Luis Lizán
editor

EL PERIODO 2009-2019 EN SALUD: UNA DÉCADA PRODIGIOSA

OUTCOMES 10

Luis Lizán
editor

EL PERIODO 2009-2019 EN SALUD:
UNA DÉCADA PRODIGIOSA

OUTCOMES 10

Esta obra ha sido publicada gracias a la iniciativa de Outcomes'10 de recopilar los avances en la atención sanitaria de los últimos 10 años con motivo de la conmemoración de su décimo aniversario.

Las opiniones expresadas en cada uno de los capítulos de este libro son propias de los autores y no reflejan necesariamente los puntos de vista de Outcomes'10

© 2019, los autores
© 2019, Outcomes'10
Avenida Sos Baynat, s/n
Universidad Jaime I, Edificio Espaitec 2
12071 Castelló (Castellón de la Plana)
Correo: info@outcomes10.com
www.outcomes10.com

© Emilio De Benito / Ediciones El País S.L., 2019
© Joaquín Estefanía / Ediciones El País S.L., 2018

ISBN: 978-84-09-12300-1
Depósito legal: CS 595-2019
Primera edición: junio 2019

Diseño de la portada y maquetado: thelab Comunicación
www.thelab.es

Impreso en España · Printed in Spain

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual.

Índice

Preámbulo 17

Diez años bastan
Joaquín Estefanía

El dinero no basta para cerrar las heridas de la crisis en la sanidad
Emilio de Benito

Prólogo 29
Luis Lizán

1 Son los resultados, estúpido..., pero los que importan de verdad a los pacientes 35
Luis Lizán

2 La década prodigiosa en la farmacia hospitalaria 43
Jose Luis Poveda

3 Cómo hemos avanzado en el acceso a los fármacos 49
Caridad Pontes

4 ¿Qué ha cambiado en la Atención Primaria durante la última década? 59
José Luis Llisterri

5 ¿Hasta dónde hemos llegado con el *big data* sanitario? 65
Arantxa Unda

6 La evaluación y la autorización de medicamentos: de dónde venimos y hacia dónde vamos 73
César Hernández

7 Muchos planes, poca implementación 81
Rafael Bengoa, Patricia Arratibel

8 El camino hacia una medicina centrada en el paciente 89
José Antonio Sacristán

9 Economía de la salud: una disciplina imprescindible en los últimos años 97
Manuel García-Goñi

10 La cronificación de las enfermedades hematológicas 107
Concepción Boqué

11 Toma de decisiones compartidas 119
Marta Comellas y Susana Aceituno

12 La curación de la hepatitis C desde la perspectiva de los pacientes 125
Antonio Bernal

13 Tratamiento de la psoriasis: ¿qué hemos conseguido? 129
Isabel Belinchón

14 Osteoporosis y fracturas: nuevos avances y una llamada de atención sobre sus repercusiones 139
María Jesús Moro y Enrique Casado

15 Recientes avances en el tratamiento de la esclerosis múltiple 149
Alfredo Rodríguez-Antigüedad

16 El desarrollo espectacular de la inmunoncología 159
Ibone de Elejoste

17 Avances en el manejo de las enfermedades articulares inflamatorias 167
Rubén Queiro

18 Un nuevo arsenal terapéutico para la diabetes: impacto en la vida de las personas con diabetes 179
Esteban Jódar

19 Reproducción asistida: avances y retos 189
César Lizán

20 La nutrición enteral: qué hemos aprendido en los últimos años 197
M. Cristina Cuerda

21 Adherencia: objetivo estratégico en oncología 205
Beatriz Bernárdez

22 Nuevas perspectivas para los pacientes con mieloma múltiple 213
Rafael Ríos-Tamayo

23 Anticoagulantes directos: cómo hemos cambiado... 221
Carmen Suárez

Los autores

Luis Lizán Tudela
Doctor en Medicina. Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Profesor asociado del departamento de Medicina de la Universidad Jaume I, Castellón de la Plana. Director de Outcomes ´10. Académico de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.

Jose Luis Poveda Andrés
Licenciado en Farmacia. Doctor en Farmacia. Jefe del Servicio de Farmacia de La Fe. Anteriormente fue presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Caridad Pontes García
Doctora en Medicina. Especialista en Farmacología Clínica. Gerente de Armonización Farmacoterapéutica del Servei Catala de la Salut. Profesora asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Ttoxicología. Universidad Autónoma de Barcelona.

José Luis Llisterri Caro
Doctor en Medicina. Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Presidente de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Arantxa Unda
Graduada en Ciencias Empresariales Internacionales por ICADE. MBA por Harvard Business School. CEO de SIGESA

César Hernández
Doctor en Medicina. Especialista en Reumatología. Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

Rafael Bengoa
Doctor en Medicina. Ex Director de Sistemas de Salud en la OMS. Ex consejero de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Senior Fellow de la Universidad de Harvard. Co dirige el Instituto de Salud Estrategia (SI-Health).

Patricia Arratibel

Licenciada en Administración y Dirección de Empresas por la Universidad de Deusto. Co dirige el Instituto de Salud Estrategia (SI-Health).

José Antonio Sacristán

Doctor en Medicina. Especialista en Farmacología Clínica. Director Médico de Lilly España. Director de la Fundación Lilly. Colaborador Clínico Docente. Departamento de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Manuel García Goñi

Doctor en Economía. Profesor Titular de Economía Aplicada en el Departamento de Economía Aplicada, Estructura e Historia de la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales de la Universidad de Complutense de Madrid. Especialista en Economía de la Salud.

Concepción Boqué

Presidenta del Grupo español de Hematogeriatría de la SEHH. Servicio de Hematología del Hospital Duran y Reynals. Institut Català d´Oncologia. L´Hospitalet, Barcelona.

Marta Comellas

Licenciada en Farmacia por la Universitat de Barcelona. Doctora en Biotecnología por la Universidad Politécnica de Valencia. Postgrado en Farmacoeconomía por la Universitat Pompeu Fabra. Directora de Health Economics & Outcomes Research de Outcomes'10.

Susana Aceituno

Licenciada en Biología por la Universidad de Valencia, Máster en Economía de la Salud y del Medicamento de la Universidad Pompeu Fabra, Máster en desarrollo y monitorización de ensayos clínicos nacionales e internacionales de la Universidad Católica de Valencia. Directora Asociada de Outcomes'10.

Antonio Bernal

Presidente de la Alianza General de Pacientes

Isabel Belinchón
Doctora en Medicina. Especialista en Dermatología. Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL. Coordinadora del grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Profesora asociada de la Universidad Miguel Hernández, Elche (Alicante)

María Jesús Moro
Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid. Vicepresidenta de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

Enrique Casado
Enrique Casado Burgos. Responsable de la Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell. Secretario de la Junta Directiva de la SEIOMM.

Alfredo Rodríguez
Doctor en Medicina. Neurólogo. Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Cruces, responsable de la Unidad de Neuroinmunología. Profesor Asociado de Neurología de la Universidad del País Vasco-EHU.

Ibone de Elejoste
Médico adjunto del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Donostia.

Rubén Queiro
Doctor en Medicina. Especialista en Reumatología. Hospital Central de Asturias.

Esteban Jódar
Doctor en Medicina. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Jefe de Departamento de Endocrinologia y Nutrición Clinica del Hospital Universitario Quirón Salud Madrid. Catedrático de Endocrinologia de la Universidad Europea. Madrid.

César Lizán
Doctor en Medicina. Especialista en Ginecología y Obstetricia. FEA del Hospital Clínico de Valencia. Director médico nacional de clínicas EVA.

M. Cristina Cuerda
Doctora en Medicina. Medica Adjunto Unidad Nutrición del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Beatriz Bernárdez
Farmacéutica oncológica, BCOP. Responsable Unidad Farmacia Oncológica. Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Rafael Ríos-Tamayo
Doctor en Medicina. Jefe de Sección de Hematología del Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Carmen Suárez
Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesora Titular del Departamento de Medicina, Vicedecana de Docencia Clínica, Universidad Autónoma, Madrid.

Preámbulo

Diez años bastan

En este decenio se ha producido la mayor intervención pública para salvar el capitalismo y la democracia tal y como los conocíamos

Joaquín Estefanía
El País, 8 septiembre 2018

"El jueves [18 de septiembre], a las once de la mañana, la Reserva Federal (Fed) advirtió una enorme disminución de las cuentas del mercado monetario en EE UU: dinero por valor de 550.000 millones de dólares fue retirado en cuestión de una hora o dos. El Tesoro abrió su ventanilla para ayudar e inyectó unos 105.000 millones de dólares en el sistema, pero pronto se dio cuenta de que no podía detener la marea. Estábamos teniendo una afluencia masiva electrónica en los bancos. Ellos decidieron suspender la operación, cerrar las cuentas monetarias y anunciar garantías de 250.000 dólares por cuenta, de manera que no se produjese más pánico. Si no lo hubieran hecho, estimaban que a las dos de esa tarde habrían sido retirados 5,5 billones de dólares del sistema de mercado monetario de EE UU, y esto habría desplomado la economía mundial. Habría sido el fin de nuestro sistema económico y de nuestro sistema político, tal como lo conocemos".

Estas palabras del demócrata Paul Kanjorski, que presidía el comité del mercado de capitales en el Congreso de EE. UU., son muy útiles para recordar el ambiente apocalíptico que se vivía hace ahora una década, a raíz de **la quiebra del gigantesco banco de inversión Lehman Brothers**, después de que fracasasen todos los intentos de las autoridades americanas de vendérselo a alguien. Cuando el secretario del Tesoro **Henry Paulson** intentó endosárselo al británico Barclays Bank, su colega de Reino Unido le respondió: "No queremos importar vuestro cáncer".

La lista de libros que en esta década han informado, analizado, comparado e incluso producido alternativas al funcionamiento del sistema capitalista —que estuvo en un tris de hacer realidad las profecías de Marx sobre su derrumbamiento— es casi infinita (Poscapitalismo. Hacia un nuevo futuro, de Paul Mason). Afortunadamente, uno de los últimos textos publicados compendia en buena parte todos los demás y se erige en una referencia imprescindible para profundizar en estos tiempos: Crash. Cómo una década de crisis financiera ha cambiado el mundo, del profesor de la Universidad de Columbia Adam Tooze. Relata Tooze cómo al día siguiente de la caída de Lehman, paralizados los mercados

financieros, planificándose las primeras inyecciones de centenares de miles de millones de dólares para salvar Wall Street; mientras el Gobierno republicano de Bush nacionalizaba AIG, una de las mayores aseguradoras del mundo (especializada en seguros de impago de créditos), al tiempo que la histeria se contagiaba irremediablemente en Manhattan Sur, unos metros más allá, en Nueva York, se abría el periodo correspondiente de sesiones de la Organización de las Naciones Unidas (ONU).

No fue un accidente puntual, sino un cambio global: trajo el populismo, el autoritarismo y el Brexit

El primer orador en la ONU en aquella ocasión, Lula da Silva, denunció enérgicamente el caos especulativo que había provocado la caída de los bancos. El segundo interviniente, el presidente de EE. UU. **George Bush**, parecía sonado, desconectado de la realidad, y dedicó su alocución sobre todo al terrorismo; la crisis financiera tan solo ocupó dos párrafos al final, pese a que la zona cero de la misma apenas estaba unas calles más allá. Una semana después, el secretario del Tesoro pedía permiso al Congreso americano para instrumentar el primer paquete de ayudas al sistema financiero por valor de 700.000 millones de dólares, con el siguiente argumento: "Si no hacemos esto hoy, el lunes ya no habrá economía".

Hay casi unanimidad en los analistas en que la Gran Recesión no fue un accidente puntual de la economía, sino un cambio global cuyas consecuencias se han multiplicado en el territorio de la política (crisis de representación, con la aparición de nuevas formaciones a derecha e izquierda, el resurgir del populismo y de los autoritarismos, la multiplicación de los movimientos de indignados) y de la geopolítica (las guerras comerciales, la salida de Reino Unido de la Unión Europea, la permanencia definitiva de China como superpotencia mundial, etcétera). Estas transformaciones consiguen que algunos estudiosos (Steve Keen, en La economía desenmascarada) denominen a la crisis "la Segunda Gran Depresión". En la comparación entre ambos periodos recesivos se destaca que los problemas entre el año 2008 y la actualidad fueron menos profundos que los de la Gran Depresión de los años treinta del siglo pasado (excepto para un país mártir como Grecia, como subraya en sus muy interesantes y polémicas memorias Yanis Varoufakis, Comportarse como adultos. Mi batalla contra el 'establishment' europeo), pero más extensos y, sobre todo, más complejos que aquellos.

Algunos textos (10 años de crisis. Hacia un control ciudadano de las finanzas, editado por ATTAC) defienden que la Gran Recesión todavía no ha acabado, aunque el mundo haya vuelto a una etapa de crecimiento económico y de reducción de las tasas de paro, sino que se ha producido una mutación silente de la misma

y una metástasis de sus efectos negativos más estructurales como son la precarización de la vida y los mercados de trabajo (El precariado. Una nueva clase social, de Guy Standing, o Chavs. La demonización de la clase obrera, de Owen Jones) y la desigualdad, con la emergencia de una serie de estudios científicos que han situado esta característica central de la economía capitalista en el frontispicio de sus deficiencias (por ejemplo, El capital en el siglo XXI, de Thomas Piketty, o Desigualdad mundial y Los que tienen y los que no tienen, de Branko Milanovic). La mixtura permanente y su retroalimentación entre la precariedad y la desigualdad ha sido desarrollada por Oliver Nachtwey (La sociedad del descenso), entre otros. Durante la Gran Recesión se ha expandido, como en pocos momentos de la historia contemporánea, una redistribución a la inversa de las rentas, la riqueza y el poder de los ciudadanos.

Una gran polémica ideológica permea estos años en el mundo de las ciencias sociales: la que divide a los economistas de agua dulce (los ortodoxos, neoclásicos, neoliberales, o como quiera denominárseles) y a los economistas de agua salada (keynesianos, progresistas, socialdemócratas...), que discuten las causas de que los primeros, dominantes en la academia y en la política, no fueron capaces de prever la llegada de la crisis y cómo tuvieron que abandonar sus opciones y recuperar las lecciones del keynesianismo con el fin de superar los más lacerantes desequilibrios (Pasado y presente. De la Gran Depresión del siglo XX a la Gran Recesión del siglo XXI, editado por Pablo Martín-Aceña). Durante la última década hubo de ampliarse irremediablemente el marco cognitivo neoliberal, hegemónico en la práctica política desde los años ochenta del siglo pasado, operando el sistema en muchos momentos como una suerte de capitalismo de Estado (Austeridad. Historia de una idea peligrosa, de Mark Blyth). Por primera vez se trataba de una crisis de la que no podía culpabilizarse a la periferia, sino que nació y se expandió desde el corazón del capitalismo (Esta vez es distinto: ocho siglos de necedad financiera, de Carmen Reinhard y Kenneth Rogoff). Durante las tres últimas décadas, la revolución conservadora había aleccionado al mundo bajo el principio teórico de que "el mercado lo solucionaría todo". Pero Wall Street se hundía y algunos inversores se tiraban de cabeza al asfalto, por lo que se arrojó a la basura tal idea y se instrumentó la más formidable intervención con dinero público de la que se tiene memoria. El célebre "consenso de Washington" (disciplina fiscal y monetaria) no dejaba de ser una piadosa jaculatoria de los teóricos sin contacto con la realidad. El problema no era, como habían dicho, de Gobiernos grandes, de ogros filantrópicos, sino de Ejecutivos débiles, demediados. Sin los instrumentos regulatorios adecuados ante la magnitud de las dificultades.

La recesión fue mucho peor de lo que hubiera sido sin la intervención de los economistas ortodoxos

No todos los economistas fracasados han reconocido sus errores, o han hecho las reflexiones adecuadas sobre la soberbia contorsión ideológica que hubieron de practicar para salvar al sistema de su suicidio (pasar sin solución de continuidad de Hayek a Keynes). Mientras **Alan Greenspan**, presidente de la Fed —al que sus discípulos denominaban "el maestro"—, manifestaba permanecer en "un estado de conmoción", porque "todo el edificio intelectual se había hundido", su sucesor, **Ben Bernanke**, argumentaba que no había necesidad alguna de revisar la teoría económica como resultado de la crisis, inventándose una coartada retórica: distinguió entre "ciencia económica", "ingeniería económica" y "gestión económica"... para continuar en el mismo sitio. "La reciente crisis financiera", escribió, "ha tenido más que ver con un fallo en la ingeniería económica y en la gestión económica que en lo que yo he llamado ciencia económica (...); las deficiencias en materia de ciencia económica (...) fueron en su mayor parte menos relevantes de cara a la crisis; es más, aunque la mayor parte de los economistas no previeron el casi colapso del sistema financiero, el análisis económico ha demostrado ser —y lo seguirá demostrando— de una importancia crítica a la hora de entender la crisis, desarrollar políticas para contenerla y diseñar soluciones de más largo plazo para prevenir su recurrencia".

Steve Keen, gran debelador de la ciencia económica tradicional —y de los estudios universitarios que la ponen en circulación—, plantea el argumento de que la economía neoclásica (y su secuela, la "austeridad expansiva") ha contribuido a multiplicar la calamidad que intentaba prever. Si su único fallo hubiera sido no anunciar con tiempo la crisis financiera para que los ciudadanos pudiesen guarecerse de la misma, sus portavoces no se diferenciarían de los meteorólogos que no avisan de la llegada de un tsunami; serían responsables de no haber dado la alerta, pero no se les podría culpabilizar de la tormenta misma. La economía neoclásica tiene una responsabilidad directa en la tormenta, ya que convirtió lo que podría haber sido una crisis y una recesión "del montón" en una crisis mayor del capitalismo, junto a la Gran Depresión y las dos guerras mundiales. La Gran Recesión fue mucho peor de lo que hubiera sido sin la intervención de los ortodoxos.

Poco después de la quiebra de Lehman Brothers, los problemas llegaron a Europa...

El dinero no basta para cerrar las heridas de la crisis en la sanidad

El sistema sanitario recibe ya tanta financiación como en 2008, pero indicadores como las listas de espera y la temporalidad del personal no reflejan la recuperación

Emilio de Benito
El País, 20 enero 2019

El sistema sanitario público no consigue cerrar las heridas que le ha dejado la crisis. La cifra del dinero que se invierte en él puede ser engañosa. Ya se han recuperado los niveles de inversión de antes de la crisis (más de 73.000 millones al año, desde los 65.749 en 2013, cuando tocó fondo), pero, como sucede con las grandes variables macroeconómicas, esta recuperación aún no ha llegado al día a día del sistema. Indicadores como la lista de espera, el número de camas operativas, los ingresos hospitalarios por problemas de salud mental de la población y la percepción de los usuarios no llegan a los niveles de antes de la crisis.

Los datos muestran que la sanidad suponía en 2008 el 6,1% del PIB, que en 2010 subió al 6,7% y que desde ahí ha bajado hasta el 6,26% en 2017. Curiosamente, el gasto por habitante ha variado menos en los años de la crisis, durante los que ha oscilado entre los 1.410 y los 1.577 euros de media, que entre comunidades un mismo año. En 2018 Cataluña presupuestó un poco menos de 1.200 euros; el País Vasco, casi 1.700.

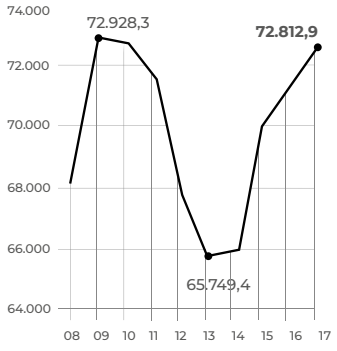
Y esto por hablar de factores medibles, dentro de un sistema poco propenso a dar datos. La reciente dimisión de 22 jefes de servicio de Vigo en protesta por las políticas públicas, las protestas por el recorte de los horarios en primaria en Madrid y la movilización de los auxiliares de enfermería son síntomas de que al sistema le aprietan las costuras. Como dice Javier Martín, responsable de Sanidad del sindicato CSIF, "se ha podido volver en algunos aspectos a la situación de 2008, pero en estos 10 años la población ha envejecido, se ha ampliado la cartera de servicios, y volver a la situación de entonces no quiere decir volver a un buen momento. Ya entonces el sistema no daba más de sí". Por eso las mareas blancas, aunque centradas en parar la privatización sanitaria, prendieron enseguida entre profesionales y pacientes.

Además, tanto Martín como Marciano Sánchez-Bayle, de la Federación de Asociaciones para la Defensa de la Sanidad Pública, ven con suspicacia las cifras de inversión sanitaria de los dos últimos años, que consideran empujadas al alza por los numerosos procesos electorales.

Personal. Con el personal pasa algo similar a con el gasto: la cifra total se acerca a la de antes de los recortes (en 2012 eran 508.000 personas, según el Ministerio de Hacienda), bajó hasta menos de 479.000 y ya son más de 500.000 otra vez. Pero como advierte el portavoz de CSIF ha habido un envejecimiento de la plantilla, y la temporalidad ronda el 30%. "Muchas personas tienen contratos de semanas o días", critica Martín. Este es un capítulo en el que, claramente, volver a las cifras absolutas de antes de la crisis representa una década de oportunidades perdidas. En los años de la crisis se ha reducido la movilidad y se han retrasado o eliminado las convocatorias públicas de empleo y la carrera profesional (reconocimiento de méritos con su correspondiente repercusión económica).

GASTO PÚBLICO

Millones de euros

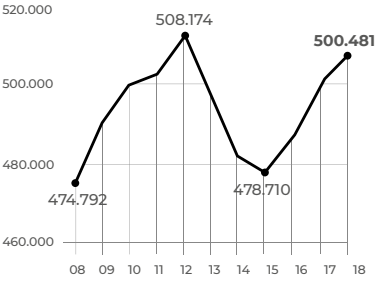


Fuente: Ministerio de Hacienda. **EL PAÍS**

Listas de espera. Con la advertencia de que ha habido un par de cambios en la metodología de la serie que aconsejan hablar más de tendencias que de datos concretos, las listas de espera muestran un deterioro desde 2008 hasta 2016, con una ligera mejoría en el último año (el recuento del Ministerio de Sanidad acaba en junio de 2018). Esta línea es común, da igual si se refiere a la espera quirúrgica o para consultas.

PERSONAL EN INSTITUCIONES SANITARIAS

En número



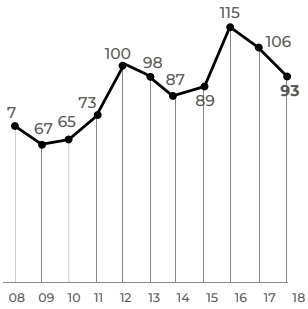
Fuente: Ministerio de Hacienda. **EL PAÍS**

Camas hospitalarias. Con el mismo número de hospitales de titularidad pública en la red (unos 780), las camas operativas han pasado de 115.000 en 2010 a 110.000 desde 2013 (109.913 en 2016). Los sindicatos relacionan claramente este hecho con el aumento de las listas de espera, y lo atribuyen a los recortes en personal. Laura Vallejo, presidenta de la Asociación Economía de la Salud, advierte, sin embargo, de que tanto en este indicador como en los que se refieren, por ejemplo, al gasto por persona hay que tener prudencia, ya que puede haber un

componente de aumento de eficacia, por ejemplo, con procesos que requieran menos tiempo de hospitalización.

LISTA DE ESPERA QUIRÚRGICA

Días de demora media



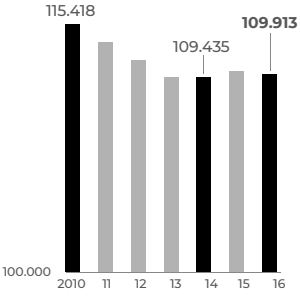
Fuente: Ministerio de Sanidad. **EL PAÍS**

Mortalidad. La tasa de fallecimientos por 100.000 habitantes también está en ascenso, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), pero Vallejo también pide cautela, ya que el envejecimiento de la población puede ser una causa más relevante de este fenómeno que el puro deterioro de los sistemas sanitarios. De hecho, dice Dolores Jiménez, del Departamento de Economía Aplicada de la Universidad de Granada, "lo más probable es que los efectos de la crisis en la salud de los ciudadanos se vean más a corto y medio plazo".

Percepción de los usuarios. Todos estos factores se reflejan de manera prácticamente automática en la opinión que los usuarios tienen del sistema sanitario público. El Barómetro Sanitario que elabora el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) para el Ministerio de Sanidad muestra cómo el porcentaje de quienes piensan que el sistema funciona bien o bastante bien subía hasta 2010 (73,9% de respuestas), bajó hasta el 62,7% en 2014 y en 2017 estaba en un 67,6%.

CAMAS EN FUNCIONAMIENTO

En número



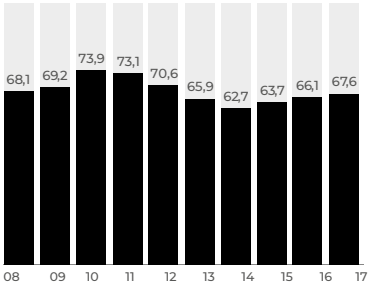
Fuente: Ministerio de Sanidad. **EL PAÍS**

Salud reportada. Sin embargo, parece que la crisis no ha repercutido directamente en la opinión que sobre su salud tienen los ciudadanos. En 2010 el 72,1% creía que esta era buena o muy buena. En 2017 fueron el 74%. La presidenta de los economistas de la salud añade que, en tiempos de crisis económica, suele ocurrir que las personas anteponen otros temas (el paro, la vivienda) a sí mismos, y, por tanto, dan menos importancia a otros asuntos.

Sanidad privada. Una cuestión que ha quedado tocada del sistema sanitario es el prestigio, que de alguna manera se puede medir por el avance de la sanidad privada. Del total del gasto sanitario del país, las Administraciones se hacían cargo del 73,6% en 2008; en 2017, lo hacían del 70,8%. O lo que es lo mismo: la privada avanzó tres puntos en 10 años. Un síntoma en este sentido es que hayan sido dos empresas sanitarias las que han anunciado que instalarán sendos equipos de emisión de protones (un tipo de radioterapia más precisa, especialmente indicada para tumores infantiles y cerebrales). Actualmente unos 8,2 millones de personas tienen un seguro privado en España, más los tres millones de funcionarios a través de Muface.

BARÓMETRO SANITARIO

Encuestados que piensa que el sistema funciona bien o bastante bien



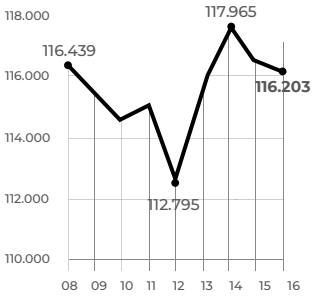
Fuente: Ministerio de Sanidad. **EL PAÍS**

La salud mental es la primera que sufre los recortes

La salud mental es la que más pronto acusa los recortes en Sanidad, según el estudio Crisis Económica y Salud que concluyó a finales de 2018 un equipo dirigido por Juan Oliva, de la Universidad de Castilla-La Mancha, para el Ministerio de Sanidad. El trabajo recoge que este deterioro se da más en hombres que en mujeres.

INGRESOS HOSPITALARIOS POR SALUD MENTAL

En número



Fuente: Ministerio de Sanidad. **EL PAÍS**

La encuesta de morbilidad hospitalaria del Ministerio de Sanidad refleja que, en general, durante los años de la crisis aumentaron las personas que fueron ingresadas en hospitales. Aparte del factor del envejecimiento, hay otros como la lista de espera o el de los posibles efectos del copago o de la saturación de primaria que pueden explicar esta situación. Tanto las hospitalizaciones debidas a problemas de salud mental como las totales bajaron entre 2008 y 2012, y entonces empezaron a subir.

Pero, además, en los casos de los ingresos por trastornos psiquiátricos, además de variar la cantidad de ingresos cambiaba la duración de los mismos, lo que puede considerarse un indicador de su gravedad. Y esta también bajó hasta 2012 para subir después.

Prólogo

Hemos sido testigos de una década vertiginosa, de unos cambios sorprendentes. Si uno mira detenidamente alrededor y echa la vista atrás unos 10 años, le vienen a la cabeza una serie de recuerdos. Los teléfonos simples seguían siendo los más vendidos, pero la guerra de los teléfonos inteligentes ya estaba abierta. Hoy ya sabemos quién gano la contienda; de hecho, todo el mundo tiene al menos un teléfono móvil y pasamos un tiempo considerable pendientes de los terminales y de las posibilidades que nos ofrecen. Podríamos hablar también del espectacular desarrollo de las redes sociales, que ahora son omnipresentes en nuestras vidas y han modificado la forma en la que nos interrelacionamos en un mundo más global, más cercano. La revolución digital, al igual que la revolución industrial, está cambiando el mundo y el trabajo. La década ha sido prolija en empresas que han puesto al alcance de un clic diversas tareas que hace poco eran bastante más laboriosas, como la organización digital del transporte y el turismo, la prensa digital, los pagos móviles, el *marketing* digital, las aplicaciones (*Apps*), etc. Diversos temas sociales que hace unos años no estaban en el debate público se han situado en primera fila de las preocupaciones generales, como las desigualdades de género, económicas o raciales. El cambio climático es ya evidente, aunque parece que todavía tendrán que pasar unos años más para que seamos plenamente conscientes de lo que puede suponer y de las medidas necesarias para atajarlo. Y el coche totalmente autónomo está a la vuelta de la esquina, por no hablar de otros avances que parecen inminentes, como la impresión en 3D, los *wereables* o dispositivos "llevables" o el internet de las cosas, que son la consecuencia lógica de este periodo experimentado.

Pero, sin lugar a duda, la década ha estado marcada por la gran crisis económica que hemos padecido y de la que todavía no nos hemos recuperado del todo. Tenemos la suerte de poder incorporar en el preámbulo de este libro dos artículos, publicados en el diario *El País,* que ilustran magníficamente este periodo. El primero está firmado por el que fuera director del periódico, Joaquín Estefanía, y describe en detalle el estallido de la crisis, con la quiebra de Lehman Brothers como disparo de salida, y sus repercusiones sociales, laborales, políticas y democráticas, que han transformado nuestras relaciones sin una vuelta a atrás que parezca factible. El segundo artículo corresponde a Emilio de Benito y trata sobre el impacto de la crisis en la atención sanitaria de nuestro país. Disponemos de una prolija acumulación de datos y cifras que nos ofrecen una visión adecuada de la financiación de la sanidad durante estos años y de su repercusión en una serie de indicadores vitales para su funcionamiento.

Creo que hemos conseguido recoger magníficos textos de opinión sobre los

cambios acaecidos durante estos diez años en parcelas concretas de la atención sanitaria de nuestro país. Quizá falten algunos temas de indudable interés, y podríamos haber extendido el libro sobradamente. Pero nuestra intención no consistía en hacer un repaso exhaustivo en todas las materias que de una forma u otra han marcado esta década. Bien al contrario, nuestro objetivo se centraba en obtener una representación significativa de profesionales de reconocido prestigio que nos contaran, dentro de su ámbito particular de actuación, sus impresiones acerca de la evolución de la atención sanitaria en sus parcelas de experiencia. En mi opinión, el grupo de profesionales escogido no podía haber sido más acertado. Les estoy profundamente agradecido por la calidad y la sinceridad de sus escritos. Con este libro también queríamos marcar una inflexión en nuestro desarrollo como grupo independiente de investigación y consultoría en todos los temas que son de nuestro interés y sobre los que acumulamos ya cierta experiencia. Creo que basta con echar un vistazo a la bibliografía publicada por Outcomes'10 durante estos diez años para comprobar, por una parte, que ya estamos en una etapa de cierta madurez y, por otra, que nos esperan unos retos magníficos a los que tenemos que ofrecer las respuestas adecuadas.

Es difícil destacar algunos de los temas y los autores de este compendio. A todos ellos les pedimos, no que hicieran una revisión exhaustiva de cada tema, sino que nos ofrecieran su visión particular sobre los cambios sobrevenidos durante este periodo. Y creo que los lectores disponen de un valioso material para hacerse una idea general sobre esta década de prodigiosos cambios en la atención sanitaria. Pienso que el libro se puede leer como si se tratara de un periódico: artículo a artículo, por el orden que se prefiera, porque los temas son diversos y amplios. Contamos con aportaciones sobre el espectacular cambio de algunas especialidades o áreas de conocimiento como la farmacia hospitalaria, la reproducción asistida, la economía de la salud o la atención primaria; reflexiones sugerentes acerca del tratamiento de patologías concretas como la diabetes *mellitus*, la osteoporosis, la psoriasis, la esclerosis múltiple o las enfermedades oncohematológicas; sin olvidar nuevas pautas terapéuticas y grupos de fármacos que han revolucionado los tratamientos, como la inmunoncología, las terapias para las enfermedades osteoarticulares, los nuevos anticoagulantes o la nutrición enteral. Se incluyen además aportaciones más transversales que afectan de modo global a todas las áreas de atención, que van a suponer un cambio en la forma de entender y atender a los pacientes y sus necesidades, desde las puramente relacionales o sintomáticas hasta otras como el tratamiento de la información sanitaria, la autorización y el acceso a los fármacos, la importancia de los resultados en salud, la

medicina centrada en el paciente, la toma de decisiones compartidas, el cumplimiento terapéutico o los cambios necesarios que van a sobrevenir en la manera de organizarnos como sistema de salud. Hemos intentado también incorporar la visión de los pacientes, tanto de forma general como en algunos temas concretos, por ejemplo, en la hepatitis C.

En definitiva, creo que el lector va a disfrutar con el resultado final. Espero que así sea, porque nuestra intención siempre fue doble: celebrar un camino que llevamos compartiendo con todos ustedes durante estos diez años y reflexionar serenamente sobre todo lo que se ha conseguido (y lo que está por venir) durante esta década prodigiosa.

Luis Lizán

Director de Outcomes'10

Capítulos

1

Son los resultados, estúpido..., pero los que importan de verdad a los pacientes

Luis Lizán

"Es la economía, estúpido" fue una frase muy utilizada durante la campaña electoral a la presidencia norteamericana en 1992. La frase se convirtió en una especie de eslogan no oficial de la campaña de Clinton que resultó decisivo para modificar la relación de fuerzas y derrotar a Bush, algo impensable poco antes. La estructura de esta frase se ha utilizado para destacar los aspectos más diversos que se consideran esenciales. En el caso que nos ocupa sirve para ilustrar la atención que debe prestarse a los resultados, pero a aquellos que importan de verdad a los pacientes.

Durante la última década hemos asistido a una reorientación llamativa en la actividad de los profesionales sanitarios. Si hace unos años la medicina basada en la evidencia (MBE) era la referencia constante a considerar y constituía una enseña que guiaba cualquier actuación, ahora está cobrando fuerza la medicina basada en el valor. Según este esquema, establecido por Michael Porter en su libro *Redefining Health Care* (2006), en un artículo de la revista *JAMA* (2007) y posteriormente en *The New England Journal of Medicine* (2010)[1], el valor en la medicina viene determinado por la relación entre los resultados y los costes necesarios para alcanzarlos. Un matiz muy interesante introducido por este autor es el de los resultados que realmente aporten valor para los pacientes. Y es en este punto donde surgen diversas consideraciones que será necesario puntualizar más

adelante: ¿qué resultados importan de verdad a los pacientes?, ¿tienen determinados resultados el mismo valor para los profesionales que para los pacientes?

Este nuevo paradigma de atención tiene una serie de implicaciones. En primer lugar, los resultados (*outcomes*) constituyen el nuevo oráculo de conocimiento. Sin embargo, nos encontramos con la paradoja de que no tenemos muy claro qué resultados deben definir el éxito o el fracaso en una determinada patología. Podemos asistir a numerosos foros y leer una gran cantidad de artículos donde se nos habla de las bendiciones del nuevo conocimiento que pueden aportar los datos de la vida real. Parece como si fuéramos pollos corriendo sin cabeza, pues todos nos movemos deprisa, pero sin saber bien qué información es la relevante, dónde podemos recopilarla, si es necesario crear nuevos formatos para compilar la información y qué datos son de interés de entre los muchos posibles: variables clínicas tradicionales, información genética, datos de uso de recursos o variables reportadas y referidas por los pacientes. De nuevo habría que pararse a reflexionar sobre lo que es en verdad relevante: necesitamos la información clínica, pero sin duda también los resultados que importan a los pacientes. Ocurre, además, que nos manejamos perfectamente bien con las variables que clásicamente han formado parte de los diseños de los ensayos clínicos y no tan bien con el resto. Pero, por si estas inquietudes no fueran llamativas, disponemos también de muchos fármacos (sobre todo oncológicos), para los que se han valorado sobre todo variables subrogadas[2], y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) no se ha incluido como variable principal del resultado[3]. Tampoco esto es casual. En gran parte se debe a las aprobaciones aceleradas de los fármacos por parte de las agencias reguladoras, si bien existen otras razones más profundas que intentaremos desgranar.

Por lo tanto, aparece la necesidad de analizar los resultados y se desarrolla una corriente de estudio y análisis como es la investigación de resultados en salud. Podríamos definirla como una actividad multidisciplinar de investigación que utiliza métodos experimentales y observacionales para medir los resultados de las intervenciones sanitarias en las condiciones de la práctica clínica habitual. Es decir, el objetivo se centra en la efectividad de la práctica clínica, de manera complementaria a la eficacia formulada clásicamente por la MBE. No obstante, además de este conocimiento, en estos últimos años ha aparecido un interés genuino por consensuar las variables de resultado que deben definir el éxito de los tratamientos en las diversas patologías. Dicho de otra forma, el foco también se dirige a conseguir un catálogo de resultados en la salud aceptado nacional e internacionalmente, y que se pueda implementar en la práctica clínica. Se trata,

en definitiva, de que los profesionales apuesten por recoger esa información de forma sistemática; lo cual no es una tarea nada sencilla, si tenemos en cuenta que la idea original es recopilar resultados que de verdad importen a los pacientes, que aporten valor desde su punto de vista. Esto pasa por incorporar, además de los resultados clínicos tradicionales, los datos que hasta el momento no se habían explorado de forma sistemática, como pueden ser la CVRS, el estado funcional, el funcionamiento físico, psíquico o social, la intensidad de los síntomas o las preferencias, por citar algunos de ellos.

Dentro de las iniciativas que buscan estos consensos en los resultados y su implementación en la consulta, destaca la del International *Consortium for Health Outcomes Measures* (ICHOM), y la del *Core Quality Measures Collaborative* (CQMC). El ICHOM dispone, hasta la fecha, de casi una treintena de conjuntos estandarizados de variables en diversas patologías y condiciones, que permiten una evaluación holística, teniendo en cuenta los resultados que más importan a los pacientes, valorados por ellos mismos, sin intermediación de ningún profesional. Creo que esta es un aportación básica y fundamental de este movimiento, porque la bibliografía nos informa reiteradamente de que existen discrepancias evidentes entre las valoraciones por parte de los profesionales sanitarios y las de los propios pacientes. Son algo más que anécdotas en la literatura médica[4,5], y se refieren al dolor, a la importancia de los diversos síntomas en la psoriasis, a la valoración global de la artritis reumatoide, a los síntomas de toxicidad tras la quimioterapia, a las decisiones terapéuticas en el cáncer de próstata o el asma, por citar algunos de los criterios más relevantes.

Ante las dudas más que razonables sobre la validez de las valoraciones de los profesionales, lo mejor, sin duda, es recibir las estimaciones de los propios pacientes. Esto es lo que propone la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA) al definir los *Patient-reported outcomes* (PRO), los resultados percibidos y referidos por los pacientes[6]. Los PRO son medidas de cualquier aspecto relacionado con el estado de salud de un paciente valorado directamente por él mismo. Se utilizan para medir el impacto de una intervención en una o más dimensiones del estado de salud de los pacientes, y van desde los puramente sintomáticos hasta los más complejos, como la CVRS. La aplicación más intuitiva se refiere a las evidencias que proporcionan sobre los beneficios de un tratamiento desde la perspectiva de los pacientes. Esta información complementa de forma excelente las medidas clínicas tradicionales, e incluso las económicas, para permitir una visión general del estado de salud.

Pero en la propia concepción de los PRO surge una de las principales barreras

para su aplicación. Los médicos hemos tenido tradicionalmente una formación cuantitativa, y somos herederos del empirismo y del positivismo. La subjetividad inherente al concepto de la CVRS nos parece un tanto desdeñable porque creemos que no se trata de algo perfectamente cuantificable, y lo asociamos a un sinfín de potenciales sesgos, que la dejan muy por debajo de variables como el tamaño de un tumor, la carga viral, la glucemia, etc. Es decir, diferenciamos entre variables "duras" y "blandas", que abarcarían todos los PRO. Sin embargo, estas incertidumbres, que podrían contar con cierta comprensión hace una década, tienen poca cabida hoy en día tras los numerosos trabajos analíticos y la investigación aplicada desarrollada. Cabe mencionar también la aparición de numerosos modelos conceptuales sobre la CVRS. Entre ellos, posiblemente uno de los más intuitivos la describe como la diferencia entre las expectativas y los propios logros, y permite entender las modificaciones y las adaptaciones del sujeto a lo largo del tiempo, así como las diferencias en la valoración de la CVRS ante un mismo problema de salud por parte de diferentes pacientes[7].

El siguiente paso para recopilar esta información en la práctica clínica consiste en creer que la información que puede aportar, además de carecer de sesgos, sea realmente útil para valorar el estado de salud. Es decir, que permita a los profesionales ampliar el conocimiento que tienen sobre los efectos de las patologías y sus tratamientos, y que suponga una contribución importante en el manejo del paciente. En este sentido, disponemos de datos que nos informan de una relación directa entre la calidad de vida y la supervivencia[8]. Sin embargo, los trabajos más interesantes en esta línea durante los últimos años los ha proporcionado Ethan Basch[9] y su grupo de investigación. Ellos diseñaron un trabajo bastante sencillo en su conceptualización; se trataba básicamente de un ensayo clínico en el que compararon dos cohortes de pacientes diagnosticados de cáncer de mama, de pulmón, genitoturinario o ginecológico, con metástasis, y que fueran a recibir quimioterapia. El periodo de seguimiento fue de un año, y la intervención consistió en un cuestionario electrónico (por internet) de 12 síntomas comunes en este tipo de pacientes, con una escala numérica de 5 puntos. Los pacientes en el grupo de intervención recibían alertas para cumplimentar el cuestionario semanalmente. En el caso de que las respuestas empeoraran ≥2 puntos o alcanzaran una puntuación ≥3 puntos, el equipo de enfermería recibía un correo electrónico con la información. Los médicos recibían un informe impreso con la evolución de los síntomas en las visitas pautadas. No se estableció ninguna recomendación para los profesionales sanitarios sobre a la forma de actuar en función de la información proporcionada por los cuestionarios.

Los resultados fueron más sorprendentes de lo esperado. La CVRS en el grupo de intervención fue mejor en un tercio de los pacientes en comparación con el grupo de control, pero además la supervivencia media fue superior en 5 meses en el grupo de intervención. Adicionalmente, en este grupo se produjo un ahorro de costes, con una disminución manifiesta en el número de visitas a urgencias. Las posibles explicaciones de estos hallazgos pueden ser diversas: *a*) el seguimiento proactivo incita a los médicos a intervenir de manera precoz, antes de que los síntomas empeoren y causen serias complicaciones; *b*) el control de los síntomas permite a los pacientes mantenerse más funcionales, lo que se asocia a una mejor supervivencia; o *c*) la vigilancia de los síntomas mejora el control de los efectos secundarios de la quimioterapia, lo que permite un tratamiento más intensivo y prolongado del cáncer. En cualquier caso, nos encontramos con que la notificación sistemática de las variables percibidas y referidas por los pacientes consigue una mejoría en la calidad de vida y un aumento de la supervivencia. En la bibliografía disponemos de más pruebas que corroboran estos hallazgos. Aunque no se han comprobado estos resultados en nuestro entorno, el mensaje parece claro para los profesionales: es necesario recoger esta información en la práctica clínica porque, además de proporcionar unos datos vitales, el hecho de hacerlo puede ser beneficioso en sí mismo.

A pesar de los innegables beneficios de la recopilación de los PRO en el proceso asistencial y de las experiencias de éxito que se van publicando, como la integración real de los PRO recogidos en formato electrónico (ePRO) dentro de la rutina de la atención oncológica[10], siguen existiendo una serie de barreras que limitan su puesta en práctica. La principal barrera continúa siendo la cultura de los profesionales sanitarios. La incorporación de estas variables en las historias clínicas electrónicas o en los registros *ad hoc* es todavía escasa, fundamentalmente porque los profesionales piensan que hacerlo no sirve para nada o para muy poco, que los pacientes no entienden lo que se les pregunta, que la falta de tiempo y la sobrecarga de las consultas no lo permite, etc. Sin embargo, parecen estar claros los factores que facilitan su implementación[11]. Uno de los principales parece ser el objetivo último: es más fácil poner en marcha un programa orientado a dar soporte al manejo clínico de los pacientes que a propósitos de comparación de resultados o auditorías. Además, es imprescindible contar con los clínicos para el diseño del proceso, tanto de las necesidades como de los recursos disponibles, de la viabilidad con su forma habitual de trabajo, de la adaptabilidad de la recogida, del tratamiento, de la presentación y de la interpretación de los datos. De igual modo, resulta vital la implicación de los clínicos en el proceso, su

formación y entrenamiento, así como la inversión de los recursos necesarios para alcanzar los objetivos planificados.

Posiblemente, otra de las variables percibidas y referidas por los pacientes de enorme interés sean las preferencias. En los últimos años ha existido un creciente interés por involucrar a los pacientes en la toma de decisiones, a múltiples niveles: individual (toma de decisiones compartidas), en áreas de influencia política o gestora (pacientes expertos o paneles de discusión) y en la evaluación de tecnologías sanitarias (de modo que los pacientes se incorporen en diversos comités de valoración de tecnologías, sobre todo a nivel autonómico). Entre las diversas razones para ello, cabe señalar la preeminencia del principio bioético de autonomía y el de justicia. Desde diversas instancias, se está proponiendo pasar de un modelo de atención paternalista a un modelo de toma de decisiones compartidas centrado en el paciente. Esto significa que el sujeto debe involucrarse de forma activa en las decisiones que importan para su salud, y para ello se deben procurar los instrumentos necesarios para que pueda considerar y poner en valor sus preferencias. Hay que pensar, además, que algunos problemas importantes de nuestro sistema de salud requieren la participación de los pacientes, pues pese a los numerosos esfuerzos, no conseguimos minimizarlos. Este es el caso de la variabilidad en la práctica clínica o del cumplimiento terapéutico, un problema que conocíamos perfectamente en las patologías crónicas pero que también puede llegar a más del 50 % en la oncología[12]. Durante la última década, diversas autoridades autonómicas y nacionales han creado espacios en sus respectivas páginas web (Ministerio de Sanidad, Generalitat de Catalunya, Junta de Andalucía, Gobierno de Aragón, etc.), donde se aporta información sobre las decisiones compartidas y algunos instrumentos recomendados, si bien de forma muy parcial y precaria.

Dentro de la investigación sobre las preferencias, cabe señalar una metodología que ha tomado un impulso definitivo en estos últimos años y que se ha convertido en un valor indiscutible para conocer los atributos de interés o preferidos por los pacientes ante una decisión terapéutica: el análisis conjunto, o *conjoint analysis*. Se trata de una técnica que proviene de la sociología y del análisis de los mercados, pero que se ha desarrollado ampliamente en el campo de la salud. Podemos encontrar múltiples ejemplos en revistas de alto impacto que ofrecen una información especialmente relevante para conocer cuáles son las características preferidas de los diferentes tratamientos. También es posible realizar análisis de conglomerados (*cluster analysis*), donde podemos agrupar tipos de pacientes en función de algunas variables, para conocer qué atributos son los más desea-

bles por ellos. A nadie escapa la importancia de cuadrar lo máximo posible las preferencias de los pacientes con el fármaco ideal. Por otro lado, en la práctica clínica se han desarrollado las herramientas de ayuda para la toma de decisiones. Al principio consistían en textos enormes donde se comparaban las alternativas terapéuticas y se ofrecía información detallada a los pacientes. Evidentemente, su traducción a la práctica asistencial fue nula. Hoy en día se están confeccionando instrumentos de segunda generación con información esencial y visual, rápidos y fáciles de utilizar, diseñados para el encuentro clínico y que promuevan el diálogo, y disponibles tanto en papel como en formato electrónico. La estructura de estos instrumentos es doble: por una parte, debe contener una comparación, basada en las mejores evidencias, sobre las alternativas terapéuticas en una línea concreta de tratamiento de una patología; y por otra, debe abarcar una serie de preguntas breves que analicen las preferencias del paciente sobre las diferentes características o atributos de los tratamientos. El objetivo último no es que el paciente tome una decisión, sino que se establezca un diálogo entre el profesional y el paciente, y que entre los dos determinen la mejor alternativa. Unos cuantos ejemplos de estas herramientas pueden encontrarse en la base de datos de herramientas de ayuda de la Universidad de Ottawa.

Para finalizar, es necesaria una reflexión sobre los esquemas de valor de los fármacos para el cáncer que han surgido en los últimos años como consecuencia de los altos precios de estos tratamientos. Parecen claras las razones de su origen, y su diseño refleja esta orientación. Los diversos autores apuntan que los destinatarios de los esquemas son los pagadores y el sistema de salud que asume los riesgos financieros. No obstante, a pesar de que este objetivo es meritorio, no hay que olvidar de nuevo quién es el destinatario último de estos fármacos: el paciente. De momento, los esquemas de valor publicados no permiten personalizar las características de cada paciente, sopesar los resultados en función de las preferencias individuales ni considerar las características de cobertura sanitaria del sujeto. Por lo tanto, aunque el paciente debe ser la principal consideración de un instrumento de evaluación centrado en el paciente, ninguno de los actuales esquemas considera el valor a corto o largo plazo desde la perspectiva del paciente.

