues aportarán una información mucho más precisa, avanzando hacia un enfoque global personalizado”, señala Rafael Molina.

• **Asociación Española de Pediatría (AEP):** su principal petición está relacionada con la necesidad de mejorar el acceso de los pacientes a los ensayos clínicos internacionales con las mejores garantías de calidad tanto en el diagnóstico como durante el tratamiento. También realza el papel de los equipos de psicólogos y de salud mental infantil para ayudar a los pacientes y a sus familias a aceptar el diagnóstico y asumir las complicaciones derivadas del tratamiento.

Asimismo, María García-Onieva, especialista de la AEP, destaca el papel activo y relevante de las asociaciones de padres y fundaciones, “que proporcionan un apoyo fundamental tanto a los pacientes y sus familias como a las unidades donde reciben tratamiento”. Igualmente, insiste en la necesidad de destinar mayores recursos a reforzar la investigación en Pediatría.

La AEP también propone mejorar el diagnóstico precoz mediante la divulgación de guías de diagnóstico y actividades de formación continuada para los pediatras, personal de enfermería de Atención Primaria y para médicos de Familia. Además, considera necesario potenciar la realización de campañas de divulgación de los signos y síntomas de presentación del cáncer infantil, para farmacéuticos, docentes y padres.

yos ha cambiado e intentan incorporar este tipo de medicamentos cada vez de manera más precoz y no solo en pacientes con cáncer de ovario avanzado refractario a otros tratamientos. En cáncer de ovario la investigación también ha realizado grandes progresos, y el análisis de otros genes de reparación permiten identificar nuevas líneas de tratamiento.

### Cáncer colorrectal metastásico

En el cáncer de colon el diagnóstico precoz, como en la mayoría de los tumores, tiene una tasa de curación muy elevadas. Los programas de cribado son especialmente necesarios, teniendo en cuenta que el cáncer de colon es el más frecuente en la población. Los programas de cri-

bado se centran en la prueba de sangre oculta en heces inmunológico, fundamentalmente, pero se está investigando el análisis de heces y de sangre, y de otras alteraciones genéticas más incipientes que permitan detectar de manera más precoz las lesiones. En los próximos años se publicarán datos muy relevantes y, a lo mejor, va cambiando qué tipo de prue-

ba, con qué frecuencia y en qué poblaciones se deben hacer los cribados.

Respecto al paciente con diagnóstico de cáncer de colon, sobre todo en el avanzado, investigadores españoles han aportado información importante de los subtipos moleculares. Esto tiene una correlación con la clínica, con la respuesta al tratamiento y con el pronóstico. Todavía no se hace de manera rutinaria, pero posiblemente en breve se tendrán en cuenta los subtipos moleculares de cáncer de colon.

### Prevención en tumores digestivos

Los hábitos de vida tienen un papel destacado en la aparición de los tumores digestivos. El tabaco, la obesidad, la infección por helicobacter, aparte de los antecedentes familiares, son factores de riesgo evitables. El problema es que por ahora no se dispone de programas de cribado poblacional, ni en España ni en países de nuestro entorno. Es verdad que en cáncer de páncreas familiar o en personas que tienen alteraciones genéticas que predisponen a cáncer de páncreas ya se están incorporando programas de diagnóstico precoz. De hecho, ya hay un trabajo publicado con impacto en supervivencia.

Como avances en terapia, Pedro Pérez Segura destaca la investigación en tumores neuroendocrinos y todo lo relacionado con el uso de la terapia de radio de nucleidos, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. La inmunoterapia tal vez en tumores digestivos no tiene su principal nicho, pero, probablemente, en los próximos años habrá perfiles de pacientes tanto en cáncer de colon como en otros tumores que se puedan beneficiar de esta terapia en función de determinados scores inmunológicos. En cuanto al hepatocarcinoma, los últi-

mos descubrimientos se centran en los inhibidores checkpoint, que abren un camino muy esperanzador a tumores no muy frecuentes, pero que cada vez se presentan más en las consultas. Son pacientes que cada vez llegan en mejores condiciones y, por lo tanto, pueden aguantar tratamientos más activos.

## Ya se realizan programas de diagnóstico precoz para detectar el cáncer de páncreas en casos de antecedentes familiares o alteraciones genéticas

### Inhibidores BRAF para el melanoma

Los nuevos inhibidores están permitiendo revertir resistencias en pacientes con melano-

noma. Un alto porcentaje de los pacientes que reciben inhibidores BRAF, a los 6-7 meses de tratamiento, después de tener una respuesta inicial, van a desarrollar resistencias. La asociación con otros inhibidores puede revertir esa resistencia, y están disponibles combinaciones de diversos fármacos que claramente están demostrando un incremento en la supervivencia de los pacientes.

Se trata de algo muy positivo, teniendo en cuenta que hace unos años este tumor tenía un mal pronóstico, y que en la actualidad cerca de un 20 por ciento de pacientes siguen vivos años después de haber empezado el tratamiento. Otro tema destacado es que el porcentaje de pacientes que tiene toxicidad debido a las asociaciones de fármacos

es alto, casi 9 de cada 10 personas van a tener efectos adversos, y algunos de ellos son de difícil manejo. Por ello, es necesario encontrar combinaciones con esta actividad tan importante, pero que tengan menos toxicidad. Se investigan diferentes opciones, y probablemente también hay que valorar el coste-eficacia de estos trata-

mientos tanto a nivel económico como a nivel de toxicidades para el paciente.

### Osteosarcomas y sarcomas de partes blandas

Con el objetivo de intentar mejorar el diagnóstico, la comunidad científica ha clasificado los sarcomas en dos grandes grupos: los osteosarcomas, que se originan en los huesos, y los sarcomas de partes blandas, que aparecen en cualquier parte del organismo, como los músculos, los nervios, los tendones, la grasa... De los aproximadamente 150 sarcomas que existen, el liposarcoma en jóvenes y el osteosarcoma en niños (preferiblemente con inicio en las extremidades) son dos de los más frecuentes.

Especialmente activo en investigación es el Grupo Español de Leucemia Mieloblástica Aguda del Programa Español de Tratamientos en Hematología (LMA-PETHEMA). Este grupo español lidera numerosos ensayos clínicos en los que participan más de 60 centros de España y Portugal. Las técnicas de secuenciación masiva de última generación suponen una revolución en el diagnóstico molecular de la LMA, al poder secuenciar el genoma y detectar múltiples mutaciones.

Finalmente, Pedro Pérez Segura quiere recalcar que la finalidad de todos estos avances es el paciente: "Estamos viviendo la época de los biomarcadores, las CAR-T, etc., pero no nos debemos olvidar de todo lo relacionado con los cuidados de soporte del paciente, es

## Expertos alertan de que no se deben olvidar los cuidados de soporte del paciente, es decir, los aspectos nutricionales, el control de infecciones o el riesgo de trombosis

decir, los aspectos nutricionales, el control de infecciones, el riesgo de trombosis, etc., que son factores muy sensibles y que a veces se olvidan cuando entramos en la vorágine de los genes y de la inmunología. Debemos asegurarnos de que los pacientes siempre van a estar lo más confortables posibles con los tratamientos" ■



# CORONAVIRUS

## DIARIO DE LA PANDEMIA: CRONOLOGÍA DEL 17 DE FEBRERO AL 18 DE MARZO DE 2020

### 17 de febrero

China eleva a 1.770 los muertos y a 70.548 los afectados por coronavirus ■

### 25 de febrero

Sanidad convoca un Consejo Interterritorial para acordar nuevas medidas ■

### 26 de febrero

Confirmados doce casos por coronavirus en España. Localizados en Tenerife (cuatro), Barcelona (dos), Madrid (dos), Castellón, Valencia, Sevilla y La Gomera ■

### 28 de febrero

33 casos confirmados. Cinco casos en Madrid, nueve en la Comunidad Valenciana, seis en Canarias, tres en Cataluña, uno en Baleares, seis en Andalucía, uno en Aragón y dos en Castilla y León ■

### 2 de marzo

La UE crea un gabinete de crisis ■

Sanidad eleva a más de 120 los casos de coronavirus en España. Se han registrado 15 en la Comunidad Valenciana, 32 en Madrid, 12 en Andalucía, 15 en Cataluña, 12 en País Vasco, siete en Canarias, seis en Extremadura, siete en Castilla y León, dos en Baleares, dos en Navarra, uno en Asturias, 10 en Cantabria, tres en Castilla-La Mancha, uno en La Rioja ■

### 3 de marzo

Sanidad refrenda la medida de cancelar o aplazar los congresos y reuniones de profesionales sanitarios ■

114 los casos en España. Recoge 29 casos en Madrid, Cataluña y Comunidad Valenciana con 15 casos cada una, Andalucía (10), Cantabria (10), País Vasco (9), Canarias (7), Extremadura (6), Castilla y León (3), Castilla-La Mancha (3), Baleares (2), y uno en Asturias, La Rioja y Navarra ■



### 4 de marzo

España supera los 200 casos de infectados por coronavirus. Siete pacientes siguen en la UCI, 14 son profesionales sanitarios, uno más que ayer y 14 siguen sin tener un origen identificado ■

Detectan coronavirus en un paciente con neumonía fallecido el 13 de febrero ■

### 5 de marzo

10 pacientes en la UCI y 10 pacientes ya curados ■

Cuatro pacientes chinos son dados de alta tras ser tratados con células madre ■

La EMA activa un plan para acelerar el desarrollo y disponibilidad de fármacos ■

### 6 de marzo

Ocho centros españoles trabajarán en seis proyectos de investigación. Recibirán algo más de 2,4 millones de euros por parte de la Comisión Europea ■

### 9 de marzo

Sanidad eleva el escenario contra el coronavirus y suspende clases en Madrid, Vitoria y Labastida ■

Los servicios de Medicina Intensiva coordinan un Plan de Contingencia conjunto ■

Vacunas y terapias contra el coronavirus están más cerca, según la OMS ■

### 10 de marzo

Las bajas de los aislados por coronavirus serán consideradas enfermedad profesional. Sanidad anuncia la aprobación de un real Decreto Ley ■

### 11 de marzo

Madrid supera los 1.000 positivos y aumentan a 31 los fallecidos ■

La Sanidad privada, en plena colaboración con la pública contra el coronavirus. Los centros sanitarios privados están atendiendo a más de 200 casos positivos ■

El coronavirus deja cerca de 120.000 personas contagiadas y 4.285 muertos en todo el mundo ■

La UE activará un fondo que alcanzará 25.000 millones para hacer frente al brote ■

### 12 de marzo

El Gobierno aprueba transferir a las CC. AA. 2.800 millones de euros para afrontar la asistencia sanitaria de los pacientes ■

Madrid suspende permisos, vacaciones y libranzas para los trabajadores sanitarios ■

2.968 casos de coronavirus y 86 fallecidos en España. El número de fallecidos asciende a 84 ■

China registra mínimos en los casos por coronavirus y cifra en 11 las muertes y en 15 los contagios ■

La OMS califica como pandemia al brote del nuevo coronavirus ■

### 13 de marzo

Los casos de coronavirus en España superan los 4.200, con 120 fallecidos. Madrid concentra la gran mayoría de contagios (1.990) ■

China confirma únicamente el contagio de ocho personas ■

### 14 de marzo

Sánchez declara el estado de alarma por el coronavirus. Todos los medios sanitarios civiles y militares, públicos y privados se ponen a disposición del ministro de Sanidad ■