Referencias

1. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med. 23;363(26):2477-81.
2. Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? BMC Med. 2017;15(1):134.
3. Marandino L, La Salvia A, Sonetto C, De Luca E, Pignataro D, Zichi C, et al. Deficiencies in health-related quality-of-life assessment and reporting: a systematic review of oncology randomized phase III trials published be-

tween 2012 and 2016. Ann Oncol. 2018;29(12):2288-2295.
4. Chassany O, Le-Jeunne P, Duracinsky M, Schwalm M-S, Mathieu M. Discrepancies between PROs and Clinician-Reported Outcomes in chronic venous disease irritable bowel syndrome, and peripheral arterial occlusive disease. Value Heal. 2006; 9(1):39–46.
5. Desthieux C, Hermet A, Granger B, Fautrel B, Gossec L. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(12):1767-73.
6. Food and Drug Administration. Guidance for industry on patient-reported outcome measures: use in medical products development to support labeling claims. Federal registrer (2009); 74(235), 65132-33.
7. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? BMJ. 2001;322(7296):1240-3.
8. Ratjen I, Schafmayer C, Enderle J, di Giuseppe R, Waniek S, Koch M, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of colorectal cancer and its association with all-cause mortality: a German cohort study. BMC Cancer. 2018;18(1):1156.
9. Basch E. Patient-Reported Outcomes - Harnessing Patients' Voices to Improve Clinical Care. N Engl J Med. 2017;376(2):105-8.
10. Wysham NG, Wolf SP, Samsa G, Abernethy AP, LeBlanc TW. Integration of Electronic Patient-Reported Outcomes Into Routine Cancer Care: An Analysis of Factors Affecting Data Completeness. JCO Clin Cancer Informatics. 2017;(1):1-10.
11. Foster A, Croot L, Brazier J, Harris J, O'Cathain A. The facilitators and barriers to implementing patient reported outcome measures in organisations delivering health related services: a systematic review of reviews. J Patient Rep Outcomes. 2018;2(1):46.
12. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. Eur J Cancer Care (Engl). 2014;23(1):22-35.

2

La década prodigiosa en la farmacia hospitalaria

Jose Luis Poveda

Una profesión es una actividad especializada dentro de la sociedad que de forma continua debe detectar las tendencias, percibir las necesidades y cuestionar las creencias para generar valor y satisfacer una necesidad social, que en nuestro ámbito profesional representan los pacientes y los ciudadanos, los profesionales sanitarios y el conjunto del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Centrar en un periodo reducido los enormes cambios acaecidos dentro de una actividad profesional como es el ejercicio de la farmacia hospitalaria es un ejercicio difícil. Hacerlo implica simplificar hechos y actuaciones cuya génesis es fruto del esfuerzo continuado de muchos profesionales a lo largo de la historia de la profesión. No obstante, bien podemos decir que, en este periodo (largo o corto, según se mire), hemos sido testigos activos de un cambio extraordinario en la actividad del farmacéutico de hospital.

El recorrido del farmacéutico de hospital ha sido amplio, y su proceso de creación de valor para la sociedad ha obtenido el reconocimiento subsidiario a un crecimiento en el número de profesionales del SNS y dedicados al SNS; esto ha ocurrido pese a la insuficiencia de recursos humanos y materiales para garantizar el aumento de la actividad y la complejidad que todo el proceso farmacoterapéutico ha experimentado en los últimos años en el ámbito de la atención farmacéutica especializada. Pero es de justicia reconocer el esfuerzo del SNS por dotar a los

servicios de farmacia hospitalaria con un número mayor de profesionales sanitarios y mejores recursos tecnológicos. Este hecho es evidente y se concreta en el incremento en la inversión que, desde el año 1999, supuso la ampliación hasta 4 años del periodo de especialización del farmacéutico interno residente, así como de la dotación de plazas de formación ofertadas por las direcciones de recursos humanos de las diferentes comunidades autónomas. Estas acciones han permitido consolidar el número de especialistas necesarios para satisfacer las demandas del sistema sanitario, con independencia de la situación económica del país.

Asimismo, conviene recordar el esfuerzo continuo que también ha efectuado la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en cuanto al desarrollo de recursos formativos para los farmacéuticos de hospital. Sin duda, este conjunto de actuaciones formativas y de investigación ha permitido disponer de profesionales más competentes en el manejo del paciente y del sistema farmacoterapéutico.

Por tanto, somos más y estamos más preparados para adaptarnos a las necesidades actuales y futuras del sistema sanitario de salud. Y lo más importante, el tiempo ha demostrado que nuestra actitud permanente hacia el cambio forma parte de nuestro acervo profesional. De hecho, este proceso de adaptación y transformación continua lo hemos integrado, como farmacéuticos de hospital, desde los inicios de la especialidad, y bien podemos estar orgullosos de la profesionalidad y profesionalismo alcanzado. Hoy la actividad del farmacéutico de hospital en España es un referente para el conjunto de la comunidad farmacéutica nacional e internacional.

Aun cuando es difícil sintetizar este recorrido, señalaré cuatro palancas de cambio que han sido fundamentales para el crecimiento profesional del farmacéutico hospitalario, y que se basan en la credibilidad que otorgan los resultados y la permanente generación de valor de su actividad para los diferentes agentes del sistema sanitario. No obstante, conviene señalar que el proceso de innovación no ha sido disruptivo sino aditivo; en consecuencia, los grandes saltos profesionales se han sustentado en la demostración continua del valor añadido, entre otros, a los pacientes y ciudadanos, los profesionales sanitarios y al SNS en su conjunto.

La primera palanca que destacar fue el cambio en la visión del farmacéutico: desde una visión única centrada en el medicamento a una visión triple, que abarca el medicamento, el proceso farmacoterapéutico de mejora de la seguridad en el uso de los fármacos y la actividad clínica corresponsable con el resto del equipo asistencial para la mejora de resultados en salud. Este hecho ha sido determinante en la configuración y ampliación de la actual cartera de servicios que ofrecen los servicios de farmacia. De hecho, su inicio se centró en actividades de

adquisición, elaboración y distribución, y en este momento contemplan, a través de los servicios de farmacocinética y farmacogenética, la participación activa en la personalización de los tratamientos. Tampoco podemos olvidar los impulsos y los avances en los elementos de soporte tecnológico para la prescripción, la dispensación y la administración, que han sido claves para la mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos. Este recorrido, que ha supuesto la suma del conocimiento y el registro masivo de datos en los servicios de farmacia, configura un escenario futuro de infinitas posibilidades para optimizar los procesos de soporte en la toma de decisiones farmacoterapéuticas derivadas de la explotación del *big data* a través del desarrollo de algoritmos de inteligencia artificial.

La segunda palanca ha sido el cambio del paradigma relacionado con la ampliación en un cuarto año de la formación especializada en farmacia hospitalaria, que nos ha aproximado más al paciente desde la clínica y ha permitido integrarnos de forma más proactiva en los equipos asistenciales. Este proceso ha sido especialmente relevante en las áreas de oncohematología, pediatría, urgencias, en los pacientes críticos y en las enfermedades infecciosas, así como en el proceso de soporte al conjunto de pacientes que configura la nutrición clínica. La necesidad de una mayor capacitación de los farmacéuticos de hospital en cada una de estas áreas se está resolviendo gracias a la amplia y exigente formación nacional e internacional que están recibiendo. En este marco, los avances han sido espectaculares, y la credibilidad del farmacéutico de hospital como miembro del equipo asistencial es una realidad no solo presente, sino también exigida por el resto de los componentes asistenciales en los hospitales españoles para el abordaje individual con máximas garantías de la farmacoterapia que reciben los pacientes. Estos hechos, junto con la determinación y el compromiso demostrado para contribuir a la sostenibilidad y la solvencia del sistema sanitario, han situado al farmacéutico de hospital como un profesional estratégico para el conjunto del SNS. De hecho, el propio sistema sanitario reconoce a este colectivo profesional y demanda continuamente su colaboración en los diferentes órganos de asesoramiento científico-técnico. Esto se debe, entre otras características profesionales, a sus competencias específicas en el área de farmacoeconomía, a su posición estratégica en el complejo ecosistema sanitario del medicamento y a su orientación farmacoclínica trasversal integrada con el resto del equipo asistencial. No es baladí, por tanto, el reto público manifestado por los diferentes representantes de la SEFH, fruto de una voluntad clara del farmacéutico de hospital para contribuir a determinar mejor el valor de los medicamentos en práctica clínica. Y en ello estamos.

La tercera palanca fundamental es la apertura en el ámbito de actuación a pacientes que, aun sin estar hospitalizados, precisan una atención farmacoterapéutica especializada para el manejo de diferentes patologías de máxima complejidad. La concreción asistencial de este hecho ha sido el desarrollo de las unidades de atención farmacéutica a pacientes externos. Este cambio ha hecho pivotar los modelos y los recursos asistenciales de los servicios de farmacia hospitalaria al continuo crecimiento de pacientes atendidos y a la complejidad cada vez mayor de los tratamientos, y a los farmacéuticos de hospital nos exige una monitorización más intensiva para garantizar la efectividad, la seguridad y la eficiencia de los tratamientos. En este sentido, son innegables los avances en la estratificación y el desarrollo de algoritmos para optimizar los niveles de atención farmacéutica especializada que reciben los pacientes ambulantes. Este nuevo modelo de capacitación, junto con la interacción continua con los pacientes a través de las nuevas herramientas tecnológicas son un presente motivador que está posibilitando, junto a la estrategia de humanización de la asistencia, la generación de un valor exponencial en la actuación profesional del farmacéutico de hospital.

La cuarta palanca de cambio está siendo la ampliación del ámbito de actuación de los farmacéuticos de hospital a los centros sociosanitarios, obligados legalmente, cuando disponen de 100 o más camas, a contar con servicios de farmacia hospitalaria propios. Este hecho se ha concretado ya en numerosas comunidades autónomas durante la última década, pero todavía está pendiente de ser implementado en la totalidad del territorio nacional. La necesidad de dar continuidad asistencial en el espacio sociosanitario también ha obligado al farmacéutico de hospital a mejorar sus competencias y al despliegue rápido de los proyectos asociados al plan estratégico de cronicidad elaborado por la SEFH, que reafirman el compromiso adquirido por los farmacéuticos de hospital con los pacientes atendidos en este ámbito.

Con idéntica determinación de ir “más allá del hospital”, ha surgido en este tiempo la necesidad de dar respuesta a los nuevos retos que supone ampliar los ámbitos de actuación hacia la atención primaria, donde también se puede y se debe asumir, en colaboración con las oficinas de farmacia, el manejo complementario del paciente crónico y la necesidad de un abordaje más preventivo, predictivo y personalizado, sin olvidar el enfoque poblacional. En este sentido, esta década ha venido marcada por la necesidad de una actuación del farmacéutico de hospital para liderar la nueva atención farmacéutica que precisa la transversalidad asistencial. De hecho, la actualización continua del programa de la especialidad de farmacia hospitalaria, cuyos diferentes borradores a lo largo de

estos últimos diez años no alcanzaron el éxito que supone su publicación en el BOE, han ratificado, no obstante, la voluntad del farmacéutico de hospital para atender y dar respuestas a las nuevas necesidades de los pacientes, los ciudadanos, el profesional y el sistema sanitario. En este marco, las bases de actuación futura están consolidadas y el nuevo modelo generado es una excelente oportunidad para mejorar el proceso de continuidad asistencial que tiene lugar entre los diferentes espacios de asistencia sanitaria, contribuyendo a mejorar la calidad de la farmacoterapia individual proporcionada a los pacientes.

No me resisto a concluir con un pequeño placer: hablando de poesía, o mejor, hablando en poesía, para reflejar el espíritu de esta década prodigiosa. Sea pues Walt Whitman, uno de entre tantos poetas amados, el que me lleve al final con sus palabras:

"No dejes que termine el día sin haber crecido un poco, sin haber sido feliz. No te dejes vencer por el desaliento. No permitas que nadie te quite el derecho a expresarte, que es casi un deber. No abandones las ansias de hacer de tu vida algo extraordinario. No dejes de creer que las palabras y la poesía pueden cambiar el mundo. Pase lo que pase nuestra esencia está intacta. Somos seres llenos de pasión. La vida es desierto y oasis. Nos derriba, nos lastima, nos enseña, nos convierte en protagonistas de nuestra propia historia. Aunque el viento sople en contra, la poderosa obra continúa: Tú puedes aportar una estrofa. No dejes nunca de soñar, porque en sueños es libre el hombre".

3

Cómo hemos avanzado en el acceso a los fármacos

Caridad Pontes

La década de 2010 se ha caracterizado por una creciente preocupación por la sostenibilidad financiera del sistema de salud en relación con el crecimiento constante de los presupuestos destinados a la adquisición de medicamentos. Este crecimiento ha respondido tanto a una intensa innovación farmacológica, incremental y de precios elevados, como a la imposibilidad de compensar el crecimiento mediante productos genéricos y biosimilares. Los sistemas destinados a gestionar el acceso a la innovación terapéutica han tenido que afrontar dificultades para conciliar las necesidades clínicas y la creciente tensión económica del sistema sanitario, en un entorno fuertemente marcado por la implementación en todos los ámbitos del concepto de la medicina personalizada y de la flexibilización de las autorizaciones de productos con elevada necesidad médica.

La innovación y la especialización

El final del siglo XX y el comienzo del XXI fueron años de relativo pesimismo respecto a la salud de la investigación y el desarrollo (I+D) en el sector farmacéutico, que sufrió una disminución de la productividad a pesar de un incremento sustancial de las inversiones industriales. La dificultad en la identificación de dianas validadas, la elevada tasa de atrición de productos en fases clínicas y las políticas de patentes agresivas, destinadas a bloquear los productos seguidores,

o *me-too,* determinaron una cierta escasez de productos realmente innovadores. La intensa orientación al mercado desincentivó el desarrollo de productos sin potencial de *blockbuster,* y de aquellos de desarrollo prolongado que podían comprometer los tiempos de protección de patentes y el retorno de la inversión. Así, se perdieron diversas oportunidades de innovación mecanística, dejando un entorno dominado por fármacos seguidores concentrados en unas pocas áreas terapéuticas. Mientras, los esperados frutos de la revolución genética y biotecnológica tardaron en materializarse más de lo previsto, dejando un periodo de vacío en muchas carteras de productos y una ralentización del avance terapéutico[1].

En los últimos años se ha producido la traslación de la revolución biotecnológica a la terapéutica y la incorporación a la práctica clínica del concepto de medicina de precisión o personalizada. El diagnóstico clínico se ha tecnificado mediante el análisis molecular, y la comprensión de los genes, proteínas y mecanismos implicados en la fisiopatología ha cambiado la definición de las enfermedades y permitido establecer nuevas agrupaciones de utilidad para la selección de tratamientos. Por su parte, la consolidación de la biotecnología ha supuesto la disponibilidad de herramientas eficientes de intervención fisiológica dirigidas y altamente selectivas, que han mejorado las probabilidades de éxito clínico de los nuevos fármacos[2].

La individualización guiada por parámetros moleculares permite seleccionar perfiles de pacientes que es probable que respondan a los tratamientos y minimizar el tanteo terapéutico empírico hasta dar con el tratamiento apropiado. Al identificar sujetos en los que es conveniente evitar determinados fármacos, que requieren dosis más bajas o un seguimiento estrecho para evitar efectos adversos, mejora la gestión del riesgo. Este paradigma encaja perfectamente con el concepto de uso racional del medicamento, entendido como aquel en el que el paciente recibe el medicamento más apropiado para su situación clínica, a las dosis idóneas y durante el tiempo requerido[3]. No es extraño, pues, que la comunidad médica haya incorporado rápidamente y con entusiasmo la medicina personalizada, por la posibilidad que implica de mejorar la práctica clínica.

Los avances moleculares han dinamizado enormemente la innovación, de modo que en esta década se han autorizado los primeros tratamientos basados en productos antisentido para la modificación funcional del ARN, aptámeros, terapias celulares, tisulares y génicas. Los compuestos monoclonales, que se habían centrado en patologías complejas, se han expandido para abordar patologías de alta prevalencia, como la osteoporosis, la migraña, el asma, la dermatitis atópica o la hipercolesterolemia, y la terapéutica antineoplásica ha vivido avances sin pre-

cedentes. En la actualidad la cantidad de nuevas autorizaciones de comercialización de medicamentos está próximo a las 100 anuales, de las cuales, alrededor de un 40 % son de nuevas entidades químicas (tabla 1).

Tabla 1.
Autorizaciones de comercialización en Europa desde el 2015 al 2018

Año	2015	2016	2017	2018
N.° de autorizaciones de comercialización	93	81	92	84
Nuevas entidades químicas	39	27	35	42
Terapias avanzadas	2	2	2	3
Medicamentos huérfanos	18	16	19	21
Autorizaciones aceleradas	5	7	7	4
Autorizaciones condicionales	3	7	3	1
Autorizaciones en circunstancias excepcionales	3	1	2	3

Fuente: European Medicines Agency.
Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/medicine-evaluation-figures.
Consultado: Enero, 2019.

Tanto la transformación diagnóstica como la aparición de tratamientos altamente selectivos han iniciado la transición desde un modelo terapéutico basado en una perspectiva poblacional hacia un modelo cada vez más personalizado. Sin duda, a la larga, la posibilidad de avance en la calidad de la atención sanitaria a través de reducir fracasos y reacciones adversas deberá traducirse en una mejora de los resultados y, por lo tanto, en una teórica reducción de los costes sanitarios. Pero, en este momento inicial, la coexistencia de ambos aspectos plantea un entorno complejo y una buena parte de los retos actuales en el acceso a los fármacos innovadores.

La rareza como norma

La medicina de precisión ha surgido en los últimos años como contrapunto a los medicamentos *blockbuster* del siglo XX, y podría considerarse estimulada por las políticas de protección del desarrollo de medicamentos huérfanos. Estas han aportado incentivos industriales para estimular la investigación de tratamientos destinados a enfermedades minoritarias, pero también al tratamiento de subgrupos de pacientes sin alternativas terapéuticas. La nueva terapéutica de precisión ha modificado el escenario regulatorio y de acceso de manera impor-

tante, en buena parte debido a las consecuencias de la definición de las dianas poblacionales progresivamente menores o más raras. En el caso particular de la oncología, la estrategia inicial de investigación enfocada en un tipo de cáncer minoritario a menudo ha permitido beneficiarse de un desarrollo incentivado, que posteriormente se ha expandido a otras indicaciones más prevalentes con mecanismos fisiopatológicos compartidos. Se ha hablado de un posible abuso de los incentivos destinados a enfermedades raras que se desvía del espíritu de la norma. En los últimos años se han tomado medidas, refinando los criterios de designación de medicamentos huérfanos, para evitar el llamado *salami slicing*, la definición forzada de subgrupos en enfermedades prevalentes[4].

Muchos de los nuevos tratamientos se estudian únicamente en los subgrupos de pacientes que presentan *a priori* una elevada expresión de marcadores predictivos de respuesta, con lo que se minimizan los fracasos. Aunque esto es justificable desde el punto de vista terapéutico, enmascara los resultados, pues se obtienen estimaciones de eficacia elevadas, pero no permite recoger información sobre el subgrupo complementario en el que la expresión de los biomarcadores no llega al umbral fijado en el estudio. Los marcadores biológicos empleados para la selección de pacientes susceptibles de responder al tratamiento quedan posteriormente vinculados a la indicación autorizada, como paso imprescindible previo al uso del medicamento. Al centrar la atención en poblaciones cada vez mejor definidas y de menor tamaño, la medicina de precisión requiere un alto nivel de especialización y de experiencia para el diagnóstico y el manejo clínico, que son difíciles de adquirir debido a la inherente escasez de pacientes seleccionados, así como a los cambios en el entorno y en la forma en que se trata a los pacientes.

Por otra parte, la selección de subgrupos diana muy concretos reduce el número de pacientes disponibles para los ensayos clínicos, lo que motiva la utilización de diseños de ensayos clínicos adaptados a muestras pequeñas, y esto, a su vez, plantea retos a los reguladores en cuanto a su interpretación. Si la indicación estudiada es grave, con frecuencia se plantean estudios iniciales sin comparadores, con lo que no existe una referencia de control y se dificulta la estimación de la magnitud del efecto observado. Además, la observación de efectos excepcionales de eficacia en análisis intermedios hace que a menudo se interrumpan los ensayos con números de pacientes expuestos menores a los previstos inicialmente, lo que limita la solidez de los resultados y la obtención de la información necesaria sobre la seguridad. Estos resultados son difíciles de interpretar en el contexto global de la enfermedad, ya que es difícil estimar, por una parte, qué proporción

de los pacientes afectados por la enfermedad cumplirían los criterios de entrada en el ensayo en la práctica clínica y, por otra, cuál sería la respuesta en caso de no cumplirse todos estos criterios.

En el contexto poblacional, la respuesta sobreestimada en subgrupos de pacientes con probabilidad de responder al tratamiento dificulta la evaluación del valor añadido del mismo. Finalmente, en las patologías graves carentes de alternativas satisfactorias, los buenos resultados representan un gran valor sanitario y social, y generan elevadas expectativas y un sentido de urgencia social que se trasladan necesariamente desde el entorno de toma de decisiones clínicas hasta la toma de decisiones de gestión del acceso. En estas situaciones, puede prevalecer el criterio de eficacia en una situación de necesidad médica sobre otras consideraciones[4].

La autorización precoz

Por todo lo expuesto previamente, las decisiones regulatorias se complican, de modo que en ocasiones se llega a contraponer la necesidad clínica a la solidez de los datos, lo que plantea el dilema de facilitar el acceso a innovaciones relevantes o tomar decisiones sobre bases científicas limitadas. Este conflicto ha marcado una serie de tendencias regulatorias durante la pasada década, entre las que destacan los modelos de acceso precoz y las autorizaciones adaptativas[5].

En esencia, las propuestas de autorizaciones adaptativas reconocen que el desarrollo de un nuevo tratamiento es un proceso continuo, en el que la información se sigue generando durante su utilización clínica comercial, y que la autorización de comercialización siempre asume un cierto grado de incertidumbre en la toma de decisiones. Por lo tanto, propone que la autorización de un medicamento se tome en fases iterativas, con recopilación incremental de datos y reevaluación regulatoria periódica. Como ventaja principal, este enfoque permitiría un acceso más ágil a las nuevas tecnologías en beneficio de los pacientes con necesidades urgentes, e incorporaría datos de efectividad en condiciones de práctica clínica habitual que ayudarían a acotar las incertidumbres sobre el beneficio clínico[5]. En los últimos años, sensibles a esta tendencia, las autoridades sanitarias han implementado las autorizaciones condicionales como mecanismos destinados a garantizar un acceso precoz a la innovación excepcional. La autorización condicional es de duración limitada y se sustenta en datos preliminares. Su renovación está sujeta al compromiso de realizar estudios que permitan despejar incertidumbres de seguridad o eficacia. Entre el 2006 y el 2016, la Agencia Europea había autorizado 30 productos de esta manera[6].

Retos en el sistema de acceso

A pesar de que la autorización condicional se percibe clínica y socialmente como favorable, puesto que facilita la disponibilidad precoz a tratamientos prometedores en situaciones de necesidad médica urgente, en los últimos años su traslación a las decisiones de asignación de precios, financiación y condiciones de acceso ha planteado numerosos problemas.

El hecho de que los medicamentos lleguen al mercado con una información aún incompleta debería reflejarse en unos precios menores, pero la autorización condicional reconoce no solo una relación de beneficios y riesgos favorable en el momento de la evaluación, sino que, implícitamente, también preestablece un efecto extraordinario ante el cual las incertidumbres quedan en segundo término. En el proceso del establecimiento del valor y de la negociación del acceso, estos valores implícitos determinan unos precios elevados, a pesar de que la información sea manifiestamente incompleta[7]. En esta situación de incertidumbre reconocida, sería de esperar que los acuerdos de riesgo compartido durante la comercialización precoz se establecieran con frecuencia, pero, según parece, son una excepción más que una norma[8].

Aunque el acceso precoz satisface la necesidad clínica inmediata, lo hace a expensas de aplazar las garantías de solidez de las decisiones. Esto puede ser arriesgado, ya que la disponibilidad comercial de un nuevo medicamento puede desincentivar la participación de pacientes en los ensayos clínicos aleatorizados y llegar a impedir que se obtenga la información confirmatoria faltante en el momento de la autorización y, por lo tanto, los datos que ratificarían de manera consistente la relación de beneficios y riesgos[7]. Recientemente, se ha constatado que, con demasiada frecuencia, las condiciones establecidas no se cumplen conforme a lo pactado, o no se llegan a despejar las incertidumbres planteadas en la autorización inicial. Así, casi la mitad de las autorizaciones europeas de productos oncológicos emitidas entre el 2009 y el 2013 aún carecían de pruebas sobre sus beneficios en la supervivencia o en la calidad de vida tras un promedio de 5,4 años en el mercado[9]. Por otra parte, se ha visto que los ensayos fundamentales obtienen estimaciones de eficacia mayores que los ensayos postautorización; en una revisión reciente de 43 productos, esto ocurrió en un 60 % de los casos[10]. Sería consecuente que, si no se cumplen las condiciones de autorización o las suposiciones sobre beneficios y riesgos, las garantías de comercialización puedan cuestionarse y, por tanto, deba suspenderse la autorización.

Sin embargo, a pesar de que la reversibilidad de la autorización debería ser un axioma básico del concepto de autorización adaptativa, es impráctico pensar que

existe. Una vez un medicamento está en el mercado, los pacientes tratados requieren la continuación del tratamiento por principios éticos, y un medicamento comercializado para una situación en la que había una necesidad médica auténtica se convierte en el tratamiento estándar, con independencia del tipo de autorización. Desde el punto de vista de la financiación, la negociación con el titular está condicionada por la presión que suponen las expectativas clínicas y sociales de acceso, así como por la disponibilidad en el mercado, lo que dificulta la revisión de los precios y la eventual retirada de los productos que no confirmen las expectativas y las suposiciones del acceso precoz[11].

Por último, el fraccionamiento de los diagnósticos y de la terapéutica personalizada transforma las enfermedades prevalentes en múltiples situaciones singulares, muchas veces basándose en marcadores para los que se carece de datos de prevalencia poblacionales. En estas situaciones singulares, definidas de acuerdo a la probabilidad de respuesta, a menudo el tratamiento dirigido puede obtener resultados de magnitud elevada. Pero, en ausencia de contexto, es difícil evaluar su impacto poblacional, y, teniendo en cuenta la magnitud del efecto observado, el nuevo tratamiento se puede juzgar como de elevado valor y asignársele el mayor precio. Así, es posible que en los próximos años la suma de las partes dé lugar a un crecimiento exponencial del coste actual de patologías de elevada prevalencia[12].

Oportunidades del avance en tecnologías de la información

La informatización generalizada de las historias clínicas y de los registros administrativos de atención sanitaria supone una oportunidad para utilizar los datos almacenados como fuente de información relevante para medir la efectividad y los riesgos de los medicamentos en la vida real. Estos datos tienen como ventaja principal que permiten la generalización, y ofrecen oportunidades para completar lagunas de información en productos que no han podido alcanzar un desarrollo convencional. De este modo, las autoridades sanitarias aceptan algún tipo de datos observacionales, en determinadas circunstancias, como datos de apoyo en ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos. Por otra parte, la disponibilidad de los datos reduce el coste de su obtención, y en este sentido se perciben como un elemento de ahorro en el costoso proceso del desarrollo clínico[13].

Sin embargo, el mero hecho de que existan datos de vida real no significa que estos sean óptimos para proporcionar evidencias. Los resultados en la práctica clínica dependen en buena parte del tipo de utilización que se hace de los medicamentos y de su indicación preferente en unos u otros colectivos, de modo que

cualquier estimación de la efectividad procedente de datos observacionales es susceptible de presentar múltiples sesgos en ausencia de diseños experimentales. A pesar de que existen diversas metodologías de ajuste para controlar estos sesgos, la información disponible se limita a aquellos parámetros recogidos en las bases de datos, y esto limita a su vez la capacidad de ajuste de los modelos, que pueden no ser suficientes para garantizar una conclusión robusta[14].

La próxima década

Con una tendencia generalizada de crecimientos sustanciales y sostenidos del gasto farmacéutico, en la próxima década la sostenibilidad se anuncia como un auténtico reto. Tras la expansión de la oncología de precisión, el impacto de las mejoras sobre la supervivencia tendrá unos efectos aún desconocidos sobre la cronicidad y la morbilidad poblacionales, que plantearán a su vez nuevas necesidades. Junto al envejecimiento progresivo de la población, es previsible que avance la tecnificación de otras áreas terapéuticas de alta prevalencia, hasta ahora gestionadas mediante tratamientos de síntesis química y una amplia cartera de medicamentos genéricos, con la entrada de productos innovadores y el consecuente aumento de los costes. Si bien la llegada de más medicamentos biosimilares puede ayudar a retener algo el gasto en medicación hospitalaria, es de prever que no consiga compensar el volumen creciente que representará la consolidación de las terapias avanzadas. Estas requerirán esquemas de prestación completamente nuevos, ya que emplearán pautas breves a las que seguirán periodos prolongados de beneficio clínico, lo que requerirá considerar nuevos sistemas y esquemas de compra que permitan acomodar los pagos a los calendarios de los presupuestos públicos[15].

Los problemas de sostenibilidad requerirán anteponer las necesidades a la oferta y el interés en el objetivo de salud al producto intermedio, avanzando en nuevos sistemas de financiación centrados en los resultados priorizados a nivel poblacional[7]. Necesariamente, el objeto de evaluación deberá integrar la personalización con el interés público y la perspectiva poblacional, para garantizar la racionalidad y la equidad en la utilización de los recursos. La insuficiencia presupuestaria requerirá ampliar los métodos de establecimiento del valor para recoger la diversidad de las preferencias de la ciudadanía y los aspectos contextuales a la hora de priorizar intervenciones; en este sentido, la incorporación de los pacientes y la ciudadanía a la toma de decisiones será imprescindible[15]. Surgirá la necesidad de replantear a la sociedad la voluntad de pagar, y de realizar un análisis profundo a nivel poblacional sobre la conveniencia de dar prioridad a las

inversiones en prevención y hábitos saludables respecto a la terapéutica, y sobre las garantías de equidad y justicia distributiva a nivel poblacional. Por otra parte, será necesario reflexionar sobre cómo equilibrar el modelo de incentivación de la innovación terapéutica sin poner en riesgo la viabilidad de los sistemas sanitarios públicos. El avance en la disponibilidad y el uso de los datos masivos, tanto en la práctica clínica habitual como en la gestión, permitirá avanzar en estrategias de estratificación y personalización de la terapéutica, así como mejorar y refinar las herramientas de implementación de estrategias de uso racional y la revisión de las decisiones en función del cumplimiento de expectativas [13].

Por último, a medida que aparezcan opciones cada vez más individualizadas, es posible que la disponibilidad de tratamientos específicos dificulte un enfoque racional e integral de las necesidades del paciente, al centrar más la atención en la existencia de una tecnología viable que en el contexto global de cada persona. Habrá que evitar que, en un modelo centrado en el paciente, de manera paradójica, la personalización acabe despersonalizando la asistencia.

Referencias

1. Wood AJJ. A proposal for radical changes in the drug-approval process. N Engl J. Med. 2006;355:618–23.
2. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. N Engl J Med. 2012;366(6):489-91.
3. Resolution of the Thirty-seventh World Health Assembly: WHA37.33 - Rational Use of Drug. World Health Assembly. May 17th, 1984.
4. Cremers S, Aronson JK. Drugs for rare disorders. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(8):1607-13.
5. H-G Eichler, K Oye, L G Baird, E Abadie, J Brown, C L Drum, et al. Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(3):426–37.
6. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. EMA/471951/2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf. Consultado: Enero, 2019.
7. Tao D, Schott S, Prasad V. The tradeoff of cancer drug regulatory policy: Faster approvals for one means less knowledge for another. Am J Med. 2019;132(3):e509–11.
8. Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):198.
9. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ. 2017;359:j4530.
10. Wallach JD, Ciani O, Pease AM, Gonsalves GS, Krumholz HM, Taylor RS et al. Comparison of treatment effect sizes from pivotal and postapproval trials of novel therapeutics approved by the FDA based on surrogate markers of disease: a meta-epidemiological study. BMC Med. 2018;16(1):45.
11. Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. Health Policy. 2019;123(3):267–74.
12. Medic G, Korchagina D, Young KE, Toumi M, Postma MJ, Wille M, et al. Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe. J Mark Access Health Policy. 2017;5(1):1299665.
13. Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional Evidence Generation and FDA Regulatory Decision Making: Defining and Using "Real-World" Data. JAMA. 2017;318(8):703-704.
14. Dreyer NA. Advancing a Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence: When Real Is Reliable. Ther

Innov Regul Sci. 2018; 52(3): 362–8.

15. Kleinke JD, McGee N. Breaking the Bank: Three Financing Models for Addressing the Drug Innovation Cost Crisis. Am Health Drug Benefits. 2015;8(3):118-26.

4

¿Qué ha cambiado en la Atención Primaria durante la última década?

José Luis Llisterri

La Atención Primaria (AP) en España sigue gozando del reconocimiento de la población y del prestigio internacional, y sirviendo de ejemplo para numerosos países de todo el mundo. Sin embargo, este ámbito de la atención sanitaria se encuentra amenazado, atosigado por una serie de debilidades y déficits crónicos que, lejos de resolverse, se van agrandando y extendiendo con el tiempo. Si queremos seguir manteniendo la calidad y asegurar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud de nuestro país, el futuro de la AP deberá parecerse poco a la situación actual. Partimos de una buena base y contamos con un bagaje extraordinario, pero debemos evolucionar y, sobre todo, resituar a la Medicina de familia como el eje del sistema sanitario español, dotándola de los servicios, recursos y herramientas adecuados.

Cuarenta años han transcurrido desde la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud, y veinticinco desde la reforma de la AP en España. Sin duda, estos dos hechos históricos han marcado el impulso, la llegada y el afianzamiento de la Medicina familiar y comunitaria como una especialidad imprescindible para la implantación de un sistema de salud universal, equitativo, eficiente y sostenible. Sin embargo, muchas cosas han cambiado desde entonces.

El Marco Estratégico para la mejora de la Atención Primaria en España: 2007-2012 (Proyecto AP-21), considerado por muchos como una excelente hoja de ruta

para orientar la AP al ciudadano y a la comunidad y proporcionar una alta capacidad de resolución con un amplio acceso a medios diagnósticos y terapéuticos, es hoy papel mojado. También ha quedado en el olvido uno de los objetivos prioritarios de dicha estrategia, como era motivar y capacitar a los profesionales para una gestión descentralizada y eficiente, en la que participasen los ciudadanos y los profesionales.

Hay razones suficientes que sustentan la afirmación de que "la cosa" no funciona, dado que las debilidades y déficits crónicos de la AP se van incrementando. A modo de ejemplo, a finales de enero de 2013, el Ministerio de Sanidad publicó la segunda evaluación de Proyecto AP-21, revelando que la AP no era más accesible, equitativa o resolutiva que antes del 2007, y evidenciando que seguían habiendo grandes variaciones territoriales en cuanto al presupuesto, el acceso a recursos diagnósticos, los cupos de pacientes/médico, la receta electrónica, el desarrollo profesional y la eficiencia en la gestión. Es decir, problemas crónicos y estructurales graves que exigían la urgente transformación del modelo de atención sanitaria. En la actualidad, es especialmente preocupante la masificación en las consultas de AP, que se ha convertido en un problema acuciante en algunas comunidades autónomas, agravado por la creciente demanda de atención sanitaria por parte de la población en relación con las enfermedades de curso crónico. No solo hay pocos médicos para tantos pacientes, sino que además cada vez es más habitual que atendamos a una población más envejecida, con comorbilidades y con acumulación de enfermedades crónicas. Todo ello supone una mayor demanda de atención, mayor consumo de tiempo por consulta y un incremento de los recursos sanitarios, que no siempre se adecúan a la realidad clínica de nuestras consultas.

A continuación, expongo datos estadísticos que reflejan y dan fe de la gravedad del problema. Actualmente, según datos del Ministerio de Sanidad, el 38 % de los médicos de familia tienen cupos de entre 1.500 y 2.000 pacientes, lo que supone casi 44 consultas diarias. El barómetro sanitario del Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) del 2014 reflejaba que el 57,6 % de los usuarios no conseguía cita para el mismo día con su médico de familia. En el barómetro del 2018, ese porcentaje es ya del 62,5 %. En alguna comunidad autónoma se han observado demoras intolerables de hasta 7 días en más del 70 % de las direcciones asistenciales de AP. Estas demoras son incompatibles con la razón de ser de la AP, ya que desvirtúan su capacidad para atender y resolver la mayoría de los problemas de salud de la población. En definitiva, la demora en la atención ha llegado a las consultas de AP. Si a esto le añadimos los recortes presupuestarios y la modificación

de la sanidad pública ocasionada por el Real Decreto Ley 16/2012, se constata que no se han obtenido los resultados esperados para el impulso y la modernización de la AP en España, sino más bien todo lo contrario.

Por todos estos motivos, desde hace años surgen iniciativas lideradas por los profesionales de la AP que reivindican una atención de calidad a este nivel, que resultan imprescindibles para avanzar y, sobre todo, para neutralizar la lenta agonía de la AP. Las peticiones del Foro de AP, recogidas en un decálogo y trasladadas en los últimos años a la opinión pública, a la administración y a los representantes de los principales partidos políticos de este país, incluyen, entre otras medidas históricamente reclamadas, las siguientes:

- Incrementar el presupuesto para AP.
- Adecuar las plantillas profesionales a la realidad sociodemográfica de la población a atender.
- Liderar la gestión de los procesos del enfermo crónico dentro del sistema sanitario.
- Facilitar el acceso al catálogo completo de pruebas complementarias según indicación razonada y criterios de eficiencia clínica.
- Establecer un tiempo mínimo de consulta de 10 minutos por paciente, teniendo en cuenta el contexto sociodemográfico.
- Eliminar la actividad burocrática absurda que no tenga justificación clínica.
- Crear un área de conocimiento de medicina de familia en todos los programas de pregrado de medicina.
- Impulsar y facilitar el acceso de los profesionales de AP a las actividades de formación e investigación como herramientas clave para la eficiencia de la gestión.

Pocas, o más bien ninguna de estas reivindicaciones, han sido tenidas en cuenta por las autoridades sanitarias en los últimos años. Por ello, no puedo considerar la década del 2010 al 2020 como una década prodigiosa para la AP. En todo caso, asombrosa por los errores reiterados cometidos por las Administraciones públicas, tanto a nivel central como autonómico. Nos encontramos en un momento crucial para reconsiderar y acometer estas medidas, y evitar así el colapso de la AP en el Sistema Nacional de Salud.

Dando respuesta al título de este capítulo, debo matizar que algunos cambios han sido favorables, a pesar de que se diluyen en los problemas previamente enumerados. En aras de la practicidad y la concreción, paso a describir algunos

de los logros conseguidos por la AP en la última década.

Los avances en la informatización de los sistemas de salud, con la llegada de la historia clínica digital y la implantación de la receta electrónica en los centros de salud, han supuesto un cambio que aporta ventajas en la seguridad de la prescripción (polimedicación, interacciones, alertas, conciliación), la valoración del cumplimiento terapéutico, la información para el paciente (hojas de tratamiento), la incorporación de guías y del vademécum, la coordinación y la continuidad asistencial, etc. En todo caso, aunque se avanza, todavía se echa en falta la integración e interoperabilidad con otros sistemas sanitarios y la integración autonómica con una historia clínica electrónica común para la AP y la atención hospitalaria, aspecto que considero que debe ser una prioridad en el Sistema Nacional de Salud. Del mismo modo, debe ser prioritario orientar la historia digital a la asistencia clínica y no al control de los profesionales.

La reciente aparición de las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TIC) ha abierto un camino a la introducción de nuevas formas de gestionar la enfermedad y la asistencia sanitaria. Dichas tecnologías ofrecen, a través de diferentes dispositivos (móvil, tableta, ordenador, etc.), diversas posibilidades de atención a domicilio o en el lugar de trabajo (teleconsulta), evitando desplazamientos y sobrecargas, y constituyendo un nuevo paradigma de relación entre el paciente y el sistema de salud. Las ventajas son incuestionables: gran cantidad de información disponible al instante, inmediatez en las comunicaciones, automatización de procesos y de recogida de datos, ahorro de tiempo y costes para el paciente y apertura de nuevos canales de comunicación que mejoran la relación entre el médico-paciente. Las herramientas disponibles en la actualidad incluyen el correo electrónico y la mensajería instantánea, las redes sociales (como *Facebook*, *Instagram*, *Twitter* o *YouTube*), y las aplicaciones o *apps* de salud (disponibles para los sistemas iOS y Android). Se estima que en este momento existen más de 97.000 aplicaciones relacionadas con la salud entre todos los sistemas operativos móviles, de las cuales el 30 % están dirigidas a profesionales sanitarios y el 70 %, a la población general.

Particularmente, considero de gran interés la introducción de las TIC en la gestión de las enfermedades crónicas durante los últimos años. Estas tecnologías permiten potenciar el autocontrol de la enfermedad por parte de los pacientes, evitar los reingresos y mejorar el control de la enfermedad en general. Los procesos de salud para los que se han desarrollado un mayor número de aplicaciones son: la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus*, la deshabituación tabáquica y el dolor. Otros ejemplos de patologías para las que se han desarrollado aplicacio-

nes son la insuficiencia cardiaca, el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad de Parkinson, la depresión, la enfermedad de Alzheimer, afecciones dermatológicas o la fibrilación auricular.

En otras áreas de interés como la dermatología o la psiquiatría, la telemedicina (teleasistencia, o telemonitorización) ha permitido el diagnóstico y tratamiento a distancia de muchas patologías, una forma de atención cuyo uso se incrementará en el futuro. Lo mismo sucederá con las herramientas de educación para la salud (webs, blogs o podcasts), puesto que facilitan llegar a gran cantidad de pacientes.

El sistema de cita previa, reforzado y renovado en la última década, ha permitido a los usuarios obtener cita, además de por la vía telefónica convencional, mediante cita telefónica automática por reconocimiento de voz, mediante gestión en *call center* o por internet, a través de aplicaciones gratuitas para móviles y tabletas que pueden descargarse a través de plataformas iOS o Android, o escaneando un código QR. La cita para las consultas de atención especializada ha supuesto también un notable avance en la continuidad asistencial.

En algunas comunidades autónomas se han producido avances en la disponibilidad de pruebas complementarias para el médico de AP, como pueden ser las ecografías, las endoscopias, la resonancia magnética o la tomografía axial computarizada. Una de las técnicas más ampliamente reivindicadas, la ecografía, parece que se va implantando en nuestro país, aunque con una gran variabilidad dentro de las autonomías y entre ellas. Las ventajas de esta técnica son incuestionables; sobre todo, contribuye a que la AP sea más resolutiva, reduciendo el número de derivaciones y pruebas complementarias. Disponer de ecógrafos en las consultas de AP disminuye la incertidumbre, incrementa la satisfacción de los pacientes y evita desplazamientos. Asimismo, desde los centros de salud de algunas comunidades autónomas, se pueden solicitar pruebas endoscópicas digestivas para descartar la existencia de una enfermedad grave en el paciente, sin necesidad de esperar a la consulta del especialista para su prescripción. En este sentido, cabe remarcar que la endoscopia solicitada por petición directa del médico de familia ha demostrado reducir el tiempo de espera y mejorar el proceso diagnóstico.

En cuanto a la masificación de las consultas (eterno problema), se han dado algunos pasos favorables, con un menor número medio de personas atendidas (tarjetas sanitarias) por médico de familia. No obstante, siguen existiendo grandes variaciones territoriales, dado que en algunas comunidades se supera ampliamente la proporción deseable de menos de 1.500 usuarios/médico.

Como conclusión, en la pasada década, la AP no ha sido una prioridad en el Sistema Nacional de Salud. En la actualidad está en franca recesión por decisiones políticas que están redirigiendo el sistema a posiciones, aún si cabe, más hospitalocentristas. Es necesario cambiar el modelo del médico de familia burócrata, al que nos ha llevado el actual sistema, por otro en el que el médico recupere la capacidad de decisión y se le reconozca por su responsabilidad, competencia, productividad y dedicación. Para la próxima década precisamos contar con un Consejo Interterritorial de Sanidad despolitizado y con capacidad de decisión. La coordinación entre los niveles y la prevención y promoción de la salud deben ser la clave del nuevo modelo, en el cual la formación, la recertificación y la investigación sean reconocidas por el sistema. No hay más. Lo que hace falta es recuperar el sentido y los valores de la AP, ahora o nunca.

Referencias

1. Abdellah LDB, Casado J, García AG, Ávila JF. Las mejores aplicaciones móviles para el control de enfermedades prevalentes. FMC Form Medica Contin en Aten Primaria. 2017;1;24(5):231–9.
2. Boletín Oficial del Estado. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 137/1984, de 11 de enero, sobre Estructuras Básicas de Salud. 1984.
3. Casado J, Maroto S, Ávila JF. Herramientas para presentar y compartir información en Internet. FMC Form Medica Contin en Atención Primaria. 2014;23;21(10):611–6.
4. Federación de Sanidad y Sectores Sociosanitarios de Madrid. Informe demoras en Atención Primaria en la Comunidad de Madrid. 2018. Disponible en: https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2018/06/InformeDemorasAP.pdf. Consultado: Diciembre, 2018.
5. Foro de Médicos de Atención Primaria. Decálogo de objetivos para una AP de calidad. 2016. Disponible en: https://www.semergen.es/resources/files/documentos sanitarios/DecalegO_foroAP2016.pdf. Consultado: Noviembre, 2018.
6. Grau I, Kostov B, Gallego JA, Grajales F, Fernández-Luque L, Sisó-Almirall A. Método de valoración de aplicaciones móviles de salud en español: el índice iSYScore. Semergen. 2016;1;42(8):575–83.
7. Grupo de Coordinación del Proyecto AP-21. Ministerio de Sanidad y Consumo. Marco Estratégico para la mejora de la Atención Primaria en España: 2007-2012. 2007. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/proyectosActividades/docs/AP21MarcoEstrategico2007_2012.pdf. Consultado: Noviembre, 2018.
8. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Sistema de Información de Atención Primaria. Centros de Salud. 2013. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/proyectosActividades/home.htm. Consultado: Noviembre, 2018.
9. Pan American Health Organization. Declaración de Alma-Ata. Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud. 1978. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/dd/pin/alma-ata_declaracion.htm. Consultado: Noviembre, 2018.
10. Sánchez P, Yuste B, Piedra R. Las enfermedades crónicas y las nuevas tecnologías. In: SEMERGEN, editor. RESICRON. Manual para el manejo del paciente crónico dirigido al Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Primera Edición. 2018. 255–62 p.
11. Sebastián JJ, Sánchez C, Galve E, Mendi C, Valdepérez J. Gestión de la endoscopia digestiva de puertas abiertas y calidad asistencial: Equipo de mejora con atención primaria. Gastroenterol Hepatol. 2012; 35(2):65–9.

5

¿Hasta dónde hemos llegado con el *big data* sanitario?

Arantxa Unda

Quisiera comenzar esta reflexión contestando directamente a la pregunta que se plantea en este capítulo. En la última década, se han conseguido avances importantes en la recogida y utilización de datos para la mejora de la gestión de los centros asistenciales y del cuidado del paciente. Sin embargo, en mi opinión, todavía nos encontramos en el "año 0" del *big data* sanitario.

Para analizar con más detalle esta temática tan interesante, empezaré haciendo un breve repaso del avance que la analítica de datos de salud ha tenido en los últimos 10 años; cuestionaré si su implantación ha sido superior o inferior a la esperada y por qué; expondré mi visión sobre el papel que va a desempeñar el *big data* sanitario en el futuro, y terminaré compartiendo lo que para mí son los grandes retos ante los que se enfrenta este tipo de tecnologías en el sector de la salud.

¿Cuál ha sido el avance de la analítica de datos y el *big data* en la salud durante la última década?

Uno de los ámbitos en los que más ha avanzado el sector sanitario en España en la última década ha sido la *digitalización*. Todos los servicios de salud han hecho un verdadero esfuerzo por conseguir la implantación generalizada de la historia clínica electrónica. En el 2011 la historia clínica electrónica cubría a tan

solo 6 millones de españoles, mientras que durante el pasado año esta cifra ha alcanzado los 35 millones, un 73 % de la población. Asimismo, en el caso de la receta electrónica, hemos llegado a una cobertura del 87 % de la población, pese a que, en el 2011 esta cubría solo a un 50 % de la misma.

Una de las primeras consecuencias de la digitalización es la llamada *datificación,* o el incremento exponencial de la generación de datos. Este fenómeno constituye el fundamento para el desarrollo y la implementación de tecnologías de análisis de datos, y ha producido en los últimos años avances significativos en la analítica de datos en toda la cadena de valor del sector sanitario.

En el ámbito hospitalario, se han desarrollado tecnologías y herramientas de análisis de datos que han permitido, entre otros logros, la construcción de sistemas de alertas inteligentes, la predicción de reingresos hospitalarios no planeados o la ayuda en el diagnóstico y tratamiento de ciertas enfermedades. Estos avances han tenido un papel relevante en la mejora de la calidad de la asistencia y de la eficiencia en el uso de los recursos. Asimismo, en este entorno, se ha progresado también en la recogida de datos para su posterior análisis. Gracias a la adaptación a la esfera clínica de tecnologías como el procesamiento del lenguaje natural o el análisis de imágenes, en la actualidad, se puede extraer información de las historias clínicas y de las pruebas médicas de una forma más eficiente. No obstante, es importante mencionar que estas tecnologías todavía proporcionan resultados modestos y, hoy por hoy, solo se pueden utilizar con cautela y para ciertos usos concretos.