### 16 de marzo

Se obtienen los primeros genomas completos del virus SARS-CoV2 en España ■

En un solo día aumentan en más de 1.000 los casos confirmados ■

La pandemia deja más de 6.500 muertos y cerca de 170.000 casos en todo el mundo. China se mantiene como el país más afectado, con más de 81.000 personas contagiadas y más de 3.200 víctimas mortales, con un total de 67.843 personas curadas ■

### 17 de marzo

El Gobierno destinará 30 millones para la investigación de la vacuna ■

### 18 de marzo

Sanidad trabaja para ampliar los tests rápidos de detección a las personas aisladas en domicilios ■

Casi 14.000 casos y 558 fallecidos. 744 siguen graves en la UCI, 5.717 están hospitalizadas y 1.081 ya se han curado ■

La AEMPS trabaja en diferentes vías de investigación. En marcha dos ensayos con remdesivir y otro ensayo enfocado a casos confirmados no graves ■



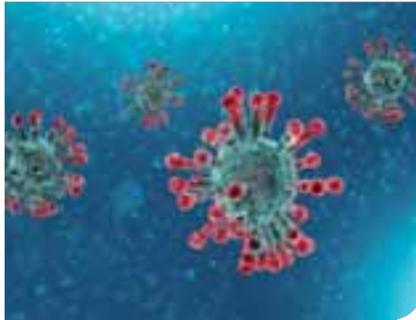
## FUE NOTICIA

### La actualidad del sector

9 de marzo

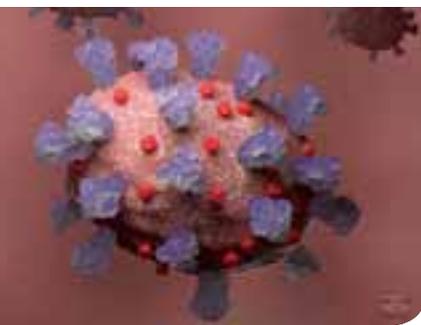
#### El periodo de incubación de COVID-19 se sitúa en 5,1 días.

Conocer el periodo de incubación de COVID-19 es clave para su contención. Una estimación precisa del periodo de incubación de la infección hace que sea más fácil



para los epidemiólogos evaluar la dinámica probable del brote y permite diseñar una cuarentena efectiva y otras medidas de control y contención. Un estudio, llevado a cabo por el equipo de Justin Lessler, del Departamento de Epidemiología de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, muestra que la estimación del periodo de incubación del coronavirus es de 5,1 días. Es el tiempo medio que transcurre desde la exposición a COVID-19 a la aparición de los síntomas, por lo que el periodo de cuarentena de 14 días podría reducirse. El estudio, que se ha publicado en *Annals of Internal Medicine*, pone de manifiesto que cerca del 97,5 por ciento de las personas que desarrollan síntomas de infección por COVID-19 lo harán a los 11,5 días siguientes a la exposición. Así, se estima que por cada 10.000 individuos en cuarentena durante 14 días, solo 101 desarrollarían síntomas después de dejar la cuarentena ■

13 de marzo



#### Analizar los datos de COVID-19, clave.

Comprender, analizar y visualizar los datos disponibles sobre COVID-19 y su evolución son clave para avanzar en su conocimiento y poder lograr moléculas adecuadas para su tratamiento y vacunas frente al coronavirus. Así se demuestra en una revisión llevada a cabo por investi-

gadores de la CAS, división de la Sociedad de Química Americana especializada en información científica, que se publica en *ACS Central Science Journal*. Para ayudar con los esfuerzos de investigación destinados a conseguir terapias y vacunas para COVID-19, Cynthia Liu ha dirigido a este grupo de científicos que están analizando los datos científicos publicados sobre el SARS-CoV-2 y los coronavirus relacionados. Los

temas de los trabajos incluyeron manifestaciones clínicas, pautas de tratamiento, estructura y mecanismos virales, agentes antivirales y diagnósticos. Hasta la publicación de este artículo, se han registrado más de 500 patentes para vacunas y para agentes terapéuticos, como anticuerpos, citocinas y ácidos nucleicos, que podrían ayudar a prevenir o tratar las infecciones por coronavirus. Debido a que el SARS-CoV-2 es similar a otros coronavirus, como el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, los investigadores piensan que las pautas terapéuticas conseguidas previamente para estos otros virus también podrían aplicarse al SARS-CoV-2 ■

16 de marzo

#### El suero de los supervivientes puede ayudar a tratar a otros infectados.

Al igual que ha ocurrido con otras infecciones, los anticuerpos de las personas que han superado la infección por COVID-19 pueden ser de utilidad para reforzar la inmunidad de nuevos afectados o de personas que tienen alto riesgo de contraer la infección.



En un estudio, que se publica en *The Journal of Clinical Investigation*, llevado a cabo por Arturo Casadevall, inmunólogo de la Facultad de Medicina Johns Hopkins, en Baltimore, se muestran los trabajos que está llevando a cabo el grupo de Casadevall con anticuerpos del plasma sanguíneo de personas que se han recuperado de la infección por COVID-19 con el objetivo de aumentar la inmunidad de los pacientes recién infectados y aquellos en riesgo de contraer la enfermedad. Parece ser que estos anticuerpos tienen la capacidad de unirse y neutralizar el SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Según Casadevall, se trata de un procedimiento que no requiere investigación o desarrollo, por lo que se podría implementar en un par de semanas, ya que solo se necesita almacenar la sangre de los supervivientes a la infección ■

**Se prueban 30 medicamentos antivirales.** Unos 30 medicamentos antivirales ya están siendo probados para conocer su eficacia contra el nuevo coronavirus. Entre los medicamentos candidatos se encuentran antivirales probados anteriormente

en patógenos como el ébola y el VIH, que ya han comenzado rápidamente los ensayos clínicos y la revisión de la literatura para uso urgente, así como otra línea de investigación que incluye inhibidores ACE (enzima convertidora de angiotensina), inhibidores de la proteasa o fármacos inmunoterápicos, cuya actividad se ha visto “relevante” para hacer frente al nuevo coronavirus.

Entre estos 30 medicamentos candidatos se encuentran posibles tratamientos como la combinación de los fármacos antivirales lopinavir y ritonavir, del laboratorio estadounidense AbbVie; el antiviral remdesivir, de Gilead; el inhibidor zanamivir, de la compañía británica GlaxoSmithKline (GSK) o el interferón, investigado por las farmacéuticas Roche, Merck y Bayer. Por su parte, Takeda está iniciando el desarrollo de un fármaco derivado del plasma sanguíneo, la globulina hiperinmune policlonal, Pfizer ha anunciado una evaluación preliminar de ciertos compuestos antivirales y Regeneron Pharmaceuticals trabaja en colaboración con el departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. para desarrollar un nuevo tratamiento.

Además, otro grupo está enfocando sus esfuerzos en el desarrollo de una posible vacuna frente al virus. Son, por ejemplo, Johnson & Johnson o Sanofi y GSK. También Abbvie, Astellas, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer o Takeda ■

## 17 de marzo

**La TC es de ayuda para el diagnóstico precoz de la neumonía por coronavirus.** Según un estudio de Feng et al., la TC de tórax tiene un papel fundamental para el diagnóstico y la evaluación de la afectación pulmonar en la neumonía por COVID-19. Hoy en día, los protocolos de TC se usan para estimar el daño pulmonar.

En el estudio, los autores evaluaron el papel de Lung US en doce pacientes con síntomas similares a los de la gripe en los últimos 4 a 10 días y una infección por COVID-19, y dos con enfisema pero sin necesidad de oxigenoterapia en el hogar. Ninguno tenía dificultad respiratoria grave.

En todos los pacientes encontraron un patrón B difuso con áreas libres. Solo tres pacientes tuvieron consolidaciones subpleurales posteriores. La TC del tórax se realizó en los 12 pacientes y mostró una fuerte correlación con Lung US: afectación pulmonar bilateral con opacidad en vidrio esmerilado; cinco de 12 pacientes tenían un patrón de pavimentación. La neumonía establecida se confirmó en cuatro pacientes y se detectó con Lung US. Tras los hallazgos, los autores recomiendan el uso de Lung US junto a la cama para el diagnóstico temprano de la

neumonía por COVID-19 en todos los pacientes que se presenten en el departamento de emergencias con síntomas similares a la gripe en la nueva era COVID-19 ■

## 18 de marzo



**La infección no documentada facilita la rápida diseminación.**

La estimación de la prevalencia y el contagio de las nuevas infecciones por coronavirus indocumentados (SARS-CoV2) es fundamental para comprender la prevalencia general y el potencial pandémico de esta enfermedad. En un estudio publicado en la revista “Science”, los autores demuestran que la fracción de casos indocumentados pero infecciosos es una característica epidemiológica crítica que modula el potencial pandémico de un virus respiratorio emergente. Para ello, desarrollaron un modelo matemático que simula la dinámica espacio-temporal de las infecciones entre 375 ciudades chinas, dividiendo las infecciones en personas infectadas documentadas con síntomas lo suficientemente graves como para ser confirmados, es decir, infecciones observadas, e individuos infectados indocumentados. En general, los hallazgos indican que una gran proporción de las infecciones por COVID-19 no estaban documentadas antes de la implementación de las restricciones de viaje y otras medidas de control intensificadas en China el 23 de enero, y que una gran proporción de la fuerza total de infección estaba mediada por estos casos indocumentados de infecciones. Esta alta proporción de infecciones indocumentadas, muchas sin síntomas graves, parece haber facilitado la rápida propagación del virus por toda China. Indican también que se necesitaría un aumento radical en la identificación y aislamiento de las infecciones actualmente no documentadas para controlar completamente el SARS-CoV2 ■

NOTA: Cronología del 17 de febrero al 18 de marzo de 2020.

Para ampliar informaciones, ver:  
<http://www.elmedicointeractivo.com>

# Estreñi





# mimiento Crónico, Práctica clínica *vs* Evidencia Científica

## PROYECTO ECOPEC

La atención del estreñimiento crónico supone el 2,5 % de las consultas a un médico de Atención Primaria y el 21 % de las consultas de Especializada. El estudio ECOPEC pretende mostrar una fotografía de cómo se lleva a cabo la práctica clínica en pacientes con EC en España, y si dicha práctica se ajusta a la evidencia científica.



El estreñimiento es un trastorno digestivo que se caracteriza por la escasa frecuencia de las deposiciones o la dificultad para evacuar las mismas, con heces de consistencia dura y que puede acompañarse de esfuerzo excesivo durante la defecación o sensación de evacuación incompleta. Aunque en ocasiones el estreñimiento crónico (EC) puede ser secundario al efecto de ciertos fármacos, causas neurológicas, endocrino-metabólicas y otras enfermedades sistémicas, en muchos casos no hay una clara causa subyacente, por lo que se considera primario o idiopático<sup>1</sup>.