Desde el punto de vista de la gestión de la salud poblacional, la implantación de herramientas de análisis que incorporan algoritmos de estratificación y ajuste de riesgo poblacional ha permitido a varias comunidades autónomas mejorar la caracterización de su población y descubrir la morbilidad oculta dentro de la pirámide de la población. Gracias a ello, se ha mejorado la monitorización y la evaluación del estado de salud de la población, así como el seguimiento y la gestión de las tasas de prevalencia de cronicidad, entre otros beneficios. En el ámbito de la salud pública, la mayor disponibilidad de información y el análisis de grandes datos han permitido también mejorar los sistemas de predicción y gestión de epidemias.

En el entorno farmacéutico, gracias al análisis de grandes datos, se ha conseguido, por ejemplo, mejorar las técnicas de muestreo y dimensionamiento de los estudios clínicos tradicionales, haciéndolos más eficientes. Por otra parte, se han iniciado grandes proyectos y consorcios para fomentar el uso de la información disponible en beneficio del paciente. Un ejemplo es la formación del con-

sorcio europeo *Big Data for Better Outcomes*, *Policy Innovation and Healthcare Systems Transformation*, del que forma parte Farmaindustria, cuyo objetivo es maximizar el potencial que ofrecen las grandes cantidades de información que se generan en el sector sanitario y acortar los plazos de la investigación y del desarrollo de nuevos fármacos innovadores.

Por su parte, también la farmacia hospitalaria ha comenzado a posicionarse en cuanto al uso del *big data*. En los últimos congresos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), varios servicios de farmacia de hospitales españoles han presentado proyectos que tratan de convertir la información existente en conocimiento, con el objetivo de mejorar la salud de los pacientes. Desde la iniciativa privada, se han desarrollado sistemas que ayudan a comprender mejor la prescripción y la utilización de los medicamentos, integrando esta información en el conjunto del hospital, para obtener un conocimiento mayor sobre la morbilidad y la eficacia en el uso de los fármacos y de los recursos asistenciales.

¿Se ha avanzado más o menos de lo esperado?

Tomando como referencia los ejemplos citados anteriormente y otros muchos que podríamos mencionar, sería correcto afirmar que, sin duda alguna, se han producido grandes avances en cuanto al desarrollo de las tecnologías de analítica de datos en el sector de la salud. Sin embargo, si analizamos el avance desde la perspectiva de la consecución de expectativas generadas, deberíamos indicar que los resultados alcanzados en los últimos 10 años son inferiores a los esperados.

Desde el 2008, y muy especialmente desde el 2012, uno de los temas más recurrentes en debates, conferencias, foros y publicaciones del sector, tanto en España como a nivel internacional, ha sido precisamente la transformación que iba a sufrir el sector sanitario gracias a la analítica avanzada de datos y al *big data*. Las cifras y las aplicaciones de las que se ha hablado han generado unas expectativas muy altas sobre el potencial del *big data*. Un ejemplo de estas expectativas se recoge en un estudio de la consultora McKinsey, publicado en 2011, y denominado *Big Data: The Next Frontier for Innovation, Competition and Productivity*. En él, se anticipaba que el desarrollo e implantación de tecnologías y técnicas que utilizan *big data* podía producir un ahorro potencial de hasta 300.000 millones de dólares anuales en el sistema de salud americano, y de hasta 250.000 millones de euros (más que todo el producto interior bruto de Grecia) en los servicios de salud públicos europeos. Este trabajo, junto a otras publicaciones como el informe de la consultora Gartner, en el que se preveía la creación de 4,4 millones

de empleos directamente relacionados con el *big data* para el 2015, despertaron un enorme interés por el *big data* tanto en sanidad como en otros sectores.

Sin embargo, hasta la fecha, la realidad es que el avance en la implantación y el impacto real de muchas de las aplicaciones más disruptivas de la analítica de datos han sido muy inferiores a las pronosticadas para la última década. En 2017, la propia consultora McKinsey publicó un nuevo estudio, denominado *The age of analytics: Competing in a data-driven world*, en el que repasaba la evolución del sector con respecto a lo pronosticado en su informe del 2011. El estudio concluye que, a excepción del ámbito de la geolocalización, en la mayoría de los casos no se habían cumplido los pronósticos. En cuanto al sector de la salud, el informe indicaba que, un lustro después de la publicación de su primer estudio, únicamente se había generado entre un 10 % y un 20 % del valor esperado.

En el caso de España, un estudio de la consultora estratégica Roland Berger, publicado en el 2016, señaló al sector sanitario como el ámbito con mayor "*gap* digital" (diferencia entre su potencial digital estimado y el estado actual de su desarrollo), con un 77 % del potencial digital no explotado.

¿Se ha exagerado entonces el potencial del *big data* en la salud?

Ante cambios tecnológicos radicales que tienen un impacto realmente disruptivo, en numerosas ocasiones se produce lo que se conoce como la Ley de Amara: se sobreestima socialmente el efecto de una tecnología disruptiva a corto plazo, mientras que se subestima su efecto a largo plazo.

En mi opinión, el desarrollo e implantación generalizado de tecnologías de analítica avanzada de datos y *big data* en el sector de la salud responde a esta ley. El potencial transformador es tan grande, que se han generado unas expectativas a corto plazo exageradas, olvidando algunos de los retos y dificultades técnicas que conllevan el desarrollo y la implantación de dichas tecnologías en el sector sanitario. Por otro lado, cuando se solventen las barreras que existen en la actualidad, su implantación supondrá un cambio tan disruptivo que las cifras estimadas por los distintos estudios publicados probablemente se queden cortas. Por lo tanto, no estamos ahora mismo ante una burbuja, sino en una fase muy inicial de un gran cambio, y esta transformación va a ser una carrera de fondo, y no un *sprint*.

¿Por qué el *big data* tiene un potencial de futuro tan grande?

Aunque hoy en día las cifras del impacto potencial varían según el estudio, el sector sanitario es uno de los ámbitos en los que se espera que la analítica avan-

zada de datos y el *big data* tengan un mayor potencial de futuro. Existen posibilidades casi infinitas para su integración en los procesos de gestión hospitalaria, en la investigación clínica o en el desarrollo de nuevos y mejores fármacos. Las razones que explican el elevado potencial de aplicación del *big data* en el sector sanitario son diversas.

En primer lugar, el sanitario es uno de los sectores que dispone de más "materia prima" necesaria para el desarrollo del *big data*: los datos. Se estima que más del 30 % de todos los datos almacenados en el mundo son datos de salud, y el ritmo de crecimiento en la generación de datos de salud es exponencial, muy superior al de otros sectores. Algunos expertos estiman que, para el 2020, la generación de datos de salud a nivel mundial se va a duplicar cada 73 días. Pocos sectores disponen de tanta información para ser analizada.

En segundo lugar, el sector de la salud se encuentra sujeto a importantes presiones de sostenibilidad. El envejecimiento de la población y el consecuente aumento de las tasas de cronicidad, el creciente coste de los tratamientos sanitarios, las deficiencias todavía existentes en la calidad de la asistencia y las crecientes expectativas de los ciudadanos, cada vez más exigentes con el sistema, están incrementando la presión sobre este. Dicha presión está produciendo cuatro grandes transformaciones estructurales en el sector:

- El cambio de paradigma hacia una asistencia sanitaria basada en el valor *(Value-Based Healthcare)*: La prestación y pago de los servicios sanitarios está cada vez más centrada en el valor generado por los mismos, entendiendo por valor los resultados en salud y la calidad global de la asistencia, en relación con el coste incurrido.
- La medicina preventiva: La gestión de la salud se entiende cada vez de una manera más proactiva. Por ello, se pasará de la gestión de las enfermedades a la anticipación o prevención de su aparición y evolución, evitando, por ende, la progresión y la dependencia.
- La medicina de precisión: Los avances producidos hasta la fecha permitirán que la medicina pueda ofrecer una atención médica cada vez más personalizada y eficiente, en la que las decisiones y los tratamientos se diseñan específicamente para cada paciente, teniendo en cuenta todos los aspectos posibles.
- La reorganización de los recursos asistenciales: En el futuro, el hospital tendrá un papel menos central y se reorganizarán los recursos asistenciales de manera más eficiente, y la asistencia ambulatoria, sociosanitaria, domiciliaria y la teleasistencia adquirirán un protagonismo superior.

El *big data* y su explotación van a ser el eje vertebrador de estas cuatro trans-

formaciones estructurales. Para medir el valor generado en la prestación de servicios, es necesario recoger y analizar de forma exhaustiva toda la información estructurada y no estructurada sobre costes y resultados en salud. La utilización de técnicas avanzadas de *machine learning* y *deep learning*, la recogida de datos no estructurados o la generación e inclusión en el análisis de nuevos datos, como los llamados datos -*ómicos* (genómicos, metabolómicos...), van a ser imprescindibles para encaminarnos hacia una medicina más preventiva y de mayor precisión.

Por último, para poder llevar a cabo una reorganización de los recursos asistenciales, se requerirá efectuar, de manera fiable, análisis y predicciones del coste de la asistencia y de la prevalencia de enfermedades; identificar procesos potencialmente ambulatorizables, de urgencias y de reingresos evitables; desarrollar asistentes virtuales, y un largo etcétera de innovaciones, todas ellas basadas en *el data mining* y la analítica avanzada de datos.

¿Cuáles son los principales retos que se deben superar para que estas tecnologías puedan realizar todo su potencial?

Pese al potencial tan extraordinario que tienen las tecnologías de analítica avanzada y *big data* en sanidad, existen importantes retos a superar que están ralentizando la implantación generalizada de este tipo de tecnologías. Algunos de los más importantes son:

1. **Cambio de foco del *big data* al *smart data***: Se ha caído, en cierto modo, en una "fiebre de los datos" que busca en muchos casos generar y acumular ingentes cantidades de datos, como si esto representara la clave para solucionar todos los problemas del sector. Sin embargo, los datos carecen de valor si no se interpretan correctamente. Por ello, es necesario formular las preguntas adecuadas y determinar cómo los grandes volúmenes de datos anonimizados y la tecnología nos pueden ayudar a obtener respuestas a estas preguntas. Además, la calidad de los datos que se utilizan debe ser de muy alta fiabilidad. Es necesario poner en marcha un sistema de depuración y validación de datos, para evitar el uso de resultados no válidos que impliquen una toma de decisiones en política sanitaria basada en diagnósticos erróneos.
2. **Formación y concienciación de los profesionales**: Existe cierta resistencia al cambio por parte de muchos profesionales del sector, en lo que respecta a la adopción de nuevas tecnologías, que es necesario superar. En muchos casos, dicha resistencia se debe al recelo y al desconocimiento,

puesto que, erróneamente, se ha dado a entender que las máquinas y el *big data* van a sustituir y a hacer innecesarios a numerosos profesionales, tanto clínicos como del área de gestión. La tecnología va a suponer un cambio en la forma de trabajar de los profesionales, permitiéndoles centrarse solo en las tareas de mayor valor añadido, sin suponer un peligro para su puesto de trabajo. Es importante transmitir este mensaje a los profesionales del sector, pues deben ser los principales embajadores del cambio.

3. **Disponibilidad e integridad de la información:** Pese a ser uno de los sectores que más datos genera, la insuficiente interoperabilidad de los sistemas y las barreras al intercambio de información entre los distintos actores hace que, en muchas ocasiones, la información esté acumulada en silos independientes y no se aproveche de forma óptima. Existen numerosas iniciativas y consorcios, tanto nacionales como internacionales, para incentivar y motivar la puesta en común de información sanitaria para el bien de todos, pero muchas de ellas todavía están en un estado incipiente; las dudas sobre la seguridad en la privacidad de los datos y el uso finalista de la información generada, en la mayoría de los casos infundadas, no ayudan en los avances de dichas iniciativas.
4. **Inversión en tecnologías de la información y comunicación:** Según los últimos datos disponibles desprendidos del Índice 2017 de la Sociedad Española de Informática de la Salud, aunque la inversión en tecnologías de la información en España ha crecido en los últimos años, todavía representa un 1,22 % del presupuesto sanitario total. Para conseguir los resultados deseables, el nivel de inversión tiene que aproximarse al de otras industrias como la bancaria, donde la inversión en nuevas tecnologías supone un 8 % del presupuesto. Si queremos innovar, en primer lugar, es necesario realizar las inversiones necesarias.

Referencias

1. European Comission. Big Data for Better Outcomes, Policy Innovation and Healthcare System Transformation (DO->IT) - Sofia ref.: 116055. 2017. Disponible en: https://cordis.europa.eu/project/rcn/209468/factsheet/en Consultado: Diciembre, 2018.
2. IBM. Watson Health: Get the Facts. 2018. Disponible en: https://www.ibm.com/blogs/watson-health/watson-health-get-facts/ Consultado: Enero, 2019.
3. McKinsey Global Institute. Big data: The next frontier for innovation, competition, and productivity. 2011. Disponible en: https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Business%20Functions/McKinsey%20Digital/Our%20Insights/Big%20data%20The%20next%20frontier%20for%20innovation/MGI_big_data_exec_summary.ashx Consultado: Enero, 2019.

4. McKinsey Global Institute. The age of analytics: competing in a data-driven world. 2016. Disponible en: https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Business%20Functions/McKinsey%20Analytics/Our%20Insights/The%20age%20of%20analytics%20Competing%20in%20a%20data%20driven%20world/MGI-The-Age-of-Analytics-Executive-summary.ashx Consultado: Enero, 2019.
5. La Moncloa - Servicio de prensa. Pregunta oral en el Pleno del Congreso. Dolors Montserrat llama a los grupos a un Pacto de Estado para trabajar juntos en temas como el avance de la sanidad electrónica. 2017. Disponible en: http://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/msssi/Paginas/2017/220217dolorsplenocongreso.aspx Consultado: Enero, 2019.
6. New England Journal of Medicine Catalyst. Using It or Losing It? The Case for Data Scientists Inside Health Care. 2017. Disponible en: https://catalyst.nejm.org/case-data-scientists-inside-health-care/ Consultado: Enero, 2019.
7. Roland Berger. España 4.0. El reto de la transformación digital de la economía. 2016. Disponible en: https://w5.siemens.com/spain/web/es/estudiodigitalizacion/Documents/Estudio_Digitalizacion_Espana40_Siemens.pdf Consultado: Enero, 2019.
8. Sociedad Española de Informática de la Salud. Índice SEIS 2017 - Inversión TIC en Sanidad 2018. Disponible en: http://www.computerworld.es/pubs/SANIDAD2018/index.html?page=7 Consultado: Enero, 2019.
9. Supply Chain 247. Gartner Says Big Data Creates Big Jobs: 4.4 Million IT Jobs Globally to Support Big Data By 2015. 2013. Disponible en: http://www.supplychain247.com/article/gartner_says_big_data_creates_big_jobs_4.4_million_it_jobs_globally Consultado: Enero, 2019.

6

La evaluación y la autorización de medicamentos: de dónde venimos y hacia dónde vamos

César Hernández

Los últimos diez años han visto la consagración de la palabra "acceso" como elemento vertebrador de las discusiones en torno a los medicamentos. Efectivamente, tenemos un problema global de acceso a la innovación, pero también a la no innovación. Los nuevos medicamentos son cada vez más y más caros, mientras que los viejos son cada vez más y más baratos, hasta un punto en el que se pone en riesgo su viabilidad. Y todo ello con independencia, probablemente, del valor real de unos y de otros. Se trata de un problema global no resuelto del todo en ningún país, ni de la Unión Europea (UE) ni del mundo, y que preocupa mucho porque supone un desafío para el propio sistema. Cabe preguntarse hasta qué punto este resultado no es la consecuencia de todas o parte de las medidas que se han ido adoptando a nivel mundial (segmentación de la evaluación, incentivos mal utilizados, mal manejo de las expectativas, etc.). En todo caso, replantearse el sistema —algo que parece que está en la agenda legislativa—requerirá soluciones imaginativas que huyan de aquellas ya exploradas y que no han dado el resultado esperado.

La autorización de los medicamentos es un sector altamente regulado con una legislación específica dirigida a garantizar la calidad, la seguridad, la eficacia y la información correcta de los medicamentos a lo largo de todo su ciclo de vida. Esta regulación ha logrado una notable armonización en la UE, en un modelo en

red coordinado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en el que las agencias nacionales aportan el conocimiento científico de la evaluación y actúan como aliados indispensables, tanto en el escalado de la innovación hacia los procedimientos de autorización centralizados, como en el retorno de dicha innovación a la práctica clínica real en cada uno de los estados miembros. La captación de la innovación, el procedimiento centralizado y el retorno a la práctica clínica son tres entornos íntimamente ligados entre sí, pero para adentrarnos en cada uno de ellos, deberemos tratarlos por separado.

Iniciativas para canalizar la innovación

La innovación puede surgir en cualquier lugar. De hecho, una buena parte de los medicamentos que terminan siendo comercializados por compañías farmacéuticas grandes o de tamaño intermedio tienen su origen en instituciones académicas, grupos cooperativos o pequeñas empresas. Sin embargo, hay evidencias de que este tránsito de la investigación académica a la comercialización no es fácil. Una parte de la investigación fracasa porque se demuestra que la hipótesis inicial era errónea, lo cual es inevitable. Otras veces, en cambio, es un mal desarrollo de una hipótesis correcta lo que explica el fracaso, y esto es prevenible. Repetir parte de la investigación ya realizada por el sector académico para obtener resultados que puedan ser aceptables en el proceso de autorización es un ejemplo de lo que se puede prevenir. Maximizar la capacidad de éxito de los proyectos financiados por la Comisión Europea o los estados miembros, centrados en el desarrollo de nuevos medicamentos o en la optimización de los tratamientos ya existentes, es otro ejemplo.

Hay muchas razones que explican por qué cuesta esta traslación de la investigación. Los investigadores, con frecuencia, no conocen los requisitos reguladores y carecen de incentivos para dedicar el tiempo y los recursos suficientes para cumplirlos. Por otro lado, los reguladores, a veces, se sienten más cómodos asesorando a las compañías farmacéuticas que ya están familiarizadas con sus requisitos y procedimientos, pero desconocen las necesidades de los investigadores menos familiarizados con ellos.

En los últimos diez años, los programas de asesoría científica nacional y centralizada han funcionado razonablemente bien, y su número se ha incrementado año a año, cubriendo aspectos de la vanguardia del desarrollo de medicamentos y contribuyendo al éxito de estos desarrollos. Sin embargo, existe la necesidad de cubrir los déficits del sistema canalizando, sobre todo, la investigación realizada en ámbitos académicos y facilitando su tránsito a través del camino regu-

lador. La red de oficinas de innovación de las agencias de medicamentos (*EU Innovation Network*, o EU-IN), de la que forma parte la Oficina de Innovación y Conocimiento sobre Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), lleva a cabo actividades de *horizon scanning* para el sistema, y canaliza la asesoría científica de manera integrada más allá de la industria, para alcanzar las fases más iniciales del desarrollo. De la EU-IN deriva el proyecto STARS (*Strengthening training of academia in regulatory sciences*), financiado con fondos europeos, en el que colaboran más de 20 agencias de medicamentos europeas, para reforzar la asesoría al sector académico en el desarrollo de medicamentos.

El objetivo final es detectar la innovación allá donde se produzca, acompañarla en su desarrollo, de manera que el riesgo de fracaso se minimice, y garantizar la integración con el procedimiento centralizado de autorización al que muchas de las innovaciones están obligadas. Dicho de otro modo, que el sistema esté preparado para detectar nuevas ideas de dondequiera que vengan, y guiarlas a través de diferentes etapas de desarrollo para encontrar la herramienta reguladora más adecuada en el panorama de la UE, ya sea a nivel nacional o centralizado, maximizando sus probabilidades de llegar a los pacientes.

Una prospección de lo que nos espera en los próximos diez años nos obliga a hablar de áreas terapéuticas como la oncología, las enfermedades neurodegenerativas, la inmunoterapia o las enfermedades raras. Por otro lado, después de no pocas dudas, hemos asistido a la consolidación de los primeros medicamentos de terapia avanzada, y aun llegarán más (por cierto, alguno de ellos en España, como buen ejemplo de lo que es llevar un desarrollo puramente académico hasta una autorización de comercialización por el procedimiento centralizado). Respecto a la medicina personalizada o medicina de precisión y al desarrollo de biomarcadores, son conceptos que, aunque no siempre en línea recta, seguirán avanzando hasta encontrar su lugar. Y, finalmente, hablaremos de métodos y tecnologías como la nanotecnología, nuevas ómicas como la microbiómica, la salud digital, la inteligencia artificial y el uso de los dispositivos de salud, así como nuevos métodos como la fabricación en el *point of care* o la tecnología 3D, que obligarán a un replanteamiento de las responsabilidades y las garantías de calidad que se prestan. Un último aspecto es la necesidad de estar preparados para potenciales amenazas graves para la salud, tales como las resistencias antimicrobianas u otras enfermedades emergentes.

Los procedimientos de autorización

Como he comentado previamente, el asesoramiento científico guía el camino hacia los procedimientos de autorización. Estos procedimientos se mantienen en un equilibrio entre dos fuerzas que empujan en sentido inverso. Por un lado, la presión de los pacientes y profesionales sanitarios —la presión social, diría yo— para que los tratamientos lleguen cuanto antes a los pacientes. Por otro, la presión para que en ningún caso se produzca una reducción en los requerimientos a la hora de obtener una autorización de comercialización.

Aunque es difícil mantener este delicado equilibrio —y aunque es obvio que más pronto significa menos conocimiento, y más tarde significa una pérdida de oportunidad para un paciente que se podría haber beneficiado antes de un tratamiento—, el sistema no ha dejado de buscar fórmulas que permitan hacer posible esta aparente contradicción. Es lo que se llama el acceso oportuno (*timely access*). Muchas de las propuestas no dejan de ser modelos de desarrollo de medicamentos diferentes a los que canónicamente han venido funcionando en los últimos 20 años.

Algunas de las ideas empiezan en el desarrollo preclínico con la aplicación de los principios de las tres R (*Replacement, Reduction and Refinement*) para guiar las investigaciones con animales o la evaluación del impacto medioambiental. En cambio, otras ideas se centran en el desarrollo clínico y en la generación de datos que permitan evaluar o demostrar el valor de los medicamentos. Entre ellas se incluyen los nuevos modelos de ensayos clínicos, las técnicas de modelaje y simulación, los nuevos métodos estadísticos o de análisis de datos, las nuevas variables finales o el uso de los resultados percibidos por el paciente (*Patient Reported Outcomes,* o PRO), la utilización con fines regulatorios del *big data* o los datos de la vida real, o el desarrollo de datos procedentes de poblaciones especiales (niños, ancianos y embarazadas). Aunque no se considere innovación desde un punto de vista estricto, también hay que llamar la atención sobre el acomodo regulatorio que se le ha dado al desarrollo de biosimilares. En este aspecto, la UE ha sido pionera en el mundo en la regulación de los biosimilares, con el impacto que ello tiene en el resto de la innovación.

Todas estas nuevas tendencias en la regulación de los medicamentos se han canalizado a través de ideas, programas o desarrollos legislativos como las *adaptive pathways*, el programa PRIME (*PRIority Medicines*), las autorizaciones condicionales o en circunstancias excepcionales y los programas de acceso precoz.

Las *adaptive pathways* son un nuevo concepto científico de desarrollo de medicamentos y generación de datos que utiliza de forma iterativa tanto datos

provenientes de ensayos clínicos como de la vida real. El concepto genera, casi a partes iguales, adhesión y rechazo. Con independencia de sus bondades o riesgos, lo cierto es que requiere la participación de todas las partes implicadas en sucesivos ciclos de evaluación y generación de evidencia, por lo que su aplicabilidad todavía está pendiente de una prueba de concepto más allá de proyectos como el ADAPT-SMART, creados con el objetivo de reunir a pacientes, autoridades sanitarias, industria, organismos de evaluación de tecnología de la salud (HTA), pagadores y académicos, para proporcionar a los pacientes un acceso más apropiado a medicamentos innovadores.

El programa PRIME, sin embargo, es un programa de apoyo de la EMA dedicado específicamente a aquellos medicamentos que son prometedores desde un punto de vista del beneficio del paciente. Se busca un mejor uso de las herramientas y procedimientos reguladores, lo que permite que tanto su desarrollo como su evaluación no supongan más retraso que el estrictamente necesario. En PRIME se mezclan otros conceptos, como la importancia del dialogo precoz a través de la asesoría científica, la necesidad de involucrar a las partes interesadas relevantes (incluidos los pagadores), el apoyo al sector académico y a las pequeñas y medianas empresas o la autorización condicionada como instrumento de acceso. Hasta la fecha, un total de 49 medicamentos han entrado en el programa PRIME, y dos de ellos ya han sido autorizados, las primeras células T con CAR (*Chimeric Antigen Receptor*).

Las autorizaciones condicionales de comercialización (CMA) y las autorizaciones en circunstancias excepcionales se introdujeron en la legislación en el 2006. Ambas pueden otorgarse cuando se estima que no se dispone de todos los datos para conceder una autorización completa pero, aun así, los beneficios para el paciente superan los potenciales riesgos. La diferencia entre una y otra es la posibilidad de completar o no, respectivamente, esos datos por parte del titular. En el caso de la CMA, la autorización está sujeta a revisión anual y al cumplimiento por parte del titular de las obligaciones específicas impuestas en la autorización (generalmente la realización de estudios adicionales). La CMA no deja de generar controversia tanto dentro como fuera del mundo regulador. Desde el 2006 hasta junio del 2016 se concedieron un total de 30 autorizaciones condicionales, de las que once se habían convertido en autorizaciones completas en esa fecha. Es decir, en contra de lo que pudiera parecer *a priori* por el ruido que generan, solo en una pequeña proporción de los medicamentos autorizados se ha utilizado la figura de la autorización condicional.

Las autorizaciones condicionales y también, en cierta medida, las autorizacio-

nes en circunstancias excepcionales tienen varios problemas. Se basan en conceptos un tanto equívocos o excesivamente poco detallados como una "necesidad médica no cubierta", el "interés para la salud pública" o "sobre la base de datos menos completos de los que normalmente serían requeridos para autorizar un medicamento". Además, la condicionalidad es percibida más como algo negativo que positivo. Para muchos, es más una opción de rescate que algo planeado. Las obligaciones específicas son consideradas una carga para la industria, y muchas veces se trata de ocultar esta condición de forma deliberada por las dificultades que genera en los procedimientos de precio y reembolso.

Por último, aunque generalmente no se discuten desde este punto de vista, los programas de acceso precoz, como el uso compasivo, son instrumentos que pueden servir para optimizar el acceso (progresivo) a los medicamentos. Realmente, es en esta fase de preautorización cuando se puede gestionar mejor la incertidumbre, generando conocimiento útil y "compartiendo" el desarrollo y el riesgo con las compañías cuando todavía hay algo que compartir. En el futuro, habría que explorar la utilidad de estas herramientas como potencial generador de datos en la vida real complementarios a los de los ensayos clínicos.

La siguiente frontera: el acceso

Está claro que el proceso de obtención de la autorización de un medicamento no es ya la única barrera que hay que superar para llegar de manera efectiva a los pacientes. Desde hace ya muchos años, y cada vez más, la palabra acceso comprende esta y toda una serie de actividades a nivel general, regional o local que condicionan el acceso real a un determinado producto. En una simplificación extrema, diremos que las sucesivas barreras (o garantías, depende del punto de vista con el que se mire) engloban a reguladores, decisores de precio y financiación, pagadores y decisores locales. Entre todos ellos, asumida parcial o totalmente y de manera muy desigual, se reparte esta función llamada evaluación de las tecnologías sanitarias (*Health Technology Assesment*, o HTA). Lo cierto es que no es fácil hacerse una idea de quién ejerce qué función en cada país de la UE, porque a veces se utiliza el mismo nombre para designar diferentes actividades y a veces la misma actividad es llamada de manera distinta.

En todo caso, la Comisión Europea ha financiado tres acciones conjuntas para fortalecer la cooperación entre los organismos de HTA. La tercera acción conjunta de la *European network for HTA* (EUnetHTA) terminará en 2020, y el modelo de relación y coordinación forzosamente tendrá que ser distinto a partir de entonces. Hacer balance de la EUnetHTA es complejo porque, si bien cabe decir que

se ha establecido un mecanismo de cooperación con una base científica y de calidad excelentes, la realidad es que su impacto sobre el acceso a los medicamentos es más difícil de medir. Hay que decir que en la EUnetHTA se agrupan más de 60 organizaciones de los 28 estados miembros de la UE, algunas de ellas como decisores directos, mientras que otras se mueven más en el ámbito académico. Además, su foco no solo se pone en los medicamentos, sino también en los productos sanitarios y otras tecnologías que tienen una regulación radicalmente distinta a la de los medicamentos. Pese a todo, no está claro en qué medida toda esta inversión ha dado como resultado un mejor acceso, un menor gasto farmacéutico o, por ejemplo, un mejor uso de los medicamentos disponibles. Quizá uno de los logros más notables ha sido el establecimiento de programas conjuntos con la EMA para llevar a cabo asesorías conjuntas (las llamadas *parallel consultations*), en las que una compañía que desarrolla un medicamento recibe en el mismo procedimiento la asesoría desde el punto de vista de la regulación y desde el punto de vista de la HTA. Ello ha contribuido a crear un lenguaje y un enfoque común que se aleja de la visión compartimentalizada que se impuso hace años.

Con el fin de aventurar un futuro distinto tras la finalización de la tercera acción conjunta de la EUnetHTA, la Comisión Europea puso encima de la mesa una propuesta para regular el mundo de la HTA en la UE. Esta propuesta busca un posicionamiento único a nivel europeo para los cuatro primeros dominios del modelo de evaluación de la EUnetHTA (los dominios que podríamos llamar clínicos), dejando a la evaluación nacional todo lo que tenga que ver con otro tipo de consideraciones, como los aspectos económicos, organizativos o éticos. Cuando escribo estas líneas, la propuesta sigue en (acalorada) discusión y no es fácil prever cómo puede acabar. En todo caso, sea esta una propuesta de reglamento u otro tipo de propuesta articulada, aún no se sabe muy bien cómo, será necesario organizar la colaboración de organismos de HTA a partir del 2020.

En realidad, la propuesta con la que se inició la discusión no era muy diferente —salvando todas las distancias— a la propuesta con la que se vienen realizando los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) en España. Dichos informes dan continuidad a la evaluación de los medicamentos durante el proceso de autorización, incorporando elementos de eficacia y seguridad comparada, y dando entrada en este proceso a los subsiguientes decisores en materia de financiación y precio y de la prestación farmacéutica a nivel regional. Este sistema ha generado un foro para que las primeras decisiones tengan continuidad con las decisiones subsiguientes, y se puede afirmar, sin ningún género de dudas, que la

producción del Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico (GCPT) ha sido extensísima a lo largo de los casi seis años de funcionamiento (más de 300 informes).

Conclusión

Los últimos diez años han visto pivotar al sistema cada vez más en torno a la palabra acceso. Los próximos diez años verán la diversificación e integración del asesoramiento científico a lo largo del desarrollo continuo de los productos, captando la innovación allá donde se produzca y canalizándola a procedimientos de autorización apoyados en programas como el PRIME o instrumentos regulatorios como la autorización condicionada. Los desafíos incluyen, entre otros, hacer frente a la evaluación de productos complejos como los medicamentos de terapia avanzada, productos frontera con productos sanitarios, biomarcadores o nuevas ómicas, o la implementación de nuevas tecnologías de fabricación como la impresión en 3D, el desarrollo de competencias de red para interactuar con el *big data* y, finalmente, integrar aspectos relevantes para otros decisores de manera que se comparta la evaluación con los organismos de HTA y los pagadores.

7

Muchos planes, poca implementación

Rafael Bengoa, Patricia Arratibel

Muchos planes

La última década ha sido más prestigiosa en la planificación que en la implementación. En la próxima, conviene invertir esa tendencia. Todo el mundo ha convenido en que el Sistema Nacional de Salud (SNS) requiere una amplia transformación, principalmente por la agudización de las presiones sobre el sistema público de salud. Por ello, en el ámbito nacional y en prácticamente todas las comunidades autónomas, se ha explicitado en los últimos años la necesidad de transformación.

En algunos casos, el cambio necesario se ha expresado como un plan de salud; en otros, como una estrategia para atajar el reto de la cronicidad. La razón para equiparar un plan de crónicos con un plan general del sector se debe a que el 86 % del gasto está relacionado con las enfermedades crónicas. Cualquier mejora del sector debe pasar por una mejor gestión longitudinal de los enfermos crónicos.

En prácticamente todas las Administraciones, las intervenciones que se ofrecen en esos planes son similares. Buscan un modelo más proactivo y preventivo, con la consiguiente gestión de la salud poblacional; mejoras de calidad y seguridad clínica; una mejor gestión de las condiciones crónicas; la integración de cuidados entre niveles asistenciales, y dar más voz a los pacientes. De forma

más operativa, todos apuestan por un uso ampliado de la tecnología de la información y la comunicación. La intención final de todo ese esfuerzo planificador ha sido lograr mejores resultados de salud, mayor eficiencia y sostenibilidad.

Se puede extraer la conclusión de que, en los últimos años, se ha consensuado implícitamente el rumbo que conviene seguir, y la evidencia nacional e internacional sobre la bondad de estas intervenciones confirma ese rumbo. Esa planificación ha sido positiva en general, ya que ha dado visibilidad a nuevos conceptos, herramientas y estrategias en un país que estaba "empantanado". Sin embargo, no se ha implementado con la misma voluntad y energía en todas las Administraciones. El ejemplo más patente de esta falta de implementación es que, a pesar de las llamadas a unas políticas más preventivas en todos los planes, seguimos con un modelo centrado en lo curativo, en el que no se "prescribe" deporte en plena epidemia de obesidad, en el que no se previene el cáncer de colon en todo el país, en el que no se atiende proactivamente a las personas más vulnerables con el fin de prevenir que acudan a urgencias y ocupen una cama.

Complejidad creciente

Pasar a la acción es complejo. Lo podemos confirmar por la larga lista de razones que se han descrito como potenciales fallos de implementación. Las causas más conocidas son:

- La tendencia a iniciar un cambio con un gran impulso de tipo *Big Bang*, pero que no se sostiene en el tiempo.
- La fijación en la contención del gasto, por lo que la inversión en el cambio es insuficiente.
- La poca capacidad de cambio en nuestras Administraciones y organizaciones, donde se da escasa formación en implementación.
- La ausencia de *buy-in* por parte de los directivos y los profesionales de la salud.
- El *burn-out* y la fatiga por las reformas continuas.
- La pérdida de interés; demasiado cambio, demasiado rápido.
- La promoción o la salida de la persona clave encargada del cambio.
- La percepción del cambio exclusivamente como "cambio técnico" en lugar de "cambio adaptativo.

Por otro lado, el entorno en el que se deben poner en marcha los cambios no

es estable. La inestabilidad y la complejidad crecen día a día y vienen expresadas por:

- Una sobrecarga de información.
- La disolución de los límites organizacionales y profesionales tradicionales.
- La interconexión de los sistemas.
- Las nuevas tecnologías que perturban las viejas prácticas de trabajo.
- Los diferentes valores y expectativas de una nueva generación.

Ese entorno desafiante no va a desaparecer, con lo cual el desafío de la implementación es cada vez mayor para quienes quieran impulsar un cambio.

Por último, cabe añadir que es generalmente aceptado que la mayoría de las organizaciones en la actualidad no están equipadas para enfrentar esta complejidad. Por tanto, para pasar a una década de mejora real, conviene fortalecer en estos momentos la *capacidad de implementación* en todas las Administraciones del sector.

¿Cómo reforzar la implementación en el ámbito de la política de la salud?

En primer lugar, conviene pensar en la implementación de una *manera estructurada* con el fin de aumentar las posibilidades de éxito y evitar o minimizar el fracaso.

En general, en el sector ya se conoce lo que se quiere hacer, y ello se refleja en los planes de las Administraciones del sector. También se sabe cuál es la razón por la que se quiere cambiar. En general, es debido a que existe un cierto grado de crisis de calidad, de sostenibilidad o de ambas. Lo que no se suele explicitar es *cómo* avanzar en un cambio a gran escala en una Administración.

No existe un modelo prescriptivo como marco para estructurar la implementación, aunque sí se pueden explicitar, sobre la base de experiencias nacionales e internacionales, unos requisitos y conceptos básicos para liderar cambios complejos en política sanitaria. Estos son los siguientes:

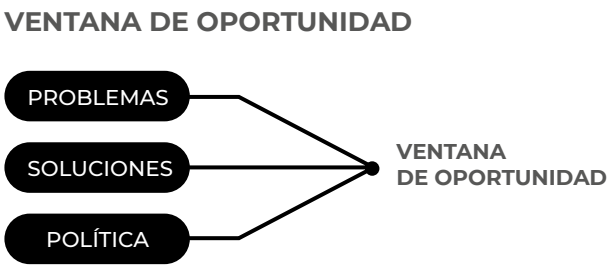
1. **Una gestión activa de la implementación:** En entornos tan complejos, una transformación debe *gestionarse activamente*, y esto implica diseñar la implementación. Los puntos siguientes pueden servir de marco a esa gestión activa.

2. **No se puede implementar bien una mala política:** Es importante pensar en cómo se va a implementar la reforma mientras se diseña. Muchos

de los problemas que surgen en la implementación se deben a una pobre formulación de la política propuesta. Por ejemplo, se formulan nuevas políticas sin una base de evidencia para sustentarlas. En otros casos, la política sugerida no es realista, lo cual desencadena numerosos problemas de implementación cuando se intenta poner en marcha. En los Países Nórdicos y en Inglaterra, se han reforzado los órganos que revisan la bondad de una política por medio de unos órganos independientes, especialmente aquellos que conllevan un riesgo político o económico importante.

3. **Asegurar la continuidad en el tiempo:** La implementación de un cambio es un proceso a medio o largo plazo. A menudo, el punto final de una reforma es abierto y algo desconocido. Aun así, requiere un enfoque estructurado y organizado. En las Administraciones, domina una cultura de formulación de políticas, no de ejecución. No es una cultura de gestión de proyectos, con lo cual no se premia a la continuidad del proyecto, a pesar de que se sabe que son proyectos multianuales. Asimismo, el liderazgo del proyecto en la Administración debe ser estable en el tiempo, para garantizar esa continuidad. Una forma de mantener la continuidad en el tiempo de una política es demostrar resultados rápidos según se avanza.

4. **No es suficiente con tener un problema y una solución:** Kingdon propuso un marco teórico según el cual una ventana de oportunidad para una trasformación ambiciosa solo se abría si se razonaba el cambio en tres corrientes simultaneas. Normalmente se piensa que diagnosticar un problema y proponer una solución es suficiente para avanzar, pero no así. Es necesario trabajar además el ámbito político de forma estructurada.
Como ejemplo de la aplicación práctica de este marco de trabajo se describe aquí el proceso de implicación política que se siguió en la reforma



del sector de salud y social de Irlanda del Norte en el periodo de 2016-17. Este proceso se basó explícitamente en el marco de Kingdon, de modo que se desarrolló un procedimiento para asegurar la aceptación por el Gobierno, para asociar el cambio al presupuesto y para desencadenar la implementación de la reforma. Los pasos seguidos por el Comité de Reforma con el ámbito político fueron:

- Construir una plataforma caliente con escenarios sobre la calidad y la sostenibilidad de la sanidad y servicios sociales.
- Convocar a todos los grupos políticos del Parlamento (que acudieron) para que consensuaran el diagnóstico de la situación.
- Llegar a un acuerdo con los partidos políticos sobre 12 principios. Por ejemplo, se fijó un modelo de atención integrado de sanidad y servicios sociales; un modelo colaborativo y no de "mercado"; la necesidad de racionalización y de eliminación de prestaciones históricas que no añaden valor; un modelo de mejora de desigualdades, etc.
- Negociar y recibir el apoyo del servicio civil/Administración pública.
- Entrevistar a más de 100 actores y organizaciones del país.
- Establecer reconexiones continuas con el ámbito político en el Parlamento de Stormont.
- Presentar y aceptar las propuestas del Comité de Reforma en los comités de salud y los servicios sociales del Parlamento.
- Lograr que el Gobierno ejecutivo aceptara la reforma, así como la existencia de un fondo de trasformación para implementar la reforma.

5. **El camino se hace al andar:** En un cambio amplio de política de salud, conviene abandonar la idea de que un cambio técnico clásico es el modelo adecuado. En muchos países se cree que la atención sanitaria se está transformando plenamente con la introducción de herramientas técnicas como registros médicos electrónicos, la salud digital y los nuevos medicamentos. En un cambio técnico, el problema está bien definido y existe una solución. Estos desafíos técnicos no implican que alguien tenga que abandonar su forma de actuación. La reparación de un coche o la prescripción de medicamentos en la medicina no crea tensión. Existen soluciones técnicas y prácticas estándar para esos problemas.

   Estas herramientas técnicas son importantes, pero la lección de los proyectos de cambio en los últimos años confirma la necesidad de disponer

de capacidades más amplias y adaptativas para lograr una verdadera transformación. El cambio complejo requiere un razonamiento adaptativo. Un cambio adaptativo es diferente del cambio técnico en el hecho de que, al inicio del proceso, no existe una solución predefinida; esa solución emerge al avanzar. A menudo implica una pérdida, ya que uno puede tener que renunciar a una práctica tradicional. Por ejemplo, el modelo de atención de Buurtzorg, dirigido por enfermeras en los Países Bajos, implica varios cambios culturales del modelo de cuidados previamente establecido en ese país.

Por ello, es necesario tener en cuenta que habrá que aprender según se avanza. Sin embargo, a menudo no existe un mecanismo para ese aprendizaje y no se puede predecir todo en el momento de la formulación.

En general, ese proceso adaptativo y de aprendizaje no está organizado en las Administraciones. Es necesario establecer un sistema de *feedback* continuo con el fin de obtener información sobre lo que es necesario corregir, invitando a los equipos que están implementando a compartir sus percepciones. Todo ello implica la necesidad de crear un entorno seguro en el momento de la implementación, con la finalidad de que esos equipos puedan sentirse seguros con sus comentarios.

6. **Evitar la desconexión operativa:** La desconexión operativa es una característica de los gobiernos en general. En una extensiva revisión de los desatinos y fracasos de gobiernos, King & Crewe comentan que existe un divorcio entre quienes diseñan una reforma y quienes deben implementarla. Ese divorcio provoca fracasos en la implementación. La desconexión es una relación asimétrica entre esos dos grupos. En el sector de la salud, los clínicos, por ejemplo, pueden hacer su trabajo sin atender a las consideraciones del ámbito de la política, pero este ámbito político no puede ejercer su función sin comprender bien el ámbito operativo. En consecuencia, es conveniente que el ámbito político se mantenga cerca de donde está ocurriendo el cambio. En el caso del sector de la salud, es en los centros asistenciales donde interactúan los pacientes y los profesionales de la salud.

7. **Desarrollar capacidad interna de implementación:** Tener éxito en la implementación de un proyecto a gran escala requiere disponer de una serie de capacidades en la Administración pública. El déficit general de

esas capacidades hace necesario reforzar la gestión del cambio, las habilidades digitales y, especialmente, la gestión de proyectos. En general, en las Administraciones se estima la profesión de diseño de políticas, pero se subestima la importancia de la gestión de proyectos. Como respuesta a este problema, numerosos gobiernos se están formando de manera estructurada en la gestión de proyectos e incluso creando la profesión interna de gestión de proyectos.

Referencias

1. A report from a meeting in Durham. WHO. 2016.
2. Bengoa R. Empantanados. Entorno externo cambiante, entorno interno empantanado. RISAI. 2008;1(1):1–7.
3. Bengoa R. Systems, Not Structures [Internet]. Department of Health, Social Services and Public Safety. 2016. Disponible en: https://www.health-ni.gov.uk/sites/default/files/publications/health/expert-panel-full-report.pdf. Consultado: Enero, 2019
4. Department of Prime Minister and Cabinet. Government of Australia. Guide to Implementation Planning. 2014.
5. King A, Crewe I. The Blunders of Our Governments. London: Oneworld; 2014. 512 p.
6. Kingdon JW. Agendas, alternatives, and public policies. 2nd ed. New York: Longman; 1995. 254 p.

8

El camino hacia una medicina centrada en el paciente

José Antonio Sacristán

Los primeros años de un siglo se perciben como una especie de prolongación del anterior. A veces se asume, erróneamente, que un cambio de centuria, y aún más de milenio, supondrá la llegada automática de una nueva época, de un mundo diferente. Pero, como es natural, las transformaciones importantes tienen poco que ver con la división del tiempo que marca nuestro calendario. Los grandes cambios se van gestando a lo largo de décadas, hasta que, de repente, sin darnos cuenta, nos hallamos inmersos en ese mundo nuevo.

Estamos en la recta final de la segunda década del siglo XXI, es decir, estamos en pleno siglo XXI. Y ahora, casi 20 años después del inicio del nuevo milenio, es cuando tomamos conciencia de que nos encontramos inmersos en un cambio de gran calado, uno de esos cambios que muy probablemente transformarán de manera profunda el mundo que conocíamos pocos años atrás.

La transformación está ocurriendo a muchos niveles, entre los que destacan el social, el político, el económico y el tecnológico. Y si nos centramos ya en el tema de este libro, la sanidad, también vislumbramos que algo importante está sucediendo. Puede que hablar de una "época prodigiosa" en la atención sanitaria parezca una exageración, pues la situación actual no es muy diferente a la de las décadas anteriores. Pero, seguramente, pronto empezaremos a ver los frutos que están empezando a madurar.

Como en otras épocas de la historia, los cambios más profundos vienen determinados por los avances tecnológicos. En el área de la investigación biomédica, los descubrimientos están siendo espectaculares. Cada día nos despertamos con noticias de nuevos hallazgos que hace poco hubieran parecido ciencia ficción. Tanto es así, que, a su lado, los logros alcanzados durante la denominada "revolución terapéutica" del siglo XX casi quedan ensombrecidos. La secuenciación del genoma humano, cuyo primer borrador se publicó en el año 2000 y que se completó tres años después, así como los avances en el campo de la biología molecular están contribuyendo a entender mucho mejor los mecanismos causantes de muchas enfermedades. Este nuevo conocimiento es, en buena parte, responsable de algunas de las innovaciones radicales de estos últimos años, tales como la edición genómica, la inmunoterapia o la terapia celular, que empiezan a hacer realidad, sobre todo en áreas como la oncología, la soñada medicina de precisión[1]. En el 2018 se ha igualado el récord histórico de hace 22 años, con 59 fármacos aprobados por la FDA. Pero lo más destacable es que el nivel de innovación de esos medicamentos es muy superior al de las décadas anteriores. Cada vez hay menos voces que repiten el viejo mantra, tan común hace pocos años, de que no existe innovación farmacológica. Actualmente, el reto no es innovar, sino financiar el acceso de los pacientes a los nuevos descubrimientos.

Pero si los avances en la investigación biomédica son sorprendentes, aún lo son más los derivados de la revolución digital y la robótica. La capacidad de almacenar y analizar enormes cantidades de datos, el rápido desarrollo de la inteligencia artificial, del aprendizaje de máquinas, de la analítica predictiva o del procesamiento del lenguaje natural, el desarrollo de dispositivos que monitorizan nuestros parámetros bioquímicos o nuestros hábitos, o que permiten practicar la telemedicina, ya están empezando a demostrar todo su enorme potencial en temas como la monitorización, el análisis de patrones, el diagnóstico de enfermedades, la toma de decisiones médicas o la cirugía[2].

Junto a los avances tecnológicos, esta "década prodigiosa" se está caracterizando por un gran cambio cultural en la forma de entender la atención sanitaria. El cambio está ocurriendo a varios niveles, pero, sin duda, el más importante es el nuevo protagonismo del paciente en el sistema de salud. En realidad, el paciente no es el centro del sistema, como tantas veces se ha repetido, sino quien da sentido al sistema. Su implicación activa y la necesaria consideración de su perspectiva en todos aquellos aspectos que, directa o indirectamente, le impactan es hoy un objetivo irrenunciable de los sistemas sanitarios más avanzados. Los pacientes son los nuevos protagonistas. Conceptos como "toma de decisiones compartida"

o "capacitación de los pacientes" empiezan a ser habituales en el lenguaje sanitario, y las asociaciones de pacientes reivindican una mayor influencia de sus opiniones en las decisiones que les afectan, tal como demuestra la frase "nada sobre mí sin mí", convertida en el mantra del movimiento asociacionista[3]. El desarrollo de nuevos modelos de gestión de la salud, cuyo objetivo es proporcionar el mejor servicio a unos pacientes transformados en clientes, o los cambios tecnológicos descritos anteriormente están acelerando el cambio de modelo.

La atención médica ha empezado a transformarse. Avanzamos con relativa rapidez hacia el desarrollo de una medicina centrada en el paciente (MCP), que presenta características bien diferenciadas respecto al modelo médico tradicional[4,5]. La MCP tiene como objetivo "mejorar los resultados sanitarios de pacientes individuales, teniendo en cuenta sus preferencias, objetivos y valores, así como los recursos económicos disponibles"[5]. La MCP redescubre que hay muchos pacientes similares, pero que todos los pacientes son diferentes. Y las diferencias no solo vienen marcadas por sus características biológicas, es decir, por sus genes, sino también (y en un grado mucho mayor de lo que pudiera suponerse) por las circunstancias culturales, sociales, económicas y psicológicas, que son las que determinan, en buena parte, la actitud de cada persona ante la enfermedad, sus creencias y sus preferencias, elementos estos que acaban condicionando el pronóstico de su enfermedad.