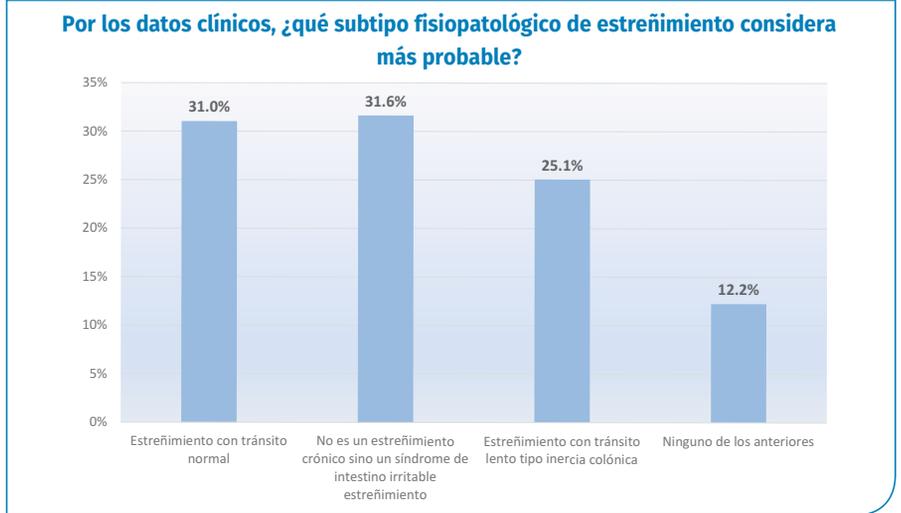
La atención del EC en adultos se realiza principalmente desde Atención Primaria, representando, según algunos datos, el 2,5 % de las consultas a un médico de Atención Primaria y el 21 % de las consultas de Especializada<sup>2</sup>. Por ello, cualquier esfuerzo por mejorar la gestión de este problema redundará en gran beneficio por el número importante de pacientes afectados.

Las sociedades científicas, las administraciones públicas y los propios hospitales desarrollan guías y protocolos de actuación basados en la evidencia científica con el fin de optimizar el manejo de los pacientes, pero para que estas medidas sean realmente efectivas tienen que implementarse en la práctica clínica.

### Proyecto ECOPEC

El proyecto ECOPEC (Estreñimiento Crónico, Práctica clínica vs Evidencia Científica) es un proyecto de investigación en sistemas de salud, descriptivo, transversal, multicéntrico y no aleatorizado, que pretende mostrar una fotografía de cómo se lleva a cabo la práctica clínica en pacientes con EC en España, y si dicha práctica se ajusta a la evidencia científica. Para ello, el comité científico, coordinado por la Dra. Constanza Ciriza de los Ríos, desarrolló un cuestionario estructurado en dos secciones: en la primera se incluyeron 5 ítems sobre prevalencia del EC y en la segunda se proponían cinco casos clínicos de 8 ítems cada uno de

Figura 1: Porcentaje de participantes en función del subtipo fisiopatológico de estreñimiento que consideraba más probable. N = 335



ellos sobre la práctica clínica diaria en el paciente con EC. El cuestionario se alojó en un *microsite*, al que pudieron acceder todos los participantes para responder a las preguntas.

En total, han colaborado 335 investigadores procedentes de todo el ámbito nacional, de los cuales el 75 % ejercen su labor asistencial en Atención Primaria y el resto en Atención Especializada, trabajando en el 80 % de los casos en áreas de población de más de 20.000 habitantes. La mayor parte de los facultativos participantes contaba con una amplia experiencia profesional y pertenecía a alguna Sociedad Científica, pero la mayoría no había recibido ningún programa de formación sobre EC en los últimos 12 meses ni tampoco había participado en ningún proyecto de investigación, lo que demuestra la falta de concienciación sobre la importancia de esta patología e indica la necesidad de fomentar programas de formación e investigación, especialmente a nivel de Atención Primaria.

El 32 % de los encuestados indicó que en al menos el 25 % de las consultas atendidas en la última semana el motivo fue el estreñimiento. La mayoría de los encuestados consideraban que el EC es idiopático y que en menos del 25 % de los casos

la causa es secundaria a otra patología, entre ellas los fármacos.

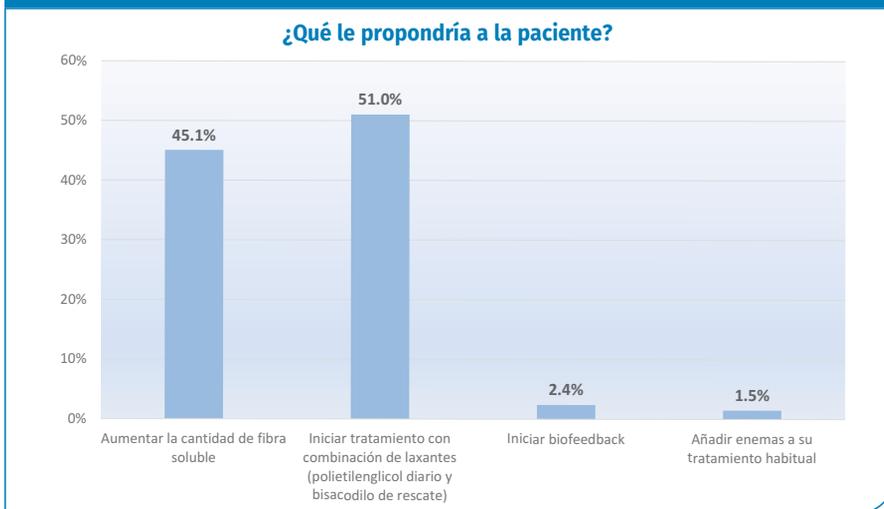
### Diagnóstico del EC

Una parte importante de los encuestados identificó adecuadamente a los pacientes con EC funcional basándose en los datos de la historia clínica; sin embargo, en algunos casos, alrededor de un tercio de los encuestados consideró que el diagnóstico más probable era síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (SII-E) y no EC funcional, ambos trastornos funcionales intestinales frecuentes, que a veces son difíciles de distinguir en la práctica clínica, tanto para los médicos de Atención Primaria como de Especializada (Figura 1).

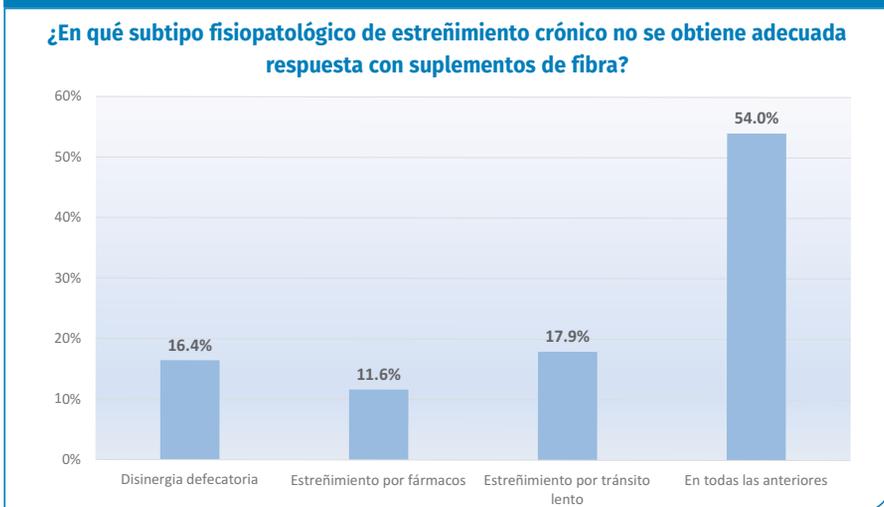
También se ha observado cierta dificultad a la hora de tratar de establecer el subtipo fisiopatológico de EC (por tránsito lento o por disineria defecatoria [DD]) a partir de los datos de la historia clínica, lo que se explica por la falta de criterios específicos que permitan distinguir entre los subtipos de EC basados únicamente en la anamnesis<sup>3</sup>.

La mayoría de los encuestados estuvieron de acuerdo en la necesidad de realizar un examen digital anorrectal, ya que tiene una sensibilidad y especificidad para el

**Figura 2:** Porcentaje de participantes en función de su propuesta para la paciente. N = 335.



**Figura 3:** Porcentaje de participantes en función de su opinión sobre la respuesta del EC a los suplementos de fibra. N = 335.



diagnóstico de DD del 75 % y 87 %, respectivamente<sup>4</sup>, aunque hubo también amplio consenso en que el diagnóstico de DD requiere la realización de estudios funcionales anorrectales como el test de expulsión del balón y la manometría anorrectal<sup>5</sup>. Sin embargo, solo el 57 % de los mismos consideró que el tratamiento de elección de esta entidad es el biofeedback<sup>4,6</sup>. Los médicos de Atención Primaria estuvieron mayoritariamente de acuerdo en que este tipo de pacientes debe de ser derivado al especialista, de acuerdo con lo propuesto en las guías clínicas<sup>7</sup>.

### Opciones terapéuticas en el EC

En cuanto a las opciones terapéuticas, el 45 % de los encuestados indicó que aumentaría la cantidad de fibra soluble cuando el paciente ya estaba con dicho tratamiento (Figura 2), a pesar de que, en la mayoría de los casos, este aumento de fibra no mejora el EC e incluso puede empeorar los síntomas al producir meteorismo y distensión abdominal. Por otra parte, más del 50 % de los encuestados consideró que el tratamiento con fibra es la primera opción de tratamiento en los casos en los que el EC

pueda estar causado por fármacos, ya que así se indica en las guías clínicas.

Sin embargo, a pesar de que en el tratamiento del EC funcional los laxantes formadores de masa son la primera opción, en el tratamiento del estreñimiento por fármacos, sobre todo los que inhiben la motilidad, este tipo de fibra no estaría indicada porque puede producir dolor abdominal y flatulencia e incluso empeorar el estreñimiento. También, en algunas situaciones, como EC por trastornos importantes de la motilidad colónica por tránsito lento debe utilizarse con precaución y control clínico por un mayor riesgo de impactación<sup>6,8</sup>. El 54 % de los encuestados consideró que con los suplementos de fibra no se obtiene una respuesta adecuada en disinergia defecatoria, estreñimiento por fármacos y estreñimiento por tránsito lento (Figura 3).

Los laxantes osmóticos son considerados en numerosas guías de práctica clínica la primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes con EC, siendo el polietilenglicol (PEG) el fármaco de elección<sup>5,6</sup>. Tanto el PEG como la lactulosa se han mostrado superiores al placebo en la mejoría del EC funcional<sup>9</sup>, pero en una revisión sistemática en la que se comparó PEG frente a lactulosa, el PEG fue superior al conseguir un mayor aumento de deposiciones por semana y mejorar la consistencia de las heces, con menos efectos secundarios como flatulencia y mayor alivio del dolor abdominal<sup>10</sup>. Sin embargo, casi un 39 % de los médicos de Atención Primaria pautaría lactulosa a un paciente que no ha respondido al tratamiento con fibra (Figura 4).

Por otra parte, hubo casi unanimidad entre los encuestados en recomendar PEG sin electrolitos si el paciente precisa restricción de sodio. En este sentido cabe señalar que tanto el PEG con o sin electrolitos son eficaces y seguros en el tratamiento del EC funcional<sup>11,12</sup>. También hubo bastante unanimidad (casi el 75% de los encuestados) respecto a que el tratamiento con PEG puede mantenerse con seguri-



dad durante periodos prolongados, tal y como requiere un trastorno crónico como el EC funcional, lo cual se ajusta a la evidencia científica disponible<sup>6</sup>.

Asimismo, hasta el 51 % de los encuestados combinaría laxantes como PEG y bisacodilo de rescate cuando no se consigue una adecuada respuesta en monoterapia y el 88 % escalonaría a tratamiento con secretagogos o procinéticos en pacientes no respondedores (Figura 5), una actitud terapéutica que coincide con lo propuesto en las guías de práctica clínica<sup>5,6,8</sup>.