El excesivo énfasis de la medicina en lo biológico y el encantamiento con los avances genómicos han provocado que la medicina personalizada (o de precisión, como se prefiere denominarla en los últimos años) se haya olvidado de la persona[6]. Esa es la gran paradoja. Hablamos más de medicina personalizada justo cuando la medicina está más despersonalizada. Y esa carencia es la que viene a cubrir la MCP, que engloba ambos abordajes, el de la individualización que procede de la biología y el de la individualización que proviene de las circunstancias personales. Se trata de una medicina que combina los biomarcadores biológicos con las preferencias individuales (probablemente, los biomarcadores más importantes). La MCP es una medicina científica y una medicina humanista, una medicina que, como señalaba Osler, debe practicarse, a partes iguales, con el cerebro y con el corazón[7].

A diferencia del modelo médico tradicional, que giraba alrededor del médico, el modelo de la MCP gira en torno al paciente; si aquel se basaba en los principios éticos de beneficencia y autoridad médica, este se fundamenta en el de autonomía; si aquel estaba orientado a tratar enfermedades, el objetivo de este es tratar enfermos; si en aquel la perspectiva del paciente era habitualmente ignorada, en

este son fundamentales las perspectivas, valores y objetivos de los pacientes; si en aquel primaba la decisión del médico, en este se promueve la toma de decisiones compartida[5].

El camino hacia la MCP ya se ha iniciado, pero será un camino largo. Quizás el cambio más importante sea el cultural, ya que implica una modificación del paradigma de la práctica médica implantado en la cultura occidental. Los jóvenes médicos no practicarán una MCP si antes no ha existido una educación médica centrada en el paciente, si no ha existido una formación universitaria sólida sobre aspectos como la comunicación, la empatía o la bioética, y si estos temas no se incluyen de manera coherente en los planes de estudios de los futuros médicos. Será difícil que los médicos jóvenes practiquen una MCP si ven que sus profesores no lo hacen; si el sistema docente está diseñado para lograr la mayor nota en el examen del MIR, basado exclusivamente en los conocimientos, y no en las actitudes. Y será difícil que practiquen una MCP si los residentes que se forman en los hospitales siguen viendo "ictus", "cirrosis" o "EPOC", en vez de ver a las personas que sufren esas enfermedades[8].

Desde el punto de vista de la gestión sanitaria, también se están empezando a dar pasos hacia la humanización. Cada vez hay más centros sanitarios que ponen en marcha programas para incentivarla. El problema es que, con demasiada frecuencia, se trata de operaciones cosméticas, que se limitan a decorar salas de hospital para hacerlas más acogedoras. Son iniciativas incipientes y llenas de voluntarismo, pero claramente insuficientes. Si de verdad los gestores quieren un sistema sanitario que mejore los resultados sanitarios bajo la perspectiva de los pacientes[9], tendrán que medir de manera sistemática los resultados, tanto individuales como agregados (y no solo los costes, como ocurre actualmente), tendrán que medir la satisfacción del "cliente", establecer objetivos para mejorarla mediante incentivos adecuados o dejar de utilizar indicadores de proceso (en la actualidad, la mayoría) y medir indicadores que reflejen el resultado final desde la perspectiva de los pacientes.

Además, si el objetivo es mejorar los resultados sanitarios individuales, los sistemas sanitarios deberían modificar su tradicional enfoque en la estandarización que ignora absolutamente la heterogeneidad. Las guías de práctica clínica deberían dejar de ser prescriptivas y unidireccionales, para incorporar la perspectiva de los pacientes y toda la diversidad y riqueza clínica que hoy se intenta anular de manera artificial[10]. Y, sobre todo, tendrán que ponerse en marcha infraestructuras y procesos que favorezcan la humanización del cuidado sanitario y eviten la actual situación en la que, a menudo, son los cuerpos de los pacientes los que

acceden a los centros sanitarios, mientras las personas quedan fuera.

La práctica de una MCP también requiere una investigación orientada al paciente[5]. Si las opiniones, preferencias y valores de los pacientes están teniendo una creciente importancia en el proceso de toma de decisiones clínicas, esta evolución no se está produciendo con la misma velocidad en la investigación clínica, donde los pacientes continúan siendo sujetos pasivos. A menudo, se investiga para los pacientes, pero no con los pacientes. Va más allá de los objetivos de este trabajo revisar las implicaciones de la investigación orientada al paciente, pero, a modo de resumen, existen iniciativas interesantes cuyo objetivo es implicar más activamente a los pacientes en el proceso de la investigación clínica. Dicha implicación puede iniciarse en la priorización de los temas que serán investigados, en la financiación de la investigación por organizaciones de pacientes, en la participación de los pacientes en los comités de ética de investigación, en la colaboración en la elaboración de los protocolos (seleccionando las variables que sean relevantes para los pacientes),en la información sobre los resultados de los estudios en la que los pacientes han participado o en la comunicación de los resultados en un lenguaje comprensible[11]. La formación de pacientes expertos es una de las iniciativas que facilita su participación activa en algunas de las actividades enumeradas anteriormente.

Pero cuando hablamos de investigación orientada al paciente, nos referimos también a modificar los diseños y los procesos con el fin de generar datos relevantes para pacientes individuales. Si la investigación tradicional tenía una base poblacional, se basaba en el análisis de las semejanzas, en el razonamiento inductivo y buscaba la generalización y la mejora de resultados en el promedio de los pacientes, la investigación orientada al paciente debe centrarse en el análisis de las diferencias, de las anomalías, en el razonamiento hipotético-deductivo, buscando la particularización y la mejora de los resultados en pacientes individuales[5,7]. Poco a poco, los grandes ensayos clínicos y metaanálisis que enmascaran diferencias potenciales entre subgrupos de pacientes serán sustituidos por nuevos diseños con muestras enriquecidas, diseños secuenciales, análisis de subgrupos *a priori* y ensayos clínicos n=1. Además, es más que probable que los casos clínicos recuperen el protagonismo que nunca debieron perder, ya que, sistematizados, pueden proporcionar una evidencia enormemente valiosa[5]. En definitiva, el hecho de que la investigación vaya alejándose de las poblaciones y acercándose a los pacientes individuales constituye una magnífica noticia para la medicina, pues cuanto más individualizada sea la investigación, más personalizado será el cuidado médico.

Además, se están promoviendo sistemas sanitarios basados en el aprendizaje en los que puedan integrarse la investigación clínica y la práctica médica[12,13], y donde se midan de manera sistemática las preferencias y las variables comunicadas por los pacientes o *patient-reported outcomes (PRO).* Dichas variables están adquiriendo una enorme importancia. Si queremos que la investigación sea relevante para los pacientes, parece lógico que se tengan en cuenta las variables que tienen un mayor impacto en su vida cotidiana. Además, se ha demostrado que la recogida de estas variables mejora los resultados sanitarios obtenidos[14]. Por tanto, no basta con medir los parámetros bioquímicos o las escalas construidas a menudo con fines puramente de investigacionales y regulatorios. Las PRO deben incluir síntomas importantes para el paciente, la funcionalidad, la calidad de vida, la integración social, entre otros. Las guías de desarrollo de nuevos fármacos incluyen estas variables con mayor frecuencia. Pero aún son muchos los investigadores que consideran que se trata de variables menores, que las PRO son tan solo una moda pasajera. Aún peor opinión sobre las PRO suelen tener los clínicos, debido al tiempo extra que requiere su recogida y al pequeño valor que se otorga a estos datos en el actual modelo paternalista de la medicina. Obviamente, el camino hacia la práctica de una MCP hará que las cosas cambien. Cada vez existe una mayor evidencia de que los objetivos terapéuticos y las variables que son relevantes para los médicos no coinciden con los que son relevantes para los pacientes. Parece lógico que sean estos últimos los que definan (o ayuden a definir) los objetivos de tratamiento basándose en variables relevantes para ellos. Habrá resistencias, pero finalmente el nuevo modelo acabará imponiéndose.

Para acabar, es preciso aclarar que la MCP va más allá de la mera relación del médico con el paciente. La medicina actual se caracteriza por el trabajo conjunto de equipos multidisciplinares. La enfermería es quizás la profesión que, desde siempre, mejor ha entendido que la medicina debe centrarse en la persona. Si queremos que haya un cuidado médico centrado en la persona, todos los profesionales deben trabajar de manera coordinada para mejorar las experiencias del paciente. Hay que utilizar todos los medios que están a nuestro alcance para avanzar en el deseado camino hacia la MCP. Hoy la digitalización de la sanidad nos parece una de las causas de la actual deshumanización del sistema. Pero las mejoras llegarán pronto y permitirán que las nuevas herramientas ayuden a los profesionales a dedicar menos tiempo a realizar las labores que pueden hacer las máquinas, permitiendo que puedan dedicar más tiempo a aquello que solo el ser humano puede hacer, que es esa parte de la medicina que se practica con el corazón. Puede que para lograrlo haya que inventar el término *personómica*,

ya que, como ha sugerido algún autor[15], una disciplina que no contiene el sufijo "ómica" no atrae suficiente interés. Por tanto, demos la bienvenida a la MCP, es decir, a la personómica.

Referencias

1. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. N Engl J Med. 2015; 372: 793-5.
2. Sacristán JA. Evidencias y preferencias: la revolución de los macrodatos *(big* data) en los sistemas sanitarios. Rev Occident. 2017; 436: 73-84.
3. Sacristán JA. Medicina centrada en el Paciente, medicina personalizada y medicina de precisión: ¿de qué estamos hablando? En: Medicina Centrada en el Paciente. Reflexiones de la Carta. Eds: José A. Sacristán, Jesús Millán, José A. Gutiérrez. Unión Editorial; Madrid, 2018; 33-39.
4. Laine C, Davidoff F. Patient-centered medicine. A professional evolution. JAMA. 1996; 275(2):152-6.
5. Sacristán JA. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. BMC Med Inform Decis Making. 2013; 13: 6.
6. Sacristán JA. Where is the person in precision medicine? J Eval Clin Pract. 2015; 21: 1022-3.
7. Sacristán JA. Medicina basada en la evidencia y medicina centrada en el paciente: algunas reflexiones sobre su integración. Rev Clin Esp. 2013;213(9): 460-4.
8. Navarro F, Sacristán JA. Lenguaje centrado en el paciente (o, al menos, no de espaldas a él). En: Medicina Centrada en el Paciente. Reflexiones de la Carta. Eds: José A. Sacristán, Jesús Millán, José A. Gutiérrez. Unión Editorial; Madrid, 2018; 245-52.
9. Porter ME. What Is Value in Health Care? *N Engl* J Med. 2010; 363(26):2477-81.
10. Sacristan JA, Avendaño-Solá C. On heterogeneity of treatment effects and clinical freedom. Int J Clin Pract. 2015; 69(1): 6-8.
11. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, Garrido P, Carrión J, Gutiérrez A et al. Patient involvement in Clinical research: why, when, and how. Pat Pref Adherence. 2016; 10: 631-40
12. Sacristán JA, Dilla T. No big data without small data: learning health care systems begin and end with the individual patient. *J Eval Clin Pract*. 2015; 21(6):1014-1017
13. Sacristán JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. Randomized database studies: a new method to assess drugs' effectiveness? J Clin Epidemiol. 1998; 51(9): 713-5.
14. Basch E. Patient-reported outcomes. Harnessing patients' voices to improve clinical care. N Eng J Med. 2017; 376(2): 105-8.
15. Ziegelstein RC. Personomics. JAMA Intern Med. 2015; 175(6):888.

9

Economía de la salud: una disciplina imprescindible en los últimos años

Manuel García-Goñi

Tradicionalmente, individuos, instituciones y empresas se han preocupado por la salud de la población desde distintas perspectivas. La preocupación por la organización del aseguramiento sanitario, la provisión de servicios, la evaluación de su calidad y los resultados o el gasto sanitario es más reciente. De esto se ocupa la economía de la salud, que existe como disciplina desde hace poco más de medio siglo. Muchos datan su nacimiento en 1963, cuando Kenneth Arrow publicó su artículo *Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care* en la revista *American Economic Review*[1]. Arrow explicó que la información imperfecta no permite organizar un mercado perfecto de la salud y que, en muchas ocasiones, no es posible fijar un precio que se pueda pagar para evitar un daño o conseguir un estado de salud, incluso cuando sea posible identificar las acciones que se deberían acometer.

En las décadas siguientes, la economía de la salud centró su atención en el análisis de la selección adversa y el riesgo moral, o bien de la señalización (*signaling*), casi siempre enfocándose en los problemas derivados de la asimetría en la información entre la oferta y la demanda, entre las aseguradoras (públicas o privadas) y los proveedores o entre estos y los asegurados (en definitiva, el modelo principal-agente).

Sin embargo, casi desde el inicio, y especialmente desde finales del siglo XX, el

abanico de temas de interés se incrementó de manera significativa. Hoy en día, es indudable que la riqueza y la variedad de los temas de interés en economía de la salud son inmensas. Así, estudiamos los mercados sanitarios y el comportamiento de todos sus agentes, en relación con:

- la provisión de servicios de salud en atención primaria, especializada u hospitalaria, o en las oficinas de farmacia;
- la industria farmacéutica;
- la demanda de servicios o productos representada mayormente por los pacientes presentes o futuros;
- la educación en los pacientes;
- la innovación y la comercialización de productos innovadores;
- la evaluación económica, y otros muchos temas.

La economía de la salud, como cualquier otra rama de la economía, dedica buena parte de su estudio a la tensión existente entre dos objetivos: eficiencia y equidad. Por un lado, queremos obtener eficiencia en el mercado; por ello, tratamos de diseñar un mecanismo de incentivos que aporte la combinación óptima en el uso de recursos, en la inversión en investigación, en la compra de medicamentos, en la contratación de médicos de atención primaria o especialistas, etc. Por otro lado, perseguimos obtener equidad horizontal, en el sentido de que todos los ciudadanos tengan el mismo acceso a los cuidados sanitarios si presentan el mismo nivel de necesidad. La tensión entre eficiencia y equidad es de complicada resolución, y su articulación depende de las preferencias de la sociedad. En algunas sociedades, existe una predilección por perseguir el principio de eficiencia, a costa de asumir cierta inequidad. En otras, en cambio, se prefiere asegurar el acceso equitativo a la sanidad, aunque el coste sea cierto nivel de ineficiencia en la provisión de servicios.

Por tanto, los temas de mayor interés dentro de esta disciplina están relacionados con la equidad en los países donde existe un principio claro de equidad y universalidad, como en España, con nuestro Sistema Nacional de Salud (sin que nos olvidemos de la eficiencia), y con la eficiencia, en los países que presentan un sistema sanitario de aseguramiento privado, como es el caso de Estados Unidos (donde los programas federales de Medicare y Medicaid no son universales sino restringidos a subconjuntos de la población). Y así fue hasta el 2008.

La última década ha hecho tambalear las preocupaciones de los economistas, incluidos los de la salud. El acontecimiento que quizás ha protagonizado los cambios más sustanciales para nuestra sociedad en la última década, tanto en España como en los países de nuestro entorno, ha sido la crisis económica. Aunque sabía-

mos lo que significaba una crisis económica por nuestra experiencia con la crisis del petróleo o la de principios de los años 90, después de alrededor de quince años seguidos de crecimiento continuado del producto interior bruto (PIB) y de la renta per cápita (si bien, con creciente desigualdad), y con reducciones en la tasa de desempleo, la dimensión de esta crisis, desde luego, nos sorprendió.

A nivel microeconómico, la crisis provocó un empobrecimiento de la población (reduciendo los ingresos públicos) y de las instituciones. Si bien esto ocurrió en numerosos países, el caso de España fue realmente significativo. En un tiempo récord pasamos de disfrutar de un (seguramente demasiado feliz) superávit público superior al 2 % del PIB, en el 2006, a un elevadísimo nivel de déficit público de alrededor del 11 %, en el 2009. A partir de ahí, las circunstancias mandaron, y se nos impuso desde fuera de España una política de austeridad para controlar las cuentas públicas, a pesar de continuar en época de recesión.

Por este motivo, esta es la década en la que los economistas de la salud en España hemos sido más visibles en la sociedad y nos hemos centrado más en el análisis y el debate, defendiendo la importancia de la universalidad del acceso, y en el impacto de los recortes en el gasto sanitario, pero dándole también igual importancia a otros aspectos, tales como: *a*) la eficiencia en la gestión sanitaria; *b*) la gestión integral o los sistemas sanitarios integrados; *c*) los programas dirigidos a pacientes crónicos; y *d*) las prioridades en la financiación y el acceso a los nuevos medicamentos.

Con esta amplitud de miras y con la escasez de recursos acentuada por la crisis, la economía de la salud se ha convertido en una disciplina imprescindible en nuestra sociedad. Hoy es prioritario realizar una asignación de recursos que pueda justificarse con criterios de eficiencia y equidad. La disponibilidad y la accesibilidad de la información relacionada con el coste o el beneficio de distintas políticas o tratamientos hace que los distintos grupos de interés (profesionales sanitarios, pacientes, industria, población o gobernantes) puedan comparar los resultados de distintas opciones. La economía de la salud proporciona las herramientas para que esa comparación se realice con criterio. Por ello, existe un mayor grado de vigilancia en la toma de decisiones y un mayor grado de responsabilidad sobre las mismas.

Los siguientes apartados muestran brevemente cuatro de los temas de discusión en economía de la salud que han cobrado una relevancia social significativa en la última década.

Universalidad e incentivos en la demanda

La universalidad en un sistema sanitario supone que toda la población esté cubierta en cuanto al riesgo de necesitar servicios sanitarios. Esta característica se da en diferentes países y tipos de organización del sistema. En España, Portugal, el Reino Unido o los países nórdicos, se produce a través del aseguramiento mediante un Sistema Nacional de Salud (SNS), con una combinación de provisión entre sanidad pública y privada que difiere por país, y que se financia básicamente mediante impuestos. Asimismo, otros países como Holanda, Francia o Alemania también ofrecen universalidad en el acceso, empleando un sistema de aseguramiento sanitario social o de seguridad social financiado mediante cuotas. En cambio, otros sistemas sanitarios tienen una mayor fundamentación de aseguramiento privado, como es el caso ya mencionado de Estados Unidos, que, aunque implementa programas federales para algunos sectores de la población, se sostiene sobre todo mediante financiación privada.

Los economistas de la salud, de manera mayoritaria (si no unánime), aconsejamos un sistema sanitario que proporcione acceso universal a los servicios sanitarios. La explicación, brevemente, es que resulta más barato resolver problemas de salud cuando son incipientes o todavía no han aparecido que cuando son graves, y la prevención y la salud pública (grandes olvidadas en muchas ocasiones, en especial en tiempos de crisis) suelen ser rentables (*cost-effective*) y aportan una mejor calidad de vida. Esto es, el viejo dicho de "más vale prevenir que lamentar". Sin acceso, los individuos no asegurados, con información imperfecta y sujetos a una restricción presupuestaria, tienden a eludir pagos actuales, aunque en el futuro acaben pagando más o sufriendo pérdidas de salud. El aseguramiento universal, mediante la utilización de medias poblacionales, tiende a eliminar la selección de riesgos y los riesgos individuales, permitiendo una despreocupación por una materia tan importante en la vida como es el acceso a la salud en caso de necesidad.

Incluso con universalidad, los individuos pueden tener acceso restringido o parcial al aseguramiento. Esto ocurre cuando deben cofinanciar los servicios a los que acceden mediante copagos. En España, por ejemplo, existe un copago para productos de prescripción farmacéutica adquiridos en oficinas de farmacia. Cuanto mayor es el nivel de copago, menor es la cobertura del aseguramiento y, por tanto, menores son los beneficios derivados de este. No obstante, la cobertura completa no está exenta de problemas de incentivos, ya que la gratuidad de los servicios puede conllevar un abuso en el consumo (riesgo moral) que produce ineficiencias en el gasto. El equilibrio entre el beneficio del aseguramiento y la

ineficiencia en la provisión es complicado y, una vez más, es la sociedad o sus gobernantes los que deben proponer una solución acorde con sus preferencias. Lo pueden hacer diseñando el copago (los productos o servicios a financiar, y la cuantía), o asociarlo al estado de salud o a la renta.

En la última década, distintos países han realizado políticas que han afectado al acceso universal a los servicios sanitarios y a sus niveles de copago. Estos movimientos, en muchas ocasiones, han creado una gran controversia y han tenido un impacto social relevante. Por ejemplo, en España, en el 2012, se aprobó el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Sin pretender entrar aquí a juzgar el acierto o error de las medidas allí propuestas, o si algunas de ellas fueron mejor o peor implementadas por distintas comunidades autónomas, es obvio que los gobernantes sintieron una inevitable necesidad de recortar el gasto sanitario, lo que repercutió en la igualdad en el acceso a los servicios sanitarios. Los economistas de la salud, utilizando nuestras herramientas, ejercimos de vigilantes y analizamos el impacto de las medidas propuestas. Una pequeña muestra de los trabajos publicados en este sentido incluye los de Antoñanzas y cols.[2], Puig-Junoy y cols.[3] y González López-Valcárcel y cols.[4].

Pero este no es un fenómeno que haya tenido lugar solo en España. En muchos países, los economistas de la salud se han pronunciado sobre medidas que afectan al acceso. Quizás el más famoso últimamente es el ObamaCare (*Patient Protection and Affordable Care Act*). Esta ley americana aprobada en el 2010 imponía la obligatoriedad para todos los adultos de disponer de un seguro sanitario. Los economistas de la salud americanos discutieron y publicaron mucho sobre los beneficios de esta medida, y no sin controversia. Por ejemplo, Stiglitz, Baker y Jayadev[5] publicaron en 2015 un artículo de opinión en el que explicaban que ObamaCare, con una mayor cobertura, había conseguido que no se incrementara el gasto sanitario que muchos habían predicho. Pero también mencionaban que no era seguro que consiguiera limitar los costes sanitarios extremadamente altos (productos farmacéuticos), ya que para ello sería necesaria una combinación de políticas muy compleja, que debía incluir una modificación en la regulación de los derechos de propiedad intelectual. Desde luego, no ha sido menos controvertida la política sanitaria implementada por Trump después de su elección, y que también ha sido analizada, por ejemplo, por Rice y cols.[6].

Organización de la provisión e incentivos en la oferta

Es necesario que existan incentivos a la eficiencia en la provisión de servicios sanitarios, mientras se garantice también el acceso. Si el equilibrio no es el adecuado, y la oferta o los proveedores del aseguramiento o de los servicios no son responsables de los gastos asociados a su provisión, estos podrían tener incentivos a incrementar su oferta, aumentando el gasto sanitario de manera ineficiente.

Por otra parte, si los proveedores del aseguramiento o de los servicios sanitarios son responsables del gasto y reciben reembolsos prospectivos, pero no están obligados a aceptar a cualquier tipo de paciente o usuario de sus servicios, tenderán a seleccionar a aquellos pacientes que les reporten beneficios (selección de riesgos). Esta tensión entre la eficiencia y la selección de riesgos ha sido analizada en numerosas ocasiones en la bibliografía de economía de la salud[7,8].

En España, dentro de nuestro SNS, y mirando a la provisión pública, no existen los típicos incentivos a la selección de riesgo que se observan en sistemas sanitarios con provisión privada como los de Holanda, Bélgica o Estados Unidos. En principio, esto es una buena noticia. No obstante, en los últimos años, la presión existente hacia la eficiencia para combatir la crisis económica y reducir el gasto ha generado numerosas discusiones sobre el papel de los gestores sanitarios, y todavía con mayor controversia si la gestión privada aporta alguna mejora sobre la gestión pública. Diversas comunidades autónomas han implementado diferentes modelos de gestión sanitaria, pública y privada, con financiación pública y con distintos sistemas de reembolso, incluido el prospectivo. Por desgracia, hasta la fecha, no hay ningún trabajo, que yo sepa, que ofrezca una conclusión definitiva sobre si la gestión pública mejora la privada o si la privada mejora la pública. Para responder a esta pregunta, sería necesario disponer de un nivel de información muy detallado que controlara todas las variables relevantes. Habría que atender, para ello, a multitud de factores, como el entorno administrativo e institucional, la cultura de los centros, las condiciones de los contratos o el grado de supervisión de la calidad del servicio prestado por parte del financiador[9].

Servicios de salud integrados, cronicidad y sistema centrado en el paciente

Muy relacionada con la organización de la provisión y los incentivos en la oferta, pero desde otra perspectiva y con entidad propia suficiente, se encuentra la búsqueda de una nueva manera de ofrecer servicios sanitarios integrados y centrados en el paciente, especialmente, en el paciente crónico (y con multimorbilidad), en el que se concentra gran parte del gasto sanitario. Puede que este sea un tema menos conocido a pie de calle, pero también es crucial, sobre todo para

los profesionales sanitarios y los pacientes.

En la década de 1980, cuando se constituyó nuestro SNS, se pensó en un sistema universal capaz de responder a la necesidad de atender a una demanda centrada en pacientes agudos. No obstante, el envejecimiento de la población y los distintos avances han hecho que el sistema sanitario se deba centrar ahora en los pacientes crónicos. Así lo han entendido distintas autoridades y sociedades médicas, que en la última década han publicado sus estrategias de gestión de pacientes crónicos, como la de Osakidetza y el Gobierno Vasco[10], la Declaración de Sevilla[11], la de distintas sociedades médicas con participación de las distintas comunidades autónomas o la del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[12].

Siguiendo la tradición del *Chronic Care Model* o el Modelo de la pirámide de riesgos de Kaiser Permanente, en el 2010, Ham[13] elaboró un decálogo de las características que un sistema sanitario debía cumplir para ser eficiente en la provisión centrada en los pacientes crónicos. Este modelo fue evaluado en el 2012 para el caso español por García-Goñi y cols[14]. En la misma línea, Ortún[15] realizó una excelente aportación sobre la creciente importancia de la atención primaria.

El acceso de nuevos medicamentos y la evaluación de las tecnologías sanitarias

La escasez de recursos en la que vivimos desde hace una década, junto con el concepto de coste de oportunidad, hacen que cada vez sea más importante responder de manera adecuada a la pregunta de qué productos o servicios debemos financiar y cuánto estamos dispuestos a pagar por ellos. Algunos de los nuevos medicamentos biológicos que están llegando al mercado son realmente innovadores, capaces incluso de curar enfermedades que parecían condenar a una baja calidad de vida a los enfermos, y la llegada al mercado de dichos productos es una prioridad para el sistema.

Muchos economistas de la salud, utilizando la evaluación económica, explican de qué manera el precio debería estar relacionado con el valor, medido por los años de vida ajustados por la calidad, en comparación con los tratamientos disponibles. No obstante, esta técnica no soluciona todos los problemas. Algunos medicamentos innovadores y de acceso deseado, como los destinados a tratar enfermedades raras, podrían no resultar rentables en lo que respecta a la relación coste-efectividad. Pero incluso para los que lo son, su precio puede ser tan elevado que haga temblar el objetivo de sostenibilidad del sistema y dificulte su llegada al mercado. Lobo[16,17] ofrece una detallada revisión de las políticas de pre-

cio de medicamentos en España.

Tristemente, este no es un país que sirva de ejemplo en cuanto a la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones. No obstante, sí se han diseñado numerosos esquemas de reembolso para aliviar el problema del acceso a nuevos medicamentos. Un ejemplo innovador son los techos de gasto, o los acuerdos de riesgo compartido[18] que facilitan el acceso a cambio de reembolsar el precio de los medicamentos solo cuando funcionan para los pacientes elegidos.

Quizás el ejemplo reciente más claro de la enorme repercusión de este tema se produjo en nuestra sociedad en los años 2014 y 2015 con la comercialización del medicamento contra la hepatitis C. Las negociaciones de precio entre el Ministerio y la empresa que comercializó el primer producto que llegó al mercado (Sofosbuvir) derivaron en enormes presiones por parte de los pacientes que demandaban el acceso al producto y en el descontento de los profesionales sanitarios, expresado con movilizaciones en la llamada Marea Blanca.

Por otro lado, a medida que expiran las patentes de los productos biológicos, están comenzando a llegar al mercado los productos biosimilares, llamados a favorecer una reducción de los precios. Si bien la situación no es idéntica a lo ocurrido hace veinte años con la entrada de los genéricos (versus productos de marca), todavía está por ver cuánto ayudarán los biosimilares a la sostenibilidad del sistema y cuánto reducirán los precios de los productos biológicos.

Además, y pensando no solo en los medicamentos sino también en la toma de decisiones, es necesario que se aplique el criterio de racionalidad de cara a la sostenibilidad del sistema, y, para ello, se deben evaluar los resultados de los distintos programas. En España ya existe, desde el 2012, una Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, con el objetivo de "generar, difundir y facilitar la implementación de información destinada a fundamentar la toma de decisiones en el SNS, contribuyendo al incremento de la calidad, equidad, eficiencia y cohesión en el mismo"[19]. Asimismo, en los últimos años, han visto la luz observatorios de resultados en salud como la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*[20] (AQuAS) o el Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud[21].

Conclusión

Tanto desde la perspectiva de la demanda como de la oferta, de la organización de los servicios, de su financiación o su compra, de la llegada al mercado de productos innovadores o de la evaluación de tecnologías sanitarias, la última

década ha hecho que la economía de la salud sea imprescindible. Si bien los economistas de la salud no seremos capaces de resolver completamente los problemas existentes y que tanto preocupan a la sociedad, con absoluta certeza, tenemos mucho que aportar y, con nuestras herramientas, podemos mejorar la toma de decisiones o, como mínimo, hacerla más racional y consciente de sus costes y beneficios, y mucho más si lo hacemos en grupos multidisciplinares junto con los profesionales sanitarios.

Referencias

1. Arrow KJ. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. Am Econ Rev. 1963;53(5):941–73.
2. Antoñanzas Villar F, Rodríguez-Ibeas R, Juárez-Castelló CA, Lorente Antoñanzas MR. Impactodel Real Decreto-Ley 16/2012 sobre el copago farmacéutico en el número de recetas y en el gasto farmacéutico. Rev Esp Salud Publica. 2014;88(2):233–49.
3. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijóo S, González López-Valcárcel B, Gómez-Navarro V. Impacto de la reforma del copago farmacéutico sobre la utilización de medicamentos antidiabéticos, antitrombóticos y para la obstrucción crónica del flujo aéreo. Rev Esp Salud Pública. 2016;90: e40009.
4. González López-Valcárcel B, Librero J, García-Sempere A, Peña LM, Bauer S, Puig-Junoy J, et al. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. Heart. 2017;103(14):1082–8.
5. Stiglitz JE, Baker D, Jayadev A. Disponible en: https://www.project-syndicate.org/commentary/obamacare-india-generic-drugs-by-dean-baker-et-al-2015-02/spanish?barrier=accesspaylog. Consultado: Marzo, 2019.
6. Rice T, Unruh LY, van Ginneken E, Rosenau P, Barnes AJ. Universal coverage reforms in the USA: From Obamacare through Trump. Health Policy. 2018;122(7):698-702.
7. Newhouse JP. Reimbursing Health Plans and Health Providers: Efficiency in Production Versus Selection. J Econ Lit. American Economic Association; 34:1236–63.
8. Van de Ven, W.P.M.M.; Ellis, R.P. Risk adjustment in Competitive Health Plan Markets. En: A.J. Culyer AJ y J.P. Newhouse, eds., Handbook of Health Economics. Elsevier. 2000 Capítulo 14.
9. Jiménez S, Oliva J. Gestión pública o privada de servicios sanitarios (I): elementos para un debate informado. Disponible en: http://nadaesgratis.es/sergi-jimenez/gestion-publica-o-privada-de-servicios-sanitarios-i-elementos-para-un-debate-informado. Consultado: Marzo, 2019.
10. Osakidetza y Gobierno Vasco. Estrategia para afrontar el reto de la cronicidad en Euskadi. 2010.
11. Ollero Baturone M. Documento de consenso Atención al Paciente con Enfermedades Crónicas. 2011. Disponible en: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/05/Documento-Enfermedades-Cronicas.pdf. Consultado: Marzo, 2019.
12. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. 2012. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf. Consultado: Marzo, 2019.
13. Ham C. The ten characteristics of the high-performing chronic care system. Heal Econ Policy Law. 2010 Jan 1;5(1):71–90.
14. García-Goñi M, Hernández-Quevedo C, Nuño-Solinís R, Paolucci F. Pathways towards chronic care-focused healthcare systems: Evidence from Spain. Health Policy (New York). 2012;108(2–3):236–45.
15. Ortún V. La refundación de la Atención Primaria. Springer Healthcare; 2011.
16. Lobo Aleu F. Análisis y práctica de las políticas de precios y financiación de medicamentos. 1st ed. Springer Healthcare Ibérica S.L.U, editor. Springer Healthcare. Madrid.; 2016. 232 p.
17. Lobo Aleu F. Políticas actuales de precios de medicamentos en Europa: panorama general. Springer Healthcare Ibérica; 2014.
18. Servei Català de la Salut, 2014.
19. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://redets.mscbs.gob.es. Consultado: Enero, 2019.
20. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Disponible en: http://aquas.gencat.cat/es/inici/

21. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud· Disponible en: http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/observatorio-resultados-servicio-madrileno-salud Consultado: Enero, 2019.

10

La cronificación de las enfermedades hematológicas

Concepción Boqué

Llamamos enfermedad crónica a aquellas afecciones de larga duración y, por lo general, de progresión lenta, sin que exista un consenso acerca del plazo a partir del cual una enfermedad pasa a considerarse crónica. En general, cuando a una enfermedad se la denomina crónica, suele tratarse de una enfermedad no curable.

En esta década hemos presenciado espectaculares aumentos de la supervivencia de las enfermedades hematológicas malignas (EHM) como resultado de los avances ocurridos en el campo de la investigación. El desarrollo de nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción, junto al esfuerzo de adaptación de los hematólogos de distintas disciplinas para incorporar esta innovación, ha dado como resultado la cronificación de las EHM.

La cronicidad está cambiando la forma de trabajar de los hematólogos. Antes estaban focalizados en determinar el tipo de cáncer hematológico, su tratamiento y la toxicidad inmediata del mismo. Hoy, con la cronificación, el médico está obligado a tratar al paciente en su día a día, lo que implica tener en consideración sus características individuales, manejar y prevenir los efectos adversos a medio y largo plazo, y dar respuesta a las necesidades que emergen al vivir con una enfermedad de larga duración.

El último análisis de la supervivencia relativa de los cánceres hematológicos

más frecuentes del Registro Epidemiológico de Estados Unidos (EE.UU.), del programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), compara los resultados de la supervivencia en distintos periodos1. La diferencia de la supervivencia entre los periodos de 1999-2003 y de 2009-2013 muestra incrementos que van desde 7,5 años, en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mielobástica aguda (LMA), a más de 12 años, para la leucemia linfatica crónica (LLC) y el mieloma múltiple (MM), más de 16 años, en los linfomas no hodgkinianos (LNH) y 28,4 años, para la leucemia mieloide crónica (LMC) (tabla 1).

Tabla 1. Supervivencia relativa a 10 y a 20 años estimada para las enfermedades malignas hematológicas más comunes. Cifras de los periodos de 1999-2003 y de 2009-2013 e incrementos entre los dos periodos[1]

Tabla 1.
Supervivencia relativa a 10 y a 20 años estimada para las enfermedades malignas hematológicas más comunes. Cifras de los periodos de 1999-2003 y de 2009-2013 e incrementos entre los dos periodos[1]

Tiempo de supervivencia	Enfermedad	1999-2003	2009-2013	Diferencia
10 años	MM	16,1	28,9	+12,8
	LLA	15,3	22,8	+7,5
	LMA	11,2	18,7	+7,5
	LLC	57,6	69,9	+12,3
	LMC	30,7	59,1	+28,4
	LNH	47,3	63,4	+16,1
	LH	52,2	63,1	+10,9
20 años	MM	6,4	10,7	+4,3
	LLA	2,5	8,4	+5,9
	LMA	10,0	18,6	+8,6
	LLC	27,9	44,6	+16,7
	LMC	6,9	26,5	+19,6
	NHL	29,0	45,3	+16,3
	HL	*	*	ND

*Datos no incluidos.
LLA, leucemia linfoblástica aguda; LH, linfona de Hodgkin; LMA, leucemia mielobástica aguda;
LLC, leucemia linfática crónica; LNH, linfoma no hodgkiniano; MM, mieloma múltiple; ND, dato no disponible.

Nuevos conocimientos sobre la biología de las EHM

Durante las dos últimas décadas, se han dado a conocer muchas de las alteraciones citogenéticas y mutaciones de genes implicados en el desarrollo de los diferentes tipos de leucemias y linfomas, del MM, de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y de los síndromes mieloproliferativos (SMP). Se han descrito nuevos mecanismos de acción implicados en la progresión de estas enfermedades, como son la presencia de mutaciones con actividad proliferativa, la activación o supresión de oncogenes, las interacciones entre células mutadas y el microambiente de la médula ósea, la influencia de las moléculas de adhesión sobre los receptores celulares y las diversas citocinas que facilitan la interacción entre los componentes intracelulares y extracelulares para el desarrollo del cáncer. Asimismo, se han descrito los distintos patrones de expresión génica que activan proteínas, entre ellas las tirosina-cinasas, responsables del crecimiento celular. Todos estos conocimientos trasladados a la práctica clínica han permitido una mejor caracterización diagnóstica y una estratificación pronostica más precisa.

Paralelamente, se han descubierto fármacos con mecanismos de acción dirigidos a activar o inhibir estas moléculas consideradas dianas moleculares, lo que ha facilitado el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que, junto a la mejora de las técnicas de laboratorio y la sofisticación de las técnicas de imagen, han proporcionado un alto nivel de precisión para el estudio y el control de la enfermedad mínima residual (EMR) y para la detección de recaídas de forma precoz.

En esta última década ha cambiado el paradigma del cáncer hematológico, se ha iniciado la medicina de precisión y la era de los tratamientos individualizados, lo que se ha traducido, en muchos casos, a la cronificación del cáncer hematológico.

Nuevos fármacos

Los nuevos fármacos hoy disponibles están permitiendo combatir las EHM desde muy diferentes frentes. Los inhibidores de las diversas tirosina-cinasas, los inhibidores del proteasoma, los anticuerpos monoclonales, los inmunomoduladores y la inmunoterapia forman parte de la actual farmacopea. Sus distintas formas de utilización —solos o en combinación, de forma secuencial o de forma continuada— han permitido incrementar el beneficio clínico esperado, alargando de manera sustancial la supervivencia.

La capacidad antitumoral de los inhibidores de la tirosina-cinasa (ITC), como el imatinib, que bloquea la BCR-ABL, y similares, o el ibrutinib, que inhibe la tirosina-cinasa de Bruton, han demostrado su eficacia de forma evidente. Otro grupo

de fármacos lo conforman los anticuerpos monoclonales, capaces de reconocer células tumorales identificando los epítopos expresados en la superficie de la célula tumoral, como son la familia de anticuerpos anti-CD20 aparecidos después del rituximab; el daratumumab, dirigido a reconocer las células plasmáticas; o el bentruximab, dirigido a reconocer células que expresan el *CD30*, y que están proporcionado una mayor supervivencia a los pacientes así tratados. Otros fármacos, basan su estrategia en influir de manera indirecta sobre el microambiente, como es el caso de los inmunomoduladores, o sobre la red de señales intercelulares mediadas por moléculas. En este grupo encontramos los inhibidores de las vías de la apoptosis, como la vía de la PI3K/Akt/mTOR, o la de la familia de Bcl-2, como el idelalisib y el venetoclax. En el caso de los SMD y algunas LMA, se están utilizando fármacos que inducen cambios en el epigenoma, como son las histonasdeacetilasas, y los implicados en la metilación del ADN, como la 5azacitidina o la decitabina. Finalmente, contamos con la inmunoterapia dirigida a generar repuestas inmunológicas mediante el bloqueo de moléculas encubridoras de antígenos tumorales, como son el nivolumab y el pembrolizumab, cuya eficacia se ha demostrado en el linfoma de Hodking. En todos estos fármacos se ha constatado, en general, un muy buen perfil de toxicidad, y muchos de ellos se pueden administrar por vía oral o subcutánea, lo que representa una ventaja adicional para los pacientes, al evitarse la necesidad de ingresos prolongados.

Actualmente, se encuentra en fase de desarrollo la terapia celular adoptiva, basada en la utilización de receptores de antígeno quiméricos, los CAR-T, que aprovecha la capacidad de reconocer antígenos de los linfocitos y la capacidad citolítica de los mismos mediante la manipulación *ex vivo* de los linfocitos del paciente.

Todos estos fármacos, junto a la quimioterapia clásica, son el arsenal terapéutico que está contribuyendo a la cronificación de las patologías que comprende la hematología[2,3,4].

Envejecimiento, inflamación crónica y cáncer hematológico

Tanto los mecanismos del envejecimiento como los de la inflamación crónica tienen influencia en la carcinogénesis. De ahí la alta incidencia del cáncer hematológico en la población de edad avanzada. Muchos de los cambios que ocurren durante el envejecimiento están también implicados en la aparición del cáncer, como la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, las alteraciones epigenéticas y la senescencia celular. En el caso de la inflamación, la acumulación de citocinas inflamatorias, como las interleucinas 1 y 6 (IL-1 y IL-6) y el factor

de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), y la activación de factores de transcripción tienen un papel importante en cuanto a facilitar el desarrollo y el crecimiento del cáncer[5,6].

Los cambios demográficos de la sociedad están teniendo un gran impacto en la incidencia de muchos tipos de cáncer hematológico, en especial entre los 70 y 90 años. Los nuevos fármacos, por su buen perfil de toxicidad, están permitiendo que esta población tenga posibilidades de tratamiento y de alargar su supervivencia.

En la actualidad, se están diseñando ensayos clínicos específicos para esta población, teniendo en cuenta su fragilidad, y en los que se han definido nuevos objetivos de tratamiento, como la supervivencia sin discapacidad y la supervivencia con calidad de vida[7].

La investigación clínica

La experiencia clínica, los datos biológicos y los resultados de los tratamientos han permitido la descripción de nuevos modelos pronósticos para cada patología. Las decisiones terapéuticas se toman basándose en los índices de riesgo de cada paciente e integran el perfil clínico y génico del tumor, el perfil de toxicidad de los medicamentos y la edad del paciente, sustituyéndose esta última paulatinamente por la fragilidad, a medida que se va introduciendo la cultura geriátrica en la hematología. Por lo tanto, hoy en día la toma de decisiones es un proceso complejo e individualizado. Con la estratificación *fit*, *medium fit* o *unfit*, predictiva del riesgo de toxicidad y de la supervivencia, se deciden las diferentes estrategias de tratamiento para el paciente mayor, por su alta prevalencia de pluripatología y polimedicación, y por tener necesidades diferentes de cuidados. En definitiva, estamos ejerciendo una medicina más personalizada, más eficaz, que intenta no excluir a la población mayor de la innovación[8,9].

La monitorización y el seguimiento

La monitorización de la EMR se apoya en técnicas de laboratorio y de imagen más precisas. Gracias a los avances de la biología molecular, concretamente a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) cuantitativa, a la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) y a las mejoras en los métodos de inmunofenotipaje, podemos realizar el seguimiento de la EMR y predecir las recaídas antes de que la enfermedad progrese, lo que permite un margen de maniobra interesante para intervenir de forma precoz cuando así se precisa[10, 11,12]. La mayor precisión y definición de las imágenes de

resonancia magnética, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones dan información morfológica y funcional precisa, y gracias a la computación se están definiendo biomarcadores de imagen útiles para el estudio y el seguimiento a largo plazo de la enfermedad[13].

El escenario de la cronificación ha introducido un seguimiento más estricto de la enfermedad, a la vez que ha establecido nuevos objetivos terapéuticos, como los intervalos sin tratamiento y sin progresión y la supervivencia con calidad de vida, y ha introducido la vigilancia de los efectos adversos de tratamientos continuados o a largo plazo. Por tanto, los tratamientos de apoyo y de prevención son un presente de la práctica clínica real de los hematólogos.

Convivir con muchas de las EHM significa vivir con tratamientos prolongados y frecuentes controles de seguimiento, e incluso tener que cambiar los hábitos de vida, lo que puede modificar de forma sustancial la calidad de vida relacionada con la salud. Por ello, hoy en día, se tienen muy en cuenta los resultados referidos por los pacientes, o *patient-reported outcomes* (PRO). Los PRO tienen como objetivo registrar y valorar la calidad de vida y la carga de síntomas desde la perspectiva del propio paciente.

Desde este enfoque, la práctica clínica ha colocado al paciente en el centro del proceso asistencial, valorándolo en su globalidad, lo que significa estimar su condición física, psíquica, cognitiva, su situación socio-familiar, sus deseos y valores y el sentido de la vida. Está demostrado que los mejores resultados en salud se obtienen cuando todos estos elementos se tienen en cuenta en la toma de decisiones[14].

La leucemia mieloide crónica Ph+

La LMC positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) es un buen ejemplo del éxito de la investigación aplicada a la clínica. El manejo de esta enfermedad cambiado a partir del conocimiento de su origen en la mutación del gen BCR-ABL y del descubrimiento de una molécula capaz de inhibir la actividad de este gen, el imatinib. El resultado ha sido una espectacular mejoría de la supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes. Hace 20 años, la LMC era una enfermedad mortal, pero la aparición del imatinib en el 2000 marcó el punto de inflexión al que se han sumado una serie de innovaciones en el estudio y seguimiento de la enfermedad[2].

La supervivencia relativa a los 5 y a los 10 años en pacientes de nuevo diagnostico en fase crónica es del 94,7% (95 % IC; 92,1–97,4) y del 88,2 % (95 % IC; 83,7–92,9), respectivamente, con lo que se aproxima a la de la población sana de la misma

edad[15,16]. Recientemente, se ha demostrado que algunos pacientes puedan alcanzar una supervivencia sin tratamiento y considerarse curados. La LMC se ha convertido, por tanto, en el paradigma de la enfermedad hematológica cronificada solo con el uso de los ITC[17].

La LMC ha introducido en la hematología muchas novedades, como la estandarización de las técnicas de seguimiento con la PCR cuantitativa, la definición de los niveles de repuesta que garantizan una larga supervivencia, el estudio de las mutaciones resistentes a los ITC, la PCR digital con una sensibilidad superior y la NGS para la detección precoz de mutaciones.

La importancia del tratamiento continuo con fármacos orales y los efectos adversos cardiovasculares a largo plazo de los ITC han motivado la introducción de protocolos para la gestión integral de los pacientes sobre temas como el cumplimiento del tratamiento oncoespecífico oral[18] y la prevención de la enfermedad arterioesclerótica[19].

La leucemia linfática crónica

La LLC es una enfermedad considerada clásicamente incurable y de curso crónico, en la que, según los datos del programa SEER, la supervivencia global (SG) a los 5 años desde el diagnostico ha aumentado del 54,2 % al 60,2 % (6 puntos porcentuales más; P < 0,0001) y la SG a los 10 años, del 27,8 % al 34,8 % (7 puntos porcentuales más; P < 0,0001). Estos aumentos se han observado en todos los grupos de edad en la primera década del siglo XXI[20].

A partir del año 2010, se produce el punto de inflexión en esta patología, resultado de la investigación y la descripción de su genoma, así como del conocimiento de las mutaciones de mal pronóstico, como las de *p17* y el *p53*. El descubrimiento de los inhibidores de la tirosina-cinasa de Bruton, como el ibrutinib, y del inhibidor de la fosfatidilinositol- 3-kinasa (PI3K), como el idelalisib, cambian los algoritmos de tratamiento. Los resultados de supervivencia, en especial para los pacientes de mal pronóstico, y la posibilidad de ofrecer estos tratamientos a pacientes de edad avanzada han ampliado las perspectivas de esta enfermedad. Recientemente, la aparición de venetoclax, el inhibidor de Bcl-2, ha conseguido no solo mejorar la tasa de respuestas, sino también, en algunos pacientes, la negativización de la EMR[21,22].

Los linfomas

Los LNH comprenden un diverso grupo de enfermedades del sistema linfático. Para los linfomas en su conjunto, los datos del SEER indican que la supervivencia

relativa a los 5 años en los LNH ha aumentado del 31 % en el periodo de 1960-1963 (únicos datos disponibles) hasta el 73,3 % en el de 2007-2013[23]. Esta diferencia se ha atribuido a la introducción de los anticuerpos monoclonales anti-CD20.

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el más frecuente, y su pronóstico está ligado al índice de riesgo en el momento del diagnóstico. Su supervivencia a los 10 años en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto es del 80 %, 60 % y 36 %, respectivamente, y la tasa de curaciones para estos mismos grupos es del 73 %, 49 % y 27%, respectivamente[24].

Los linfomas foliculares siempre se han considerado un paradigma del cáncer crónico, en el que el tumor aparece y desaparece después del tratamiento y en que los anticuerpos monoclonales anti-CD20 tienen un papel destacado para el mantenimiento de la latencia del tumor, y han logrado prolongar considerablemente el intervalo sin recaídas.

En el LNH, la edad puede determinar características más agresivas del tumor y suele ser un factor limitante para el tratamiento con inmunoquimioterapia. Dado que el tratamiento curativo del LBDCG se basa en la administración de quimioterapia a dosis estándar, determinar el grado de fragilidad en los pacientes de edad avanzada puede ayudar a no excluirlos de tratamientos con intención curativa[25].

El linfoma de Hodgkin (LH) es la enfermedad con la más alta probabilidad de curación, con una supervivencia relativa a los 5 años que alcanza el 88,3 %, según los datos del SEER[23]. Esta larga supervivencia y el hecho de que la enfermedad afecte principalmente a pacientes jóvenes hace que el objetivo se centre en evitar las toxicidades a largo plazo, como son las segundas neoplasias, las enfermedades cardiovasculares y la infertilidad, por lo que la investigación actual busca individualizar el tratamiento con nuevos fármacos que eviten dichas toxicidades.