Respecto al seguimiento, el 77 % de los médicos considera que es adecuado pausar el tratamiento durante 4 semanas y reevaluar al paciente, lo cual también se ajusta a lo recomendado en las guías clínicas<sup>6</sup>. En cuanto al tratamiento de mantenimiento con fármacos como linaclotida, la mayoría de los médicos haría un seguimiento correcto de los pacientes (al mes, tres y seis meses) y en base a ello proporcionarían unas recomendaciones adecuadas sobre la posibilidad de retirar el tratamiento si fuera necesario<sup>13</sup>.

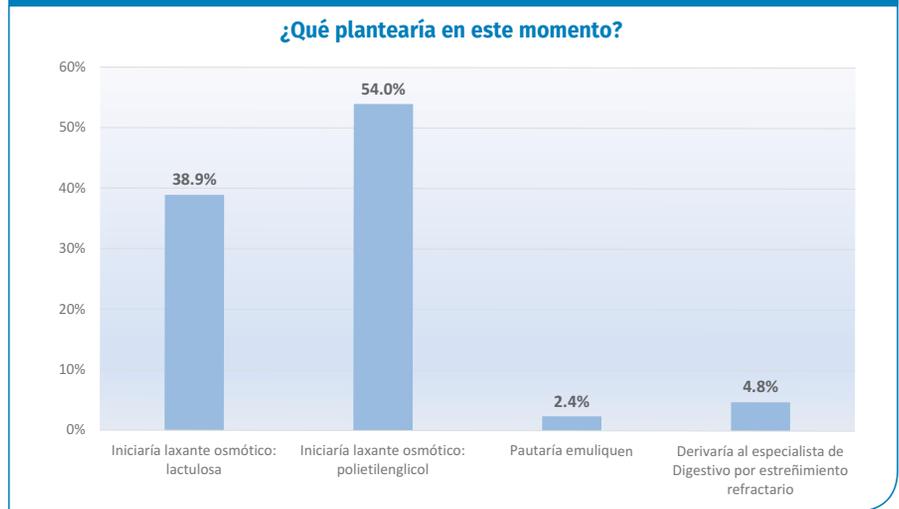
### Conclusiones

El EC es un problema muy relevante por su prevalencia y constituye un motivo frecuente de consultas médicas. A pesar de ello, los médicos reciben poca información específica y no suelen participar en estudios de investigación por esta patología, y las sociedades médicas tampoco parecen tener el interés necesario para implicarse de forma eficaz en la formación sobre esta patología.

A la hora de hacer el diagnóstico, diferenciar entre EC funcional y SII-E puede ser difícil en la práctica clínica habitual. Además, se necesitan estudios clínicos para identificar criterios clínicos específicos que permitan orientar acerca del subtipo fisiopatológico de EC.

Respecto al tratamiento, las guías clínicas son de utilidad en el manejo de una parte importante de los pacientes con EC fun-

**Figura 4:** Porcentaje de participantes en función del laxante propuesto al paciente. N = 335.



**Figura 5:** Porcentaje de especialistas en función del tratamiento que propondría en ese momento. N= 83.



cional, proporcionando recomendaciones generales sobre las opciones disponibles (Tabla 1). Según se desprende del Proyecto Ecopec, la fibra sigue siendo una recomendación muy frecuente, aunque conviene destacar que no en todos los casos es el primer tratamiento de elección (pacientes con problemas relevantes de la motilidad por tránsito lento o por fármacos). Asimismo, una proporción importante de facultativos insiste en mantener e incrementar el tratamiento con laxantes formadores de bolo en pacientes que ya están con dicho tratamiento, a pesar de

que el aumento del consumo de fibra en un paciente no respondedor no va a mejorar la respuesta terapéutica e incluso le puede empeorar los síntomas.

Los laxantes osmóticos son el tratamiento farmacológico de primera línea en el tratamiento del EC funcional, siendo de elección el PEG. Sin embargo, en Atención Primaria un número importante de facultativos sigue pautando lactulosa.

Además, la mayoría de los médicos utilizaría medicación de rescate si el tratamiento

**Tabla 1:** Recomendaciones de las guías clínicas sobre las opciones de tratamiento del EC

Ingesta de fibra en la dieta
<p><b>Laxantes formadores de masa (fibra no absorbible):</b> mejoran el tránsito intestinal y la expulsión de las heces.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psyllium (<i>Plantago ovata</i>) como opción de tratamiento en estreñimiento crónico idiopático.</li> <li>• Metilcelulosa como alternativa al psyllium.</li> </ul> <p>No recomendados en estreñimiento por fármacos ni en trastornos de la motilidad colónica por tránsito lento.</p>
<p><b>Laxantes osmóticos:</b> en muchas guías, se consideran el tratamiento de primera línea.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El polietilenglicol (PEG) es el fármaco de elección, por delante de la lactulosa.</li> </ul>
<p><b>Laxantes estimulantes:</b> se recomiendan como opción de tratamiento de rescate en estreñimiento crónico y como una opción de tratamiento en estreñimiento crónico que no ha respondido a laxantes formadores de masa y/o osmóticos.</p>
<p><b>Laxantes procinéticos (linaclotida):</b> ese sugiere como una opción de tratamiento en estreñimiento crónico que no ha respondido a otros tratamientos. En España, solo está aprobada para SII-E.</p>

en monoterapia no es suficientemente eficaz o escalonaría a fármacos de segunda línea tales como los secretagogos ■

## Bibliografía

1. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation. A review of literature. *Medicine*. 2018;97: 20;1-8.
2. Rey Díaz-Rubio E, Mascort Roca JJ, Peña Forcada E, Cañones Garzón P, Tenias Burillo JM, Júdez Gutiérrez FJ. Management of the clinical issue of constipation with abdominal complaints in adults. A national survey of Primary Care physicians and gastroenterologists. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(6):323-31.
3. Bove A, Pucciani F, Bellini M, Battaglia E, Bocchini R, Altomare DF, et al. Consensus statement AIGO/SICCR: diagnosis and treatment of chronic constipation and

- obstructed defecation (part I: diagnosis). *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1555-64.
4. Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(1):39-46.
5. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotte P, Gourcerol G, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020: e13762.
6. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(6):332-63.
7. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M,

- Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. [Clinical practice guidelines: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Concept, diagnosis, and healthcare continuity. (Part 1 of 2)]. *Aten Primaria*. 2017;49(1):42-55.
8. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Lopéz-Colombo A, Amieva-Balmori M, Carmona Sánchez R, Charúa Guindic L, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2): 168-89.
9. Ford AC MP, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109 S2-26; quiz S7.
10. Lee-Robichaud H TK, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007570. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. 2010;7: CD007570.
11. Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(12):790-806.
12. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:42.
13. Rey E, Mearin F, Alcedo J, Ciriza C, Delgado-Aros S, Freitas T, et al. Optimizing the Use of Linaclotide in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: An Expert Consensus Report. *Adv Ther*. 2017;34(3):587-98.



# ATERINA

## SULODEXIDA

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** ATERINA 15 mg cápsulas blandas. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** ATERINA 15 mg cápsulas blandas: cada cápsula blanda contiene 15 mg de sulodexida equivalente en actividad *in vitro* a: 150 unidades lipasémicas (ULS), y a 1.350 unidades internacionales anti-factor X activado (UI anti Xa). **Excipientes** con efecto conocido: Cada cápsula blanda contiene 0,267 mg de Amarillo anaranjado S (E110), 0,043 mg de Rojo cochinita A (E124), 0,304 mg de Etil parahidroxibenzoato de sodio (E215), 0,151 mg de Propil parahidroxibenzoato de sodio (E217). Para consultar la lista completa de excipientes, ver *Lista de excipientes*. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Tratamiento de la úlcera venosa crónica. Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva (estadio II). **Posología y forma de administración:** *Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica:* Se recomienda administrar dos cápsulas de 15 mg dos veces al día (4 cápsulas al día en total) durante 3 meses. *Tratamiento de la úlcera venosa crónica:* Se recomienda iniciar el tratamiento con 60 mg al día por vía parenteral (ampollas) durante 15-20 días y continuar con la formulación oral de 2 cápsulas de 15 mg dos veces al día (4 cápsulas al día), pudiendo aumentarse según respuesta clínica hasta un máximo de 3 cápsulas de 15 mg dos veces al día (6 cápsulas al día). La duración recomendada del tratamiento es de 2-3 meses. *Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva (estadio II):* Se recomienda iniciar el tratamiento con 60 mg al día por vía parenteral (ampollas) durante 15-20 días y continuar con la formulación oral de 2 cápsulas de 15 mg dos veces al día (4 cápsulas al día), pudiendo aumentarse según respuesta clínica hasta un máximo de 3 cápsulas de 15 mg dos veces al día (6 cápsulas al día). La duración recomendada es de 6 meses. **Población pediátrica:** ATERINA no está recomendada para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Insuficiencia hepática:** No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. **Personas de edad avanzada:** los estudios clínicos realizados con pacientes mayores de 65 años demuestran que no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. **Forma de administración:** Las cápsulas deben ingerirse con líquido y separadas de las comidas. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo, a la heparina, a medicamentos similares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. Sulodexida está contraindicada en pacientes con enfermedades y diátesis hemorrágicas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** A las dosis recomendadas, sulodexida no modifica significativamente los parámetros de coagulación. No obstante, sulodexida puede aumentar el efecto anticoagulante de la heparina o de los anticoagulantes orales. En caso de tratamiento anticoagulante concomitante, se recomienda administrar con precaución y realizar un control periódico de los parámetros de coagulación. Se deberá administrar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas. **Advertencias sobre excipientes:** ATERINA 15 mg cápsulas blandas puede producir reacciones alérgicas porque contiene Amarillo anaranjado S (E110) y Rojo cochinita A (E124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene Etil parahidroxibenzoato de sodio (E215) y Propil parahidroxibenzoato de sodio (E217). **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La sulodexida es un heparinoide, por lo que puede aumentar el efecto anticoagulante de la heparina o de los anticoagulantes orales. En caso de tratamiento anticoagulante concomitante, se recomienda administrar con precaución y realizar un control periódico de los parámetros de coagulación. **Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sulodexida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ATERINA durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si sulodexida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ATERINA durante la lactancia. **Fertilidad:** Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en referencia a la fertilidad femenina o masculina. **Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:** La influencia de ATERINA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas:** La seguridad de sulodexida ha sido evaluada en más de 4.800 pacientes tratados con sulodexida que han participado en los ensayos clínicos. De ellos, más de 2.200 pacientes fueron tratados durante al menos un año. La frecuencia de reacciones adversas asociadas al tratamiento con sulodexida procede de estudios clínicos realizados en pacientes tratados con la posología y duración estándar. Asimismo, durante la post-comercialización se han notificado reacciones adversas cuya frecuencia no puede ser establecida a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida). A continuación se listan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, con la siguiente convención de frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos del sistema nervioso:** Poco frecuentes: Cefalea. Muy raras: Pérdida de consciencia. **Trastornos del oído y del laberinto:** Frecuentes: Vértigo. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: Dolor epigástrico, diarrea, náuseas. Poco frecuentes: Molestia abdominal, dispepsia, flatulencia, vómitos. Muy raras: Hemorragia gástrica. Frecuencia no conocida: Trastorno gastrointestinal, melenas, pirexia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: Erupción. Poco frecuentes: Eczema, eritema, urticaria. Frecuencia no conocida: Angioedema, equimosis, pápulas, prurito, rubefacción, Síndrome de Stevens Johnson. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy raras: Edema periférico. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuencia no conocida: Anemia. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Frecuencia no conocida: Edema genital, eritema genital, polimenorrea. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuencia no conocida: Asma. **Trastornos renales y urinarios:** Frecuencia no conocida: Incontinencia urinaria. **Trastornos vasculares:** Frecuencia no conocida: Epistaxis, sofocos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **Sobredosis:** La hemorragia es el efecto adverso que puede ocurrir más frecuentemente con una sobredosis. En caso de hemorragia es necesario inyectar sulfato de protamina (solución al 1%), tal como se utiliza en las hemorragias por heparina. **DATOS FARMACÉUTICOS:** **Lista de excipientes:** *Contenido de la cápsula:* Laurilsarcosinato sódico, Dióxido de silicio, Triacetina. *Componentes de la cápsula:* Gelatina, Glicerol (E422), Etil parahidroxibenzoato de sodio (E215), Propil parahidroxibenzoato de sodio (E217), Amarillo anaranjado S (E110), Rojo cochinita A (E124), Dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades:** No procede. **Precauciones especiales de conservación:** No se requieren condiciones especiales de conservación. **Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Alfasigma España, S.L. Avda. Diagonal, 490 - 08006 Barcelona. **PRESENTACIÓN:** ATERINA 15 mg cápsulas blandas se presenta en envases de 60 cápsulas. **PVP/mv:** 13,47 €. Medicamento sujeto a condiciones de prescripción médica restringida. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo 2018.