El mieloma múltiple

En los pacientes con el diagnóstico de MM, la supervivencia a los 5 años ha aumentado del 12 % en el periodo de 1960-1963 (únicos datos disponibles) al 51 % en el periodo de 2007-2013[23]. La mejoría en la supervivencia también se ha observado en la población de edad avanzada, probablemente gracias a los tratamientos con perfiles de toxicidad más adecuados para esta población[26,27].

El MM es un cáncer de las células plasmáticas que afecta a pacientes con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 69 años, y en el que la edad avanzada determina en gran medida la estrategia terapéutica. La posibilidad de poder o no recibir un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos y el abanico de nuevos fármacos utilizados en dobletes o tripletes, en combinación con la

dexametasona, han conformado nuevos y cambiantes algoritmos de tratamiento para una enfermedad considerada hasta el momento incurable.

El MM tiene una carga sintomática elevada especialmente importante para aquellos pacientes con enfermedad ósea y con dolor, y para los que las medidas de apoyo y la introducción de los bifosfonatos han permitido mejorar su prevalencia y la prevención de nuevos acontecimientos esqueléticos, lo que ha redundado en una clara mejora de la carga de síntomas y de la calidad de vida de estos pacientes. Teniendo además en cuenta los efectos adversos de los nuevos tratamientos, en el MM se impone un enfoque más multidisciplinar, que incluye el tratamiento y la intervención paliativa precoz. Este enfoque ha dado lugar a unos mejores resultados globales en la salud, por lo que debería considerarse como una necesidad a cubrir en esta patología[28].

Los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloblastica aguda

El diverso grupo de enfermedades que conforman los SMD se da principalmente en pacientes de edad avanzada, y es un claro ejemplo de la influencia de los mecanismos del envejecimiento en la génesis del cáncer hematológico. Los SMD son enfermedades de curso crónico desde hace tan solo 12 años, para los que se dispone de nuevos tratamientos con efectividad, como son la lenalidomida, la azacitidina y la decitabina, que han tenido un discreto impacto en la supervivencia y en la mejoría de los síntomas en los pacientes con dependencia transfusional. El tratamiento de apoyo tiene un papel relevante en los pacientes dependientes de transfusión, en los que la quelación del hierro ha contribuido de manera indirecta a mejorar la calidad de vida y, posiblemente, la supervivencia[29].

En las LMA, las anomalías citogenéticas son las que determinan la supervivencia. Así, la supervivencia relativa a los 5 años es del 60,8 % para los grupos con buen pronóstico, con las anomalías t(15;17), t(8;21) y la inv(16), y del 21,1 % y del 13,3 % en los grupos de riesgo intermedio y mal pronóstico, respectivamente. Los pacientes de edad avanzada representan un amplio porcentaje de los pacientes con LMA, frecuentemente con factores de mal pronóstico y un mayor riesgo de toxicidad relacionada con la quimioterapia, aunque hoy existen más opciones de tratamiento para ellos, como la 5-azacitidina y la decitabina.

SI bien la clasificación citogenética era el marco de referencia en las LMA, en esta última década las anomalías genéticas marcan las nuevas pautas de tratamiento. La mejor definición de los índices de riesgo, una vez incorporadas las mutaciones habituales, está iniciando una mayor individualización de los tratamientos. En la mayoría de casos, la supervivencia sigue siendo corta, a pesar de

haber mejorado las medidas de apoyo.

En este momento, las LMA están en el camino de los tratamientos más específicos dirigidos a dianas que, en combinación con la quimioterapia intensiva y el trasplante de progenitores hematopoyéticos, pueden depararnos sorprendentes resultados en un futuro próximo[30,31].

Impacto de cara al futuro a corto y medio plazo.

La mayoría de las EHM pueden considerarse hoy enfermedades crónicas y complejas que representan para los pacientes una disrupción en su biografía personal, debido a su gran impacto emocional y a que desestabilizan y cuestionan el sentido de sus vidas.

Gracias a la investigación básica, la investigación clínica y los nuevos fármacos, hemos conseguido mejorar el pronóstico de estas enfermedades y la perspectiva de vida de los pacientes, tanto en términos de supervivencia global como de calidad de vida, y estamos en el camino a medio plazo de su curación.

En esta singladura de grandes cambios y de innovaciones tecnológicas, hemos ido disponiendo de abundante información genética y farmacológica y de mejores técnicas de estudio, y el análisis de datos ha permitido una mejor predicción de los índices de riesgo. A la vez, nos encontramos ante pacientes más complejos y heterogéneos, y disponemos de fármacos muy selectivos.

Todo ello va a producir cambios en la organización asistencial en la que los ensayos clínicos serán la práctica clínica habitual que facilitará el acceso rápido a la innovación; la investigación clínica dispondrá de herramientas muy potentes como el *big data* y la inteligencia artificial; y la tecnología *e-health* multiplicará las posibilidades de mejora de la práctica clínica.

Si hoy la mayoría de las enfermedades hematológicas están ya cronificadas, esperamos que en un futuro próximo se encuentren en el camino de su curación.

Referencias

1. The Surveillance, Epidemiology, and End Results. Disponible en: www.seer.cancer.gov. Consultado: Enero, 2019.
2. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J Clin Invest 2000; 105(1): 3–7.
3. Jang YN, Baik EJ. JAK-STAT pathway and myogenic differentiation. JAKSTAT 2013;2(2):e2328.
4. Ramos CA, Heslop HE, Brenner MK. CAR-T Cell Therapy for Lymphoma. Annu Rev Med 2016; 67:165-83.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell 2013; 153(6):1194-217.
6. Multhoff G, Molls M, and Radons J. Chronic Inflammation in Cancer Development. Front Immunol 2012; 2:98.
7. Pulte D, Jansen L, Castro F and Brenner H. Changes in Survival of Older Patients with Hematologic Malignancies in the Early 21st Century Cancer. 2016;122(13):2031-40.
8. Badalian-Very G. Personalized medicine in hematology — A landmark from bench to bed. Comp Struct Biotechnol J 2014; 10(17): 70–7.

9. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. Blood 2018 131:515-24.
10. Soverini S. De Benedittis C, Mancini M, and Martinelli G. Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. Oncologist 2016; 21(5): 626–33.
11. HughesT, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood. 2006 Jul 1;108(1):28-37.
12. Martín-Subero JI.Predicting leukemia relapse. Nat Med 2018;24(4):385-387.
13. Tamayo P, Martín A, Díaz L, Cabrero M, et al. F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymphoma. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2017;36(5):312-321.
14. Efficace F, Gaidano G, Lo-Coco F. Patient-reported outcomes in hematology: is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice? Blood 2017; 130(7):859-66.
15. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. Lancet Haematol. 2015;2(5):e186-93.
16. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. J Clin Oncol. 2016;34(24):2851-7.
17. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood 2016; 128(1):17-23.
18. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with Chronic Myeloid Leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol 2010; 28(14):2381–2388.
19. García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, Gómez-Casares MT, Sánchez-Guijo F, et al. Gestión cardiovascular de los pacientes con leucemia mieloide crónica desde una perspectiva multidisciplinar, y propuesta de protocolo de actuación por reunión de consenso. Med Clin 2016;146 (12):561.e1–561.e8.
20. Brenner H, Gondos A, Pulte D.Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. Blood 2008; 111:4916-21.
21. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2013; 369(1):32-42.
22. Hillmen P, Munir T, Rawstron A, Brock K, Munoz Vicente S, Yates F, et al. Initial results of ibrutinib plus venetoclax in relapsed, refractory CLL (Bloodwise TAP CLARITY Study): high rates of overall response, complete remission and MRD eradication after 6 months of combination therapy. Blood. 2017; 130: 428.
23. The Leukemia & Lymphoma Society. Disponible en: www.LLS.org. Consultado: Enero, 2019.
24. Howlader N, Mariotto AB, Besson C, Suneja G, Robien K, Younes N et al. Cancer specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. Cancer 2017;123(17):3326-34.
25. Tucci A, Martelli M, Rigacci L, Riccomagno P, Cabras MG, Salvi F et al. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderlypatients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). Leuk Lymphoma 2015; 56(4):921-6.
26. Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. Leukemia 2014; 28(6):1346–8.
27. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI, Bengoechea E, Palomera L et al. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. Ann Hematol 2016; 95(12):2033-2041.
28. Porta-Sales J, Guerrero-Torrelles M, Moreno-Alonso D, Sarrà-Escarré J, Clapés-Puig V, ¿Trelis-Navarro J et al. Is early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma? J Pain Symptom Manage 2017; 54(5):692-700.
29. Killick SB. Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. Br J Haematol. 2017 ;177(3):375-87.
30. De Kouchkovsky I, M Abdul-Hay. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J 2016; 6(7): e441.
31. Graça MD, Devesa, SS, Curtis, RE, Linet, MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007.Blood 2012; 119(1): 34–43.

11

Toma de decisiones compartidas

Marta Comellas y Susana Aceituno

Muchas veces nos preguntamos hasta qué punto el paciente debe o puede decidir sobre aquellos aspectos relacionados con su salud. Estamos acostumbrados a un modelo asistencial meramente paternalista, donde el médico es quien decide, y el paciente simplemente "hace lo que le dice el médico". En este modelo, al no reconocerse abiertamente el derecho a la autonomía de los pacientes, todas las alternativas de decisión se configuran como "médicas", es decir, guiadas exclusivamente por criterios del profesional sanitario.

En la última década hemos vivido una transformación en relación con la implicación del paciente en el manejo de su enfermedad. Este cambio se debe en gran medida a que los pacientes y los médicos, en muchas ocasiones, se enfrentan a situaciones en las que deben elegir entre más de una opción diagnóstica o terapéutica, cada una con sus ventajas e inconvenientes, sin que exista una opción claramente superior a las demás, y en donde es imprescindible tener en cuenta los valores y preferencias de los pacientes, ya que su punto de vista y el del médico sobre el manejo de su enfermedad no siempre coinciden.

Las discrepancias entre la perspectiva del médico y la del paciente pueden conducir a la insatisfacción de este último con respecto a las decisiones sobre el manejo de su enfermedad. Del mismo modo, la distinta visión entre el médico y el paciente acerca de cómo abordar la enfermedad puede afectar de manera ne-

gativa a la atención médica, contribuyendo a una mala adherencia al tratamiento, con el consiguiente impacto en la evolución y en los costes de la enfermedad[1]. En relación con la adherencia, cabe señalar que, a pesar de los grandes avances tecnológicos y sobre el conocimiento de la patogenia de muchas enfermedades, sigue siendo un reto en pleno siglo XXI. Muchos autores señalan que, para mejorar la adherencia y contribuir a la obtención de mejores resultados clínicos, es fundamental involucrar al paciente en la toma de decisiones, fomentando la adopción de una actitud activa con relación al manejo de su enfermedad[2].

La creciente evidencia de la importancia de incorporar la perspectiva del paciente en las decisiones médicas ha contribuido a que la relación entre el médico y el paciente haya experimentado grandes cambios en la última década. Estamos viviendo un cambio de paradigma en la atención sanitaria y avanzando hacia una medicina centrada en el paciente. Este nuevo enfoque consiste en "ver el mundo a través de los ojos del paciente". Incorpora la percepción de este sobre su propia salud, considerando sus prioridades y preferencias en la decisión. La toma de decisiones compartidas es la piedra angular de la medicina centrada en el paciente[3].

Desde que se acuñó por primera vez el término "toma de decisiones compartidas" (*share decision-making,* o SDM) en los años 80, se ha visto como un ideal ético difícil de alcanzar en la práctica clínica[4]. En la actualidad, no existe una definición totalmente consensuada; sin embargo, se acepta que este proceso implica la decisión conjunta entre el paciente y el profesional sanitario, teniendo como principal objetivo que el paciente esté informado y adopte un papel más activo en las decisiones sobre su salud [3,5]. Durante la SDM, el profesional sanitario aporta sus conocimientos técnicos sobre la enfermedad y ayuda a sopesar los riesgos frente a los beneficios de las intervenciones diagnósticas o las alternativas terapéuticas disponibles. Por su parte, el paciente expone sus valores, preferencias y preocupaciones respecto a la enfermedad y las características de la intervención.

Para llevar a cabo una SDM, son esenciales tres elementos: *a*) el intercambio de información (personal y médica) entre el paciente y el médico, *b*) la deliberación entre las distintas opciones terapéuticas o diagnósticas, y *c*) alcanzar una decisión consensuada.

El proceso de SDM tiene implicaciones para los distintos agentes involucrados. En primer lugar, es necesario que el paciente conozca su enfermedad, las consecuencias que puede tener un control subóptimo y las características de cada una de las alternativas terapéuticas disponibles. Proporcionar información al paciente contribuye a que se tranquilice y afronte la situación en mejores condiciones, le

ayuda a tener una visión realista de su pronóstico y a comprender los distintos procesos de la enfermedad, y promueve su participación en el autocuidado. Por lo tanto, el profesional sanitario debe proporcionar al paciente información actualizada acerca de la enfermedad y las alternativas disponibles, describiendo los beneficios y riesgos de cada una de las opciones con un lenguaje claro y llano e identificado las incertidumbres que puedan existir en la evidencia disponible.

Del mismo modo, en este proceso es esencial tener en cuenta las preferencias y valores del paciente; por tanto, debe reflexionar sobre qué aspectos de la decisión son más relevantes para él. Para este propósito, es necesario que el profesional sanitario invite al paciente a expresar sus preferencias de acuerdo con sus valores y que verifique si la opción elegida es la más adecuada y la que más se ajusta a estos[6].

Distintos trabajos han demostrado que la SDM contribuye a mejorar el conocimiento del paciente acerca de su enfermedad y del tratamiento, reduce la ansiedad sobre el proceso de decisión y mejora el cumplimiento terapéutico (si la persona se implica en la toma de decisiones es más probable que siga el plan acordado) y los resultados de salud, al garantizar que la atención médica se ajusta a sus preferencias y valores[7].

En la última década, cada vez son más los pacientes que están dispuestos y desean participar en la decisión. Sin embargo, para asegurar la participación del paciente en la SDM es imprescindible que desarrolle una base de conocimientos sobre la cual pueda sustentar su decisión y establezca sus preferencias en función de este conocimiento.

Las herramientas de ayuda para la toma de decisiones compartida (*patient decision aids,* o PDA**)** son claves para fomentar este proceso. Han surgido como medida complementaria al asesoramiento proporcionado por los profesionales sanitarios, sin pretender en ningún caso reemplazar la consulta médica. Las PDA se definen como intervenciones desarrolladas para ayudar a los pacientes a participar en el proceso de decisión acerca del manejo de su enfermedad y promover el diálogo entre pacientes y profesionales sanitarios acerca de las distintas opciones terapéuticas o diagnósticas[8]. Las PDA facilitan el proceso de SDM, proporcionando información al paciente a partir de la integración y la síntesis de la mejor evidencia científica, clarificando y vehiculizando la evidencia y conocimientos sobre la enfermedad y las opciones terapéuticas. Asimismo, ayudan al paciente a deliberar sobre sus opciones de tratamiento, teniendo en cuenta su situación particular y sus valores.

La principal diferencia entre las PDA y otras intervenciones como los materia-

les educativos o el consentimiento informado reside en que las PDA promueven la reflexión del paciente sobre sus valores y preferencias y, a su vez, facilitan la comunicación de estos valores al profesional sanitario. Las PDA pueden administrarse en distintos formatos (en papel u *online*), incluir gráficos, ilustraciones, videos, audios, etc., y se han desarrollado en diferentes áreas terapéuticas.

El desarrollo de las PDA ha sido promovido por la *International Patient Decision Aid Standards* (IPDAS) *Collaboration,* un grupo de investigadores, profesionales sanitarios y otros agentes implicados, creado en el 2003. El principal propósito de este grupo es mejorar la calidad y la eficacia de estas herramientas mediante el establecimiento de un marco conceptual basado en la evidencia, que incluye los criterios de calidad para mejorar el contenido y el proceso de elaboración, desarrollo, aplicación y evaluación de las PDA a nivel mundial.

Las instituciones públicas españolas han mostrado un creciente interés en el empoderamiento de los pacientes y en la promoción de estrategias que faciliten su participación activa en la toma de decisiones. En el año 2002 se aprobó la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, referente a la autonomía del paciente y a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Si bien esta ley no incluye explícitamente el concepto de SDM, incorpora "el reconocimiento explícito de la capacidad de elección e influencia de los pacientes, tanto individual como colectiva, por medio de las organizaciones que los representen".

En los últimos 10 años, este contexto normativo ha facilitado el desarrollo por parte de distintas instituciones públicas de iniciativas destinadas a promover y mejorar el empoderamiento y el autocuidado de los pacientes. Entre ellas, cabe mencionar las "escuelas de pacientes" o "aulas de salud". El principal propósito de estas iniciativas ha sido informar a los pacientes sobre sus enfermedades y los tratamientos disponibles, para lograr una óptima autogestión y acción terapéutica.

A pesar de que, como hemos comentado anteriormente, este marco normativo no incluye de forma explícita el concepto de SDM, en España el desarrollo de las PDA y la promoción de la SDM se ha impulsado desde distintos organismos en las comunidades autónomas (Andalucía, Canarias, Madrid, Cataluña). En esta línea, en la última década, la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud ha financiado la elaboración y la validación de varias PDA por los servicios y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía (AETSA), Canarias (SESCS), Madrid (Agencia Laín Entralgo) y Cataluña (AQuAS). En la actualidad, existen distintas PDA desarrolladas en al ámbito sanitario español; por ejemplo, para la esclerosis múltiple, la hiperplasia benigna de próstata y el cáncer de mama.

A nivel internacional también se han llevado a cabo iniciativas para fomentar el

papel del paciente en el manejo de su enfermedad y, con ello, la SDM. En Estados Unidos (EE. UU.), el *Patient-Centered Outcomes Resarch Insitute*, o PCORI, nació con el objetivo de ayudar a los individuos a tomar decisiones informadas en relación con su salud y para mejorar la prestación sanitaria y los resultados en salud. Para ello, financia investigaciones que permitan proporcionar a los pacientes y a sus cuidadores la información necesaria para decidir sobre el cuidado de su salud. En estas investigaciones, los pacientes y el resto de los agentes involucrados en el manejo de la enfermedad son socios equitativos, y se aprovecha la experiencia y los conocimientos de los pacientes con la finalidad de que la investigación esté centrada en el paciente.

El creciente interés de pacientes y profesionales en la SDM hace que seamos optimistas sobre un desarrollo gradual de este modelo de atención a medio plazo. Sin embargo, existen barreras y desafíos que deben superarse en un futuro próximo para asegurar su implementación en nuestro entorno. Para ello, en primer lugar, es imprescindible conocer las actitudes y percepciones de los profesionales sanitarios en relación con la SDM y su alineación con los puntos de vista de los pacientes. En este sentido, distintos autores señalan que, en un entorno laboral donde la presión asistencial es elevada, explorar los valores y las preferencias de los pacientes para fomentar la SDM puede percibirse cuanto menos como superfluo, si no como contraproducente. Capacitar a los profesionales sanitarios en las habilidades comunicativas para llevar a la práctica el modelo de SDM y el uso de las PDA es básico. Las autoridades sanitarias también tienen un papel clave en la promoción de la SDM. Es fundamental su implicación en la elaboración y validación de las PDA, así como en la financiación de estrategias formativas que ayuden a avanzar en esta dirección.

Por lo tanto, aunque tenemos razones para ser optimistas y pensar que estamos en el buen camino, aún se necesitan cambios organizativos, contextuales y de comportamiento en la sociedad y en el sistema nacional de salud que contribuyan a la participación del paciente en las decisiones médicas y, con ello, a fomentar la SDM.

Referencias

1. Desthieux C, Hermet A, Granger B, Fautrel B, Gossec L. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68:1767–73.
2. Nakamoto K, Schulz PJ, Na L. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. PLoS One. 2017;1–23.
3. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared Decision Making—The Pinnacle of Patient-Centered Care. N Engl J Med.

2012;366:780–1.
4. Braddock CH. The Emerging Importance and Relevance of Shared Decision Making to Clinical Practice. Med Decis Mak. 2010;30:5–7.
5. Ruiz-Azarola A, Perestelo-Pérez L. Participación ciudadana en salud: Formación y toma de decisiones compartida. Informe SESPAS 2012. Gac Sanit. SESPAS; 2012;26:158–61.
6. Costa Alcaraz AM, Almendro Padilla C. Un modelo para toma de decisiones compartida con el paciente. Aten Primaria. 2009;41:285–7.
7. Emily Oshima Lee, M.A., and Ezekiel J. Emanuel, M.D. P. Shared Decision Making to Improve Care and Reduce Costs. N Engl J Med. 2013;368:4–6.
8. Connor AO, Jacobsen MJ. Workbook on developing and evaluating patient decision aids. 2003; Disponible en: https://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/develop_da.pdf. Consultado: Enero, 2019.
9. Elwyn G, Frosch DL, Kobrin S. Implementing shared decision-making: consider all the consequences. Implement Sci. Implementation Science; 2016;11:114.

12

La curación de la hepatitis C desde la perspectiva de los pacientes

Antonio Bernal
(in memoriam)

La hepatitis C es una enfermedad "silenciosa" que se transmite por contacto sanguíneo. Aunque su contagio es difícil en la convivencia normal, son cientos de miles de personas las que se han infectado. Se calcula que, en España, hasta un 3% de la población es portadora del virus de la hepatitis C (VHC). Esta cuantificación ha sido y es complicada, al tratarse de una enfermedad asintomática en la mayoría de los casos. Según las estimaciones, hasta un 70% de los pacientes afectados podrían ser desconocedores de su enfermedad.

La mayor parte de las infecciones se produjeron a través de transfusiones de sangre, ya que, hasta el año 1992, no se identificó el VHC (hasta entonces se conocía como hepatitis no A no B). A partir de esta fecha, se establecieron controles en los bancos de sangre para identificar la presencia del virus y, por tanto, se controló la trasmisión de la enfermedad mediante las trasfusiones. Otras vías de infección importantes son el consumo de drogas inyectables y compartir material de inyección infectado, las relaciones sexuales con riesgo de fisuras o pequeñas heridas, los tatuajes y *piercings* realizados sin las precauciones necesarias y, dentro del entorno familiar, el contacto con sangre o el uso compartido de cepillos de dientes.

La evolución de la hepatitis C suele ser muy lenta y afecta de manera directa al hígado. En ella se distinguen cuatro fases: 1) hepatitis aguda, 2) hepatitis cró-

nica, 3) fibrosis y 4) cirrosis hepática. Esta última es la más grave y puede llegar a provocar insuficiencia hepática o derivar en el desarrollo de un cáncer de hígado, con alto riesgo de muerte. La evolución lenta y asintomática de la enfermedad hace que, en la mayoría de los casos, se detecte cuando el grado de fibrosis es ya muy alto.

Antes de la aparición de los primeros tratamientos farmacológicos para la hepatitis C, sin opciones para frenar su evolución y mucho menos curarla, fallecían millones de personas infectadas por el VHC. La única salvación pasaba por un trasplante de hígado; durante las tres últimas décadas, el motivo principal para la realización de este tipo de trasplante ha sido la infección por el VHC. El diagnóstico de la hepatitis C suponía una serie de cambios en la vida del paciente que le afectaban de forma muy grave.

Los primeros tratamientos alcanzaron una tasa de curación de alrededor de un 30% de los pacientes. El tratamiento consistía en interferón, posteriormente combinado con ribavirina. La duración del tratamiento era de 1 año y, en muchos casos, debía interrumpirse a causa de sus graves efectos secundarios, entre los que destacaría las anemias y los trastornos mentales, que llegaban a generar cambios en el comportamiento. Fueron bastantes los problemas familiares y laborales ocasionados por el único tratamiento que podía salvarnos la vida.

El *gran descubrimiento farmacéutico* llegó en el año 2011, cuando aparecieron los primeros tratamientos que, mediante la combinación de varios fármacos, lograron curar la enfermedad, con muy pocos efectos secundarios y con periodos de tratamiento de entre 3 y 6 meses. En 2013 llegó a Europa Sovaldi, un nuevo medicamento que, combinado con otros antivirales, logró una eficacia del 95 % casi sin efectos secundarios.

Comercializado por Gilead, se convirtió en el medicamento más deseado por todos los pacientes con hepatitis C. Su coste, según los medios, era de 1000 dólares cada comprimido, que debía tomarse diariamente durante un mínimo de 3 meses. Todos los pacientes lo exigían, y en las negociaciones entre el Ministerio de Sanidad y la industria farmacéutica hubo grandes problemas. A los pacientes se nos pidió un plazo de espera en el que debían tratarse únicamente los casos más urgentes, con el propósito de negociar un margen mayor y ampliar las posibilidades de disposición para el máximo número de pacientes, ya que al precio original era insostenible para el Sistema Nacional de Salud. A pesar de esta petición, conociendo los fantásticos resultados del nuevo tratamiento, un gran número de los afectados solicitaron ser tratados sin espera y, a través de su unión al colectivo Marea Blanca, realizaron encierros en hospitales para presionar al go-

bierno y exigir el tratamiento para todos los afectados. Mientras tanto, de acuerdo con el riesgo y el grado de infección, se iba tratando a los pacientes de manera paulatina.

En 2015, el ministro de Sanidad, Alfonso Alonso, creó un comité de expertos coordinado por el prestigioso hepatólogo Joan Rodés (fallecido en 2017) para elaborar el Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C, definir el tipo de pacientes a los que debían prescribirse los nuevos tratamientos y establecer un presupuesto bianual para tratar a todos los pacientes que se encontrasen en las fases 3 y 4. Así, las comunidades autónomas empezaron a ofrecer tratamientos de forma más abierta a los pacientes, y se consiguió un precio sustancialmente más económico de la industria farmacéutica. Con la aparición de otros tratamientos también muy eficaces y sin efectos secundarios, se logró abaratar todavía más la curación de la enfermedad, y los pacientes en fase 2 pudieron acceder ya al tratamiento.

Actualmente, el número de pacientes portadores del VHC que no reciben tratamiento es mínimo y, en su mayoría, se trata de casos en los que la enfermedad está inactiva y no es causa de riesgo para el paciente.

Por ser esta es una enfermedad silente, como comentaba al principio, es posible que queden bolsas de portadores del VHC todavía sin identificar. Por ello, las necesidades manifestadas tanto por las sociedades médicas como por los pacientes se centran en realizar cribados poblacionales en personas con riesgo o cuya edad coincida con los años de mayor prevalencia de la infección (generaciones del *baby boom*).

Hoy por hoy, se están curando pacientes con tratamientos de ocho semanas de duración y sin ningún efecto secundario. Esperamos poder decir pronto que España es un país libre del VHC. Para ello, habrá que abordar a la población infectada en prisiones y alentar a los países receptores de inmigración para que traten a esta población en origen. De momento no existe vacuna, por lo que la prevención debe ir por la vía exclusiva de la prevención.

Por la efectividad lograda y el número de personas que el tratamiento ha salvado y salvará, podemos decir que este es el gran descubrimiento en la medicina del siglo XXI, al igual que lo fue anteriormente la penicilina o la vacuna de la tuberculosis.

13

Tratamiento de la psoriasis: ¿qué hemos conseguido?

Isabel Belinchón

La psoriasis, una enfermedad sistémica

La psoriasis es la enfermedad inmunológica más frecuente en dermatología. Su prevalencia es variable, y en España afecta a entre el 1,3 % y el 2,3 % de la población. Se trata de una entidad compleja en cuya patogenia intervienen factores inmunológicos, genéticos y ambientales. Presenta cinco tipos clínicos con cierta superposición: psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis invertida o en pliegues, psoriasis pustulosa (pustulosis palmoplantar o psoriasis pustulosa generalizada) y psoriasis eritrodérmica. El tipo más prevalente es la psoriasis en placas.

Tradicionalmente, la psoriasis se había considerado como una afección exclusivamente cutánea. Sin embargo, los estudios realizados en los últimos años demuestran que es una enfermedad inflamatoria sistémica con múltiples comorbilidades asociadas. Se ha descrito que el 64% de los pacientes con psoriasis presenta una o más comorbilidades. Entre las enfermedades asociadas a la psoriasis figuran la artritis, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, la dislipidemia, el hígado graso no alcohólico, las enfermedades cardiovasculares ("marcha psoriásica") y las comorbilidades psiquiátricas, con mayor incidencia de ansiedad, depresión e incluso ideación suicida que en la población general. Asimismo, en la población con psoriasis se ha identificado un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular, que se explica, entre otras razones,

porque la psoriasis y la aterosclerosis comparten muchas vías patogénicas. En la actualidad, la detección y el manejo correcto de las comorbilidades asociadas a la psoriasis está suponiendo una mejoría de la piel y, sobre todo, de la salud general de los pacientes, particularmente en relación con el riesgo cardiovascular y los índices de mortalidad, así como con sus perspectivas de vida en el más amplio sentido.

Por otro lado, la psoriasis conlleva un importante impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes, al igual que otras enfermedades crónicas como el cáncer, la hipertensión, la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad coronaria, la diabetes o la depresión. Este impacto conduce a un clima de desgaste para el paciente y su entorno, que es continuo, progresivo y, en muchos casos, incluso irreversible. Así, en una encuesta realizada por la asociación Acción Psoriasis en 2013, se detectó que uno de cada cuatro pacientes entrevistados consideraba que, aunque remitiese su psoriasis, nunca sería la misma persona. Por tanto, el paciente con psoriasis necesita recibir, además de tratamiento para su enfermedad cutánea, atención a los aspectos psicológicos y sociales, que de forma tan prominente se ven afectados por la enfermedad. En la actualidad, y con el fin de detectar, evitar y tratar precozmente este impacto en la CVRS, se emplean escalas o métodos de entrevista con el paciente para conocer su perspectiva respecto a la enfermedad y su tratamiento, los denominados resultados percibidos por los pacientes o, en inglés, *patient reported outcomes* (PRO). No obstante, hasta el momento no se ha hallado la escala de CVRS perfecta, por lo que se aconseja usar una combinación de ellas, si bien en la actualidad el Índice de la calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) es el más utilizado y, de hecho, casi se está convirtiendo en una herramienta sistemática para la valoración de los pacientes con psoriasis.

La realidad es que la investigación sobre la psoriasis se ha expandido de manera considerable y ha avanzado más allá de la biología de la piel, para abarcar la inmunología molecular, la genética, la epidemiología, los aspectos sistémicos de la enfermedad, sus comorbilidades, la inmunofarmacología y la economía de la salud.

¿Qué hemos conseguido?

Gracias al mejor conocimiento de los procesos inmunológicos implicados en la enfermedad, ha sido posible desarrollar fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas. En la última década, estos fármacos han supuesto un gran avance en el tratamiento de la psoriasis, en especial de las formas moderadas y graves.

Atrás han quedado los tratamientos tópicos incómodos y poco eficaces, para dar paso a una gran variedad de terapias sobre las que se dispone cada vez de más datos que confirman la seguridad y eficacia en el control de la enfermedad. Recientemente, hemos asistido a la comercialización de numerosos fármacos, desde terapias tópicas, que han mejorado su galénica, su capacidad de penetración y eficacia, tratamientos orales con un buen perfil de eficacia y seguridad, hasta los fármacos biológicos, basados en moléculas capaces de inhibir dianas específicas del proceso patogénico de la psoriasis que se hallan en constante expansión.

Para situarnos en la evolución de la terapia para la psoriasis, cabe señalar que, hasta hace pocos años, la evaluación de la eficacia de estas terapias se medía en ensayos clínicos mediante el índice PASI 75, que supone la mejoría de un 75 % de las lesiones de psoriasis, basada en el Índice de la actividad y la gravedad de la psoriasis (*Psoriasis Area Severity Index*), a los 3-4 meses de tratamiento, en relación con el eritema, la descamación y la induración de las lesiones, junto a su extensión por regiones. En el momento actual, contamos con fármacos que van más allá y que nos permiten esperar mejoras en torno al 90 % o incluso el blanqueamiento completo de la piel, añadiendo como objetivo terapéutico la mejoría en la afectación de la CVRS, generalmente medida por el DLQI.

Por otro lado, la elección del tratamiento se ve afectada, además de por la eficacia y la seguridad, por la localización de la enfermedad, la afectación de la CVRS y la presencia de comorbilidades como la artritis psoriásica, entre otras razones. En esta elección, el punto de decisión inicial para la mayoría de los pacientes se encuentra entre la terapia tópica y la sistémica. Sin embargo, incluso los pacientes en terapia sistémica continuarán necesitando probablemente algunos agentes tópicos.

Los medicamentos tópicos pueden proporcionar alivio sintomático y minimizar las dosis requeridas de medicamentos sistémicos. De hecho, la enfermedad cutánea leve puede tratarse con ellos a menudo, mientras que los pacientes con psoriasis de moderada a grave pueden necesitar fototerapia o terapia sistémica, ya que la aplicación de medicamentos tópicos en un área grande no suele ser práctica ni aceptable para la mayoría de ellos. Los intentos de tratar la enfermedad extensa con agentes tópicos en monoterapia a menudo conducen al fracaso, favorecido por la falta de cumplimiento terapéutico en muchas ocasiones. No obstante, los tratamientos tópicos son complementos útiles para las lesiones localizadas y persistentes en pacientes que reciben fototerapia o tratamientos sistémicos. Así, desde el año 2016, contamos con una nueva formulación de espuma

en aerosol de calcipotriol y dipropionato de betametasona, eficaz y bien tolerada, que es una opción de tratamiento tópico valiosa.

Las opciones de terapias sistémicas utilizadas para el tratamiento de la psoriasis son variadas, sobre todo para los casos moderados y graves, e incluyen medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores como el metotrexato, la ciclosporina, el apremilast, los dimetilfumaratos y los agentes biológicos. También se utiliza la acitretina, por su efecto sobre la proliferación y la diferenciación epidérmica y la inmunomodulación.

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de la psoriasis grave, pero no todo es perfecto. La duración del efecto de estos tratamientos no es indefinida, pues poco más de la mitad de las mejorías se mantienen después del tercer año de tratamiento. Además, los agentes biológicos presentan inconvenientes como el mayor riesgo de infecciones, por ejemplo por *Mycobacterium tuberculosis;* por ello, en los pacientes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), aumenta el riesgo de padecer tuberculosis o, en los tratados con inhibidores de la interleucina-17 (anti-IL-17), el riesgo de candidiasis. La aparición de reacciones paradójicas poco conocidas causadas por los fármacos biológicos puede ser problemática. En consecuencia, es obligatoria la monitorización cuidadosa durante el tratamiento.

Ha sido necesario crear registros de seguimiento de la práctica clínica a corto y a largo plazo con el fin de conocer y prevenir acontecimientos de seguridad relacionados con estas terapias, incluido su papel oncogénico, ya que hoy en día este y otros puntos no están aclarados. En este sentido, contamos con el registro Biobadaderm, con 14 centros españoles participantes, y que constituye una fuente de conocimiento sobre la seguridad de los tratamientos sistémicos biológicos y no biológicos para la psoriasis.

En la actualidad, el manejo de pacientes con psoriasis de moderada a grave sigue siendo un desafío incluso para los dermatólogos experimentados. A pesar del número cada vez mayor de tratamientos altamente eficaces y seguros para la psoriasis, las encuestas demuestran una baja satisfacción general con el tratamiento y un alto incumplimiento terapéutico entre los pacientes. En una encuesta realizada en Estados Unidos a más de 5.000 pacientes con psoriasis o artritis psoriásica, alrededor de la mitad manifestaron estar insatisfechos con su tratamiento. La encuesta del programa MAPP (*Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey*), realizada en América del Norte y Europa, mostró resultados similares. Lo cierto es que se necesitan estudios para aclarar los motivos de estas observaciones y para determinar el valor de las intervencio-

nes dirigidas a aumentar la accesibilidad y la satisfacción con el tratamiento.

En conjunto, todos estos avances en el desarrollo de tratamientos para la psoriasis han dibujado un panorama terapéutico con fármacos tópicos y sistémicos biológicos y no biológicos, unos ya clásicos y otros innovadores, en los que nos vamos a centrar a continuación.

Los anti-TNF supusieron la entrada de los fármacos biológicos en dermatología, en concreto en la psoriasis moderada y grave. Desde hace años contamos con etanercept, adalimumab e infliximab, con respuestas de PASI 75 en torno al 35 % de los pacientes para etanercept en la semana 12; en torno al 70 % de los pacientes para adalimumab en la semana 16, y en torno al 80 % de los pacientes para inflximab en la semana 10. En esta última década han sido y siguen siendo una opción válida por su perfil de eficacia y seguridad. Es más, esta diana terapéutica continúa en desarrollo y recientemente contamos con otro fármaco biológico, el anti-TNF pegilado, con respuestas de PASI 75 similares a las de adalimumab, y para el que se dispone además de datos de seguridad en embarazadas derivados de un ensayo.

En 2009 se amplió el arsenal terapéutico en la psoriasis con la aparición de otro fármaco biológico, ustekinumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 (anti-p40), compartida por las IL12 e IL23, a las que bloquea. En los ensayos clínicos realizados con ustekinumab, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta de PASI 75 se situó entre el 66 % y el 76 % en la semana 12, y además se ha observado una buena respuesta sostenida tras varios años. Después de casi una década usando ustekinumab, la información de los registros de práctica clínica y de diversos estudios clínicos ha dejado patente que su perfil de seguridad y eficacia es muy interesante a corto y a largo plazo, además de destacar por la comodidad de su posología.

En los últimos tiempos ha aparecido en el mercado otro grupo de agentes biológicos que ha cambiado las expectativas de respuesta terapéutica, ya que permite esperar elevadas tasas de respuesta (PASI 90) a los 3 meses. Se trata de los inhibidores de la IL-17: secukinumab e ixekizumab, que inhiben la IL-17 A, y brodalumab, que tiene como diana una subunidad del receptor de membrana compartido por diversos miembros de la familia IL-17. En conjunto, estos fármacos presentan una respuesta clínica rápida y mantenida a largo plazo en un porcentaje elevado de pacientes, superior a los distintos comparadores en sus ensayos clínicos. Además, la respuesta se correlaciona directamente con una mejoría en la CVRS en la mayoría de los pacientes.

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G1k

(IgG1k) completamente humano, cuya eficacia se ha demostrado en los ensayos clínicos con respuestas de PASI 75 en el 77-81 % de los pacientes, PASI 90 en el 54-59 % de los pacientes y PASI 100 (blanqueamiento completo) en el 24-28% de los pacientes a las 12 semanas.

Ixekizumab es un anticuerpo humanizado IgG4 que, en los ensayos clínicos, ha dado lugar a una mejoría reflejada en un PASI 75 en el 87-90 % de los pacientes, un PASI 90 en el 68-71 % de los pacientes y un PASI 100 en el 35-41 % de los pacientes a las 12 semanas.

Brodalumab ha sido el último fármaco biológico anti-IL-17 en aparecer y viene avalado por los resultados de sus ensayos de registro, con mejorías evidenciadas por un PASI 75 en el 83 % de los pacientes y un PASI 100 en el 37-44 % de los pacientes en la semana 12, un rápido inicio de la acción, una eficacia sostenida y un perfil de seguridad adecuado, además de una mejoría paralela en la CVRS de los pacientes.

Próximamente se espera contar con bimekizumab, dirigido a esta misma diana, la IL-17, y que también presenta interesantes perspectivas de respuesta.

Continuando con este imparable avance en la investigación terapéutica, contamos con otras moléculas que actúan de manera parcial sobre la misma vía de señalización que ustekinumab, pero con mayor especificidad, pues su diana se halla restringida a la subunidad p19, que solo forma parte de la IL-23 y no de la IL-12 y, por lo tanto, está relacionada con la activación y la proliferación de los linfocitos Th17. Guselkumab es la primera de estas moléculas; ya se encuentra aprobado tanto por la Administración de Alimentos y Medicamentos Estadounidense (FDA) como por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Se trata de un anticuerpo humano IgG1k que, en los ensayos clínicos de fase III, ha permitido alcanzar un PASI 90 en el 70-88,6 % de los pacientes, con respuestas rápidas en la semana 2 y sostenidas a largo plazo.

Hay otros agentes que actúan a este mismo nivel, también aprobados y a la espera de ser comercializados, como tildrakizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, con el que se ha alcanzado, en ensayos de fase IIb, un PASI 75 en el 74,4 % de los pacientes en la semana 16, con una respuesta mantenida en la semana 52. Finalmente, risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 anti-IL-23 que se halla en fases avanzadas de desarrollo, con respuestas de PASI 90 en el 77 % de los pacientes y de PASI 100 en el 46 % de los pacientes en la semana 12.

Antes de abandonar el panorama de los fármacos biológicos hay que destacar que, en los últimos años, hemos asistido a la llegada de los fármacos biológicos

biosimilares, moléculas con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de los agentes biológicos de referencia u originales. Se han desarrollado mediante procesos de fabricación similares, con posibles variaciones de estabilidad, pureza o inmunogenicidad, y en estudios no muy amplios se ha observado que su eficacia y seguridad son semejantes a las de los fármacos biológicos de referencia. Por el momento, los agentes biosimilares están disponibles para los fármacos anti-TNF, y los más recientes son los de adalimumab.

Pero los logros terapéuticos en la psoriasis no se han limitado exclusivamente a los agentes biológicos. También han aparecido nuevos fármacos sistémicos orales, como apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, o la nueva formulación del dimetilfumarato, con la que ya contamos en nuestro país desde hace unos meses. Con ellos se amplían las posibilidades de tratamiento para permitir un manejo adecuado e individualizado del paciente con psoriasis.

A pesar del indudable avance experimentado en la terapia de la psoriasis, y las grandes expectativas generadas, no es posible olvidar que este progreso se ha asociado a un importante incremento de los costes farmacológicos de esta enfermedad. No obstante, la llegada de los fármacos biológicos biosimilares o de los nuevos agentes sistémicos orales (dimetilfumarato, apremilast, etc.), o el uso de fármacos clásicos más económicos, como el metrotexato, podrían contribuir a la sostenibilidad del sistema.

En definitiva, está claro que las opciones terapéuticas actuales para la psoriasis distan mucho de lo que conocíamos hasta hace muy poco, pero si solo atendemos a la enfermedad cutánea visible, estaremos olvidando que esta enfermedad es algo más que una placa en la piel. El conocimiento de las comorbilidades ha supuesto un cambio en la visión del paciente con psoriasis, para el que es necesario un enfoque multidisciplinar que incluya profesionales de atención primaria y de reumatología y, cuando sea preciso, un hepatólogo, un endocrino, un nefrólogo o un psiquiatra. Este manejo multidisciplinar y conjunto de la psoriasis puede suponer un antes y un después en el futuro de la enfermedad, sobre todo en los casos de psoriasis moderada y grave, ya que son los principales candidatos a tratamientos sistémicos y a un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular. En estos casos, el control de la psoriasis y sus comorbilidades es periódico, con exploraciones y analíticas que permiten detectarlas y tratarlas lo antes posible. Además, se debe educar al paciente en los estilos de vida saludable, como el abandono de hábitos tóxicos (p. ej., el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol), que son más prevalentes en esta población.

Aun así, y a pesar de la innegable importancia de las comorbilidades de la

psoriasis en la salud general de los pacientes, los datos relativos a las mismas se deben interpretar con precaución y comunicarlos de forma adecuada a los pacientes y a los médicos, ya que la forma en la que se expliquen puede conducir a ansiedad y a una preocupación excesiva sobre las comorbilidades. No hay que perder de vista que el objetivo del cribado y la detección de comorbilidades es prevenir o revelar las enfermedades latentes, implementar la terapia de forma temprana y mejorar el pronóstico.

La psoriasis tiene además un impacto negativo en la CVRS y ocasiona cargas económicas tanto para los pacientes como para la sociedad. En la actualidad, resulta imprescindible tener en cuenta la perspectiva del paciente, y somos conscientes de la necesidad de encontrar la forma de incluir sus preferencias en el manejo de la enfermedad y de realizar intervenciones para identificar y abordar síntomas no tan visibles, como la afectación psicológica o de la esfera social, que pueden tener un impacto significativo en la reducción de la carga de la enfermedad percibida por el paciente. Por ello, el uso y el desarrollo de herramientas para medir los resultados percibidos por los pacientes constituyen actualmente uno de los progresos más importantes en el manejo de la enfermedad psoriásica.

Como conclusión, podemos decir que, en este panorama de innovación, desarrollo y logros en la terapia de la psoriasis de moderada a grave, los fármacos anti-IL-17 y los anti-IL-23 que están surgiendo son los que presentan mejores respuestas terapéuticas, seguidos de los fármacos anti-TNF en segunda o primera línea cuando la psoriasis se presenta asociada a artritis. Asimismo, no se debe olvidar la necesaria atención al manejo correcto de las comorbilidades y de la CVRS, teniendo siempre en cuenta las preferencias y necesidades del paciente, que en definitiva es el eje central de la enfermedad sobre el que debemos actuar.

Referencias

1. Acción Psoriasis. Los síntomas de la psoriasis afectan a la vida diaria del 70% de pacientes. 2015. Disponible en: https://www.accionpsoriasis.org/actualidad/467-los-sintomas-de-la-psoriasis-afectan-a-la-vida-diaria-del-70-de-pacientes.html Consultado: Enero 2019.
2. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. JAMA Dermatology. 2013;149(10):1180–5.
3. Belinchón Romero I. Discrepancias entre los objetivos terapéuticos del médico y paciente. In: Sacristán J, Millán Núñez-Cortés J, Gutiérrez Fuentes J, editors. Medicina Centrada en el Paciente Reflexiones a la Carta. Unión Edit. Madrid; 2018. p. 179–84.
4. Carrascosa J-M. Nuevos tratamientos en psoriasis. Med Clin (Barc). 2017;149(4):157–9.
5. Ergun T, Seckin D, Baskan Bulbul E, Onsun N, Ozgen Z, Unalan P et al. The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. Int J Dermatol. 2015;54(5):594–9.
6. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(5):504–9.

7. Furue M, Kadono T. Psoriasis: Behind the scenes. J Dermatol. 2016;43(1):4–8.
8. Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, Pariser D, Xu Z, Olesen M et al. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris--a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). J Drugs Dermatol. 2015;14(12):1468–77.
9. Natsis NE, Gottlieb AB. Bimekizumab for the treatment of psoriatic disease. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(12):1193–7.
10. Pink AE, Smith CH. Biologics for psoriasis: more drugs, new patient categories, but fresh challenges for clinical dermatologists. Br J Dermatol. 2017;177(1):7–8.
11. Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. In: Current problems in dermatology. 2018. p. 49–63.
12. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999;41(3 Pt 1):401–7.
13. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. BIOBADADERM: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en Dermatología. Primer informe. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(2):132–41.
14. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. Br J Dermatol. 2017;177(1):47–62.
15. Ståhle M, Schön MP. Psoriasis - What's Up? Exp Dermatol. 2017;26(4):297–8.
16. van de Kerkhof PCM, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(10):2002–10.
17. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632–40.

14

Osteoporosis y fracturas: nuevos avances y una llamada de atención sobre sus repercusiones

María Jesús Moro y Enrique Casado

Introducción

Las fracturas por fragilidad constituyen la complicación más frecuente y devastadora de la osteoporosis. Con el objetivo de evitarlas o reducir su incidencia, hace unos años era habitual prescribir un tratamiento indefinido a los pacientes con baja masa ósea, realizando una prevención primaria de nuevas fracturas. Sin embargo, en los últimos años hemos aprendido muchas cosas. En primer lugar, que la densidad mineral ósea (DMO) no lo es todo cuando hablamos de riesgo de fractura; y, en segundo lugar, que existen muchos otros factores clínicos que pueden tener, en su conjunto, más importancia en la predicción de fracturas que la propia DMO. Estos factores se evalúan mediante escalas de riesgo sencillas y accesibles, como la *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), que nos proporciona el riesgo absoluto de fractura de un paciente en los 10 años siguientes. A pesar de que esta herramienta se utiliza ampliamente en todo el mundo, en España seguimos sin tener del todo claro a partir de qué valor de riesgo es coste-eficiente indicar un tratamiento para la osteoporosis. Además, hemos aprendido que el principal factor de riesgo de fractura es el haber padecido ya una fractura. Por ello, nuestros esfuerzos actuales se centran en identificar a estos pacientes, evaluarlos y, salvo contraindicación, indicarles un tratamiento, realizando una prevención secundaria de fractura que, en el mejor de los casos, sea coordinada entre diferentes especialistas.

Morbilidad, mortalidad y calidad de vida de los pacientes con fractura

La osteoporosis afecta a casi 3 millones de personas en España. En el 2017, según las estimaciones, se produjeron unas 330.000 fracturas por fragilidad, lo que supone una media de más de 37 fracturas cada hora. Las fracturas de cadera, vértebra y antebrazo son las más frecuentes y, en conjunto, representan la mitad de todas las fracturas. Se prevé que la incidencia de fractura de cadera aumente de manera considerable en los próximos años, en parte debido al envejecimiento de la población. En concreto, para el año 2050, se espera un incremento del 240 % en las mujeres y del 310 % en los varones respecto a la incidencia en 1990.

Las fracturas por fragilidad son actualmente la cuarta causa principal de morbimortalidad crónica en Europa, y se estima que, en España, se pierden 12 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cada 1.000 personas de más de 50 años debido a fracturas por fragilidad. Esto supone que la carga generada por las fracturas osteoporóticas en España es mayor que la asociada a otras enfermedades crónicas graves, como, por ejemplo, el accidente cerebrovascular. Un estudio reciente ha demostrado que la mortalidad de los pacientes con fractura de cadera es superior a la mortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio y similar a la mortalidad de los pacientes con accidente cerebrovascular.