1. Current Aspects in chronic venous disease: Focus on Sulodexida. Int Angiol. 2014. Jun; Special Edition 33 (03):209-274.

**ALFASIGMA**  
es.alfasigma.com

Imagen en Contraportada



# SPIRAXIN

## Rifaximina- $\alpha$

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Spiraxin 200 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 200 mg de Rifaximina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver *Lista de excipientes*. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Spiraxin, Rifaximina, está indicado en la enterocolitis bacteriana resistente al tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por patología asociada, inmunodepresión o edad avanzada. Colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a la vancomicina, diverticulitis aguda. También está indicado como profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal y como terapia coadyuvante en la hiperamoniemia. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. **Posología y forma de administración: Posología:** La posología media recomendada es de 200 mg (1 comprimido) cada 6 horas, hasta remisión de los síntomas. Esta dosis puede ser incrementada hasta 400 mg en adultos cada 8 horas, en aquellos casos que, por su complicación, pudiera requerir un incremento de dosis y siempre bajo criterio facultativo. Se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento. **Anianos:** No es necesario ajustar la dosis ya que los datos sobre seguridad y eficacia de Spiraxin no mostraron diferencias entre los anianos y los pacientes más jóvenes. **Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. **Insuficiencia renal:** Aunque no se prevén cambios en la dosis, hay que tener precaución en pacientes con insuficiencia renal. **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de rifaximina en niños menores de 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles se describen en el apartado 5.1, pero no se puede hacer una recomendación de posología. **Forma de administración:** Vía oral con un vaso de agua. Rifaximina puede ser administrada con o sin alimentos. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la rifaximina, derivados de la rifaximina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. Obstrucción intestinal. Lesiones ulcerativas intestinales graves. Diarrea complicada con fiebre o sangre en las heces. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida rifaximina. No se puede descartar la potencial asociación del tratamiento de rifaximina con la DADC o la colitis pseudomembranosa (CPM). Se debe tener especial precaución cuando se use rifaximina de forma concomitante con un inhibidor de la glicoproteína-P o la ciclosporina. Los datos clínicos han demostrado que rifaximina no es eficaz en el tratamiento de las infecciones intestinales debidas a patógenos entéricos invasivos tales como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. y *Shigella spp.*, que típicamente causan diarrea, fiebre, sangre en las heces y aumento de la frecuencia de las deposiciones. Rifaximina debería ser retirada si los síntomas de la diarrea empeoran o persisten transcurridas más de 48 horas y debería considerarse una terapia antibiótica alternativa. Se debe informar a los pacientes de que, a pesar de que la absorción del fármaco es insignificante (menos del 1%), como todos los derivados de la rifaximina, rifaximina puede causar una coloración roja de la orina. Se han notificado casos tanto de aumento como de disminución de la relación normalizada internacional (en algunos casos con episodios de sangrado) en pacientes bajo terapia de mantenimiento con warfarina a los que se les prescribió rifaximina. En caso de ser necesaria la coadministración, la relación normalizada internacional debe ser estrechamente monitorizada con la adición o retirada del tratamiento con rifaximina. Puede ser necesario el ajuste de dosis de anticoagulantes orales para mantener el nivel de anticoagulación deseado. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No hay experiencia respecto a la administración de rifaximina en pacientes que estén tomando otro agente antibacteriano derivado de la rifaximina para el tratamiento de una infección bacteriana sistémica. Los datos *in vitro* muestran que rifaximina no inhibió las principales enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P-450 (CYP) (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). En los estudios de inducción *in vitro* rifaximina no indujo la expresión del CYP1A2 ni del CYP2B6 pero fue un inductor débil del CYP3A4. En sujetos sanos, los estudios clínicos de interacción de medicamentos demostraron que rifaximina no afectó significativamente la farmacodinámica de los sustratos del CYP3A4, sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática no se puede descartar que rifaximina pueda disminuir la exposición de sustratos del CYP3A4 administrados de forma concomitante (p.ej., warfarina, antieptílicos, antiarrítmicos, anticoncepcionales orales), debido a la mayor exposición sistémica respecto a los sujetos sanos. Se han notificado tanto casos de aumento como de disminución de la relación normalizada internacional en pacientes bajo terapia de mantenimiento con warfarina a los que se les prescribió rifaximina. La relación normalizada internacional debe ser estrechamente monitorizada con la adición o retirada del tratamiento con rifaximina. Puede ser necesario el ajuste de dosis de anticoagulantes orales para mantener el nivel de anticoagulación deseado. Un estudio *in vitro* indicó que rifaximina es un sustrato moderado de la glicoproteína-P (P-gp) y es metabolizada por el CYP3A4. Se desconoce si los medicamentos concomitantes que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición sistémica de rifaximina. En sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de ciclosporina (600 mg), un potente inhibidor de la glicoproteína-P, junto con una dosis única de rifaximina (650 mg) produjo un incremento en la media de la Cmax y el AUC<sub>0-24</sub> de rifaximina de 83 y 124 veces, respectivamente. La relevancia clínica de este incremento en la exposición sistémica es desconocida. La posibilidad de que se produzcan interacciones entre medicamentos a nivel de los sistemas transportadores ha sido evaluada *in vitro*, y estos estudios indican que es poco probable que se produzca una interacción clínica entre rifaximina y otros compuestos que son eliminados por vía de la P-gp y de otras proteínas de transporte (MRP2, MRP4, BCRP y BSEP). En caso de administración de carbón activo, rifaximina debe tomarse como mínimo 2 horas después de dicha administración. **Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de rifaximina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales mostraron efectos transitorios en la osificación y variaciones esqueléticas en el feto (ver sección 5.3). La relevancia clínica de estos hallazgos en humanos se desconoce. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rifaximina durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si la rifaximina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos / niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad:** Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la fertilidad masculina y femenina. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se han notificado casos de mareo y somnolencia en estudios clínicos controlados. Sin embargo, la influencia de Spiraxin sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es insignificante. **Reacciones adversas: Ensayos clínicos:** Durante estudios clínicos controlados y doble ciego o estudios de farmacología clínica, los efectos de rifaximina han sido comparados con placebo y con otros antibióticos, por lo tanto se dispone de datos de seguridad cuantitativos. Nota: muchos de las reacciones adversas enumeradas (en particular las relacionadas con el aparato gastrointestinal) pueden ser atribuidas a la enfermedad de base tratada ya que, durante los estudios clínicos, se han producido con una frecuencia similar en los pacientes tratados con placebo. **Experiencia post-marketing:** Durante el uso posterior a la aprobación de rifaximina se han reportado más efectos adversos. La frecuencia de estas reacciones no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con rifaximina, se han ordenado de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA con la frecuencia. Las categorías de reacciones se definen mediante la siguiente convención: Muy frecuentes ( $> 1/10$ ); Frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raras ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Infecciones e infestaciones:** Poco frecuentes: Candidiasis, herpes simple, nasofaringitis, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores. Frecuencia no conocida: Infección por *Clostridium*. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Poco frecuentes: Linfocitosis, monocitosis, neutropenia. Frecuencia no conocida: Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico:** Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Poco frecuentes: Disminución del apetito, deshidratación. **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuentes: Insomnio, sueños anormales, depresión, nevrosismo. **Trastornos del sistema nervioso:** Mareo, cefalea. Poco frecuentes: Hipostesia, migraña, parestesia, cefalea sinusal, somnolencia. Frecuencia no conocida: Parestesia. **Trastornos oculares:** Poco frecuentes: Diplopía. **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuentes: Dolor de oído, vértigo. **Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes: Palpitaciones. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: Sofocos, aumento de la presión sanguínea. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuentes: Tos, disnea, congestión nasal, sequedad de garganta, dolor orofaríngeo, inorena. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: Estreñimiento, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, urgencia de evacuación, vómitos. Poco frecuentes: Asitis, dispepsia, desórdenes de la motilidad gastrointestinal, dolor abdominal superior, hemoqueque, heces mucosas, heces duras, sequedad labial, trastornos del gusto. **Trastornos hepato biliares:** Poco frecuentes: Incremento de la actividad aminotransferasa. Frecuencia no conocida: Anomalías en las pruebas de función hepática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: Erupciones, sarpullido/exantema, quemaduras solares. Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis, dermatitis exfoliativa, eczema, eritema, prurito, pápulas, urticarias. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Poco frecuentes: Dolor dorsal, debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares, dolor en el cuello. **Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes: Glicosuria, poliuria, poliquinuria, proteinuria, sangre en orina. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Poco frecuentes: Polimenorrea. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes: Pirexia. Poco frecuentes: Astenia, escalofríos, sudor frío, dolor y malestar, edema periférico, hiperhidrosis, sintomatología similar a la de una gripe. **Exploraciones complementarias:** Frecuencia no conocida: Relación Normalizada Internacional anormal. **Notificación de sospecha de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **Sobredosis:** En estudios clínicos realizados en pacientes con diarrea del viajero, se han tolerado dosis de hasta 1.800 mg/día sin sufrir ningún signo clínico grave. Incluso en pacientes/sujetos con una flora bacteriana intestinal normal, rifaximina en dosis de hasta 2.400 mg/día durante 7 días no dio lugar a ningún síntoma clínico relevante relacionado con la dosis alta. En caso de sobredosis accidental, se recomiendan tratamientos sintomáticos y medidas de soporte. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Carboximetilcelulosa sódica (tipo A) (de patata), Disteareato de glicerol. Sílice coloidal anhidra, Talco (E-553b), Celulosa microcristalina (E-460), Hipromelosa, Dióxido de titanio (E-171), Edetato de disodio, Propilenglicol (E-1520), Óxido de hierro rojo (E-172). **Incompatibilidades:** Ninguna. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Los comprimidos recubiertos con película se acondicionan en blísters de PVC/PE-PVDC/Aluminio, en cajas de 12 o 24 comprimidos. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del 99, n. 5 - 40133 Bologna, Italia. **PRESENTACIÓN:** SPIRAXIN, envase con 12 comprimidos recubiertos. **PVP/mv:** 9,21 €. Con receta médica. Reembolsado por la Seguridad Social. Aportación normal. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2018