A pesar de que, en los últimos años, se ha avanzado considerablemente en el tiempo de cirugía y en los cuidados postoperatorios, la mortalidad de la fractura de cadera sigue siendo superior al 20 % en el primer año. Además del riesgo de muerte, un elevado porcentaje de los pacientes con fractura de cadera presentan una limitación funcional grave que, en muchos casos, impide la deambulación u obliga a la dependencia de otras personas. Un año después de haber sufrido una fractura de cadera, el 40 % de los pacientes siguen sin poder caminar por sí solos, y el 80 % sufren limitaciones para llevar a cabo otras actividades, como conducir o ir a la compra.

Todas las fracturas, sobre todo la de cadera, se asocian con una marcada disminución de la calidad de vida de los pacientes, tal y como se ha demostrado en estudios que han valorado las puntuaciones de diferentes cuestionarios, como el de calidad de vida de la Fundación Europea para la Osteoporosis (QUALEFFO) o el de salud SF-36. Los pacientes con fractura vertebral también presentan una importante morbilidad pues, además del intenso dolor dorsal o lumbar, en ocasiones crónico, pueden sufrir restricción respiratoria, cifosis y/o alteraciones digestivas. A todo esto, hay que añadir las complicaciones derivadas de los tratamientos analgésicos, en ocasiones opiáceos mayores, que estos pacientes precisan para el control del dolor.

Con algunos de los tratamientos para la osteoporosis que han aparecido en los últimos años, se ha logrado mejorar el dolor vertebral y la calidad de vida de los pacientes con fractura. En la última década, también se ha extendido el uso de la cifoplastia y la vertebroplastia en pacientes con fractura vertebral, como técnicas invasivas que tienen como objetivo el control del dolor y evitar una mayor deformidad vertebral. Aparecieron como técnicas prometedoras, pero los resultados de eficacia observados son poco consistentes, según los diferentes estudios publicados hasta la fecha. Además, son técnicas muy caras y no están exentas de complicaciones. En el caso de la vertebroplastia, se ha descrito un incremento del riesgo de fractura de las vértebras superior o inferior a la vertebra tratada, fugas de cemento al disco intervertebral o incluso al sistema vascular pulmonar, con un auténtico embolismo de cemento de difícil manejo.

Impacto socioeconómico de las fracturas

Las fracturas por fragilidad se pueden evitar, pero su prevención y abordaje se han descuidado durante mucho tiempo, a pesar del impacto económico que comportan para el sistema sanitario español. En 2017, los costes relacionados con fracturas ascendieron en España a un total aproximado de 4.200 millones de euros, y se prevé que se incrementará hasta los 5.500 millones de euros en el 2030. De estos costes, que incluyen costes de fracturas de corta y larga duración, así como los asociados con estancias en residencias de ancianos, los más importantes son los de hospitalización.

En concreto, las fracturas de cadera en España implican un gasto elevado para los sistemas sanitarios autonómicos, y se han observado diferencias notables entre distintas comunidades autónomas, derivadas principalmente de la duración diferencial de la primera estancia hospitalaria, así como del cuidado ambulatorio durante los meses posteriores.

Se estima que un 10,4 % de los pacientes españoles mayores de 50 años que sufren una fractura de cadera entran en centros de larga estancia en un plazo de 12 meses tras la fractura, lo que representa uno de los porcentajes más altos de los países de la Unión Europea. Pero también hay que tener en consideración que, aunque las fracturas por fragilidad afectan fundamentalmente a personas de edad avanzada, alrededor del 20 % se producen antes de la jubilación. Concretamente, en 2017, se registraron en España 355.306 días de baja por enfermedad debido a fracturas por fragilidad.

Es deseable, por tanto, el abordaje y el consenso a nivel nacional de este problema sanitario, con pautas de actuación comunes, ya que podría suponer gran-

des beneficios socioeconómicos y sanitarios globales.

Avances en el diagnóstico de la osteoporosis

En los últimos años se han producido avances en el diagnóstico de la osteoporosis. La DMO ha pasado de ser el criterio principal de tratamiento a ser considerada un factor más de riesgo de fractura. Hace una década apareció FRAX, una herramienta muy sencilla que calcula el riesgo de fractura (principal y de cadera) de un paciente en 10 años a partir de 11 factores de riesgo clínicos y la DMO. Hemos pasado de indicar tratamiento a partir de un determinado valor de la DMO a hacerlo a partir de un determinado riesgo de fractura. Aunque FRAX tiene sus limitaciones, su uso se ha extendido y ahora es tenido en cuenta por muchas guías clínicas nacionales e internacionales de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, después de una década, seguimos sin saber a partir de qué valor de riesgo debemos indicar el tratamiento para la osteoporosis a nuestros pacientes. No obstante, algunas guías recientes proponen que sea a partir de un 7,5 % de riesgo de fractura principal y un 3% de riesgo de cadera.

Otro de los avances en el diagnóstico de la osteoporosis ha sido la aparición de una técnica que valora de forma indirecta la microarquitectura ósea. Con esta técnica, conocida como TBS, o *Trabecular Bone Score*, podemos identificar a pacientes que presentan una fragilidad ósea por causa de una alteración de la calidad ósea, más que de la DMO. Nos permite identificar a algunos pacientes con riesgo de fractura a pesar de que tengan una DMO normal o ligeramente disminuida, como por ejemplo los pacientes diabéticos o los que reciben tratamiento con glucocorticoides. La herramienta FRAX ha incorporado también la posibilidad de introducir el valor de TBS para ajustar el riesgo de fractura del paciente. Recientemente, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) ha publicado un documento de posición sobre la utilidad clínica de TBS en España.

Otra técnica que se ha desarrollado en los últimos años es la densitometría en tres dimensiones, conocida como 3D-DXA o 3D-SHAPER. Esta técnica utiliza un algoritmo basado en modelos estadísticos para crear un mapa tridimensional de la densidad de la superficie cortical del hueso, a partir de una exploración DXA de cadera estándar. Permite a los médicos evaluar en tres dimensiones, y por separado, la estructura trabecular y cortical del hueso, y tiene utilidad tanto en el diagnóstico de la osteoporosis como en la monitorización del tratamiento de los pacientes.

Finalmente, en el campo del diagnóstico, habría que destacar el importante avance acontecido en los últimos años en el conocimiento de la vitamina D.

Numerosas publicaciones han demostrado que el déficit de esta hormona se asocia no solo con un mayor riesgo de caídas y fracturas, sino con infinidad de enfermedades o con un mal control de estas. Entre estas enfermedades cabría destacar la diabetes, el asma, enfermedades autoinmunes (p. ej., el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, etc.), algunos tipos de cáncer (p. ej., el cáncer de mama y de colon) y las infecciones. Aunque ahora son más los pacientes que reciben suplementos de vitamina D, hoy en día seguimos sin ponernos de acuerdo sobre cuál es su concentración óptima en plasma y en los suplementos alimenticios.

Avances en el tratamiento de la osteoporosis

Aunque en los últimos años algunos tratamientos para la osteoporosis, como la calcitonina o el ranelato de estroncio, han dejado de comercializarse debido a su potencial asociación con efectos adversos graves, cabría destacar la comercialización de un nuevo tratamiento antirresortivo con una excelente eficacia antifractura y un buen perfil de seguridad. Nos referimos a denosumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la resorción del hueso y aumenta de forma notable la DMO, disminuyendo de manera muy significativa el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, incluida la de cadera. Su cómoda posología (administración subcutánea cada 6 meses) ha contribuido a que se haya extendido su uso en el tratamiento de la osteoporosis. Los estudios han demostrado que denosumab es el que tiene mejor cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes entre todos los tratamientos para la osteoporosis, lo cual es fundamental para que un tratamiento consiga su objetivo de reducción de nuevas fracturas.

En esta década también hemos avanzado en el buen uso de los bisfosfonatos, aprendiendo a equilibrar los riesgos y beneficios del uso prolongado de estos tratamientos. Aunque muy infrecuentes, se ha descrito un aumento del riesgo de osteonecrosis de mandíbula y de fractura atípica de fémur, sobre todo a partir de los 5 años de tratamiento con bisfosfonatos, por lo que las guías clínicas recomiendan plantear una suspensión temporal a partir de este tiempo en los pacientes sin alto riesgo de fractura.

Con el objetivo de mejorar la tolerabilidad y el mal cumplimiento terapéutico en los pacientes que reciben bisfosfonatos, han aparecido formulaciones nuevas, como alendronato en comprimidos efervescentes, alendronato en solución oral y, más recientemente, risedronato gastrorresistente, que no precisa ser administrado en ayunas para su absorción.

La industria farmacéutica ha trabajado en el desarrollo de nuevas moléculas

para el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, algunas no han pasado de los ensayos clínicos, debido a la aparición de algunos efectos secundarios, como en el caso de odanacatib, un antirresortivo inhibidor de la catepsina K de administración oral, o blosozumab, un osteoformador inhibidor de la esclerostina de administración subcutánea. Abaloparatida, un nuevo osteoformador análogo de la hormona paratiroidea, de administración diaria por vía subcutánea, se comercializa en Estados Unidos y Japón. No obstante, la Agencia Europea del Medicamento, de momento, ha denegado su aprobación para la comercialización, debido a algunas dudas sobre la eficacia y seguridad del fármaco en los ensayos clínicos. Por su parte, romosozumab se comercializa ya en Japón, y en nuestro país se espera para el 2020. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal antiesclerostina, con actividad osteoformadora y de administración subcutánea mensual, y que ha demostrado grandes aumentos de la DMO y una importante disminución del riesgo de fractura.

Nuevos modelos de atención al paciente con fractura

Las fracturas por fragilidad ósea representan un problema de salud pública en España, debido a que en los últimos años su número se ha incrementado y a que, después de que se producen, no se lleva a cabo una adecuada estrategia de prevención y tratamiento. Esta crisis está provocando un cambio de enfoque, pasando de centrarse exclusivamente en la osteoporosis a hacerlo en el resultado de su consecuencia, la fractura. Con este cambio se podría llegar a ahorrar costes y a evitar cerca de 700.000 fracturas.

Los modelos que se están implantando en Europa y en España se basan en la asistencia coordinada después de que se produce la fractura; son las denominadas unidades multidisciplinares de fracturas (*Fracture Liaison Services,* FLS), que se definen como equipos multidisciplinares que prestan asistencia sanitaria para la prevención secundaria de fracturas. Estos modelos de FLS se propugnan como una solución universal para mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes. De hecho, diversos estudios han demostrado que las FLS constituyen una forma rentable de prestación de asistencia sanitaria en los países europeos.

Estas unidades se encargan de identificar, evaluar y, salvo contraindicación, tratar de forma sistemática a todos los pacientes que han sufrido una fractura por fragilidad, para reducir el riesgo de nuevas fracturas. En el modelo de FLS, la asistencia suele estar coordinada por un miembro especializado del personal de enfermería que ayude a los pacientes a moverse por las distintas unidades per-

tinentes (p. ej., cirugía ortopédica, radiología, metabolismo óseo, rehabilitación, atención primaria) y a mejorar la asistencia global.

Planes de acción de las sociedades científicas

En el año 2014 la *International Osteoporosis Foundation* puso en marcha una iniciativa mundial que denominó *Capture The Fracture*® (CTF®), o "Captura la fractura", que tiene por objetivo facilitar la implantación de modelos multidisciplinares de asistencia coordinada para la prevención secundaria de las fracturas. En el marco de este proyecto, se ha creado un conjunto de normas y guías de buenas prácticas, refrendadas a nivel internacional, para cerrar la brecha entre los proveedores de las unidades de FLS y contribuir al desarrollo y la implantación de FLS nuevas. Esta iniciativa incluye la mayor red de proveedores de FLS individuales del mundo. Los proveedores se someten a una auditoría de CTF® para determinar la calidad de los servicios y reciben una estrella de oro, plata o bronce, equivalente a lo que sería un sistema de acreditación de los servicios que se prestan.

Recientemente, se han lanzado en España dos iniciativas para llevar a cabo un seguimiento de las fracturas por fragilidad y sus repercusiones. La primera se inició en 2016, cuando 190 profesionales sanitarios (en su mayoría médicos geriatras, traumatólogos, internistas, rehabilitadores y anestesistas) crearon un registro nacional de fracturas de cadera en 54 hospitales, donde se incluyen todos los pacientes de edad ≥75 años hospitalizados con el diagnóstico de fractura de cadera por fragilidad. Puesto que los datos forman parte del conjunto mínimo de datos de la Red de Fracturas por Fragilidad, se pueden comparar entre sí o agregar a los datos europeos. El objetivo de este proyecto es, en primer lugar, conocer la situación actual y las características del proceso asistencial en las fracturas de cadera en España, mediante la utilización de un registro nacional con elevada casuística y representación territorial y, posteriormente, comparar resultados en el ámbito nacional e internacional y proponer estándares y criterios para mejorar la calidad asistencial. Los informes anuales que emiten recogen datos epidemiológicos fundamentales y describen las tendencias en términos de protocolo asistencial. Son 22 sociedades científicas las que han concedido su aval a este proyecto.

La segunda iniciativa, promovida por la SEIOMM, pretende impulsar la implantación y formación de FLS de forma progresiva en todo el territorio nacional mediante el proyecto SEIOMM_FLS EXCELLENCE, así como una base de datos denominada REFRA (Registro Español de FRActuras) diseñada para hacer un seguimiento de la epidemiología de todos los tipos de fracturas por fragilidad y del impacto de las FLS en los resultados sanitarios de los pacientes.

¿Existe un cambio real en las prioridades de la sanidad pública?

La Organización Mundial de la Salud indica que una intervención con un beneficio equivalente al producto interior bruto per cápita anual se considera un gasto razonable, representando la probabilidad de lograr como mínimo 1 año de vida ajustado por calidad (AVAC) per cápita. Así, aunque la extensión de una FLS provocaría un aumento neto de los costes sanitarios, con un producto interior bruto estimado en 32.405,50 de euros para España, las FLS ofrecen una rentabilidad clara y la posibilidad de mejorar la asistencia sanitaria para la población española.

Dado que la población española sigue envejeciendo, la magnitud y las repercusiones de las fracturas por fragilidad seguirán creciendo, salvo que se tomen medidas para abordar la variación en la práctica asistencial y mejorar la calidad de la asistencia. La política debe desempeñar un papel importante en el reconocimiento de que las fracturas por fragilidad son una amenaza oculta para la salud pública que exige una acción inmediata.

Siguiendo la Estrategia Nacional de Promoción de la Salud y Prevención de la fragilidad en personas mayores en España, se considera prioritario apoyar y facilitar la creación de las FLS que ofrezcan una atención integral y multidisciplinar, para asegurar la evaluación y el tratamiento apropiado de todos los pacientes que hayan tenido una fractura antes de que vuelvan a padecer una nueva. También han de considerarse políticas locales adaptadas a las particularidades de los sistemas sanitarios de las distintas comunidades autónomas.

Así, las iniciativas políticas de asistencia en esta área debieran incluir:

1. priorizar la prevención de las fracturas secundarias en los planes de salud nacionales y regionales;
2. elaborar protocolos asistenciales nacionales consensuados (código de fractura) para facilitar la identificación de los pacientes y optimizar la administración de los tratamientos disponibles;
3. desarrollar e implantar FLS con directrices estandarizadas:
4. mejorar el seguimiento de las fracturas por fragilidad y su abordaje a través de registros nacionales que recojan datos fiables de la vida real; y
5. establecer normas e indicadores de calidad para medir los progresos y mejorar la asistencia tras la factura.

Es por ello que el abordaje de la osteoporosis y, en concreto, de las fracturas por fragilidad ósea supone un auténtico reto para los próximos 10 años en la sanidad pública española.

Referencias

1. Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura. Disponible en: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp Consultado: Enero 2019.
2. Datos de archivo. 2018. Fragility Fractures in Europe. Burden, management and oportunities: EU6 Summary Final Report 2018-06-26.
3. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int. 1992;2(6):285-9.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2016) GBD Compare Data Visualization. Disponible en: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/. Consultado: Agosto 2018.
5. Carnevale V, Fontana A, Scillitani A, Sinisi R, Romagnoli E, Copetti M. Incidence and all-cause mortality for hip fracture in comparison to stroke, and myocardial infarction: a fifteen years population-based longitudinal study. Endocrine. 2017;58(2):320-31.
6. Cancio JM, Vela E, Santaeugènia S, Clèries M, Inzitari M, Ruiz D. Influence demographic and clinical characteristics of elderly patients with a hip fracture on mortality: A retrospective, total cohort study in North-East Spain. Bone. 2018;117:123-9.
7. Ciubean AD, Ungur RA, Irsay L, Ciortea VM, Borda IM, Onac I et al. Health-related quality of life in Romanian postmenopausal women with osteoporosis and fragility fractures. Clin Interv Aging. 2018;13:2465-72.
8. Datos de archivo. 2018. Fragility Fractures in Spain, management and opportunities: EU6 Summary Final Report 2018-06-26.
9. Bartra A, Caeiro JR, Mesa-Ramos M, Etxebarría-Foronda, Montejo J, Carpintero P et al. Coste de la fractura de cadera osteoporótica en España por comunidad autónoma. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2018;63(1):56-68.
10. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Reumatol Clin. 2018.pii: S1699-258X(18)30218-3.
11. Blanch J, del Río L, Olmos JM, Montoya MJ, Muñoz M. Revisión de la evidencia científica sobre uso clínico del Trabecular Bone Score (TBS). Posiciones oficiales de la SEIOMM (2018). Rev Osteoporos Metab Miner. 2018;10(4):149-59.
12. PROYECTO SEIOMM_FLS EXCELLENCE. 2018. Disponible online: https://seiomm.org/proyectos-seiomm/ Consultado: Enero 2019.
13. REFRA-FLS SEIOMM (REgistro Español de FRActuras-FLS SEIOMM). Registro REFRA. 2018. Disponible online: http://seiomm.org/registro-refra/ Consultado: Enero 2019
14. Bertram MY, Lauer JA, Joncheere Kees De, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bull World Health Organ 2016;94:925–30.
15. Trading Economics. GDP per capita | Europe. Disponible en: https://tradingeconomics.com/country-list/gdp-per-capita?continent=europe. Consultado: Agosto 2018.
16. Jonsson E, Borgström F, Ström O. PHS49 – Cost Effectiveness Evaluation of Fracture Liaison Services for the Management of Osteoporosis in Sweden. Value Health 2016;19:A612.
17. Leal J, Gray AM, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Delmestri A, Arden NK et al. Cost-effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: a population-based study. J Bone Miner Res 2017;3

15

Recientes avances en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Alfredo Rodríguez-Antigüedad

Introducción

El tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) comienza en 1995 con la comercialización del interferón beta 1-b. Antes de esa fecha la situación de los pacientes con EM era desalentadora, dado que no se conocía ningún tratamiento para modificar positivamente su pronóstico. Este primer hito en el tratamiento supuso también el estímulo decisivo para incrementar de manera exponencial la investigación sobre la EM y sobre nuevos fármacos para alterar su evolución, los llamados tratamientos modificadores de la enfermedad (TME). Este desarrollo farmacéutico no ha tenido un progreso lineal, y los mayores resultados se han cosechado en la última década.

Desde 1995 hasta el 2003, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó dos nuevas formulaciones de interferón beta 1-a, una de ellas de administración intramuscular (i.m.) y otra subcutánea (s.c.), y el acetato de glatiramero. Once años más tarde, en el 2006, se registró natalizumab. Este fármaco supuso una nueva era en el tratamiento de la EM, tanto por su mecanismo de acción preciso como por su muy elevada eficacia, pero también abrió el escenario de los efectos secundarios graves de la inmunosupresión.

El mayor desarrollo en el tratamiento de la EM se ha producido en los últimos 8 años, en los que en Europa se han comercializado 8 nuevos fármacos. Empezó,

en 2011, con fingolimod, que fue el primer TME de administración por vía oral (v.o.). En 2013 se comercializaron alemtuzumab y teriflunomida; en 2014, dimetilfumarato e interferón beta 1-a pegilado; en 2016, daclizumab (que fue retirado del mercado por sus efectos secundarios); en el 2017, cladribina oral, y en 2018, ocrelizumab. En resumen, en la actualidad disponemos de 12 fármacos para el tratamiento de la EM recidivante (EM-R) (sin contar las diferentes dosificaciones, similares o equivalentes), con 9 mecanismos de acción diferentes. Estos fármacos también difieren en su eficacia, perfil de seguridad, posología, vía de administración y tolerabilidad. Los rápidos cambios y esta diversidad en el tratamiento de la EM han modificado positivamente la realidad de los pacientes y han situado a los neurólogos en un escenario médico-asistencial nuevo y complejo.

El último hito en el tratamiento de la EM se ha producido en 2018 con la comercialización en España del primer fármaco también eficaz para el tratamiento de la EM primariamente progresiva (EM-PP): ocrelizumab.

La esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad neurológica, inflamatoria y neurodegenerativa, crónica e incurable. Se inicia en la juventud, es mucho más frecuente en mujeres (razón cercana a 1/3) y es la causa más frecuente de discapacidad por enfermedad en personas jóvenes.

En el 85-90 % de los pacientes, la EM se presenta al inicio con recaídas y remisiones. Los síntomas neurológicos se instauran a lo largo de horas o días, y tras días o semanas remiten espontáneamente, dejando o no secuelas. Cada una de estas recaídas-remisiones es la expresión de la aparición de una nueva lesión (placa) inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC) y su posterior resolución. Aun cuando la recuperación de los síntomas pueda ser completa, siempre queda un daño estructural residual que es visible mediante la resonancia magnética (RM). Los síntomas de la EM pueden ser cualquiera de los provocados por una lesión en el SNC: debilidad, trastornos de la sensibilidad, de la visión, de la micción, etc.

Con el transcurso del tiempo, un elevado porcentaje de los pacientes evolucionan a una EM progresiva (secundariamente progresiva) en la que las recaídas decrecen en frecuencia, pero se añade un lento y progresivo deterioro neurológico que determina la discapacidad. Un reducido porcentaje de los enfermos (10-15 %) debuta con una evolución primariamente progresiva (EM-PP) sin recaídas.

La etiología de la EM es desconocida, por lo que no se puede prevenir. Actualmente se acepta que el origen de las placas está relacionado con una respuesta autoinmunitaria frente a algún antígeno del SNC. Al inicio de la EM existe

un importante tráfico de linfocitos entre la sangre y el SNC. Con el paso del tiempo, este flujo se reduce y se produce una activación difusa de las células de la inmunidad innata residentes en el SNC. Este último cambio sería, en gran medida, responsable del componente neurodegenerativo de la EM y, como consecuencia, de su evolución progresiva.

En la última década, el mejor conocimiento de la patogenia evolutiva de la EM, del protagonismo de los linfocitos T y B y de su componente neurodegenerativo ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas y medicamentos.

Evolución de los tratamientos

Hasta hace 8 años, los TME eran de administración continua por vía i.m., s.c. o intravenosa (i.v.). En la última década se han comercializado también medicamentos de administración por v.o. y en cursos. Es importante resaltar que los nuevos medicamentos tienen diferentes mecanismos de acción y notables diferencias en otras de sus propiedades. Sin entrar en un análisis técnico preciso de cada uno de estos fármacos, a continuación se describen las principales características de los TME disponibles en los últimos años.

Mecanismo de acción

El efecto terapéutico de todos los TME en la EM-R se atribuye principalmente a su capacidad para modificar la inmunidad adaptativa. Los TME disponibles suman nueve mecanismos de acción diferentes, seis de los cuales se han incorporado en los últimos 8 años: anticuerpos monoclonales que se unen a ciertas moléculas, sustancias químicas que inhiben enzimas o análogos modificados de ciertos sustratos celulares, que promueven la expresión de ciertos genes o que antagonizan ciertos receptores celulares, además de otros mecanismos de acción más imprecisos. Los TME acaban produciendo una depleción o inhibición selectiva de los linfocitos, o interfieren en el tráfico de los linfocitos desde los ganglios linfáticos hasta el SNC, o provocan cambios, no siempre bien conocidos, en el estado inmunitario del paciente. En definitiva, todos ellos previenen la actividad inflamatoria y, probablemente, la evolución de la patogenia de la EM y por consiguiente, la evolución progresiva.

La mayoría de los TME requieren la continuidad del tratamiento para ejercer su efecto. Pero recientemente se han comercializado dos fármacos cuya administración se realiza en dos únicos cursos de tratamiento, con 1 año de intervalo entre ellos, y cuyos efectos terapéuticos perduran en la mayoría de los pacientes al menos 4 años. Este efecto se atribuye a la modificación prolongada del estado inmunológico.

Con este repertorio de mecanismos de acción se amplían las posibilidades de que los pacientes acaben respondiendo a alguno de ellos. En la actualidad, no disponemos de criterios para personalizar *a priori* estos fármacos, y seguimos aplicando el método de ensayo y error.

Eficacia

Los ensayos clínicos de fase III para la EM-R diseñados en la última década ya no utilizan el placebo como control, dada la eficacia de los TME comercializados. Con los primeros TME el único objetivo terapéutico era la reducción de la frecuencia de las recaídas. En la actualidad se busca que el paciente no tenga nuevos brotes, ni placas, ni progresión, es decir, la ausencia de indicios de actividad de la enfermedad (*No Evidence of Disease Activity,* NEDA). Se sabe que la NEDA a largo plazo es por ahora inalcanzable, dado que ningún TME cura la EM. Pero es significativo que en las fichas técnicas de los nuevos medicamentos ya se permite establecer el fracaso y el consiguiente cambio terapéutico en base a la actividad evaluada por la RM. Sin duda, la incorporación de objetivos cada vez más ambiciosos está redundando en un mejor pronóstico para los pacientes.

Con el primer TME comercializado en 1995 para la EM-R (el interferón beta 1-b) se logró una reducción relativa de la tasa anualizada de recaídas frente al placebo del 34 %[1]; con natalizumab, la reducción relativa ascendió al 68 %[1]; con fingolimod fue del 55 %[1], y con cladribina oral, del 58 %[2]. En estudios con un comparador activo (interferón beta 1-a 44 µg), las diferencias relativas para alemtuzumab fueron del 55-49 %[1] y, para ocrelizumab, del 4647 %[3].

Al evaluar la eficacia en términos de ausencia de brotes, ausencia de actividad observada por RM y ausencia de progresión de la discapacidad (NEDA-3) a 2 años frente al placebo, alcanzaron este objetivo el 46 % pacientes tratados con cladribina (frente al 16 % con placebo)[4] y el 37 % de los tratados con natalizumab (frente al 7 % con placebo)[4]; frente al comparador activo (interferón beta-1a 44 µg): lo alcanzaron el 47,5 % de los tratados con ocrelizumab (frente al 25,1 % con interferón beta-1a) y el 32-39 % de los tratados con alemtuzumab (frente al 13-27 % con interferón beta-1a)[4]. No se debe hacer una comparación simple de estos resultado dado que es incorrecta desde el punto de vista metodológico y por ello puede inducir a errores

En el caso de la EM-PP, disponemos todavía de un solo medicamento, ocrelizumab, que en el ensayo clínico redujo el riesgo relativo de incremento de la discapacidad consolidada a las 24 semanas un 25 % con relación al grupo tratado con placebo.

Seguridad

Algunos de los efectos indeseables de los diferentes TME pueden ser leves, reversibles o controlables, e influyen sobre todo en la tolerabilidad del tratamiento. Pero otros efectos inherentes a la modificación de la inmunidad pueden tener un impacto, en mayor o menor medida, en el riesgo de desarrollar tumores, infecciones y enfermedades autoinmunes.

Es posible evitar la reactivación de ciertas infecciones latentes mediante su cribado previo al inicio del TME y, en su caso, aplicando el tratamiento o las medidas oportunas. Las infecciones oportunistas, en algunos casos, se pueden prevenir aplicando, durante los periodos de mayor riesgo, estrategias que limiten el contacto con ciertos agentes infecciosos o mediante el tratamiento antibiótico profiláctico. El riesgo de otras infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, se puede reducir suspendiendo de manera precoz el TME en situaciones como la linfopenia grave y prolongada o según el estado de inmunización frente al virus JC, dependiendo del fármaco. El incremento en la frecuencia de tumores no es, hasta la fecha, importante con los TME, pero en algún caso están indicadas las revisiones periódicas dermatológicas. Las enfermedades autoinmunes pueden consistir en trastornos tiroideos, hepatitis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, etc.

La detección precoz de estas enfermedades, algunas graves, para llevar a cabo su tratamiento inmediato implica realizar análisis o revisiones periódicas. La frecuencia de estos controles es muy variable según cada TME, desde prácticamente ninguno hasta análisis de sangre y orina mensuales durante 5 años desde la primera dosis.

Es importante señalar que la frecuencia con la que ocurren estos efectos adversos es desigual entre los TME y que sus perfiles de seguridad en ocasiones son muy diferentes.

Los medicamentos más recientemente comercializados todavía carecen de la información que ofrece la experiencia del tratamiento fuera del ámbito experimental, en un número muy elevado de pacientes y durante mucho tiempo. Afrontar la seguridad de los TME es un nuevo reto que está obligando al reciclaje de los neurólogos que tratan a pacientes con EM, y también a que dispongan de los recursos asistenciales para garantizar la monitorización y el tratamiento inmediato de las complicaciones.

Posología

La diversidad y la evolución de los TME en sus mecanismos de acción y perfiles de seguridad se replican igualmente en la posología y las vías de administración. Hasta el año 2003, los fármacos disponibles debían administrarse por vía s.c. o i.m., con una frecuencia diaria o semanal. Algunos de estos medicamentos requieren un control de la cadena del frío y se pueden autoadministrar con la ayuda de un dispositivo mecánico. En 2009 se incluyó por primera vez un autoinyector electrónico que, entre otras ventajas, permite monitorizar el cumplimiento terapéutico (RebiSmart™). En 2006, con natalizumab, la frecuencia de administración se amplió a cada 28 días por vía i.v., y desde 2011 se añadió la v.o. y se multiplicaron las frecuencias, desde diaria por v.o. hasta semestral por vía i.v. Por último, se han incorporado medicamentos que se administran en dos cursos durante 4 años (dos cursos de 5 y 3 días consecutivos por vía i.v., con 1 año de intervalo; o 4-5 días seguidos con administración por v.o. e igual dosis al mes siguiente, repitiéndose esta pauta al cabo de 1 año).

Maternidad y lactancia en la esclerosis múltiple

La maternidad es una cuestión importante en la EM-R, dado que la enfermedad comienza en la edad fértil y es más frecuente en las mujeres. En principio, los TME están contraindicados en el embarazo. Por ello, el deseo de ser madre implica un periodo de lavado variable (día-1 año), según el TME, antes de intentar el embarazo, y los riesgos correspondientes a la supresión del tratamiento. Para el acetato de glatiramero, los datos indican un riesgo muy bajo para el embrión, por lo que muchos neurólogos acuerdan con la madre mantener este tratamiento hasta que se confirme el embarazo. Los fármacos de administración no continua permiten, al cabo de unos meses desde la última dosis, buscar descendencia sin perder la protección terapéutica.

El desarrollo reciente de los TME ha favorecido que las mujeres no renuncien al proyecto vital de tener hijos, dado que es posible conciliarlo con el tratamiento de la EM cada vez con menos riesgos.

La decisión terapéutica

El inicio y la elección de un TME depende de la actividad y el pronóstico de la EM, de la eficacia y la seguridad de los medicamentos y de los intereses del paciente. Como norma general, el tratamiento debe iniciarse de manera temprana, para evitar el daño del SNC, teniendo en cuenta que el cerebro prácticamente carece de posibilidades de regeneración.

Los TME se agrupan en dos grandes categorías, de primera y de segunda línea, en función principalmente de su equilibrio entre eficacia y seguridad. Los TME de primera línea (interferones beta, acetato de glatiramero, teriflunomida y dimetilfumarato) se emplean inicialmente en cualquier paciente con EM-R. El resto de los fármacos son de segunda línea, y solo se pueden prescribir en enfermos con un inicio agresivo o de alta actividad, en aquellos que no hayan respondido a un tratamiento previo o en los que concurren otras circunstancias especiales.

En la actualidad, carecemos de biomarcadores que permitan personalizar con precisión el pronóstico de la EM al inicio o la respuesta terapéutica a un determinado medicamento. En algunos pacientes, resulta obvio si presentan o no una alta actividad o si concurren sólidas circunstancias predictoras de un mal pronóstico. Pero, en las situaciones intermedias, que son las más frecuentes, esta evaluación depende por el momento del razonamiento clínico de un neurólogo experto en EM.

Es altamente probable que en un futuro no muy lejano las categorías de primera y segunda línea desaparezcan y que todos los medicamentos se puedan utilizar desde el comienzo en función de criterios clínicos y del paciente.

Las características de cada TME, además de la eficacia y la seguridad, implican potenciales causas de deterioro de la calidad de vida para cada persona concreta, según su ritmo de vida, trabajo, proyectos, valores, capacidad para asumir riesgos, personalidad, etc. Por todo lo anterior, en los últimos años el paciente ha adquirido un protagonismo creciente en la decisión terapéutica, dado que cada uno de ellos asume de manera diferente los efectos adversos y los riesgos e incertidumbres inherentes a su enfermedad y al tratamiento. En la actualidad solo se entiende la decisión terapéutica compartida entre el enfermo y el neurólogo.

No todos los pacientes responderán o tolerarán un determinado TME. Es necesario identificar los fracasos terapéuticos y realizar los cambios de manera precoz. Todavía no existen criterios precisos ni consensuados de "fallo terapéutico" en las situaciones no extremas, pero sí se ha establecido cuál debe ser el seguimiento clínico y mediante RMN de la respuesta terapéutica. Nuevamente, el cambio de TME debe ser una decisión compartida.

El reciente e importante incremento del número y la diversidad de características de los TME, así como la ausencia de biomarcadores para establecer *a priori* la respuesta terapéutica, han introducido en muy poco tiempo nuevas variables e incertidumbres en la prescripción.

Consideraciones finales

El tratamiento de la EM-R ha avanzado en poco tiempo de manera espectacular en términos cuantitativos y cualitativos, lo que se ha traducido en una mejoría muy significativa del pronóstico de la enfermedad. La diversidad actual de las características de los diferentes medicamentos ofrece a los pacientes la novedosa oportunidad de poder elegir aquel que menos impacte en su calidad de vida sin renunciar a la eficacia.

Pero estos avances han convertido el manejo clínico y el tratamiento de la EM en una tarea compleja y altamente especializada que exige, tal y como figura en la ficha técnica de muchos TME, la figura de un médico con experiencia en el tratamiento de la EM y, en el caso de algunos fármacos, el acceso fácil a los recursos asistenciales necesarios para tratar sin demora algunas reacciones adversas. Por los mismos motivos, en la actualidad es imposible establecer un protocolo terapéutico basado en criterios médicos. Para alcanzar ese objetivo deberemos acumular y ordenar todo el conocimiento que estamos generando en la práctica clínica, pero eso requerirá un tiempo, habida cuenta que algunos fármacos se han comercializado hace apenas unos meses.

Los avances para la EM-PP han cristalizado, en 2018, con la aprobación del primer tratamiento para esta indicación. Es muy probable que esta tendencia positiva continúe en el futuro. El elevado número de fármacos en investigación para la EM-R y las formas progresivas, y también para regenerar la mielina, ofrecen un futuro estimulante y esperanzador para esta enfermedad. Quedan otros retos pendientes, como disponer de biomarcadores serológicos para el diagnóstico y la monitorización de la EM, y otros objetivos aparentemente más lejanos, como identificar la diana de la respuesta autoinmune y descubrir su etiología para poder prevenirla.

Hace 10 años nadie hubiera imaginado la espléndida situación en la que se encuentra ahora el tratamiento de la EM, y es probable que dentro de una década repitamos la misma reflexión si el esfuerzo investigador y la implicación de los neurólogos clínicos se mantienen.

Referencias

1. Fichas técnica y fechas de autorización de Betaferon®, Extavia®, Avonex®, Rebif 44®, Plegridy®, Tysabri®, Lemtrada®, Aubagio®, Tecfidera®, Ocrevus®, Mavenclad®. Disponible en: www.ema.europa.eu. Consultado: Diciembre 2018. Copaxone®. http://cima.aemps.es. Consultado: Diciembre 2018.
2. Torkildsen O, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. Eur J Neurol. 2016;23 Suppl 1:18-27. Tablas 1 y 2.
3. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P et al. A placebo-controlled

trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2010;362(5):416-26.
Montalbán X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine. 2017;376(3):209-20.

4. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine. 2017;376(3):221-34.
5. Garcia Merino A, Ramon Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodriguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. Neurologia. 2017;32(2):113-9.
6. Montalbán X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018;24(2):96-120.
7. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018;90(17):777-88.
8. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA neurology. 2015;72(2):152-8.
9. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(4):406-19.
10. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2000;343(13):938-52.
11. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine. 2018;378(2):169-80.
12. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-36.
13. Trojano M, Tintore M, Montalbán X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. Nat Rev Neurol. 2017;13(2):105-18.

16

El desarrollo espectacular de la inmunoncología

Ibone de Elejoste

A pesar de que los primeros conocimientos sobre inmunología datan del año 430 a. C., cuando Tucídides, general e historiador griego, establece una hipótesis más o menos precisa sobre el funcionamiento de la inmunidad adquirida, los trabajos originales que vinculan el sistema inmunitario con la actividad antitumoral no surgen hasta finales del siglo XIX.

En 1891, gracias a William Coley, que logra una regresión del tamaño tumoral en un paciente afectado de un sarcoma mediante una inyección intratumoral de bacterias, se empiezan a sentar las bases del tratamiento inmunoterápico del cáncer. A partir de ese momento se suceden una ola de investigaciones en esta línea, de la mano de Le Bertrand, Coca y Gilman; sin embargo, sus resultados iniciales son muy desalentadores.

Nadie imaginaría entonces que, gracias al avance exponencial ocurrido en la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que controlan la inmunidad, se lograría impulsar decididamente las terapias antineoplásicas basadas en la inmunidad hasta convertirse en la actualidad en un arsenal terapéutico de merecido reconocimiento.

El reconocimiento mundial de la inmunoterapia no llegaría hasta el año 2016, cuando la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) consideró la inmunoterapia como "avance del año" en la investigación contra el cáncer[1]. Posteriormente,

este reconocimiento se reafirmó en forma de Premio Nobel de Medicina, otorgado en 2018 al norteamericano James P. Allison (Alice, estado de Texas, 1948) y al japonés Tasuku Honjo (Kioto, 1942) por sus trabajos en paralelo sobre los mecanismos de regulación del sistema inmunitario, que desarrollaremos más adelante.

El objetivo fundamental de la inmunoterapia en el marco de la oncología es utilizar el sistema inmunitario para erradicar e, idealmente, curar el cáncer. Ya hacía años que se conocía la existencia de algunos pacientes, aunque pocos, que conseguían respuestas completas con estos tratamientos.

En las etapas iniciales del cáncer, el sistema inmunitario tiende a reconocer e intentar destruir las células tumorales a través de los linfocitos T citotóxicos, evitando su desarrollo (teoría de inmunovigilancia antitumoral). Por desgracia, el propio tumor tiene recursos para intentar eludir el sistema inmunitario y seguir desarrollándose (teoría de la tolerancia inmunitaria). Para ello, existen dos mecanismos principales: producir sustancias inmunosupresoras o evitar ser reconocido por el propio sistema inmunitario.

El conocimiento de las señales inhibitorias que permiten la inmunotolerancia y que pueden ser aprovechadas por los tumores para conseguir escapar al sistema inmune ha mejorado en los últimos años de forma rápida. Esto se ha traducido en el desarrollo de fármacos que bloquean estos mecanismos y, como consecuencia, consiguen actividad antitumoral.

Cierto es que los tratamientos inmunológicos clásicos, como las citocinas [el interferón (IFN) y la Interleucina-2 (IL-2)] tienen una utilidad limitada en algunos tipos de cáncer y, además, se asocian a una importante toxicidad. Del mismo modo, las vacunas antineoplásicas de primera generación han resultado en gran medida ineficaces, y la terapia celular adoptiva, recientemente incorporada, está aún en fase experimental, debido a que se trata de un procedimiento complejo que puede plantear desafíos técnicos. Todo ello nos ha llevado a mirar con cierto recelo estos enfoques terapéuticos.

La última revolución en el tratamiento contra el cáncer ha tenido lugar gracias al conocimiento y la manipulación de los mecanismos de regulación del propio sistema inmunitario[2], los llamados *Inmune Check Points inhibitors* (ICPi). El mecanismo de acción de estos se basa en inhibir el freno natural del sistema inmunitario, para que esté activado de forma permanente (anti-CTLA4), o en bloquear con anticuerpos los receptores PD-1/PD-L1, que son los mecanismos que utilizan las células tumorales para evitar ser reconocidas por el propio sistema inmunitario (anti-PD-1 y anti PD-L1). Es de este último del que se disponen más datos en la actualidad.

A día de hoy han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) seis ICPi para el tratamiento de varios tumores. Desde que en marzo de 2011 se aprobase el primero de ellos (ipilimumab) para el tratamiento del melanoma avanzado, por ser el primer tratamiento de esta clase que demostró prolongar la supervivencia de pacientes en este contexto, se ha ido ampliando el campo de aplicación de la inmunoterapia como terapia antineoplásica eficaz en otros tumores, como el cáncer de pulmón en el año 2015. La evolución de la inmunooncología ha sido exponencial y se ha incorporado de forma rápida al arsenal terapéutico del cáncer.

Se han aprobado un anticuerpo anti-CTLA4 (ipilimumab), dos anticuerpos anti- PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) y tres anticuerpos anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab y avelumab), tras ponerse de manifiesto en diversos ensayos sus claros beneficios. La mayoría de estos tratamientos están indicados como segunda línea de tratamiento, pero algunos de ellos, como pembrolizumab, también han encontrado su hueco en el terreno de la primera línea en el cáncer de pulmón avanzado con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50 %, un escenario que hace unos años era impensable que no lo ocupara el doblete de quimioterapia basada en el platino. Últimamente también se han publicado los primeros datos de ensayos sobre la combinación de terapia anti-PD-1/PD-L1 con quimioterapia[3].

A lo largo de 2018 han ido llegando más datos sobre el uso de los ICPi como estrategia neoadyuvante a la cirugía, y también asociados a la radioterapia en el cáncer de pulmón. Se trata de un enfoque importante, en el que resultará útil incorporar estas terapias en un escenario más precoz de la enfermedad, pero aún necesitamos más datos antes de poder aplicarlas a la práctica clínica.

En la actualidad se ha demostrado que este tipo de fármacos prolonga la supervivencia en diversos tumores, aparte de los ya mencionados, como son el carcinoma de células renales, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, el carcinoma urotelial y el linfoma de Hodgkin clásico, y se están estudiando en otros tumores, como los sarcomas, el cáncer gástrico, ovárico, de colon, etc.

Los estudios han encontrado resultados variables en función del grado de expresión de PD-L1[4], el grado de infiltración tumoral por linfocitos citotóxicos, la presencia de inestabilidad de microsatélites o déficits de reparación del ADN, la carga mutacional tumoral y otros parámetros.

A la hora de elegir el tratamiento, es necesario ser cautelosos con la información que estamos procesando en este último tiempo y ser conscientes de varias cosas, como, por ejemplo, el estado del PD-L1 (biomarcador inmunitario). Así, es importante tener en cuenta que el PD-L1 es un biomarcador imperfecto, con una

alta complejidad biológica, que muestra heterogeneidad intertumoral e intratumoral y con una expresión que puede ser dinámica e inducible. Pero es el único que tenemos en este momento en la práctica clínica con resultados que se puedan obtener en un periodo razonable.

La carga mutacional del tumor es otro biomarcador que se está incluyendo cada vez más en los ensayos clínicos, con análisis de subpoblaciones que se utilizan para extraer la conclusión de que ciertos resultados son positivos o negativos. A diferencia de lo que ocurre con el PD-L1, es complejo aplicar la carga mutacional del tumor en la práctica clínica, ya que los métodos que estamos usando no están aún del todo estandarizados ni conocemos la cantidad ni la calidad de las mutaciones.

Venimos de una época donde la existencia de biomarcadores clásicos en el tumor (EGFR, ALK, BRAF, KRAS, etc.) nos permitía confiar en una respuesta con la terapia dirigida contra esas vías moleculares. Estos biomarcadores son característicamente estables, homogéneos, con un beneficio clínico típicamente transitorio y asociado a resistencia adquirida.

Los biomarcadores inmunitarios no tienen nada que ver con ellos, ya que no solo se expresan en las células tumorales, sino también en las inmunitarias dentro del microambiente tumoral. Pueden ser dinámicos e inducibles, muchas veces heterogéneos (como hemos comentado en el caso del PD-L1). Su medición es, en la mayoría de los casos, un rango de expresión, y además está la paradoja de que se ha llegado a observar beneficio clínico en pacientes con y sin marcador inmunitario.

En la actualidad, se están realizando grandes esfuerzos en la búsqueda de biomarcadores inmunitarios que sean clínicamente accesibles. Antes de que se valide un biomarcador como pronóstico o predictivo, es necesario realizar estudios prospectivos para conocer mejor su mecanismo de acción, y cada biomarcador debe evaluarse en cada tipo de tumor y línea de terapia. Aquí radicará, en gran parte, el éxito del tratamiento, pues nos permitirá identificar a los potenciales pacientes con respuesta y los potenciales pacientes con respuesta y, posiblemente, poder llegar a supervisar la respuesta al tratamiento. Nos dirigimos hacia una medicina de precisión y, para ello, es indispensable el uso de biomarcadores eficaces en la práctica clínica.

A pesar de todo el optimismo que mostramos con estos avances, somos conscientes de que muchos pacientes son resistentes a este tipo de terapias, bien de forma primaria (pacientes que no responden en la primera evaluación), bien de forma secundaria (pacientes que, tras una respuesta inicial, presentan una re-

caída). De ahí que, hoy en día, un tema prioritario de la investigación consista en incrementar el repertorio de los receptores de coinhibición que pueden utilizarse como dianas terapéuticas. LAG3, TIM3 y TOGIT representan una nueva clase de receptores de coinhibición, con características regulatorias diferentes a los PD-1 y CTLA-4, y que se están evaluando en diferentes ensayos clínicos.

En un futuro no muy lejano se prevé la incorporación de nuevos fármacos y modalidades de inmunoterapia, así como la extensión a otros tipos tumorales y, esperemos, a estadios más precoces, que aumenten las posibilidades de curación. Esto conllevará que el número de pacientes expuestos a estos nuevos tratamientos y, por ende, a sus toxicidades, aumente de forma exponencial.

Los acontecimientos adversos de naturaleza inmunitaria asociados con estos agentes tienen un perfil diferente a los de la toxicidad secundaria a la quimioterapia o la terapia biológica anti-diana, que estábamos acostumbrados a prevenir y manejar. La mayoría son leves o moderados, pero hasta un 10-15% de los casos pueden llegar a provocar toxicidades graves e incluso poner en peligro la vida del paciente. Por regla general, la toxicidad es mayor cuando se utiliza en combinación otro ICPi, en comparación con su uso en monoterapia. La toxicidad más frecuente suele tener lugar en la piel, el aparato digestivo (en forma de colitis), el sistema endocrino, el pulmonar o el hepático.

Aunque los tratamientos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 comparten toxicidades, encontramos diferencias en su incidencia; en líneas generales, resultan algo más tóxicos los primeros, en los que parece haber una relación con la dosis administrada. La mayoría de estos efectos son leves y pueden tratarse suspendiendo la administración del ICPi de forma temporal o mediante inmunosupresión transitoria con corticosteroides. Los efectos adversos más graves (grado 3-4) a menudo requieren la suspensión definitiva del tratamiento, hospitalización y un manejo multidisciplinar adecuado[5].

Para nosotros, como oncólogos, tras décadas de un modelo predominantemente quimioterápico para el tratamiento del cáncer, la inmunoterapia representa un gran reto, no solo en lo que respecta a la identificación y el manejo precoz de los efectos adversos, sino también en la evaluación de la respuesta al tratamiento. En el seno de un tratamiento con inmunoterapia, los criterios de la OMS y los RECIST, comúnmente utilizados en el contexto de la quimioterapia convencional, no son los óptimos, ya que pueden no detectar o subestimar la capacidad de respuesta que producen estos tratamientos. Sin embargo, a día de hoy siguen siendo universalmente aceptados para definir el momento de la progresión de la enfermedad y como guía para la determinación de la respuesta

tumoral. Somos conscientes de que, con los nuevos tratamientos inmunológicos, se han observado patrones de respuesta no vistos en tratamientos con quimioterapia u otras terapias dirigidas y, por ello, se han propuesto otros métodos de evaluación de estas respuestas radiológicas con criterios inmuno-relacionados.

El uso de estos nuevos criterios nos permite contemplar situaciones englobadas dentro del concepto de pseudoprogresión, como pueden ser la posibilidad de que se esté produciendo una respuesta tumoral a pesar de la aparición de nuevas lesiones (si estas coexisten con lesiones iniciales o diana que estén en respuesta), o el empeoramiento radiológico de lesiones previamente conocidas. La pseudoprogresión es un fenómeno inusual, con una incidencia estimada inferior al 4 % en el cáncer de pulmón y entre el 10 % y el 15 % en el melanoma. Dicho fenómeno se explica por el edema e infiltración de las células T activadas y otras células inmunitarias, que dan lugar un aumento del volumen tumoral o incluso a la aparición de lesiones nuevas, con la posterior regresión tumoral radiológica. Debemos, por tanto, tenerlo en cuenta a la hora de evaluar la respuesta, sobre todo en ausencia de deterioro clínico del paciente (clara disociación clínico-radiológica), y será necesario un nuevo examen radiológico en un plazo corto (4 a 6 semanas) para confirmar tal evolución, considerando la escasa incidencia real de este fenómeno.

Entre los desafíos que plantean estos tratamientos en la práctica clínica, algunos desarrollados anteriormente, también se encuentra el conocer el momento óptimo para suspender el tratamiento, a pesar de estar obteniendo un beneficio clínico-radiológico. Si basáramos nuestras decisiones, una vez iniciada la inmunoterapia, en el modelo de quimioterapia convencional, donde en la mayoría de los esquemas utilizados proponen una duración predefinida de los ciclos, correríamos el riesgo de abandonar el tratamiento de un paciente de forma prematura, cuando todavía puede obtenerse algún beneficio. De hecho, con estos agentes inmunoterápicos se ha observado un fenómeno de estabilización prolongada, con pacientes cuya respuesta al tratamiento se mantiene a largo plazo[8]. A día de hoy la administración de estos agentes está aprobada de forma indefinida hasta la progresión de la enfermedad confirmada, la pérdida de beneficio clínico o una toxicidad inmanejable. En el momento presente están en marcha varios estudios para ayudarnos a establecer si, tras un tiempo predefinido del tratamiento, la suspensión de este —aunque el paciente se encuentre aún en respuesta y con una adecuada tolerancia— puede permitir un adecuado control de la enfermedad con menor toxicidad.

A pesar de todos los avances actuales en este campo, que están permitiendo

que un número cada vez mayor de pacientes con diferentes tipos de cánceres puedan beneficiarse de su uso, es cierto que, en el momento actual, la quimioterapia continúa siendo el tratamiento estándar para la mayoría de nuestros pacientes. Cada vez más, los investigadores y oncólogos reconocen que es poco probable que un tratamiento inmunológico único ofrezca la eficacia óptima, y que es conveniente aplicar un enfoque combinado de estos agentes (debido a su actividad en diferentes puntos del ciclo inmunitario) o que incluya estos y la quimioterapia convencional.

A modo de resumen, sabiendo que no siempre toca ser testigo de un cambio tan radical, es impresionante poder vivirlo, pero resulta esencial mantener la responsabilidad médica ante los nuevos tratamientos. La complejidad del sistema inmunitario excede nuestro conocimiento, y no hay que olvidar que la generación actual de fármacos aumenta la supervivencia en tan solo un porcentaje pequeño de pacientes; por ello, es necesaria la evaluación fármacoeconómica y el diseño de nuevas herramientas que permitan comprender de manera objetiva el valor real de estos tratamientos.

Hoy en día, la inmunoterapia mediante el uso de los ICPi es una práctica estándar para un número creciente de tipos de cáncer, respaldada por la mejoría global de los resultados clínicos y por una relativa buena tolerancia. Debemos ser especialmente cuidadosos en la selección de los pacientes, y es importante considerar los efectos secundarios.

La investigación y el desarrollo seguirán sirviendo de base para futuras estrategias, incluidas nuevas metas y combinaciones racionales de medicamentos y secuenciación.

Referencias

1. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA et al. Clinical cancer advances 2016: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2016;34(9):987-1011.
2. Palucka AK, Coussens LM. The Basis of Oncoinmunology. Cell. 2016; 164: 1233-1247.
3. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl Med. 2018; 378(22):2078-92.
4. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. Mol Cancer Ther. 2015; 14:847-56.
5. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S et al. Inmune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016; 54: 139-48.
6. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O´Regan K, Hatabu H, Shapiro G et al Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicina: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. AJR Am J Roentgenol. 2012; 198:737-45.
7. Wolchok JD, Hoos A, O´Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for de evaluation of inmune therapy activity in solid tumors: inmune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009; 15: 7412-20.
8. Mc Dermott D, Lebbé C, Hodi FS, Maio M, Weber JS, Wolchok JD et al. Durable benefit and the potential for

long-term survival with inmunotherapy in advanced melanoma. Cancer treatment reviews. 2014; 40:1056-64.
9. Antón A, Anel A, Martinez-Lostao L, Pardo J, Pazo R. Inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer. Amazing Books. Edición 1. 2018

17

Avances en el manejo de las enfermedades articulares inflamatorias

Rubén Queiro

Frecuencia de las enfermedades reumáticas en la población

Las dolencias reumáticas figuran entre los procesos más comunes que afectan al ser humano. En España se calcula que una de cada 4 personas mayores de 20 años padece algún tipo de trastorno musculoesquelético, una de las principales causas de solicitud de atención médica y de incapacidad, tanto temporal como permanente. En el reciente estudio EPISER (EPIdemiología de las enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología), la prevalencia estimada de algunas de las principales enfermedades reumáticas en la población mayor de 20 años fue la siguiente:

- artritis psoriásica: 0,58 % (IC 95 %: 0,38-0,87)
- espondilitis anquilosante: 0,33 % (IC 95 %: 0,19-0,55)
- artritis reumatoide: 0,82 % (IC 95 %: 0,59-1,15)
- gota: 2,40 % (IC 95 %: 1,95-2,95)
- síndrome de Sjögren: 0,33 % (IC 95 %: % 0,21-0,53)
- artrosis cervical: 10,10 % (IC 95 %: 9,07-11,24)
- artrosis lumbar: 15,52 % (IC 95 %: 14,30-16,83)
- artrosis de cadera: 5,13 % (IC 95 %: 4,40-5,99)

Por otra parte, algunas enfermedades articulares inflamatorias, como la espondilitis anquilosante o la artritis psoriásica, pueden coexistir con otras enferme-

dades de patogenia común (psoriasis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), formando parte de un grupo más amplio denominado enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario (IMID). Se calcula que, en España, unos 2,5 millones de personas padecen alguna IMID, lo que se traduce en más de 12.000 millones de euros anuales en gastos directos e indirectos. Además, uno de los descubrimientos más relevantes de la última década ha sido confirmar que muchas de estas IMID se asocian a una morbimortalidad de origen cardiovascular superior a la que correspondería al sujeto por su edad y sus factores de riesgo cardiovascular clásicos, y a la de la población general de su misma edad y sexo. Este nuevo concepto ha empezado a revolucionar la forma de abordar estas entidades, virándolo hacia una asistencia más multidisciplinar u holística.

Innovaciones tecnológicas de la última década con repercusión sobre el manejo de las enfermedades articulares inflamatorias

Muchos avances relevantes en la investigación y la práctica clínica de la reumatología han estado impulsados por innovaciones tecnológicas, que en la última década han sido notorias. El creciente uso de las técnicas de resonancia magnética (RMN) ha introducido un método no invasivo para visualizar con mayor detalle tanto las estructuras óseas de las articulaciones como las extraóseas, lo que ha mejorado de forma importante los procesos diagnósticos y la monitorización de la respuesta a los tratamientos en estas enfermedades. Así, por ejemplo, los criterios de clasificación de la espondiloartritis axial del grupo ASAS (*Ankylosing Spondilytis Assessment Study*) se basan en gran medida en la presencia de imágenes compatibles con sacroileítis por RMN. El desarrollo de la citometría de flujo ha mejorado enormemente nuestra capacidad para distinguir y caracterizar distintas poblaciones celulares en muestras de tejido. La clonación molecular, junto con los perfiles de expresión utilizando micromatrices (*microarrays*) de ADN, ha sido fundamental para identificar moléculas y vías clave en la patogénesis de las enfermedades reumáticas y, por lo tanto, para descubrir nuevas dianas terapéuticas. Del mismo modo, los últimos 10 años han traído una nueva serie de avances tecnológicos que nos permiten profundizar y manejar las enfermedades reumáticas con una sofisticación cada vez mayor. A continuación, repasaremos sucintamente algunos de estos logros.

La proteómica es un área en la que se ha experimentado un notable progreso en la última década, con un efecto de gran alcance. Las innovaciones en proteómica, como los avances en espectrometría de masas y la aparición de tecnologías de conjuntos de proteínas (*protein-array technologies*), han revolucionado

nuestra capacidad para identificar proteínas y modificaciones postraslacionales asociadas con enfermedades. La mayoría de las enfermedades reumáticas son heterogéneas, y solo ciertos subgrupos de pacientes responden a una terapia determinada. Por lo tanto, los perfiles proteómicos y otros biomarcadores asociados con estados específicos (remisión o actividad) de la enfermedad, o con la capacidad para determinar la respuesta a un determinado fármaco, podrían ayudar a identificar perfiles específicos de individuos:

- con alto riesgo de desarrollar la enfermedad,
- idóneos para los ensayos relacionados con una diana terapéutica determinada, y
- con las condiciones adecuadas para participar en ensayos de prevención primaria o para ser tratados con ciertas terapias preventivas.

Los perfiles proteómicos y otros marcadores también podrían servir como biomarcadores farmacodinámicos para evaluar rápidamente las respuestas de los pacientes a la terapia. En definitiva, el uso de estas tecnologías proteómicas está iniciando una nueva era en el descubrimiento de biomarcadores, y tiene el potencial para revolucionar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas, tanto inflamatorias como de otro origen.

La secuenciación genómica a gran escala es otro *tour de force* tecnológico que está transformando la reumatología. El advenimiento de la secuenciación del ADN de alto rendimiento ha hecho posible la secuenciación del genoma para identificar variantes genéticas comunes y raras asociadas con enfermedades reumáticas concretas. Este método también puede aplicarse a la secuenciación del genoma expresado, que incluye miles de transcripciones de genes que reflejan la activación y la represión de las vías involucradas en la génesis de las enfermedades reumáticas. Esta secuenciación del ADN a gran escala, por ejemplo, puede hoy día definir digitalmente los repertorios de anticuerpos funcionales y receptores de células T en enfermedades reumáticas autoinmunes. Además, la secuenciación profunda de transcriptomas a través de *ARN-seq* mide los niveles de transcripciones y sus isoformas, y, actualmente, permite alcanzar una resolución de una sola célula. Además, las tecnologías epigenéticas, como el *ATAC-seq* (ensayo para la cromatina accesible a transposasa usando secuenciación), pueden sondear cambios en la metilación del ADN y la modificación de histonas asociada con la enfermedad. Con todo, siendo estos logros impresionantes, un desafío importante que presentan estas tecnologías es la necesidad de almacenar, recuperar y analizar los *terabytes* y *petabytes* de datos que su uso genera.

Los últimos 10 años también han visto el desarrollo de la citometría de masas

(conocida como citometría por tiempo de vuelo) y avances considerables en la citometría de flujo, que han mejorado nuestra capacidad para analizar marcadores celulares y vías de señalización en enfermedades reumáticas. Estos avances han permitido a los investigadores profundizar más que nunca en la complejidad de los tipos de células y moléculas relevantes en las enfermedades articulares inflamatorias, monitorizar su dinámica y desentrañar su función normal, así como su contribución a la aparición y evolución de estas entidades.

Por otro lado, las técnicas de imagen como la RMN y la ecografía, aunque no son nuevas, solo recientemente han comenzado a incorporarse a los ensayos clínicos y a la práctica clínica habitual en reumatología. Estas técnicas permiten alcanzar mejores resultados respecto a la radiografía convencional, tanto en la evaluación de las anomalías de los tejidos blandos como en la detección de erosiones óseas. Por ello, se utilizan cada vez más como herramientas no invasivas para la identificación de la inflamación subclínica y la monitorización de la progresión del daño articular en las artropatías inflamatorias. El uso creciente de estas técnicas en la práctica clínica y la investigación está transformando el diagnóstico por imagen, al permitir la evaluación seriada de los cambios que acontecen en la sinovial o en las entesis. Además, estas técnicas de imagen generan biomarcadores dinámicos que son útiles para monitorizar la progresión de la enfermedad o su respuesta a la terapia, e incluso para predecir la recaída de la enfermedad en sujetos que están en remisión clínica de su proceso.

Los avances en las tecnologías de células madre ofrecen nuevas oportunidades en ingeniería de tejidos y reumatología regenerativa. En trabajos recientes sobre la pequeña molécula kartogenina se ha demostrado que es posible dirigir la diferenciación de células madre mesenquimales hacia los condrocitos y, por lo tanto, reparar el cartílago dañado. Por otra parte, las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC), descritas por primera vez en 2006, han surgido como una fuente de células prometedora para el desarrollo de nuevos fármacos y de terapias de reemplazo celular. Las iPSC específicas del paciente se prestan bien para el trasplante autólogo de células madre, ya que solo provocan reacciones inmunes mínimas y tienen el potencial de ser utilizadas para regenerar distintos tipos de tejidos, como, por ejemplo, el cartílago. Mientras tanto, el modelado de enfermedades mediante iPSCs específicas del paciente continúa expandiendo nuestro conocimiento sobre la fisiopatología y el tratamiento.

En el futuro, se vislumbra que los enfoques de alto rendimiento, en especial aquellos que permiten resoluciones a nivel unicelular, pasarán a la vanguardia de la investigación en reumatología y formarán la base para los diagnósticos más

precoces y certeros de la próxima generación. El impacto de la secuenciación de alto rendimiento y otras tecnologías de nueva generación se maximizará con el desarrollo de bases de datos, métodos analíticos y líneas de análisis más potentes que puedan manejar la gran cantidad de datos que se generan (tecnologías del *Big Data*). El desarrollo de nuevos biomarcadores dará lugar a una era de la medicina predictiva y proyectiva en la que se podrán identificar individuos en estados de pre-enfermedad, para que se puedan aplicar las pertinentes medidas de prevención primaria, y permitirá seleccionar terapias para su uso en las poblaciones de pacientes con más probabilidades de beneficiarse (terapias a la carta). Dada la heterogeneidad de la mayoría de las enfermedades reumáticas, las diversas vías moleculares que median su patogénesis y los roles multifacéticos que tienen estas vías en los estados normales y patológicos, es probable que los avances en los tratamientos requieran enfoques que integren perfiles genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos y de autoanticuerpos, como el recientemente descrito perfil ómico personal integrado, o iPOP.

Finalmente, las tecnologías de edición genética tales como la de CRISPR-Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats [CRISPR]/ CRISPR-associated protein 9)* están encontrando en estas enfermedades varios nichos de aplicación y mejora, incluida la corrección de los síndromes autoinflamatorios monogénicos, la terapia con células T-CAR para la selección específica de autoantígenos de clones de células B patológicas, la modificación de las iPSC para la administración controlada de citocinas y la regeneración de tejidos, y las terapias basadas en células Treg.

Avances en el manejo de las enfermedades articulares inflamatorias en la última década

· Concienciación sobre los factores de riesgo modificables que repercuten en un mejor control de estas enfermedades

Uno de los grandes avances de la última década en este tipo de afecciones ha sido confirmar y contrastar la manera en que ciertos factores de riesgo modificables influyen claramente no solo en el riesgo de padecer una determinada enfermedad articular inflamatoria, sino también, lo que quizá es más importante, en la eficacia y sostenibilidad en el tiempo de las nuevas dianas terapéuticas. Entre esos factores destacan dos: la obesidad y el tabaco.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en estos años las cifras de sobrepeso y obesidad se han incrementado en un 17,6 % y un 3,6 %, respectivamente. Por su parte, la prevalencia del consumo de tabaco ha disminuido en los

hombres en todos los grupos etarios (de 15 a 34 años y de 35 a 64 años) mientras que, en las mujeres, se ha observado una disminución en el primer grupo de edad, pero un aumento en el segundo (8,7 %).

Numerosos estudios de la última década atestiguan una relación bidireccional de estos dos factores (causa y consecuencia), pero sobre todo que los individuos obesos responden peor (menos eficacia) a los tratamientos biológicos, especialmente a los dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF). Incluso en aquellos casos en los que se logra una respuesta terapéutica, esta desaparece antes que en los sujetos no obesos. En este sentido, se ha podido comprobar que las estrategias de reducción del peso se asocian a mejores respuestas terapéuticas con agentes anti-TNF, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la sostenibilidad de dichas respuestas.

En el caso del tabaco, se observa algo parecido y, además, los pacientes (al menos aquellos con espondilitis) presentan una progresión más rápida del daño estructural respecto a los no fumadores.

· Necesidad de un nuevo modelo asistencial para estas patologías

Otro de los grandes hitos, alcanzado en los últimos 5 años, ha sido la instauración de abordajes multidisciplinares para algunas de estas entidades. Esta nueva necesidad surge del nuevo concepto de enfermedad IMID, donde es común que, en un mismo paciente, coexistan dos o más de estas afecciones. Por ejemplo, un 10 % de los pacientes con espondilitis anquilosante desarrollarán una enfermedad inflamatoria intestinal (EII); la mitad de los pacientes con espondiloartritis presentan una inflamación intestinal subclínica cuyo valor preciso se desconoce hoy en día; un 30 % de los pacientes con psoriasis desarrollan artritis psoriásica; mientras que el 30-35 % de los pacientes con espondilitis tienen una uveítis anterior aguda de mayor o menor severidad, sin excluir el riesgo de ceguera por dicha causa. Todo ello ha motivado propuestas asistenciales conjuntas entre los diversos especialistas involucrados cuya verdadera razón de coste-eficiencia aún necesita de mayor robustez, pero que sin duda marcarán la oferta asistencial de muchos centros, tanto privados como públicos, de nuestro entorno europeo.

· Identificación de la enfermedad preclínica

El concepto de enfermedad preclínica engloba aquella fase en la que la enfermedad ya está presente, pero el sujeto que la padece no es consciente de ella, al no haber síntomas o signos de alarma que motiven una consulta médica. Este concepto se ha desarrollado mucho, sobre todo en el área de la artritis reumatoi-

de (AR), donde una proporción sustancial de pacientes presenta durante años los característicos autoanticuerpos de la enfermedad. Se cree que, con el tiempo, la conjunción de elementos genéticos y factores ambientales (tabaco, obesidad, disbiosis) lleva a una enfermedad establecida. Las clínicas de reconocimiento precoz de la artritis, que funcionan en muchos hospitales de nuestro país desde hace más de una década, están sentando las bases para la detección de la enfermedad en estas fases preclínicas, permitiendo instaurar así las medidas preventivas o terapéuticas adecuadas para ofertar al paciente mejores escenarios clínicos, incluida la curación de su proceso. En el campo de las espondiloartritis, ha cobrado un gran protagonismo el concepto de disbiosis intestinal como punto primigenio de la patogenia de estos procesos. Según algunos investigadores, el principal determinante genético de estas enfermedades (*HLA-B27*) es capaz de moldear y dar forma a la flora intestinal de estos pacientes, de manera que en ellos se aprecia una pérdida o pobreza relativa de ciertos taxones en detrimento de otros más patógenos. Esto, con el concurso de elementos ambientales, sobre todo de índole dietético, sería capaz de generar subpoblaciones de células inmunitarias innatas (células linfoides innatas de tipo 3 [ILC3] y linfocitos gamma-delta) en la lámina propia, que tendrían la capacidad de llegar a sitios distantes (articulaciones y entesis) por el torrente sanguíneo y generar inflamación en esos lugares (eje intestino-articular). Algunas pruebas de imagen, como la ecografía o la RM, revelan que muchos pacientes sin síntomas presentan sinovitis y entesitis antes de tener una enfermedad manifiesta. Por ello, el concepto de enfermedad preclínica también se ha asentado en el campo de este grupo de entidades y plantea la posibilidad de actuar en una fase previa al desarrollo pleno de la enfermedad, corrigiendo la disbiosis preclínica mediante el uso de prebióticos y probióticos, el control de peso, un trasplante fecal, etc.

· Tratamiento por objetivo o estrategias de control estrecho

Otro de los grandes avances de la última década en el manejo de las enfermedades articulares inflamatorias, sobre todo de la AR, ha sido la implantación de las llamadas estrategias de control estrecho (*treat to target*, T2T), basadas en la consecución de un objetivo terapéutico (remisión o mínima actividad) que se lograría a través de una estrecha monitorización de los pacientes y haciendo aquellas modificaciones de tratamiento necesarias al servicio de este fin. Ha quedado demostrado por distintos ensayos aleatorizados que estas estrategias de T2T son superiores al cuidado estándar en distintos dominios de la enfermedad, si bien conllevan un mayor coste y una mayor incidencia de acontecimientos adversos.

En otras enfermedades inflamatorias, como la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante, apenas se dispone de este tipo de ensayos y es algo que tendrá que explorarse en los próximos años. En todo caso, la mayoría de las recomendaciones y consensos relativos al uso de terapias sistémicas para estos trastornos ya incluyen, en sus principios rectores de manejo, este tipo de aproximación terapéutica. Otro aspecto que ha quedado claro al usar esta aproximación es que es la propia estrategia la que funciona, más que el fármaco o los fármacos empleados. Para poder desarrollar plenamente las estrategias de T2T, se han producido avances significativos en el concepto de remisión o baja actividad de la enfermedad, y ello ha llevado a modernizar las herramientas antiguamente empleadas para monitorizar tanto la actividad como la respuesta al tratamiento. En la mayoría de los casos, se han ideado índices compuestos que intentan capturar los dominios más importantes de estas enfermedades, como el dolor, el recuento de articulaciones inflamadas o doloridas, la función física o la evaluación general de actividad hecha por el médico y el paciente, etc. No es objeto de este capítulo entrar en estas cuestiones técnicas de una manera pormenorizada.

Tratamiento de las enfermedades articulares inflamatorias en la última década: nuevas dianas

Al hablar de las novedades terapéuticas de la última década en estas enfermedades, nos tenemos que referir necesariamente a las llamadas terapias biológicas y dianas orales con blanco específico. Ello no es óbice para afirmar que, hoy en día, la mayoría de los pacientes se empiezan a tratar con una combinación secuencial y razonada de los clásicos antinflamatorios no esteroideos (AINE), dosis bajas de glucocorticoides y los llamados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos clásicos, es decir, el metotrexato en primer lugar, seguido de otros agentes como leflunomida o sulfasalazina.

Los fármacos biológicos se diferencian de los FAME convencionales o de los inmunosupresores de naturaleza química o sintética en que han sido diseñados para neutralizar de forma específica la acción de diversas moléculas o funciones celulares que desempeñan un papel relevante en la patogenia de estas enfermedades. Las dianas de estas terapias son citocinas, receptores de citocinas u otras moléculas que se expresan en la superficie de células del sistema inmunitario y que tienen un papel trascendental en su función. Los fármacos biológicos son proteínas de fusión o anticuerpos monoclonales diseñados con técnicas complejas de ingeniería genética y producidos por cultivo celular. Dentro de los fármacos biológicos actualmente disponibles, se incluirían los agentes neutralizantes

de diversas citocinas (TNFα, interleucina [IL] 1, IL-6, IL-12/IL-23, IL-17A, activador de linfocito B [BAFF o BLYS]) y agentes inhibidores de moléculas de superficie como CD20, CD80/CD86 o el ligando del RANK. De ellos, los anti-TNF han sido y siguen siendo los más empleados, por su eficacia y versatilidad (múltiples indicaciones). Otros agentes tienen indicaciones muy concretas, como los inhibidores de la IL-6 (en la AR, la vasculitis de vaso grande y la artritis idiopática juvenil sistémica) o los inhibidores de IL12-23, que se emplean en la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. Las terapias antilinfocitarias T y B se reservan para algunos casos de AR o conectivopatía de tipo lupus eritematoso sistémico.

Lo realmente importante en relación con estos agentes a lo largo de la última década, más que su demostrada eficacia, es que se ha aprendido a recoger sus principales efectos deletéreos a través de distintos registros nacionales e internacionales. Así, se ha logrado demostrar que, en general, no aumentan el riesgo de tumores y cánceres, si bien aumentan el riesgo de infecciones. La mayoría de estas no revisten gravedad y se tratan sin demasiadas dificultades. Por otro lado, la protocolización de su uso en nuestros hospitales (cribado de tuberculosis latente y programa vacunal *ad hoc*) ha reducido a un mínimo las complicaciones infecciosas más serias derivadas del uso de estos agentes (tuberculosis y otras infecciones oportunistas).

En estos últimos años se ha desarrollado un grupo de nuevos fármacos de naturaleza química dirigidos específicamente a inhibir la señalización intracelular de diversas moléculas, incluidas las citocinas proinflamatorias. Son las denominadas pequeñas moléculas, que, a diferencia de los fármacos biológicos, tienen un peso molecular mucho menor y se administran por vía oral. Actualmente la farmacopea española dispone de dos inhibidores de la vía JAK-STAT, tofacitinib, indicado para la AR y muy recientemente para la artritis psoriásica, y baricitinib, que solo cuenta con indicación para AR. Otra de estas moléculas, apremilast, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 con indicación en la psoriasis y la artritis psoriásica*.

Necesidades no cubiertas en el manejo de las enfermedades articulares inflamatorias

Aunque ha habido contribuciones tecnológicas muy relevantes en la última década, aún no sabemos integrar del todo la información que nos proporcionan esas tecnologías. Por ejemplo, el profundo conocimiento de su etiología genética no ha tenido una plasmación práctica, pues la mayoría de alelos de enfermedad

* Nota: Para mayores detalles sobre estos tratamientos, consúltense las guías ESPOGUIA y GUIPCAR.

identificados hasta ahora tienen un peso muy pequeño en la etiología. La propia heterogeneidad clínica de estas enfermedades hace muy complicada la identificación de subtipos concretos de enfermedad basados en marcadores ómicos.

Además, no sabemos cuáles de los tratamientos actualmente disponibles son mejores para cada subgrupo de pacientes o para cada dominio de la enfermedad. Por ejemplo, se empiezan a publicar ahora pequeños estudios que parecen indicar mejores resultados para los inhibidores de IL12-23 frente a los anti-TNF en el tratamiento de la entesitis en pacientes con artritis psoriásica.

Los distintos desenlaces basados en diferentes índices compuestos, que forman la base de la estrategia de T2T, necesitan una redefinición mediante herramientas que recojan aspectos que los actuales instrumentos no incluyen, como, por ejemplo, la fatiga.

A pesar de que estamos hablando de una medicina personalizada o a la carta, esta dista de ser real en la práctica cotidiana, sobre todo por una falta de herramientas y de conocimientos para identificar patrones claros, tanto en cada paciente como de respuesta a cada agente en particular.

Llegarán nuevos tratamientos, sobre todo inhibidores específicos de la IL-23, y nuevas moléculas pequeñas orales, pero tendremos que poner a prueba su verdadera efectividad en escenarios clínicos reales, que suelen estar alejados del ensayo clínico aleatorizado convencional. En muchas ocasiones, lo que es importante para el clínico no lo es tanto para el paciente, y viceversa. Este divorcio tendrá que subsanarse en los próximos años con el diseño de herramientas más centradas en la medición de los resultados percibidos por el paciente y algo menos en la visión de médicos e investigadores.

Los biosimilares, fármacos biológicos que contienen una versión de la sustancia activa de un producto biológico original ya autorizado, permitirán un mayor acceso a este tipo de terapias. Sin embargo, esto puede suponer, paradójicamente, un menor acceso a moléculas más novedosas, pero también más caras para el sistema, si las autoridades sanitarias priman el uso de biosimilares frente a estas últimas.

Por último, la reumatología, en su esencia, seguirá siendo una disciplina clínica, es decir, en la que el especialista que la practica empatice con sus pacientes para sacar la información más provechosa de la anamnesis y el examen clínico, apoyándose de manera juiciosa en los avances tecnológicos, que sin duda llegarán.

Referencias

1. Adkar SS, Brunger JM, Willard VP, Wu CL, Gersbach CA, Guilak F. Genome Engineering for Personalized Arthritis Therapeutics. Trends Mol Med. 2017; 23: 917-31.
2. Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS. Advances in targeted therapy. Rheumatology (Oxford) 2016; 55(suppl 2):ii1-ii2.
3. Ewart DT, Peterson EJ, Steer CJ. Gene editing for inflammatory disorders. Ann Rheum Dis 2019; 78: 6-15.
4. Ferrari M, Onuoha SC, Pitzalis C. Trojan horses and guided missiles: targeted therapies in the war on arthritis. Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 328-37.
5. Georgopoulou S, Prothero L, D'Cruz DP. Physician–patient communication in rheumatology: a systematic review. Rheumatol Int 2018; 38:763–75.
6. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, Baldini C, Bartoloni-Bocci E, Berardicurti O, et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritides, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? Autoimmun Rev 2017; 16(9):911-24.
7. Grupo de trabajo de GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2018.
8. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización. Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 2017.
9. Queiro R, Coto P, Rodríguez J, Notario J, Navío Marco T, de la Cueva P, et al. Multidisciplinary Care Models for Patients With Psoriatic Arthritis. Reumatol Clin 2017; 13: 85-90.
10. Queiro R, Coto P. Multidisciplinary care for psoriatic disease: Where we are and where we need to go. Rheumatology (Oxford) 2017; 56: 1829-31.
11. Robinson WH, Mao R. Technological advances transforming rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 626–28.
12. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 35-45.

18

Un nuevo arsenal terapéutico para la diabetes: impacto en la vida de las personas con diabetes

Esteban Jódar

Decir que hemos cambiado el tratamiento de una enfermedad puede sonar a frase hecha, sin embargo, en el caso de la diabetes, se trata de una realidad incuestionable. En los últimos 10 años, no solo hemos asistido al desarrollo de nuevas clases terapéuticas eficaces con efectos añadidos al control metabólico, sino que además se ha demostrado que muchas de esas terapias tienen una serie de efectos beneficiosos en las personas con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y alto riesgo cardiovascular, algo que podría extenderse incluso a personas diabéticas con menor riesgo o a individuos no diabéticos.

Las terapias basadas en incretinas aprovechan la capacidad de estas hormonas de producción gastrointestinal para aumentar la secreción de insulina y reducir la de glucagón. Existen dos grandes familias de este tipo de medicamentos:

- los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4), que degrada, entre otras incretinas, al péptido similar al glucagón de tipo 1 (GPL-1) y al péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP); y
- los agonistas del receptor del GLP-1 (arGLP-1), que ejercen efectos farmacológicos, frente a los más pseudofisiológicos de los iDPP4, y que, a diferencia de estos, también son de administración subcutánea (aunque ya hay en desarrollo una formulación oral).

Ambas familias comparten su efecto metabólico en cuanto a reducir la he-

moglobina glicosilada (HbA1c), y provocan pocas hipoglucemias en comparación con placebo. Además, presentan ciertos efectos beneficiosos en la presión arterial (más intensos para los arGLP-1). Frente a la neutralidad en cuanto al peso de los iDPP4, los arGLP-1 provocan un retraso del vaciamiento gástrico que se asocia a reducciones de peso, impensables con los tratamientos disponibles antes de su aparición para la DM2, y que suponen un impacto positivo sobre la persistencia del el tratamiento y la calidad de vida.

En general, los dos grupos son bien tolerados, en especial los iDPP4, que solo se asocian a un aumento de riesgo significativo, aunque numéricamente marginal, de pancreatitis. Por su parte, los arGLP-1 pueden provocar náuseas, vómitos o diarreas hasta en un 20-30 % de los casos, pero suelen reducirse con el tiempo y son controlables con medidas sencillas.

En estos 10 años, el representante oral de los iDPP4 ha ido reemplazando a las sulfonilureas (asociadas a ganancia de peso y riesgo de hipoglucemias) como segunda opción terapéutica tras la metformina. Por su parte, los arGLP-1 solo son utilizados por el 4-6 % de los pacientes con DM2, probablemente por su administración subcutánea y por las restricciones asociadas a su mayor precio. En cualquier caso, su uso sigue creciendo y se están consolidando como la primera opción inyectable (antes que insulina) en la mayoría de los pacientes con DM2, tal y como recoge el reciente documento de consenso de la asociación americana y europea de diabetes (ADA y EASD, respectivamente) y que supone un cambio en el modelo de tratamiento.

Los inhibidores del cotransportador renal de sodio y glucosa de tipo 2 (iSGLT2) son otro grupo terapéutico que ha revolucionado el tratamiento de la DM2, y cuyo uso podría autorizarse también para la indicación en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), como ya ha ocurrido en el caso de sotaglifocina. Se conocen desde hace más de 100 años como un derivado de la corteza del manzano, y en los últimos años se han desarrollado para el tratamiento de la DM2. Superada la sorpresa inicial de que provocaban glucosuria por la inhibición de la reabsorción renal de glucosa —llevábamos toda la vida intentando negativizar la glucosuria en personas con diabetes, al ser un marcador de hiperglucemia que superaba la capacidad de reabsorción renal de glucosa—, esta clase no para de aportarnos sorpresas agradables.

Los inhibidores del SGLT2 producen una reducción de la HbA1c asociada a una disminución de la insulinemia (uno de los pocos grupos capaces de hacerlo), una ligera elevación de la concentración de glucagón, un aumento de la excreción urinaria de glucosa, sodio y agua (que produce pérdidas de peso de unos 2-4 kg),

una reducción de la presión arterial (de forma tan relevante como con la mayoría de antihipertensivos) y un aumento de la diuresis (unos 400 ml/día). Como puede imaginarse, su mecanismo de acción es independiente de la función residual de la célula beta, y su eficacia metabólica depende solo de la función renal (que queda comprometida por debajo de 60 ml/min/1,72m^2 de filtrado glomerular). Por tanto, pueden emplearse en cualquier estadio de la DM2 e incluso en la DM1. No obstante, algunos de sus efectos cardioprotectores y nefroprotectores podrían conservarse hasta con filtrados mucho más bajos.

Este grupo terapéutico ha demostrado, además de eficacia, un perfil de seguridad aceptable. Su principal efecto adverso son las infecciones genitales (sobre todo candidiasis de curso y tratamiento convencional). Más raramente, algunos de ellos se han asociado a otros efectos adversos, como fracturas o amputaciones. No obstante, el impacto de estos efectos en la práctica clínica real no parece muy relevante, al tenerse en cuenta, además de la potencia metabólica (similar a la de cualquier otro antidiabético oral), otros de sus beneficios, como por ejemplo: *a*) su escaso riesgo de hipoglucemia (similar al placebo); *b*) la reducción del peso y la presión arterial (muy deseables en las personas con DM2); y *3*) la cardioprotección y la nefroprotección, de las que hablaremos enseguida.

Hoy en día, este grupo terapéutico comienza a definirse como un excelente segundo escalón tras la metformina, imponiéndose a los iDPP4, sobre los que presenta beneficios adicionales en cuanto al peso y la presión arterial, además de los descritos a continuación.

Muchas veces los resultados de una decisión son inesperados, y eso es exactamente lo que ocurrió tras la publicación por parte de las agencias reguladoras de las nuevas normas para conseguir la aprobación de los nuevos tratamientos para la DM2, hace ahora 10 años. La preocupación por los posibles efectos adversos de algunos nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2 se incrementó tras la publicación de un metanálisis sobre rosiglitazona, donde se describía un aumento del riesgo de infarto de miocardio, inaceptable en una enfermedad que ya duplica este riesgo frente a la población general. Esto llevó a las agencias reguladoras [la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)] a exigir estudios de seguridad cardiovascular (CVOT) para los nuevos fármacos diferentes a los registrados en los ensayos previos de fase 3, ya que en los CVOT se persigue la igualdad glucémica entre el nuevo tratamiento y el placebo. Estos CVOT se centran en una población de muy alto riesgo cardiovascular: DM2 en prevención secundaria y DM2 con múltiples factores de riesgo adicionales o equivalentes de riesgo cardiovascular, como enfermedad re-

nal crónica o insuficiencia cardíaca. Para probar con certeza su objetivo primario de seguridad cardiovascular (no aumentar el riesgo cardiovascular), realizan ensayos que prueban la seguridad basándose en los acontecimientos cardiovasculares (MACE, por sus siglas en inglés): muerte de origen cardiovascular, infarto no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Para poder garantizar que la falta de diferencias significativas es cierta y no se debe al azar y, por tanto, la neutralidad respecto a los MACE, es preciso un número mínimo de eventos.

Los resultados de los primeros CVOT fueron los esperados para la mayoría de los iDPP4 estudiados (neutros, sin aumento del riesgo cardiovascular). No obstante, en estos ensayos, realizados con un mayor número de pacientes y con un seguimiento más largo que el resto del programa de desarrollo clínico, se observaron algunos problemas, como pancreatitis aguda (para el grupo de los iDPP4) y un aumento de los ingresos por insuficiencia cardíaca (con saxagliptina y quizá alogliptina).

Cuando ya parecía que solo podíamos esperar neutralidad, tras el verano de 2015 asistimos a los increíbles resultados del estudio EMPA-REG sobre un iSGLT2, empagliflocina. Esta redujo los MACE en un 14 %, los ingresos por insuficiencia cardíaca (una complicación de la DM2 poco conocida hasta ese momento) y la muerte cardiovascular en más de un 20 %. Fueron unos resultados impensables para la fecha, difícilmente superables por fármacos específicos cardiológicos.

Pese a que algunos los pusieron en duda, estos resultados se vieron confirmados por otros fármacos, como liraglutida y semaglutida (de la familia los arGLP-1) y canagliflocina (otro iSGLT2). En estos, se observó un beneficio similar en los MACE, pero con mayor efecto antinflamatorio y menor efecto en la insuficiencia cardíaca. Más recientemente hemos conocido nuevos beneficios en los MACE o la insuficiencia cardíaca para otros fármacos, tanto del grupo de los arGLP-1 (albuglutida y dulaglutida) como de los iSGLT2 (dapagliflocina). Además, en ambos grupos se ha observado una reducción de la progresión de la enfermedad renal en personas con DM2.

Por tanto, vivimos realmente momentos únicos en la historia del tratamiento para la diabetes. Hemos desarrollado fármacos con beneficios añadidos al control de la glucosa en sangre, como el control del peso y la presión arterial, sin tener que pagar el precio de un aumento de las hipoglucemias. Y además, muchos de estos fármacos ofrecen beneficios desde el punto de vista de la protección renal, cardíaca y arterial en pacientes con DM2, con el consiguiente impacto positivo en su esperanza y calidad de vida.

Afortunadamente, son también momentos prometedores para las personas

que sufren DM1 ya que, aunque los intentos de evitar su aparición en la población de alto riesgo siguen siendo negativos, sí que se han producido importantes beneficios. Por ejemplo, han aparecido y seguirán apareciendo nuevos análogos ultrarrápidos y basales de la insulina que mejoran la calidad de vida, gracias a su menor riesgo de hipoglucemia y de elevaciones de la glucosa tras las comidas. No obstante, parece claro que el mayor beneficio para las personas con DM1 viene de la mano de la tecnología, como las bombas de insulina de asa cerrada o los páncreas artificiales. Las primeras son dispositivos automatizados que infunden subcutáneamente las dosis de insulina en función de la glucemia intersticial medida y de un algoritmo predictivo. Los segundos permiten infundir insulina o glucagón según los valores de glucemia y su esperada evolución. Con tecnologías se logran valores increíbles de control, como tiempo en rango (la nueva medida del control glucémico), que difícilmente puede alcanzar una persona por sí sola. Por supuesto, lejos quedan ya los primeros intentos de automatización con bombas de infusión subcutánea potenciadas con sensor de glucemia para evitar la administración de insulina en caso de hipoglucemia. Se sigue avanzando en su miniaturización, interconexión y mejora de los algoritmos predictivos. Algunos grupos de personas con DM1 ya han sido capaces de conectar y hacer funcionar modelos concretos de infusores y de sensores en el mundo real, dentro de lo que podríamos llamar la "comunidad del páncreas pirata". Han conseguido una mejoría innegable de su control metabólico y esto hace que, en la mayoría de los casos, seamos los médicos los que aprendemos de ellos.

Otro avance evidente del mundo digital sobre el control metabólico y la calidad de vida de las personas con diabetes ha sido el desarrollo, empleo y validación de diversas *Apps* para móvil o tabletas destinadas a mejorar la alimentación, la actividad física y el control de las personas con diabetes. Disponemos ya de centenares de estas *Apps* que, pese a su diversidad y diferencia de calidad, incluso en revisiones sistemáticas han dado pruebas de su beneficio sobre el control metabólico. Así pues, es más que probable que los médicos las prescriban cada vez más dentro de un plan terapéutico global acordado con el paciente, según sus capacidades e interés en el control activo de su enfermedad.

También se han producido avances relevantes en el conocimiento de la DM2. Sin entrar en aspectos moleculares interesantes para los dedicados a este campo, algunos estudios nos han mostrado la heterogeneidad de la enfermedad, en la que cada vez es más claro que podemos delimitar, al menos, cinco fenotipos diferentes con distinto pronóstico desde el punto de vista de las complicaciones crónicas y la dificultad de control. Se han producido interesantes avances en el

conocimiento de los polimorfismos genéticos, asociados a un mayor riesgo de sufrir síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular. Lo mismo puede decirse del apasionante avance en el papel de la grasa parda y en cómo aumentar su actividad, o del papel del microbioma (especialmente el intestinal) en el mantenimiento de la salud o en el desarrollo de inflamación crónica y la enfermedad. Estos y otros muchos avances nos proporcionarán, con casi absoluta certeza, nuevas dianas terapéuticas y formas de mejorar el pronóstico de la diabetes mellitus (DM).

Otro de los campos que más atención han generado en estos últimos años es el de la variabilidad glucémica (por ejemplo, el tiempo dentro del rango del objetivo terapéutico), al aportar claras ventajas frente a la HbA1c, que es el estándar oro tradicional. Esta última es una medida integral del control metabólico de los últimos 90-120 días. Sin embargo, al tratarse de una medición puntual, cuyos valores no se ven afectados por la variabilidad glucémica (baja o elevada), no permite detectar hiperglucemias ni hipoglucemias repetidas. Es evidente que el cambio a la medición continua de la glucosa intersticial, muy relacionado con los avances tecnológicos, va a repercutir muy favorablemente en la calidad de vida de las personas con diabetes, evitando hiperglucemias y sobre todo hipoglucemias, que son devastadoras para la persona que las sufre.

Además, hemos progresado mucho en los últimos años en el control de las complicaciones crónicas asociadas a la presencia de DM. No solo hemos asistido a los increíbles resultados de reducción del riesgo cardiovascular en las personas con DM2, demostrados en los CVOT, sino que se ha comprobado que, con algunos fármacos, es posible reducir la aparición y la progresión de la enfermedad renal en personas con DM. Esta complicación ha sido una de las más persistentes, pese a nuestros intentos de reducir su prevalencia e impacto. Sin embargo, de la mano de los arGLP-1 y, sobre todo, de los iSGLT2, la enfermedad renal tiene mejor pronóstico. A la vez, hemos ido conociendo en detalle los diferentes grados y tipos de daño renal (glomerular o tubular) provocados por la diabetes.

Algo semejante se puede decir de la insuficiencia cardíaca, que hoy nos parece una complicación crónica más de las personas con DM. Los conocimientos sobre ella y sobre su capacidad de mejoría con algunos de los nuevos grupos terapéuticos (iSGLT2, básicamente) le van a otorgar un papel central en los próximos años. De hecho, los enormes efectos beneficiosos de estos fármacos en su aparición y progresión en personas con DM2 van a llevarnos a una mejor clasificación y diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. Además, hay diversos ensayos clínicos en marcha con estos fármacos glucosúricos en personas sin DM y con

insuficiencia cardíaca que, en poco tiempo, podrían beneficiar también a muchas más personas enfermas en un campo que contaba con escasas opciones terapéuticas hasta ahora.

El avance en estos años relacionado con las complicaciones cardiovasculares de la DM ha sido tal, que el último consenso conjunto de la ADA y la EASD establece la necesidad de valorar estas complicaciones en todos los sujetos con DM2. En el caso de existir complicaciones cardiovasculares, se recomienda tratar con los fármacos que han mostrado beneficio en la reducción de acontecimientos cardiovasculares, lo que seguro cambiará el porcentaje de personas con DM2 que se beneficiarán de estos progresos.

De manera semejante, los antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular se han convertido en una terapia estándar para reducir la progresión de algunas de las complicaciones oculares más invalidantes de la DM. Bien establecido el papel de la fotocoagulación y del control metabólico en estas complicaciones oculares, la administración —de momento intraocular— de estos compuestos es ya una realidad para mejorar el pronóstico de las complicaciones oculares, como la retinopatía o el edema macular clínicamente significativo.

Uno de los campos en los que por fin se ha producido un avance es en la valoración de la dimensión real de unas de las complicaciones crónicas más comunes asociadas a la DM: las alteraciones del ánimo, la distimia, la depresión y otras comorbilidades psiquiátricas. Hoy parece evidente que debemos valorar y tratar estas comorbilidades, que no solo causan sufrimiento a los pacientes, sino que, además, repercuten de manera negativa en el control de la DM a corto y medio plazo.

Claramente ligado con el anterior, desde ya hace algunos años emerge el papel central de la persona con DM en el proceso de toma de decisiones en cuanto al establecimiento de un plan y unos objetivos terapéuticos, y en la elección de las terapias más adecuadas en cada caso. Este modelo se encuentra en contraposición con la figura tradicional del médico como administrador de objetivos y tratamientos para la enfermedad a un sujeto pasivo, al que solo le cabe seguir las instrucciones recibidas. El papel actual del médico incluye el de proveedor de conocimientos, que permite llegar a acuerdos con los pacientes con DM para establecer objetivos y la forma de alcanzarlos. Sin embargo, hay un gran camino por recorrer, ya que aún cuesta a muchos de nuestros colegas este cambio de mentalidad. Esto es especialmente cierto en un mundo en el que más del 80 % de nuestros usuarios han *googleado* sus síntomas antes de consultarlos a su médico, y en el que al menos el 50 % han buscado información sobre su enfermedad

y sobre el médico que los atiende antes de acudir a una consulta. La telemedicina y las consultas no formales son ya una realidad que solo podemos esperar que crezca en los próximos años, especialmente con el avance de nuevas tecnologías como plataformas de intercambio de datos de monitorización de glucemia, de actividad física o de alimentación.

Además, parece claro que necesitamos vencer uno de los mayores problemas en el manejo de la DM en nuestros días, el bajo cumplimiento del tratamiento recomendado (en torno al 50 % en los países occidentales con sistemas de reembolso) y la inercia terapéutica (que es una barrera para la prescripción de nuevos tratamientos). Estos dos enormes problemas se relacionan en un círculo vicioso, que hace que los pacientes menos cumplidores tengan menos posibilidad de recibir mejores y más cómodos tratamientos. La toma compartida de decisiones sobre el tratamiento y, probablemente, nuevos modelos de responsabilidad compartida entre la industria farmacéutica y los pagadores de los fármacos son algunos de los caminos más razonables para combatirlos.

Un aspecto que ha avanzado poco respecto a otras enfermedades es la valoración objetiva de la calidad de vida relacionada con la salud en la DM. En la mayoría de los casos, se siguen empleando test genéricos, como el SF-36. Por ello, iniciativas como la DAWN deberían tener cada vez más repercusión, y el desarrollo y la validación de test estandarizados para la DM1 y la DM2 deberían ser un objetivo prioritario para determinar de qué manera mejoran las nuevas terapias la calidad de vida de los pacientes.

Por supuesto que aún nos queda un tremendo trabajo por delante, con retos como los siguientes:

- buscar formas de administración de fármacos más cómodas, orales, semanales, con dispositivos de inyección fáciles de usar;
- desarrollar nuevos fármacos como insulinas inteligentes (que no hagan efecto cuando la glucemia es baja), con periodos de administración más largos;
- tener en cuenta los resultados que ofrecen los nuevos agonistas GLP-1/glucagón para las personas con DM1;
- conocer y tratar otros componentes del síndrome metabólico, como el hígado graso no alcohólico o la obesidad abdominal;
- avanzar en el uso de la tecnología y profundizar en la relación entre el médico y el paciente como clave del proceso terapéutico.

No obstante, a la vez que me sigo sintiendo optimista en cuando a la posibilidad de alcanzar estos objetivos, me parece evidente que no estamos ponien-

do suficiente esfuerzo en el asunto realmente relevante de esta enfermedad: su prevención y la lucha contra el sedentarismo, la alimentación deficiente y la obesidad.

Referencias

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361.
2. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care. 2018; 41 (Suppl 1): S28-S37.
3. Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: Overview of Clinical Efficacy and Evolving Applications. Diabetes Care. 2014; 37(4): 900-5.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018; 41(12): 2669-2701.
5. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Diabetes Mellitus- Evaluating Cardiovascular Risk un New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf Consultado: Diciembre 2018.
6. Hou C, Carter B, Hewitt J, Francisa T, Mayor S. Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. Diabetes Care. 2016;39(11):2089-95.
7. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, Comaschi M, Hermanns N, Ishii H et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. Diabet Med. 2013; 30(7): 767-77.
8. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015; 75(1): 33-59.
9. Scheen AJ. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: Comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 143: 88-100.
10. Shah VN, Shoskes A, Tawfik B, Garg SK. Closed-loop system in the management of diabetes: past, present, and future. Diabetes Technol Ther. 2014;16(8):477-90.
11. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30(5):354-71.
12. Umpierrez GE, P Kovatchev B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. Am J Med Sci. 2018;356(6): 518-27.
13. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2018;393(10166):31–9.

19

Reproducción asistida: avances y retos

César Lizán

Hace pocos días tuve el honor de conocer a Simon Fishel, uno de los pioneros en el campo de la reproducción asistida, y fue realmente apasionante escuchar su relato de los inicios artesanales de estas técnicas. Simon Fishel fue el embriólogo del equipo que, junto con los ganadores del premio Nobel Robert Edwards y Patrick Steptoe, consiguió el nacimiento de Louis Brown el 25 de julio de 1978, hace tan solo 40 años. La comunidad médica llegó a considerar que su equipo era una especie de secta de científicos locos, y lo cierto es que, viendo los años de fracasos continuados que sufrieron, no es de extrañar. Sin embargo, la persistencia de su equipo hizo que su historia fuera la de un gran éxito que sentó las bases sobre las que se trabaja en la actualidad en este joven campo de la ciencia que es la reproducción asistida.