Imagen en Interior de Portada

**ALFASIGMA**  
es.alfasigma.com

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de cetuximab. Cada vial de 20 ml contiene 100 mg de cetuximab. Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/O) mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución para perfusión. Solución incolora. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo: en combinación con quimioterapia basada en irinotecán, en primera línea en combinación con FOLFOX, en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán. Para información adicional, ver sección *Propiedades farmacodinámicas*. Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello: en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada o en combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica. **Posología y forma de administración.** Erbitux debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma. Debe garantizarse la disponibilidad de equipos de reanimación. **Posología:** Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticosteroide al menos 1 hora antes de la administración de cetuximab. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores. En todas las indicaciones, Erbitux se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> cada una. **Cáncer colorrectal:** En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cetuximab se utiliza en monoterapia o en combinación con quimioterapia (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). Antes de iniciar el tratamiento con Erbitux es necesario comprobar que el gen RAS es de tipo nativo (KRAS y NRAS). La determinación del estado mutacional se debe realizar en un laboratorio con experiencia utilizando métodos validados para determinar mutaciones de KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4) (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Para ver la posología o las modificaciones recomendadas de la dosis de los agentes quimioterápicos utilizados concomitantemente, consulte la ficha técnica de estos medicamentos. No se deben administrar hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente. **Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:** En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia. En pacientes con cáncer de células escamosas recurrente y/o metastásico de cabeza y cuello, cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). La quimioterapia no debe administrarse hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada. **Población pediátrica:** El uso de cetuximab en la población pediátrica para las indicaciones autorizadas no es relevante. **Forma de administración:** Erbitux 5 mg/ml se administra por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa (para instrucciones de uso y manipulación, ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). La dosis inicial debe administrarse lentamente y la velocidad de perfusión no debe superar los 5 mg/min (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos. El tiempo de perfusión recomendado para las dosis semanales posteriores es de 60 minutos. La velocidad de perfusión no debe superar los 10 mg/min. **Contraindicaciones.** Erbitux está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) conocidas a cetuximab. La combinación de Erbitux y quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con gen RAS mutado o en los pacientes con CCRM en los que el estado mutacional del gen RAS se desconoce (ver también sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Antes de iniciar un tratamiento combinado deben tenerse en cuenta las contraindicaciones de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados o la radioterapia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas:** Es frecuente que aparezcan reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas, con resultado de muerte en algunos casos. Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, se precisa la suspensión de forma inmediata y permanente del tratamiento con cetuximab y puede ser necesario un tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o corresponder a un síndrome de liberación de citoquinas (CRS). Los síntomas pueden aparecer durante la primera perfusión y hasta varias horas después o en perfusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si se presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión. Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o disminución de la tensión arterial, pérdida del conocimiento o shock. Raramente, se han observado casos de angina de pecho, infarto de miocardio o parada cardíaca. Se pueden producir reacciones anafilácticas desde unos pocos minutos después de la primera perfusión, p. ej., debido a la reacción cruzada de los anticuerpos IgE preformados con el cetuximab. Estas reacciones están asociadas con frecuencia a broncoespasmo y urticaria. Se pueden producir a pesar del uso de medicación previa. El riesgo de reacciones anafilácticas es mucho mayor en los pacientes con antecedentes de alergia a la carne roja o a las picaduras de garrapatas o con resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos IgE contra el cetuximab (α 13 galactosa). En estos pacientes, el cetuximab solo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo, incluyendo tratamientos alternativos, y siempre bajo la estrecha supervisión de personal adecuadamente formado con equipo de reanimación preparado. La primera dosis debe administrarse lentamente y la velocidad no debe superar los 5 mg/min mientras se monitorizan estrechamente todas las constantes vitales durante al menos dos horas. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión durante los primeros 15 minutos de la primera perfusión, esta debe detenerse. Antes de administrar una perfusión posterior, se debe realizar una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo incluyendo la posibilidad de que el paciente pudiera tener anticuerpos IgE preformados. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión más tarde durante la perfusión o en una perfusión posterior, la actitud terapéutica ulterior dependerá de su gravedad: a) Grado 1: continuar la perfusión lenta bajo estrecha supervisión. b) Grado 2: continuar la perfusión lenta y administrar inmediatamente tratamiento para los síntomas. c) Grados 3 y 4: detener la perfusión inmediatamente, tratar energicamente los síntomas y contraindicar el uso ulterior de cetuximab. Un síndrome de liberación de citoquinas (CRS) suele producirse en el plazo de una hora después de la perfusión y está asociado con menos frecuencia a broncoespasmo y urticaria. El CRS suele ser más grave en relación con la primera perfusión. Las reacciones leves o mode-

radas relacionadas con la perfusión son muy frecuentes, incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareo o disnea, y presentan una relación temporal próxima sobre todo con la primera perfusión de cetuximab. Si el paciente presenta una reacción leve o moderada relacionada con la perfusión, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión más baja en todas las perfusiones posteriores. Se requiere una estrecha vigilancia de los pacientes, especialmente durante la primera administración. Se recomienda prestar atención especial a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y enfermedad cardiopulmonar previa. **Trastornos respiratorios:** Se han notificado casos de enfermedad intersticial pulmonar (EIP), incluidos algunos casos mortales, siendo la mayoría de los pacientes de población japonesa. En los casos mortales, con frecuencia se observaron factores de confusión o contribuyentes como, por ejemplo, la quimioterapia concomitante que se sabe que se asocia a EIP, y enfermedades pulmonares previas. Se debe supervisar estrechamente a estos pacientes. En caso de síntomas (p. ej., disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos indicativos de EIP, se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir la administración de cetuximab y tratar al paciente adecuadamente. **Reacciones cutáneas:** Las principales reacciones adversas de cetuximab son reacciones cutáneas que pueden volverse graves, especialmente en combinación con quimioterapia. Aumenta el riesgo de infecciones secundarias (principalmente bacterianas) y se han notificado casos del síndrome de la piel escaldada por estafilococos, fascitis necrotizante y sepsis, que en algunos casos pueden producir la muerte (ver sección *Reacciones adversas*). Las reacciones cutáneas son muy frecuentes y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento. De acuerdo con las guías de práctica clínica, se debe considerar el uso profiláctico de tetraciclinas orales (6–8 semanas) y la aplicación tópica de hidrocortisona crema al 1 % con agente hidratante. Se han usado corticosteroides tópicos de media a alta potencia e tetraciclinas orales para el tratamiento de las reacciones cutáneas. Si un paciente presenta una reacción cutánea intolerable o grave (grado ≥ 3; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, (CTCAE), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2. Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m<sup>2</sup> después de la segunda vez, y 150 mg/m<sup>2</sup> después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2. Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente. **Alteraciones electrolíticas:** Se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. La hipomagnesemia es reversible después de interrumpir el tratamiento con cetuximab. Además puede producirse hipopotasemia a consecuencia de la diarrea. También puede producirse hipocalcemia; en particular la frecuencia de la hipocalcemia grave puede estar aumentada cuando se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino. Se recomienda realizar determinaciones de los niveles de electrolitos séricos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento con cetuximab. Se recomienda la repleción de electrolitos según necesidades. **Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas:** Los pacientes que reciben cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de presentar neutropenia grave, que puede llevar a complicaciones infecciosas posteriores como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En estos pacientes se recomienda una vigilancia minuciosa, sobre todo en los que sufren lesiones cutáneas, mucositis o diarrea, que pueden facilitar la aparición de infecciones (ver sección *Reacciones adversas*). **Trastornos cardiovasculares:** Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares graves y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad ≥ 65 años o con el estado funcional. Cuando se prescriba cetuximab, debe tenerse en cuenta el estado cardiovascular y funcional de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotoxicos como las fluoropirimidinas. **Trastornos oculares:** Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de queratitis, de forma aguda o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, se deben derivar inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe interrumpir o abandonar el tratamiento con cetuximab. Si se diagnostica queratitis, hay que valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de continuar el tratamiento. Cetuximab se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o xerofalimia grave. El uso de lentes de contacto es también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración. **Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS:** Cetuximab no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconoce el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS. En particular, se observaron efectos negativos sobre el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) y el tiempo de supervivencia global (OS) en estos pacientes (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*) cuando cetuximab se administraba concomitantemente con FOLFOX 4. También se notificaron hallazgos similares cuando cetuximab se administró junto a XELOX en combinación con bevacizumab (CAIRO2). No obstante, en este estudio tampoco se demostraron efectos positivos sobre la PFS o la OS en los pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo. **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica ≤ 1,5 veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina ≤ 1,5 veces el límite superior de normalidad). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes que presentaban uno o más de los siguientes parámetros analíticos: hemoglobina < 9 g/dl, recuento de leucocitos < 3.000/mm<sup>3</sup>, recuento absoluto de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>, recuento de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>. Existe experiencia limitada en el uso de cetuximab en combinación con radioterapia en el cáncer colorrectal. **Población pediátrica:** No se ha establecido la eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos de acuerdo con los datos notificados nuevos en un ensayo de fase I. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). La frecuencia de isquemia cardíaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con fluoropirimidinas que con fluoropirimidinas solas. La frecuencia de la diarrea grave puede verse incrementada con la combinación con capecitabina y oxaliplatino (XELOX). Un estudio formal de interacciones mostró que las características farmacocinéticas de cetuximab permanecen inalteradas tras la coadministración de una dosis única de irinotecán (350 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal). Asimismo, la coadministración de cetuximab no alteró la farmacocinética del irinotecán. No se han realizado otros estudios formales de interacciones con cetuximab en humanos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo:** El EGFR está implicado en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican una transferencia placentaria de cetuximab y se ha comprobado que otros anticuerpos IgG1 atraviesan la barrera placentaria. Los datos en ani-

males no revelaron pruebas indicativas de teratogenicidad. No obstante, dependiendo de la dosis, se observó una incidencia mayor de abortos (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Se recomienda encarecidamente que Erbitux se administre durante el embarazo o en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. **Lactancia:** Se recomienda que las mujeres no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Erbitux ni durante 2 meses después de la última dosis, ya que se desconoce si cetuximab se excreta en la leche materna. **Fertilidad:** No se dispone de datos sobre el efecto de cetuximab sobre la fertilidad en humanos. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios formales en animales (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que alteran su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que disminuyan dichos síntomas. **Reacciones adversas.** Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80 % de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10 % de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes. La definición de las frecuencias utilizadas se muestra a continuación: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ). Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Muy raras ( $< 1/10.000$ ). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). El asterisco (\*) indica que debajo de la tabla se incluye información adicional sobre la reacción adversa correspondiente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Muy frecuentes: Hipomagnesemia (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Frecuentes: Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*); anorexia que puede llevar a disminución del peso. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: Cefalea. Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica. **Trastornos oculares:** Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Blefaritis; queratitis. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: Trombosis venosa profunda. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuentes: Embolia pulmonar; enfermedad pulmonar intersticial, que puede ser mortal (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: Diarrea, náuseas; vómitos. **Trastornos hepatobilarios:** Muy frecuentes: Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy frecuentes: Reacciones cutáneas\*. Muy raras: Síndrome Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica. Frecuencia no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas\*. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*\*); mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede provocar epistaxis. Frecuentes: Reacciones graves relacionadas con la perfusión en algunos casos con resultado de muerte (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*\*), cansancio. **Información adicional:** En términos generales no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos. **Reacciones cutáneas:** Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80 % de los pacientes; se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis o trastornos ungueales (p. ej., paroniquia). Aproximadamente el 15 % de estas reacciones cutáneas son graves, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p. ej., con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o síndrome de la piel escaldada por estafilococos, fascitis necrotizante o sepsis, que pueden producir la muerte. **Tratamiento combinado:** Cuando cetuximab se use en combinación con agentes quimioterápicos, se deben consultar también sus fichas técnicas correspondientes. La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). La frecuencia de isquemia cardíaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con fluoropirimidinas que con fluoropirimidinas solas. En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia (tales como mucositis, dermatitis por radiación, disfagia o leucopenia, presentada principalmente como linfocitopenia). En un ensayo clínico controlado aleatorizado con 424 pacientes, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificar.mec.es](http://www.notificar.mec.es). **Sobredosis:** Actualmente se dispone de experiencia limitada con dosis únicas superiores a 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o administraciones semanales de dosis mayores de 250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. En ensayos clínicos con dosis de hasta 700 mg/m<sup>2</sup> administradas cada 2 semanas, el perfil de seguridad concordó con el descrito en la sección *Reacciones adversas*. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC06. **Mecanismo de acción.** El cetuximab es un anticuerpo IgG, monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular/metástasis. El cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos. El cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además, induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (*down-regulation*). El cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADC). Cetuximab no se une a otros receptores de la familia HER. El producto proteico del proto-oncogén RAS (sarcoma de rata) es un transductor de señal central, en sentido descendente, del EGFR. En los tumores, la activación del gen RAS mediante el EGFR contribuye al aumento, mediado por el gen EGFR, de la proliferación, supervivencia y producción de factores proangiogénicos. La familia de oncogenes RAS es una de las que se activan con mayor frecuencia en los cánceres humanos. Las mutaciones de los genes RAS en ciertos *hot spots* de los exones 2, 3 y 4 producen la activación constitutiva de las proteínas RAS, independientemente de la señalización del EGFR. **Efectos farmacodinámicos.** Tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, el cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas

que expresan EGFR. *In vitro*, el cetuximab inhibe la producción de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y bloquea la migración de las células endoteliales. *In vivo*, el cetuximab inhibe la expresión de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y provoca una reducción de la neovascularización y metástasis tumorales. **Inmunogenicidad.** El desarrollo de anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA) es un efecto general de todos los anticuerpos monoclonales quiméricos. Los datos actuales sobre el desarrollo de HACA son limitados. De forma global, se apreciaron niveles medibles de HACA en el 3,4 % de los pacientes estudiados, con incidencias que oscilaron entre el 0 % y el 9,6 % en los estudios en la indicación diana. Hasta la fecha, no hay datos disponibles concluyentes sobre el efecto neutralizante de los HACA sobre cetuximab. La aparición de HACA no estuvo relacionada con la aparición de reacciones de hipersensibilidad o cualquier otra reacción adversa a cetuximab. **Cáncer colorrectal.** Se utilizó una prueba diagnóstica (EGFR pharmDx) para la detección inmunohistoquímica de la expresión de EGFR en el material tumoral. Se consideró que un tumor expresaba EGFR si se pudo identificar una célula teñida. Aproximadamente el 75 % de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico sometidos a selección para los ensayos clínicos presentaron un tumor que expresaba EGFR y fueron, por tanto, considerados candidatos a tratamiento con cetuximab. La eficacia y seguridad de cetuximab no han sido documentadas en pacientes con tumores en los que no se detectó EGFR. Los datos de los ensayos demuestran que los pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutaciones activadoras del gen RAS tienen muy pocas probabilidades de beneficiarse del tratamiento con cetuximab o de una combinación de cetuximab y quimioterapia, y como terapia concomitante a FOLFOX4, se puso de manifiesto un efecto negativo significativo sobre el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS). Se investigó cetuximab en monoterapia o en combinación con quimioterapia en cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados y en varios ensayos de apoyo. En los cinco ensayos aleatorizados se investigó a un total de 3734 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en los que la expresión de EGFR era detectable y cuyo estado funcional ECOG era  $\leq 2$ . La mayoría de los pacientes incluidos presentaban un estado funcional ECOG  $\leq 1$ . En todos los ensayos, cetuximab se administró tal como se describe en la sección *Posología y forma de administración*. El estado del exón 2 del gen KRAS se reconoció como factor predictivo para el tratamiento con cetuximab en cuatro de los ensayos controlados y aleatorizados (EMR 62 202 013, EMR 62 202 047, CA225006 y CA225025). Se conoció el estado mutacional del gen KRAS en 2072 pacientes. Para los estudios EMR 62 202 013 y EMR 62 202 047 se realizaron análisis adicionales post hoc, en los que también se determinaron mutaciones de los genes RAS (NRAS y KRAS) distintas de las del exón 2 del gen KRAS. Sólo en el ensayo EMR 62 202-007, no fue posible un análisis post hoc. Además, se investigó el cetuximab en combinación con quimioterapia en un ensayo aleatorizado y controlado de fase III iniciado por el investigador (COIN, *Continuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy*: Quimioterapia continua más cetuximab o quimioterapia intermitente). En este ensayo la expresión de EGFR no fue un criterio de inclusión. La expresión del gen KRAS se analizó de forma retrospectiva en muestras tumorales de aproximadamente el 81 % de los pacientes. En el FIRE 3, un ensayo clínico de fase III patrocinado por investigadores, se comparó el tratamiento con FOLFIRI en combinación o bien con cetuximab, o bien con bevacizumab, para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCRm con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo. Otros análisis post hoc sobre mutaciones de los genes RAS diferentes a las del exón 2 del gen KRAS fueron evaluados. **Cetuximab en combinación con quimioterapia EMR 62 202-013:** En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán más 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) en perfusión (599 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (599 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 63 %. Para la evaluación del estado mutacional de RAS, se determinaron mutaciones distintas de las del exón 2 del gen KRAS en todas las muestras tumorales evaluables de la población con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo (65 %). La población con RAS mutado está constituida por los pacientes con mutaciones conocidas del exón 2 del gen KRAS, así como con las mutaciones de RAS identificadas adicionalmente. Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con RAS de tipo nativo		Población con RAS mutado	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab más FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
<b>OS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
Valor p	0,0024		0,6355	
<b>PFS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
Valor p	0,0002		0,4696	
<b>ORR</b>				
% (IC 95 %)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36 (29,6; 42,8)
Odds Ratio (IC 95 %)	3,1145 (2,0279; 4,7855)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
Valor p	<0,0001		0,397	

IC = intervalo de confianza, FOLFIRI = irinotecán más 5-FU/AF en perfusión, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (global con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión. EMR 62 202-047: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab y oxaliplatinato más 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX4) en perfusión continua (169 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (168 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 57 %. Para la evaluación del estado de RAS, se determinaron mutaciones distintas de las del exón 2 del gen KRAS en todas las muestras tumorales evaluables de la población con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo. La población con RAS mutado está constituida por los pacientes con mutaciones conocidas del exón 2 del gen KRAS, así como con las mutaciones de RAS identificadas adicionalmente. Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con RAS de tipo nativo		Población con RAS mutado	
	Cetuximab más FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab más FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
<b>OS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Hazard ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
Valor p	0,8002		0,1573	
<b>PFS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	12 (5,8; NE)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Hazard ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
Valor p	0,0615		0,0309	
<b>ORR</b>				
% (IC 95 %)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Odds Ratio (IC 95 %)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,31; 1,080)	
Valor p	0,0084		0,0865	

IC = intervalo de confianza, FOLFOX4 = oxaliplatino más 5-FU/AF en perfusión continua, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión, NE = no estimable. En particular, se observó un efecto negativo de la adición de cetuximab en la población con el gen RAS mutado. COIN: Se trató de un ensayo aleatorizado abierto de 3 brazos en 2445 pacientes con cáncer colorrectal irreseccable metastásico o locorregional que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica y se comparó oxaliplatino más fluoropirimidinas (5 fluorouracilo/ácido folínico en perfusión [OxMdG] o capecitabina [XELOX]) en combinación con cetuximab frente al mismo régimen de quimioterapia solo. El tercer brazo experimental utilizó un régimen intermitente de OxMdG o XELOX sin cetuximab. No se presentaron los datos del régimen de XELOX ni del tercer grupo experimental. Se analizaron de forma retrospectiva muestras tumorales de aproximadamente el 81 % de los pacientes en busca de la expresión del gen KRAS, de los cuales el 55 % tenían el gen KRAS de tipo nativo. De éstos, 362 pacientes recibieron cetuximab y oxaliplatino más fluoropirimidinas (117 pacientes OxMdG y 245 pacientes XELOX) y 367 pacientes recibieron oxaliplatino más fluoropirimidinas solamente (127 pacientes OxMdG y 240 pacientes XELOX). De la población con el gen KRAS mutado, 297 pacientes recibieron cetuximab y oxaliplatino más fluoropirimidinas (101 pacientes OxMdG y 196 pacientes XELOX) y 268 pacientes recibieron oxaliplatino más fluoropirimidinas solamente (78 pacientes OxMdG y 190 pacientes XELOX). Los datos de eficacia del régimen de OxMdG obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con KRAS de tipo nativo		Población con KRAS mutado	
	Cetuximab más OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab más OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
<b>OS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	16,3 (10,3; 32,2)	18,2 (9,8; 27,5)	13,1 (8,0; 23,9)	14,6 (9,5; 22,0)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
Valor p	0,617		0,931	
<b>PFS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	9 (5,8; 15,5)	9,2 (5,8; 12,7)	6,8 (5,0; 10,7)	8,5 (3,4; 10,8)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
Valor p	0,056		0,78	
<b>Mejor tasa de respuesta global</b>				
% (IC 95 %)	68 (58; 76)	59 (50; 68)	47 (37; 57)	51 (40; 63)
Odds Ratio (IC 95 %)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
Valor p	0,171		0,529	

IC = intervalo de confianza, OxMdG = oxaliplatino más 5 FU/FA en perfusión, OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión. En los criterios de valoración relacionados con el tiempo no se pudieron demostrar tendencias que indicaran un beneficio clínico para los pacientes que recibieron cetuximab en combinación con el régimen de XELOX.

Hubo reducciones significativas de la dosis y demoras en la administración de capecitabina u oxaliplatino debidas principalmente a una mayor frecuencia de diarrea en el grupo del cetuximab. Además, un número significativamente menor de pacientes tratados con cetuximab recibió tratamiento de segunda línea. FIRE 3 (Combinación en primera línea de cetuximab con FOLFIRI): El ensayo FIRE 3 fue un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase III de investigación comparativa directa de 5 FU, ácido folínico e irinotecán (FOLFIRI) combinado o bien con cetuximab, o bien con bevacizumab, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo. El estado mutacional de RAS fue evaluable en las muestras tumorales de 407 pacientes con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo, que representaban el 69 % del conjunto de la población de pacientes con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo (592 pacientes). De ellos, 342 pacientes tenían tumores con genes RAS de tipo nativo y se identificaron mutaciones de los genes RAS en 65 pacientes. La población con RAS mutado está constituida por estos 65 pacientes y los 113 pacientes con tumores con el exón 2 del gen KRAS mutado que recibieron tratamiento antes de que la incorporación al ensayo se restringiera a pacientes con CCRM con el exón 2 del gen KRAS de tipo nativo. Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con RAS de tipo nativo		Población con RAS mutado	
	Cetuximab más FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab más FOLFIRI (N=171)	Cetuximab más FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab más FOLFIRI (N=86)
<b>OS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	33,1 (24,5; 39,4)	25,6 (22,7; 28,6)	20,3 (16,4; 23,4)	20,6 (17,0; 26,7)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
Valor p	0,011		0,6	
<b>PFS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	10,4 (9,5; 12,2)	10,2 (9,3; 11,5)	7,5 (6,1; 9,0)	10,1 (8,9; 12,2)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
Valor p	0,54		0,085	
<b>ORR</b>				
% (IC 95 %)	65,5 (57,9; 72,6)	59,6 (51,9; 67,1)	38 (28,1; 48,8)	51,2 (40,1; 62,1)
Odds ratio (IC 95 %)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
Valor p	0,32		0,097	

IC = intervalo de confianza, FOLFIRI = irinotecán más 5 FU/AF en perfusión, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión. En la población con gen KRAS de tipo nativo del ensayo CALGB/SWOG 80405 (n=1137), la superioridad de cetuximab más quimioterapia frente a bevacizumab más quimioterapia no fue demostrada sobre la base de un análisis intermedio. Se requieren análisis de la población con el gen RAS de tipo nativo para evaluar adecuadamente estos datos. CA225006: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento combinado inicial con oxaliplatino más fluoropirimidina para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (648 pacientes) frente a irinotecán en monoterapia (650 pacientes). Después de la progresión de la enfermedad, se inició el tratamiento con fármacos dirigidos al EGFR en el 50 % de los pacientes del grupo tratado con irinotecán solo. En la población global, independientemente del estado del gen KRAS, los resultados notificados para cetuximab más irinotecán (648 pacientes) frente a irinotecán en monoterapia (650 pacientes) fueron: mediana del tiempo de supervivencia global (OS) 10,71 frente a 9,99 meses (HR 0,98), mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS) 4,0 frente a 2,6 meses (HR 0,69) y tasa de respuesta objetiva (ORR) 16,4 % frente a 4,2 %. En cuanto al estado del gen KRAS, solo se dispuso de muestras tumorales del 23 % de los pacientes (300 de 1298). De la población evaluada para el gen KRAS, el 64 % de los pacientes (192) tenían tumores con el gen KRAS de tipo nativo y 108 pacientes tenían mutaciones del gen KRAS. Basándose en estos datos y dado que no se realizó ningún examen independiente de los datos de formación de imágenes, los resultados relacionados con el estado mutacional se consideran no interpretables. EMR 62 202-007: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tras el fracaso de un tratamiento basado en irinotecán para la enfermedad metastásica como último tratamiento antes de la entrada en el ensayo, se comparó la combinación de cetuximab e irinotecán (218 pacientes) con la monoterapia con cetuximab (111 pacientes). La combinación de cetuximab con irinotecán, comparada con cetuximab en monoterapia, redujo el riesgo global de progresión de la enfermedad en un 46 % y aumentó significativamente la tasa de respuesta objetiva. En el ensayo aleatorizado, la mejora del tiempo de supervivencia global no alcanzó significación estadística; sin embargo, en el tratamiento de seguimiento, casi el 50 % de los pacientes del grupo tratado con cetuximab en monoterapia, recibían una combinación de cetuximab e irinotecán tras la progresión de la enfermedad, lo que puede haber repercutido en los resultados del tiempo de supervivencia global. *Cetuximab en monoterapia* CA225025: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con oxaliplatino, irinotecán y fluoropirimidina para la enfermedad metastásica, se comparó la adición de cetuximab en monoterapia al mejor cuidado de soporte (BSC) (287 pacientes) frente al mejor cuidado de soporte (285 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo a partir de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen KRAS fue del 58 %. Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Población con KRAS de tipo nativo		Población con KRAS mutado	
	Cetuximab más BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab más BSC (N=81)	BSC (N=83)
<b>OS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Valor p	<0,0001		0,9522	
<b>PFS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Valor p	<0,0001		0,9895	
<b>ORR</b>				
% (IC 95 %)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
Valor p	<0,001		0,314	

BSC = *best supportive care*, mejor cuidado de soporte, IC = intervalo de confianza, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión. *Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello*. No se practicó detección inmunohistoquímica de la expresión de EGFR, ya que más del 90 % de los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello presentan tumores que expresan EGFR. *Cetuximab en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada* EMR 62 202-006: En este ensayo aleatorizado se comparó la combinación de cetuximab y radioterapia (211 pacientes) con radioterapia sola (213 pacientes) en pacientes con cáncer de células escamosas localmente avanzado de la cabeza y el cuello. Se inició el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y se administró a las dosis descritas en la sección 4.2, hasta la finalización del periodo de radioterapia. Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Radioterapia más cetuximab (N = 211)		Radioterapia sola (N = 213)	
<b>Control Ilocorregional</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,68 (0,52; 0,89)			
Valor p	0,005			
<b>OS</b>				
meses, mediana (IC 95 %)	49	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95 %)	0,73 (0,56; 0,95)			
Valor p	0,018			
mediana de seguimiento, meses	60		60,1	
Tasa de OS a 1 año, % (IC 95 %)	77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)	
Tasa de OS a 2 años, % (IC 95 %)	62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)	
Tasa de OS a 3 años, % (IC 95 %)	54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)	
Tasa de OS a 5 años, % (IC 95 %)	45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)	

IC = intervalo de confianza, OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, el signo "+" denota que al finalizar el ensayo no se había alcanzado el límite superior. Los pacientes con un buen pronóstico indicado por la etapa del tumor, el estado funcional de Karnofsky (KPS) y la edad tuvieron un beneficio más pronunciado, cuándo cetuximab se añadió a la terapia de la radiación. No se pudo demostrar ningún beneficio clínico en pacientes con KPS menor o igual a 80 y edad superior o igual a 65 años. El uso de cetuximab en combinación con quimioterapia y radioterapia no ha sido hasta ahora adecuadamente investigado. Por lo tanto, la relación beneficio/riesgo para esta combinación todavía no ha sido establecida. **Cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino en la enfermedad recurrente y/o metastásica** EMR 62 202-002: En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia para esta enfermedad, se comparó la combinación de cetuximab y cisplatino, o carboplatino más 5-fluorouracilo en perfusión (222 pacientes), con la misma quimioterapia sola (220 pacientes). El tratamiento en el grupo que recibió cetuximab consistió hasta en seis ciclos de quimioterapia basada en platino en combinación con cetuximab, seguida de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad. Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	Cetuximab más CTX (N = 222)	CTX (N = 220)
<b>OS</b>		
meses, mediana (IC 95%)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95%)	0,797 (0,644; 0,986)	
Valor p	0,0362	
<b>PFS</b>		
meses, mediana (IC 95%)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Hazard Ratio (Razón de riesgo) (IC 95%)	0,538 (0,431; 0,672)	
Valor p	< 0,0001	
<b>ORR</b>		
% (IC 95%)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
Valor p	0,0001	

IC = intervalo de confianza, CTX = quimioterapia basada en platino, ORR = *objective response rate*, tasa de respuesta objetiva, OS = *overall survival time*, tiempo de supervivencia global, PFS = *progression-free survival time*, tiempo de supervivencia libre de progresión. Los pacientes con un buen pronóstico indicado por la etapa del tumor, el estado funcional de Karnofsky (KPS) y la edad tuvieron un beneficio más pronunciado, cuándo cetuximab se añadió a la quimioterapia basada en platino. A diferencia del tiempo de supervivencia libre de progresión, no se pudo demostrar ningún beneficio en el tiempo de supervivencia global en pacientes con KPS menor o igual a 80 y edad superior o igual a 65 años. **Población pediátrica**. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los

ensayos realizados con cetuximab en todos los grupos de la población pediátrica en las indicaciones adenocarcinoma de colon y recto y carcinoma epitelial orofaríngeo, laríngeo o nasal (excluyendo el carcinoma nasofaríngeo o linfopitelioma, ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **Datos preclínicos sobre seguridad**. Los principales hallazgos observados en los estudios de toxicidad con monos *Cynomolgus* (un estudio de toxicidad crónica a dosis múltiples y un estudio de desarrollo embrio-fetal) fueron las alteraciones cutáneas dependientes de la dosis, que comenzaron a niveles de dosis equivalentes a las utilizadas en humanos. Un estudio de toxicidad embrio-fetal en monos *Cynomolgus* no reveló signos de teratogenicidad. No obstante, se observó una incidencia mayor de abortos dependiendo de la dosis. Los datos de los estudios no clínicos de genotoxicidad y tolerancia local, incluida la administración accidental por vías diferentes a las de la perfusión, no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. No se han realizado estudios formales con animales para determinar el potencial carcinogénico de cetuximab ni para determinar sus efectos en la fertilidad masculina y femenina. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad tras la co-administración de cetuximab y agentes quimioterapéuticos. A fecha de hoy no se dispone de datos de estudios no clínicos sobre el efecto de cetuximab en la cicatrización de heridas. Sin embargo, en modelos preclínicos de cicatrización de heridas, los inhibidores EGFR selectivos de la tirosina-quinasa mostraron un retraso en la cicatrización de heridas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes**. Cloruro de sodio, Glicina, Polisorbato 80, Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades**. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**. **Precauciones especiales de conservación**. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Se ha demostrado la estabilidad física y química de Erbitux 5 mg/ml durante su uso durante 48 horas a 25°C, si la solución se prepara tal como se describe en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**. Erbitux no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la apertura se haya producido en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**. Erbitux se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa. La perfusión se debe realizar con una línea de perfusión independiente, que se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) estéril al final de la perfusión. Erbitux 5 mg/ml es compatible: con bolsas de polietileno (PE), etil vinil acetato (EVA) o cloruro de polivinilo (PVC); con equipos de perfusión de polietileno (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefina termoplástica (TP) o cloruro de polivinilo (PVC); con jeringas de polipropileno (PP) para bomba de jeringa. Se debe tener la precaución de garantizar condiciones asepticas cuando se prepare la perfusión. Erbitux 5 mg/ml debe prepararse como se indica a continuación: **Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9 %])**: Tome una bolsa de perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) estéril del tamaño adecuado. Calcule el volumen requerido de Erbitux. Extraiga el volumen adecuado de la solución de cloruro sódico de la bolsa de perfusión, usando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a la bolsa de perfusión preparada. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cébela con Erbitux diluido antes de comenzar la perfusión. Utilice un sistema de goteo por gravedad o una bomba de perfusión para su administración. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección **Posología y forma de administración**. **Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (sin diluir)**: Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a una bolsa o envase estéril vacío. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cébela con Erbitux antes de comenzar la perfusión. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección **Posología y forma de administración**. **Para la administración con una bomba de jeringa**: Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Retire la aguja e introduzca la jeringa en la bomba de jeringa. Conecte la línea de perfusión a la jeringa, fije y controle la velocidad de perfusión como se explica en la sección **Posología y forma de administración** y comience la perfusión después de cebar la vía con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). Si fuera necesario, repita este procedimiento hasta que se haya perfundido el volumen calculado. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Países Bajos. **REPRESENTANTE LOCAL**. Merck S.L. María de Molina, 40, 28006, Madrid. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**. Mayo 2019. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN / DISPENSACIÓN, PRESENTACIÓN Y PRECIO**. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario. Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión: 1 vial de 20 ml de solución para perfusión: PVP: 238,21 €; PVP IVA: 247,74 €. ERB-FTR18.

Right time



Right patient



Right response



Our mission never stops





# ATERINA

## SULODEXIDA

El tratamiento eficaz  
en todos los estadios de la  
Insuficiencia Venosa Crónica<sup>(1)</sup>

FINANCIADA desde  
C3-Edema (moderado-grave)  
a C6-Úlcera Venosa



Aportación Reducida

- ✓ Mejora los síntomas y signos
- ✓ Acelera el proceso de cicatrización de las Úlceras Venosas
- ✓ Previene la progresión de la enfermedad