Muchos aspectos han ido evolucionando desde los orígenes de la disciplina: la obtención de los óvulos ha pasado de hacerse por vía abdominal mediante una laparoscopia, a realizarse mediante una fina aguja transvaginal; los fármacos han ido mejorando su seguridad y su eficacia, permitiendo una mejor optimización de la estimulación ovárica; los medios de cultivo y las incubadoras han cambiado completamente; la microinyección de espermatozoides ha permitido solucionar los problemas de esterilidad de infinidad de varones; la congelación de embriones ha mejorado las posibilidades de muchas parejas...[1]

Pero si nos centramos en los últimos 10 años, empezaría destacando la importancia que ha tenido la generalización de la vitrificación, una técnica ultrarrápida que nos permite congelar y descongelar los gametos o los embriones sin que se produzca una afectación de los mismos. La vitrificación ha supuesto una mejora de las posibilidades reproductivas de muchas parejas por diversos motivos: aporta mayor seguridad a los tratamientos y protege de la aparición de una de las complicaciones más temibles de la estimulación ovárica, como es el síndrome de hiperestimulación ovárica, permite solucionar las alteraciones del endometrio causadas por la estimulación hormonal, que afectan a las posibilidades de que cada embrión se consiga implantar, ha dado pie al desarrollo de nuevas estrategias de estimulación cuyo inicio ya no debe ir necesariamente ligado al inicio de la menstruación...

Pero no solo ha supuesto mejoras a nivel de los tratamientos de reproducción asistida, sino que ha trascendido al ámbito social. La vitrificación ofrece una forma completamente nueva de planificación reproductiva. Su empleo hace factible que las mujeres congelen sus óvulos en el momento en que biológicamente poseen una mejor calidad (década de los 20 a los 30 años) y que los puedan usar cuando ellas lo consideren oportuno.[2]

Otro gran avance de la última década ha venido de la mano de la genética y de las enormes posibilidades que nos ofrece su empleo. Aunque en este caso solo estamos empezando a vislumbrar el potencial de esta herramienta, en la actualidad el análisis genético de los embriones ya nos ha permitido evitar la trasmisión de afecciones severas a la descendencia. Igualmente, también nos ha ofrecido la opción de mejorar la eficiencia del proceso, seleccionando portadores con una dotación cromosómica normal. Sabemos que un elevado porcentaje de los embriones que conseguimos con las técnicas de reproducción asistida son portadores de aneuploidías, es decir, alteraciones del número de cromosomas, que afectan al 40 - 100% de los mismos en función de la edad de la paciente. Aunque es todavía un tema controvertido, hacer un análisis de estos embriones permitiría emplear directamente aquellos que ofrecen mejores posibilidades reproductivas.[3]

Finalmente, la introducción del análisis del *big data* también está permitiendo desarrollar algoritmos cada vez más precisos para identificar los embriones con mejores posibilidades de evolución. Esto supone la automatización y mejora de muchos procesos que se han venido haciendo de forma manual y quedaban sujetos a importantes niveles de subjetividad.[4]

Siempre resulta complicado aventurarse a predecir qué nos puede deparar el

futuro, sobretodo en una especialidad tan joven y que está en pleno desarrollo. Por eso, creo que resulta especialmente interesante releer a autores que ya se atrevieron a hacer predicciones increíbles y acertaron. En este sentido, considero que "Un mundo feliz" de Aldous Huxley[5], nos puede aportar algunas claves de lo que nos puede deparar el futuro. En este libro, escrito en 1932 (45 años antes del primer embarazo "in vitro"), se describe una sociedad que ha dejado de tener a sus hijos de forma natural para pasar a engendrarlos en un laboratorio (es decir, prevé asombrosamente el nacimiento de la era de la reproducción asistida). Además, estos "bebés probeta" son seleccionados, clasificados y condicionados para un mejor desarrollo social. Y aquí es donde la irrupción de las nuevas tecnologías genómicas tiene la posibilidad de determinar incluso el futuro de toda la humanidad, como veremos unas líneas más abajo.

Una de las grandes revoluciones sociales del siglo XX fue la aparición de los anticonceptivos, ya que permitieron que las mujeres fueran capaces de tener relaciones sexuales sin temor a quedarse embarazadas (sexo sin hijos). Quizá una de las grandes revoluciones del siglo XXI o del XXII sea que las relaciones sexuales dejen de tener una finalidad reproductiva (hijos sin sexo) y se limiten a ser expresiones de afecto social. Porque, ¿quién querría tener hijos de forma natural si ello conllevara importantes riesgos médicos y existiera una alternativa mejor? Esto es precisamente uno de los temas que se plantean en "Un mundo feliz", donde las mujeres han dejado de incubar a sus propios hijos y este proceso se realiza en un laboratorio (aunque en la obra perviven algunos "salvajes" que no siguen los dogmas imperantes en la sociedad).

Pero, ¿podría llegar a producirse esta incubación completamente artificial? Parece claro que la época de la biónica ya ha llegado. Distintos órganos artificiales ya han sido implantados en humanos. Empezaron con importantes limitaciones, siguieron desarrollos más optimizados y, actualmente, se plantean cómo mejorar determinadas funciones humanas. El trasplante uterino y la subrogación uterina son alternativas médicas para algunas de nuestras pacientes, pero presentan importantes problemas médicos (especialmente los trasplantes) y éticos (especialmente en el caso de la subrogación). Aunque parece evidente que estas técnicas van a tener su papel en el corto o medio plazo, la búsqueda de una opción mejor pasa por el desarrollo de sistemas de incubación artificial. A día de hoy parece inimaginable, especialmente si tenemos en cuenta que el tiempo que solemos trabajar con los embriones en el laboratorio de reproducción asistida rara vez supera los 5 - 6 días. A partir de ese momento los embriones deben entrar en contacto con el endometrio materno, proceso conocido como implantación, para

continuar su desarrollo hasta el momento del nacimiento.

Puede resultar extraño pensar que una incubación artificial pueda ser ventajosa para nuestra especie. Pero para entender este planteamiento resulta interesante analizar con perspectiva la evolución de esta. El género humano tiene como uno de sus grandes hitos filogenéticos la adquisición de la posición erguida. Ser capaces de liberar las extremidades superiores de la función locomotora nos permitió elaborar armas para cazar, tener mejor perspectiva del horizonte, gastar menos energía en los desplazamientos... Pero la adaptación posicional para conseguir sostener un cráneo grande también supuso que las mujeres tuvieran que desarrollar unas caderas más estrechas, lo que redujo el canal del parto, y ello precisamente cuando la cabeza de los bebés se estaba haciendo cada vez mayor debido a la evolución cognitiva de nuestra especie.

La muerte en el parto se convirtió en un riesgo importante para las hembras humanas. A las mujeres que parían antes, cuando el cerebro y la cabeza del niño eran todavía relativamente pequeños y flexibles, les fue mejor y vivieron para tener más hijos. Por consiguiente, la selección natural favoreció los nacimientos más tempranos. Y, en efecto, en comparación con otros animales, los humanos nacen prematuramente, cuando muchos de sus sistemas vitales están todavía poco desarrollados. Un potro puede trotar poco después de nacer; un gatito se separa de la madre para ir a buscar comida por su cuenta cuando tiene apenas unas pocas semanas de vida. Los bebés humanos son vulnerables y dependientes durante muchos años para su sustento, protección y educación.[6]

Por tanto, nuestra especie se ha adaptado de forma magnífica a una forma de prematuridad fisiológica, pero podría ser interesante intentar optimizar este proceso. Ya existen incubadoras que logran la viabilidad de niños prematuros que perecerían sin dicha ayuda. Pero conseguir gestaciones completamente artificiales resolvería, por un lado, distintas situaciones clínicas complejas (mujeres sin útero, úteros dañados o incompetentes, pacientes que precisan de medicación teratógena...), pudiendo también suponer que los seres humanos nacieran menos dependientes. A nivel biológico, las ventajas son evidentes. Este órgano externo, quizás, se crearía a partir de células madre y estaría conectado a máquinas que le proporcionarían oxígeno, nutrientes u hormonas. Desde un punto de vista psicológico o social, los interrogantes son mucho mayores.

Lo cierto es que vivimos en la época de las tecnologías disruptivas, que son aquellas que cambian completamente las reglas establecidas en muy poco tiempo. Todos conocemos grandes compañías con modelos completamente exitosos que nos hubieran parecido inimaginables hace unos años. Algunos ejemplos de

este tipo son Uber, que es la compañía de taxis más grande del mundo y no posee taxis; *Airbnb*, que es el proveedor de hostelería más grande del mundo y no dispone de hoteles propios; o *Netflix*, que es el proveedor de películas más grande del mundo, pero no tiene salas de cine... Pero toda tecnología disruptiva necesita su catalizador, un acelerador que permita su difusión y accesibilidad, que en el caso de todos estos ejemplos es Internet. En el caso de la medicina, el catalizador que está cambiando todas las reglas del juego es la genómica, disciplina que disfruta de un progreso vertiginoso e inunda el resto de los campos médicos. Hemos comentado que ya podemos evitar que nazcan niños con determinadas afecciones genéticas graves o seleccionar los embriones sin alteraciones cromosómicas. También disponemos de pruebas de compatibilidad entre dos personas que evitarían que dos portadores sanos de una enfermedad recesiva, por ejemplo, la fibrosis quística, tuvieran un hijo afectado. Sin embargo, el problema con el que nos encontramos en algunas ocasiones durante un tratamiento de reproducción asistida es la incapacidad para obtener/encontrar embriones sanos. Esto sucede fundamentalmente en mujeres que han ido demorando su maternidad, lo cual se traduce en una peor calidad de sus óvulos y, en muchas ocasiones, en fracaso reproductivo (por encima de los 41 años, en aproximadamente la mitad de las pacientes todos los embriones que se analizan poseen alteraciones cromosómicas). Por este motivo, fundamentalmente a partir de los 40 años, en algunas ocasiones nos vemos obligados a recurrir a los óvulos de una donante.

En este sentido, el desarrollo de tecnologías como la edición genómica está abriendo nuevas esperanzas para estas pacientes y nos abren las puertas a que, en un futuro, seamos capaces de "reparar" estos embriones portadores de alteraciones potencialmente graves. En cualquier caso, para que esto sea posible debería de mejorar y generalizarse la técnica y cambiar el marco legal actual. Asimismo, necesitaríamos que se establecieran mecanismos de control "ad hoc", con autorizaciones expresas e individualizadas para cada caso, de forma similar a lo que realiza la comisión nacional de reproducción asistida para determinados diagnósticos genéticos preimplantacionales.[7] No debemos confundir estas aplicaciones con el polémico caso conocido recientemente de los bebés modificados genéticamente por el científico chino He Jianku, que ha desatado todas las alarmas al utilizar la edición genómica no para evitar la aparición de una enfermedad, sino para protegerlos de un posible futuro contagio del virus del VIH. Esto supone mejorar las posibilidades de la especie humana y abre la peligrosa puerta de las modificaciones a la carta.

Otra ruta peligrosa, pero mucho más sencilla con la tecnología actual, sería

que parejas sanas decidieran hacer un tratamiento in vitro para generar un gran número de embriones. A continuación, el diagnóstico genético preimplantacional les podría dar información acerca de los rasgos genéticos de los embriones resultantes, permitiendo elegir los que prefirieran y descartar el resto.

Que el propio ser humano decida cuáles deben ser las cualidades que deben imperar en nuestra especie no es una idea novedosa en nuestra historia y, cuando la eugenesia ha alcanzado suficiente difusión, las consecuencias han sido desastrosas, como todos tenemos en mente. Desde un punto de vista ético, hay que insistir en que las técnicas que se planteen deben estar bien controladas antes de su empleo en humanos, y debemos recordar que las intervenciones que afectan a la descendencia son mucho más polémicas que las que sólo atañen al propio individuo. El planteamiento siempre debería ser su empleo con finalidades terapéuticas, pero el problema será cómo evitar que, una vez puesta en práctica, se generalice la técnica y se acabe empleando para mejorar a la descendencia. Este tipo de "diseño genético" sería moralmente censurable y, además, podría tener un acceso diferente en función del estatus social de cada familia.

Dejando de lado la infinidad de dilemas éticos a los que nos podemos ver abocados y centrándonos de nuevo en la solución de las dificultades para concebir, es posible que quizás, para algunas de nuestras pacientes, siga siendo insuficiente conseguir mejorar porciones de su material genético porque la maquinaria celular que lo acompaña también esté afectada. Para estas pacientes ya hay grupos trabajando en trasplantes citoplasmáticos, es decir, coger el núcleo de la célula con toda la información genética de una persona e introducirlo en el citoplasma de una donante. Y los resultados son realmente prometedores[8]. También se están produciendo avances significativos en la creación de gametos a partir de células somáticas adultas. Esto se conoce como reprogramación celular y consiste en trasformar una célula especializada en otro tipo celular diferente, en este caso gametos. Incluso se está estudiando la creación artificial de gametos (gametogénesis in vitro). Con este proceso se podría llegar a invertir el reloj biológico y permitir que mujeres menopáusicas crearan óvulos viables.

Todos estos avances son enormemente prometedores, pero debemos insistir en explicar a las mujeres nuestras limitaciones biológicas actuales para la reproducción, bien sea de manera natural o mediante técnicas in vitro. Desgraciadamente, los tratamientos actuales no son capaces de compensar completamente la pérdida de fertilidad causada por la edad. Ello hace fundamental una adecuada planificación reproductiva, que debe incluir considerar la posibilidad de conservar los propios óvulos.

Para finalizar, me gustaría destacar que el abanico de posibilidades crece a un ritmo vertiginoso. Evidentemente, muchos de estos estudios nunca llegarán a la práctica clínica, pero parece evidente que el avance de la genética está inundando y cambiando la medicina tal y como la conocemos a día de hoy. En poco tiempo, todos los embriones de fecundación in vitro se van a analizar genéticamente, y ello redundará en una mayor seguridad y eficacia de la técnica. Ampliando el horizonte temporal, el avance de la edición genómica permitirá solucionar enfermedades genéticas o, incluso, cromosómicas graves. Y finalmente, el desarrollo de nuevos sistemas de incubación puede llegar a cambiar el futuro de nuestra especie.

Referencias

1. Fischel S. First in vitro fertilization baby - this is how it happened. Fertil Steril. 2018;110(1):5-11.
2. Glujovsky D, Riestra B, Sueldo C, Fiszbajn G, Repping S, Nodar F et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopresrvation. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(9):CD010047.
3. ASRM. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinión. ASRM. Fertil Steril. 2018 Mar;109(3):429-36.
4. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Antoniou N, Rapani A, Anifandis G et al. Are computational applications the "crystal ball" in the IVF laboratory? The evolution from mathematics to artificial intelligence. J Assist Reprod Genet. 2018 Sep;35(9):1545-57.
5. Huxley A. Brave New World. Chatto & Windus. 1932.
6. Harari YN. De animales a dioses (Sapiens): Una breve historia de la Humanidad. Debate. 2014.
7. Wu W, Yang Y, Lei H.Progress in the application of CRISPR: From gene to base editing. Med Res Rev. 2019;39(2):665-83.
8. Gurdon JB.Nuclear trasplantation, the conservation of the genome, and prospects for cell replacement. FEBS J. 2017;284(2):211-17

20

La nutrición enteral: qué hemos aprendido en los últimos años

M. Cristina Cuerda

Introducción

La nutrición enteral (NE) es un tratamiento médico nutricional que consiste en la administración de fórmulas especiales de nutrientes al tubo digestivo, bien por vía oral (NE oral) o mediante sondas u ostomías (NE por sonda). Aunque la historia de la NE se remonta a épocas remotas (civilización egipcia y griega), en las que se utilizaron enemas nutritivos, el concepto de NE propiamente dicho comienza realmente a mediados del siglo pasado con el desarrollo de sondas finas nasoenterales de polietileno (Fallis y Burton, 1959) y de dietas químicamente definidas (Randall, 1969). A partir de entonces, los avances tecnológicos han convertido a la NE en el tratamiento médico nutricional por excelencia por su seguridad, efectividad y eficiencia, gracias al desarrollo de nuevos materiales para la elaboración de sondas, la aparición de diferentes métodos de colocación de estos tubos en el tracto digestivo y la innovación tecnológica en las fórmulas enterales.

Aunque inicialmente este tratamiento se utilizó en el ámbito hospitalario, a partir de los años 70 del siglo pasado se empezó a utilizar también en pacientes en su domicilio, lo que se conoce como nutrición enteral domiciliaria (NED). Sin duda, la NED ofrece ventajas a los pacientes al poder continuar con el tratamiento en su casa y su entorno familiar, al tiempo que reduce las complicaciones y

ahorra costes al Sistema Nacional de Salud.

En el presente capítulo nos centraremos en los avances producidos en este tratamiento médico en la última década, que, en mi opinión, vienen de la mano de la búsqueda continua de la mejora en la calidad.

Diferentes aspectos de la calidad en la nutrición enteral

Dentro del concepto abstracto de calidad en el ámbito de la NE, podemos diferenciar dos aspectos: los factores relacionados con el producto (la composición de la fórmula de NE y los utensilios y materiales necesarios para su correcta administración) y los relacionados con la calidad asistencial (Tabla 1).

Tabla 1.
Factores relacionados con la calidad en la nutrición enteral

Relacionados con el producto
Intrínsecos: · Composición · Materia prima · Sabor · Textura · Color
Extrínsecos: · Proceso de producción · Envase · Transporte · Sonda · Nutrilínea · Bomba
Relacionados con la calidad asistencial
Generales: · Calidad científico-técnica · Accesibilidad · Satisfacción y aceptabilidad · Efectividad y eficiencia
Estructurales: · Identificación del paciente y de los nutrientes en las bolsas de nutrición
De proceso: · Protocolos clínicos básicos · Monitorización de la NE
De resultado: · Cumplimiento del objetivo calórico

Siguiendo esta clasificación, expondré los avances en la NE que, a mi juicio, han sido más importantes durante este período.

1. Innovación en las fórmulas de NE

En la última década se han realizado grandes avances en el perfil de nutrientes de las fórmulas de NE, con el objetivo de mejorar su efectividad, digestibilidad, disminuir las complicaciones metabólicas, mejorar el estado oxidativo e inmunitario y disminuir la inflamación. Hemos pasado del hecho de simplemente "nutrir" al paciente, a buscar además efectos adicionales de los nutrientes que aportamos (fármaco-nutrición), como la mejoría de la síntesis proteica y la disminución de la proteólisis, el mantenimiento de la barrera intestinal y los efectos prebiótico, antiinflamatorio o inmunomodulador.

La innovación en los *hidratos de carbono* ha venido de la mano de la utilización de fórmulas con maltodextrinas modificadas de absorción lenta, que reducen la hiperglucemia e hiperinsulinemia postprandiales y mejoran la variabilidad glucémica, lo cual resulta especialmente importante en los pacientes diabéticos o con hiperglucemia por estrés. Además, se ha eliminado la fructosa como componente de estas fórmulas, dados sus conocidos efectos negativos desde el punto de vista metabólico (como resistencia insulínica, hipertrigliceridemia, etc.).

La *fibra dietética* ha pasado a ser un componente muy importante en las fórmulas de NE, con una búsqueda de la mezcla de fibras fermentables y no fermentables que consiga un mayor beneficio en la regulación del tránsito intestinal y el mantenimiento de la flora intestinal (efecto prebiótico). La mayoría de estas mezclas incluyen diferentes componentes (fibra de guisante, gomas, fructooligosacáridos [FOS] e inulina, entre otros) en una proporción variable.

La innovación en el *perfil lipídico* se ha basado en un aumento del contenido en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados de la serie omega-3 (ácido docosahexaenoico [DHA] y ácido eicosapentaenoico [EPA]). Con ello se ha intentado mejorar el perfil de seguridad cardiovascular de las fórmulas, normalizar el perfil lipídico del plasma y disminuir el estrés oxidativo y la inflamación. Además, algunas fórmulas añaden triglicéridos de cadena media, que son de fácil digestión y absorción.

Asimismo, se ha producido una gran innovación en el *perfil proteico* de las fórmulas enterales. Se ha pasado de fórmulas basadas en la caseína a utilizar proteínas de rápida digestión y absorción. Se trata de mezclas proteicas enriquecidas con proteína de suero lácteo y proteína vegetal, las cuales cumplen con las nuevas recomendaciones sobre el perfil proteico de la OMS de 2007. Estas mezclas evitan la coagulación en el estómago, acelerando así el vaciamiento gástrico y ayudando a mejorar la tolerancia y a prevenir el riesgo de broncoaspiración. En estudios realizados en animales, han demostrado mejorar la calidad

de la proteína (índice de eficacia proteica [PER], el coeficiente de digestibilidad aparente [CDA], la relación entre el nitrógeno retenido y el absorbido [R/A], y la relación entre el nitrógeno retenido y el ingerido [R/I]). Algunas fórmulas se han enriquecido con glicomacropéptido (GMP), que es un componente del suero lácteo con efecto prebiótico, inmunomodulador, antibacteriano y favorecedor de la digestibilidad de la grasa.

Dentro de la innovación en la NE, se ha seguido investigando en el campo de las *dietas inmunomoduladoras*. Se trata de fórmulas enriquecidas en nutrientes que tratan de modular la respuesta inflamatoria y mejorar la inmunidad, gracias a la adición de ciertos componentes como aminoácidos (arginina, glutamina, etc.), ácidos grasos omega 3 y nucleótidos. La mayor utilidad de estas dietas parece obtenerse en el tratamiento perioperatorio de los pacientes quirúrgicos, donde han demostrado disminuir las infecciones en varios estudios realizados en la última década.

2. Patologías en las que se ha producido una mayor innovación

Si tuviésemos que destacar tres áreas en el campo de la NE en las que se ha producido un mayor avance en investigación y desarrollo tecnológico en la última década, yo destacaría la *desnutrición relacionada con la enfermedad* (DRE), la *sarcopenia* y la *disfagia*.

La *DRE* afecta a uno de cada cuatro pacientes hospitalizados y a un número importante de sujetos que viven en residencias o en su propio domicilio. Se define como una alteración de la composición corporal debido a la disminución de la ingesta de nutrientes, al aumento de las pérdidas o de los requerimientos, o al mal aprovechamiento de los nutrientes como consecuencia de una enfermedad. La DRE produce resultados adversos en los pacientes, como el aumento de la susceptibilidad a infecciones y de la mortalidad, entre otros. El tratamiento de la DRE incluye, además del tratamiento de la enfermedad de base, de un adecuado abordaje nutricional. Este puede incluir desde el consejo dietético hasta el tratamiento médico nutricional (NE y nutrición parenteral). Para satisfacer las necesidades de estos pacientes se han desarrollado distintos suplementos nutricionales orales hipercalóricos e hiperproteicos. Dado que existe ya una gran evidencia sobre la eficacia de la NE en el tratamiento de la DRE, en la última década el interés se ha centrado en demostrar que esta intervención es coste-efectiva. El proyecto NOURISH fue un estudio aleatorizado y controlado que incluyó a más de 600 pacientes y que, por primera vez, demostró que la utilización de un suplemento nutricional (en este caso, un suplemento hiperproteico enriquecido con

hidroximetilbutirato [HMB], calcio y vitamina D) frente a placebo, disminuía la mortalidad en pacientes desnutridos a los 90 días tras el alta hospitalaria (4,8 % vs. 9,7 %; riesgo relativo 0,49; IC 95 % : 0,27 - 0,90; p= 0,018). El número de pacientes que era necesario tratar (NNT) para prevenir una muerte fue de 20,3 (IC 95 %: 10,9 - 121,4). Recientemente se ha publicado un estudio de coste-efectividad extrapolando los datos del proyecto NOURISH al Sistema Nacional de Salud español, en el que se demuestra que este tratamiento puede ser coste-efectivo, incrementando la supervivencia con un reducido coste marginal.

La *sarcopenia* se define como una disminución de la fuerza muscular y de la cantidad y/o calidad del músculo, que puede además asociarse a una disminución de la resistencia al ejercicio. Este problema afecta a un 5 - 13 % de las personas entre los 60 - 70 años y a un 11 -50 % de los mayores de 80 años. La aplicación en la práctica clínica de las técnicas de composición corporal (tomografía axial computarizada [TAC], bioimpedancia [BIA], absorciometría dual de Rayos X [DEXA]) ha permitido estudiar la masa libre de grasa o masa magra como compartimento importante para el mantenimiento del estado nutricional de los pacientes y los resultados de los tratamientos. El músculo ha aparecido como un nuevo "órgano" a cuidar y mantener durante la salud y la enfermedad. Por ello, se ha intentado mejorar el balance proteico de los pacientes (aumentar la síntesis proteica y disminuir el catabolismo). Algunos nutrientes específicos, como el HMB, metabolito de la leucina, parecen tener un efecto positivo en estos casos. De ahí que se hayan popularizado en los últimos años las fórmulas de NE enriquecidas con leucina o HMB, que además incorporan calcio y vitamina D para mejorar el metabolismo muscular.

La *disfagia* puede aparecer en patologías muy diversas, como el cáncer de cabeza y cuello o las enfermedades neurológicas. Su mayor prevalencia ocurre en la población de mayor edad, pudiendo afectar hasta a un 50 % de los pacientes hospitalizados en Unidades de Agudos. En estos pacientes se utilizan espesantes para aumentar la consistencia de los líquidos y alimentos, evitando la aparición de broncoaspiración y de penetración laríngea. Hasta hace pocos años estos módulos de espesantes se elaboraban principalmente con almidón, el cual podía degradarse por la amilasa salivar, disminuyendo así la viscosidad de los líquidos espesados y comprometiendo, por tanto, la eficacia y la seguridad de la deglución en los pacientes disfágicos. En la última década, se han introducido espesantes basados en gomas (xantana, guar o tara), con o sin almidón, que los hacen resistentes a la amilasa salivar y mantienen la transparencia de los líquidos. Estos espesantes se pueden utilizar en un amplio rango de temperaturas, manteniendo la viscosidad

estable durante un mayor tiempo. También ha habido avances en el desarrollo de suplementos nutricionales espesados para estos pacientes con disfagia.

3. Innovación en las sondas y nutrilíneas

La NE es un tratamiento eficaz que ofrece ventajas en el perfil de su seguridad respecto a la nutrición parenteral, por el menor número de complicaciones y su menor gravedad. Sin embargo, en ocasiones se han producido errores de administración de la NE, administrándose a través de accesos venosos, con serias complicaciones. Esto ha llevado, en la última década, al desarrollo de sistemas de administración y conectores incompatibles entre las vías enteral y parenteral (ENPlus y ENFit), aumentando el perfil de seguridad de la NE (normativas ISO 80369-3 e ISO 18250-3). Además, ha habido avances en los materiales de fabricación de las sondas de NE, siendo en la actualidad en su mayoría de poliuretano, lo que permite un menor diámetro con mayor luz.

4. Mejora en la calidad percibida por los pacientes

La investigación en el campo de la NE no ha sido ajena al impacto que ha tenido en la última década la incorporación de los pacientes y familiares a la toma de decisiones en el campo de la medicina y el estudio de los resultados percibidos por los pacientes. Estos resultados incluyen la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la satisfacción con los tratamientos y las preferencias, tanto del paciente como de sus familiares.

Dentro del estudio de la CVRS, destaca el desarrollo del cuestionario *NutriQoL*, específico para pacientes en tratamiento con NED e independiente de la vía de acceso y de la patología de base. Este cuestionario se desarrolló con una metodología exhaustiva en una muestra de 355 sujetos. Consta de 17 ítems y muestra unas buenas características psicométricas (fiabilidad, validez y sensibilidad), pudiendo ser respondido tanto por el paciente como por su cuidador principal.

También se han realizado estudios para conocer las diferencias entre las preferencias de los profesionales y los pacientes en relación con diferentes aspectos de la NED. Según los pacientes, el producto para NED ideal se adapta a las comorbilidades, es fácilmente tolerable y aporta los nutrientes adecuados. Los pacientes jóvenes valoran más positivamente la tolerancia de la fórmula, mientras que los mayores consideran más importantes aspectos tales como una manipulación sencilla. Por su parte, los profesionales sanitarios dan más importancia a la buena tolerancia y al aporte de nutrientes y calorías. Otros aspectos, como

el fácil manejo de los envases y el material con el que se fabrican estos, también son valorados positivamente por los profesionales.

Los avances tecnológicos alcanzados en la última década en el campo de la NE contribuirán, ciertamente, a mejorar la satisfacción de los pacientes y la adherencia terapéutica. Por ejemplo, el incremento de la densidad calórica de las fórmulas permite reducir el volumen de la ingesta y por tanto facilitar el cumplimiento del tratamiento dietético. Asimismo, los nuevos envases, más ergonómicos, resultan más manejables por los pacientes.

Algunas empresas han desarrollo programas de apoyo domiciliario (*home-care),* que permiten una mejor atención del paciente con NED en su propio domicilio y una disponibilidad de atención telefónica durante 24 horas.

Por último, cabe señalar que ya se empiezan a aplicar diferentes tecnologías de la información y la comunicación (TIC) en el campo de la NE. Existen diferentes aplicaciones móviles para determinar el estado y el tratamiento nutricional o para conocer las interacciones entre fármacos y nutrientes administrados a través de sondas (Medisonda). Sin duda, con el avance de la telemedicina, en el futuro próximo seguirán apareciendo nuevas aplicaciones para la monitorización a distancia de los pacientes con NED.

Conclusiones

La NE es un tratamiento médico nutricional seguro y eficaz, que puede aplicarse tanto en pacientes hospitalizados como en el domicilio del paciente. En la última década se han producido importantes avances en el diseño de las fórmulas de NE para mejorar su tolerancia y efectividad. También se ha mejorado el perfil de seguridad de este tratamiento, con el desarrollo de conexiones y sistemas de infusión seguros, que resulten incompatibles con la vía intravenosa. Además de la mejora de la calidad del producto, hemos avanzado en mejorar la calidad percibida por los pacientes y sus cuidadores. El avance tecnológico es imparable y, sin duda, la innovación seguirá abanderando el progreso de este tratamiento médico, como lo hace en otras áreas de la medicina. La telemedicina será, indudablemente, de gran ayuda en el seguimiento de los pacientes con NED.

Referencias

1. Apezetxea A, Carrillo L, Casanueva F, Cuerda C, Cuesta F, Irles JA et el. Cuestionario NutriQol® para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con nutrición enteral domiciliaria (NED): Validación y primeros resultados. Nutr Hosp. 2016;33(6):1260–7.
2. Arribas L, Frías L, Creus G, Parejo J, Urzola C, Ashbaugh R et al. Document of standardization of enteral nutrition access in adults. Nutr Hosp. 2014;30(1):1–14.

3. Ballesteros-Pomar MD, Llinàs DM, Goates S, Barriuso RS, Sanz-Paris A. Cost-effectiveness of a specialized oral nutritional supplementation for malnourished older adult patients in Spain. Nutrients. 2018;10(2): E246.
4. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M et al. Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Am Med Dir Assoc. 2015;16(9):740–7.
5. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. Clin Nutr. 2016;35:18–26.
6. Klosterbuer A, Roughead ZF, Slavin J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. Nutrition in Clinical Practice. 2011; 26(5): 625–35.
7. Mesa-García MD , García-Rodríguez CE, Rico MC , Aguilera CM, Pérez-Rodríguez M , Pérez-de-la-Cruz AJ et al. A new fructose-free, resistant-starch type IV-enriched enteral formula improves glycaemic control and cardiovascular risk biomarkers when administered for six weeks to elderly diabetic patients. Nutr Hosp. 2017;34(1):73.
8. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). Medicine (Baltimore). 2016;95(21):e3704.
9. Olveira G, Ángel Martínez-Olmos M, de Bobadilla BF, Ferrer M, Virgili N, Vega B et al. Patients' and professionals' preferences in terms of the attributes of home enteral nutrition products in Spain. A discrete choice experiment. Eur J Clin Nutr. 2018;72:272–80.
10. Olza J, Porres-Foulquie J, Urbano G, Martínez de Victoria E, Gil A. Evaluación biológica de la calidad de una mezcla de proteínas para uso en nutrición enteral. Nutr Hosp. 2008;23(3):206–11.
11. Olza J, Mesa MD, Aguilera CM, Moreno Torres R, Jiménez A, Pérez de la Cruz A et al. Influence of an eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid-enriched enteral nutrition formula on plasma fatty acid composition and biomarkers of insulin resistance in the elderly. Clin Nutr. 2010;29(1):31–7.
12. Savino P. Knowledge of Constituent Ingredients in Enteral Nutrition Formulas Can Make a Difference in Patient Response to Enteral Feeding. Nutr Clin Pract. 2018;33(1): 90-8.
13. van den Braak CC, Klebach M, Abrahamse E, Minor M, Hofman Z, Knol J et al. A novel protein mixture containing vegetable proteins renders enteral nutrition products non-coagulating after invitro gastric digestion. Clin Nutr. 2013;32(5):765–71.
14. Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A Comparative Study Between Modified Starch and Xanthan Gum Thickeners in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia. Dysphagia. 2016;31(2):169–79.
15. Wanden-Berghe C. Calidad, Innovación y Desarrollo tecnológico en nutrición enteral en el siglo XXI. Nutr Hosp. 2015;31(5):67–76.

21

Adherencia: objetivo estratégico en oncología

Beatriz Bernárdez

Introducción

Es posible que muchos piensen en el resultado económico como la consecuencia más importante de la mejora de la adherencia al tratamiento. Sin embargo, aunque todo sea cuantificable y se traduzca a un coste económico, el valor estratégico de obtener altas tasas de adherencia consiste en optimizar los resultados terapéuticos y mejorar la experiencia del paciente.

Un paciente que conoce su tratamiento, los objetivos de su farmacoterapia, que está motivado para seguir las pautas, que sabe manejar los posibles efectos adversos del mismo y que mantiene una buena comunicación bidireccional con su equipo sanitario es un paciente más adherente, más satisfecho y que alcanza los mejores resultados terapéuticos.

En 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya se hizo eco de la importancia de la adherencia a los tratamientos de larga duración en su documento *Adherence to long-term therapies Evidence for action*. La OMS define la adherencia como el factor modificable más importante que compromete el resultado terapéutico. Sin embargo, en aquel momento casi ningún tratamiento oncológico contra el cáncer se veía afectado por la adherencia, al ser de administración intravenosa en el contexto hospitalario. Por eso, en el documento referido únicamente se hace mención a la adherencia del paciente oncológico en re-

lación con los tratamientos analgésicos.

A comienzos de siglo no se reconocía todavía un cambio en la terapéutica oncohematológica. Eran los inicios de la comercialización de los primeros inhibidores de la tirosina cinasa como tratamientos oncológicos. En el año 2001, las agencias reguladoras FDA y EMA aprobaron la comercialización de imatinib. Desde entonces se registró un crecimiento continuo de los tratamientos orales en oncohematología (*citostátios* orales convencionales, moléculas dirigidas u hormonoterapia), que en esta última década constituyen un 25% de todos los tratamientos oncológicos. Además, las medianas de duración del tratamiento han ido aumentando de la mano de la eficacia. Las primeras revisiones sobre la adherencia en tratamientos orales oncológicos muestran tasas que oscilan entre el 14 y el 100%. Así, en el ámbito oncológico, donde antes era imposible imaginar que un paciente fuera no adherente, se comienza a evidenciar este problema.

En 2010 se publica uno de los estudios más relevantes hasta la fecha sobre tratamientos orales en oncohematología, en concreto sobre imatinib en leucemia mieloide crónica. En él, Marin estudia los distintos determinantes de la respuesta en un grupo de pacientes que llevaba más de 1 año en tratamiento con un nivel de respuesta inicial adecuado (respuesta citogenética completa). Adicionalmente, evalúa la adherencia al tratamiento utilizando dispositivos microelectrónicos (considerados el *gold standard* de los métodos de medida) y consigue confirmar lo que ya se intuía, pero que hasta ese momento no se había demostrado: la falta de adherencia al tratamiento condiciona el resultado terapéutico.

Con esta publicación y una nueva sensibilidad hacia la importancia de la adherencia en oncología, en esta década se han sucedido muchos más estudios que han revelado tasas de adherencia por patología y el impacto de esta en los resultados obtenidos (por tipo de cáncer e indicación). Sin embargo, se observa cierta discordancia entre los datos, debida en parte a la diversidad de métodos utilizados. Por ello, la *European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence* ha publicado recientemente una guía de recomendaciones para optimizar y estandarizar la medida de la adherencia en los estudios científicos (*Medication Adherence Reporting Guideline*), posiblemente responsable de las discrepancias de los resultados entre estudios. En esta última década también se han comenzado a estudiar las barreras para conseguir una buena adherencia al tratamiento y las intervenciones que podrían superarlas.

En mi opinión, el mayor éxito alcanzado en este ámbito es la concienciación de todas las partes involucradas en el manejo del paciente oncoló-

gico: profesionales sanitarios, equipo de atención al paciente, sociedades científicas e industria farmacéutica.

Causas de la no adherencia

Como en tantas otras patologías, no existe una única causa que condicione la falta de adherencia. Resulta representativo un estudio de daCosta *et al.* en el que se evaluaba la adherencia al tratamiento de 181 pacientes con cáncer de mama metastásico. En él se concluía que el 33% de las pacientes eran no adherentes. Las razones más comunes de la falta de adherencia fueron las **causas involuntarias** (relacionadas con el olvido: 41,3%) y las **causas voluntarias** (relacionadas con la intolerancia a efectos adversos: 36,5%).

En este sentido, conocer las causas de la no adherencia nos permitirá intervenir en su mejora.

Intervenciones

La adherencia es **multifactorial y dinámica**. Un paciente puede tener diferentes actitudes frente al tratamiento a lo largo de su enfermedad (por ejemplo, dejar de ser adherente en un determinado momento o durante un intervalo de tiempo).

Comunicación médico-paciente

Existen multitud de estudios que resaltan la comunicación entre profesionales sanitarios y pacientes como un factor clave para la correcta adherencia al tratamiento, siendo esta afirmación extrapolable a la realidad del paciente oncológico. Por ejemplo, Gebbia *et al.* llevaron a cabo un estudio ambispectivo con 50 pacientes con cáncer de pulmón, en el que analizaron la adherencia y la tasa de respuesta (parcial, completa y estabilización de la enfermedad). La cohorte de control se siguió según la práctica clínica, mientras que en la de intervención se educaba al paciente/cuidador y se ponía a su disposición un calendario de visitas, teléfonos de contacto y posibilidad de visita por vía rápida. Los resultados obtenidos mostraron que en el grupo de intervención la adherencia fue mayor (84% vs. 72%; p= 0,042) y que los pacientes con tasa de adherencia alta (>95%) presentaban un mejor control de la enfermedad. Es importante señalar que, en España, la intervención asistencial realizada durante los estudios es habitual en las consultas de farmacia oncológica donde se dispensan los tratamientos. De hecho, existen trabajos que relacionan la atención farmacéutica especializada en oncología con mejores resultados.

"Combatir el olvido"

Las causas involuntarias de pérdida de adherencia pueden combatirse con diferentes estrategias como, por ejemplo, la simplificación de las pautas de tratamiento, la adaptación de los tratamientos a los hábitos del paciente, la implicación de familiares, y la utilización de sistemas que ayuden en la organización de la medicación (pastilleros semanales, aplicaciones móviles que establecen recordatorios de tomas, etc.). Algunos ejemplos de aplicaciones móviles son RecuerdaMed (desarrollada por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) y *Mango Health*. La primera App es gratuita, y la segunda, además, ofrece recompensas en forma de vales de descuentos, tarjetas-regalo, y donaciones a ONGs para los pacientes que consiguen puntos cuando toman de forma correcta sus medicamentos.

El uso de aplicaciones está supeditado a las competencias digitales de los usuarios, un aspecto que todavía no ha sido evaluado de forma habitual en el contexto sanitario. Además, la extracción de los datos de prescripciones debería hacerse directamente desde una aplicación que capturase los datos de la historia clínica, dado que se complica exponencialmente en caso contrario, especialmente en los pacientes polimedicados, en los que el uso de estas aplicaciones podría tener un mayor interés.

Así pues, aquellas estrategias que fortalezcan y optimicen la comunicación entre todos los actores involucrados en la gestión del paciente oncológico pueden tener un impacto positivo en la adherencia y en los resultados del tratamiento.

Concienciación sobre la adherencia

· ***SOCIEDADES CIENTÍFICAS: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)***

En 2013 nació el Grupo de Trabajo de Adherencia de la SEFH (Adhefar), con el objetivo de difundir el concepto de adherencia terapéutica y optimizar la atención farmacéutica para su mejora. Con dicha finalidad, se establecen unos objetivos específicos:

- Fomentar la mejora del modelo asistencial en el ámbito de la farmacia hospitalaria para aumentar la adherencia en la población general.
- Diseñar, validar y aplicar herramientas de apoyo desde una perspectiva multidisciplinar para que el farmacéutico de hospital, en el ejercicio de su actividad, pueda aplicarlas.
- Fomentar la docencia e investigación en el campo de la adherencia terapéutica.

- Desarrollar un modelo de comunicación efectiva con sociedades científicas y asociaciones de pacientes para alcanzar un marco óptimo de utilización de los medicamentos, inculcando la importancia de una correcta adherencia.

Desde 2010, la SEFH promueve todos los 15 de noviembre el Día de la Adherencia e Información de Medicamentos. El propósito de esta iniciativa, dirigida al paciente, es concienciarlo de la relevancia que tiene para su salud un buen cumplimiento del tratamiento y de la repercusión económica que tiene la falta de adherencia. Para ello, durante esa jornada se reparten trípticos informativos en los hospitales españoles y se realizan encuestas a los pacientes para invitarlos a reflexionar sobre el uso que hacen de los medicamentos. En la pasada edición (9ª) el lema fue: *'Tu medicación. Tu salud. Tu vida'*. En este día, 146 hospitales de toda España, a través de las unidades de Consultas Externas de los servicios de Farmacia, recordaron a los pacientes la importancia de seguir las pautas de tratamiento y no olvidarse ninguna toma. Además, se acompañó de una campaña en redes sociales con el *hashtag* #DiaAdherencia2018, que sirvió para dar visibilidad a la iniciativa con fotos y vídeos de los Farmacéuticos de Hospital durante todo el día.

Otras estrategias realizadas por el grupo Adhefar son la realización de talleres de adherencia en los congresos de la SEFH, siempre con un hueco para la adherencia en oncología. Además, en 2017 se publicó el libro *"Lo que debes saber sobre la adherencia terapéutica"*, en el que se dedica un capítulo a la adherencia en oncología.

· SOCIEDADES CIENTÍFICAS: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO), han establecido un grupo de trabajo para el manejo seguro de los antineoplásicos. Con el objetivo de minimizar errores de medicación y mejorar la seguridad terapéutica, el grupo ha elaborado un documento con recomendaciones para el manejo seguro de medicamentos antineoplásicos, publicado en *Clinical and Translational Oncology* y en *Farmacia Hospitalaria*. El texto incluye 68 recomendaciones sobre: 1) formación de profesionales; 2) recursos técnicos necesarios; 3) planificación del tratamiento; 4) información al paciente y sus familiares; 6) proceso de prescripción, preparación, y administración de terapias contra el cáncer; 7) indicaciones para la adherencia y toxicidad del tratamiento.

Farmaindustria

La industria farmacéutica, en colaboración con profesionales sanitarios y pacientes, ha elaborado un Plan sobre adherencia que se centra en el ámbito del medicamento y en su uso responsable. En este plan se incide en los tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos, como por ejemplo estilos de vida saludable) indicados o recomendados para el paciente. La propuesta se apoya en seis pilares, que se despliegan en 18 iniciativas que, a su vez, se dividen en 26 acciones. Además de una encuesta que ha servido para identificar la realidad de la adherencia en España, el Plan cuenta también con un análisis de la evidencia científica sobre el incumplimiento farmacoterapéutico y con un modelo económico que se ha aplicado a varias patologías de alta prevalencia. En este informe se estima para España una tasa de adherencia a los tratamientos oncológicos del 70%, porcentaje que nos hace reflexionar sobre el margen de mejora, que podría repercutir muy positivamente tanto a nivel social como económico. De hecho, en otras patologías como las cardiovasculares, se ha estimado que aumentar en diez puntos porcentuales la adherencia evitaría más de 8.700 muertes al año y se reducirían los costes económicos directos en más de 75 millones anuales.

Futuro

Las necesidades de atención de nuestros pacientes cambian a la vez que se modifica el modelo asistencial. Las características fundamentales de la atención centrada en el paciente son la atención individualizada y el empoderamiento del paciente en su propio cuidado a través de la información y la toma de decisiones compartidas, en ocasiones todavía muy lejana. Para los próximos años se espera que la concienciación de los profesionales repercuta en la mejora de la adherencia. Sin embargo, necesitamos más apoyo a nivel macro.

Es importante incluir la educación terapéutica estructurada en las políticas sanitarias, realzar la figura del "paciente experto" y apostar por alternativas y planes de medición y fomento de la adherencia.

Incluso desde una perspectiva meramente económica, la falta de adherencia terapéutica tiene un impacto presupuestario altamente negativo. Ya en el año 2000, Dezii publicó un artículo (que será citado en la mayoría de las revisiones) en el que se estimaba que el coste anual de la falta de adherencia en EE.UU. ascendía a un billón de dólares. Años después, siguiendo la misma base para hacer la estimación de los costes directos e indirectos de la no adherencia, la cifra ascendía a 290 millones de dólares americanos. Asimismo, existen otras publicaciones que confirman la relación entre falta de adherencia y falta de resultados terapéu-

ticos y el aumento de los ingresos hospitalarios.

Por tanto, también a nivel económico es fundamental buscar soluciones para la mejora de la adherencia terapéutica en los pacientes oncológicos.

Referencias

1. Bernárdez B, Giráldez JM, Durán G, Esteban H, Vidal Y, Candamio S et al. Adherence to capecitabine in patients with colorectal or gastric cancer using microelectronic monitoring systems. J Clin Oncol. 2015;33(Suppl):e14671.
2. Bernárdez Ferrán B, Martínez Callejo V. Adherencia en Oncohematología. En: Morillo Verdugo R, Ibarra Barrueta O. Lo que debes saber sobre la adherencia terapéutica. Ed. Euromedice. 2017. 60-74.
3. DaCosta DiBonaventura M, Copher R, Basurto E, Faria C, Lorenzo R. Patient Preferences and Treatment Adherence Among Women Diagnosed with Metastatic Breast Cancer. American Health & Drugs. 2014; 7.7:386-96
4. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). Ann Intern Med. 2018;169(1):30-35.
5. Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? Manag Care. 2000;9:7-12.
6. Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento. Uso responsable del medicamento. 2016. Disponible en http://www.farmaindustria.es/adherencia/ Consultado: Enero 2019
7. Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferraù F, Tralongo P et al. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. Clinical Lung Cancer. 2013;14:390-8
8. Marin D. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib JCO. Published Ahead of Print on April 12, 2010
9. New England Healthcare Institute. Thinking outside the pillbox: a system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease. 2009. Disponible en: https://www.nehi.net/writable/publication_files/file/pa_issue_brief_final.pdf Consultado: Enero 2019
10. Otero MJ, Vera R, González-Pérez C, Ayala de la Peña F, González-Pérez C, Pañuelas A et al. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. Farm Hosp. 2018 ;42(6):261-268.
11. Robinson JH, Callister LC, Berry JA, Dearing KA. Patient-centered care and adherence: Definitions and applications to improve outcomes. J Am Acad Nurse Pract. 2008;20(12): 600-7.
12. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin. 2009;59:56-66.
13. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD et al. Enhancing adherence to capecitabine chemo-therapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. Support Care Cancer. 2011;19:1009-18.
14. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, BeeckmanD, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. Cancer Treat Rev.2013;39:610-21.
15. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization; 2003.

22

Nuevas perspectivas para los pacientes con mieloma múltiple

Rafael Ríos-Tamayo

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la aparición, en la mayoría de los casos, de un componente monoclonal en suero y/o en orina.

El denominador común del MM a nivel clínico, epidemiológico, genético y molecular es la heterogeneidad. La presentación clínica es variable, aunque la mayoría de los pacientes debutan con dolor óseo, síntomas de anemia o deterioro de la función renal.

Epidemiología

La epidemiología clínica y genómica del MM ha contribuido a conocer con una mayor profundidad la complejidad asociada a la susceptibilidad para su desarrollo, los factores de riesgo, la heterogeneidad inter e intraclonal, así como la evolución clonal. Se habla poco de la prevención del MM porque, de todos los factores de riesgo conocidos, sólo dos son potencialmente prevenibles: la obesidad y la exposición a determinados carcinógenos. La incidencia del MM parece mostrar una leve tendencia al aumento, pero sólo debe ser valorada en registros de base poblacional.

Pronóstico

El pronóstico depende de varios factores. En primer lugar, de las características del propio tumor. En este apartado existen numerosas variables de interés pronóstico. Por ejemplo, mediante citogenética se pueden detectar diferentes anomalías cromosómicas asociadas a un peor pronóstico. Igualmente, determinadas alteraciones moleculares, e incluso la presencia de diversos polimorfismos genéticos, tienen impacto en la supervivencia. Por otro lado, las características del propio paciente inciden notablemente en los resultados. Entre otras variables de interés están la edad, el estado general, la fragilidad, las comorbilidades, etc. El estadio clasifica grupos de pacientes con diferente pronóstico. Actualmente se usa el *International Staging System*, que se asocia con la carga tumoral, y se puede complementar con otras variables que mejoran el poder predictivo. Por último, existe una variable fundamental que nunca se conoce en el momento del diagnóstico: la respuesta al tratamiento.

Enfermedad mínima residual

Además de los criterios de respuesta clásicos, en años recientes se ha puesto de manifiesto el valor de alcanzar y mantener la enfermedad mínima residual (EMR) negativa como requisito previo para una potencial curación del MM. La técnica más usada en nuestro medio es el *Next Generation Flow,* basada en la citometría de flujo multiparamétrica. Aunque menos implantada en la práctica clínica, también se usa la secuenciación, *Next Generation Sequencing*. Ambas técnicas deben complementarse con técnicas de imagen. La tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computarizada es, en la actualidad, la prueba más utilizada tanto para valorar la carga tumoral y la enfermedad extramedular en el momento del diagnóstico, como para la valoración de la respuesta y la EMR.

La EMR ha demostrado tener un tremendo impacto pronóstico y se ha convertido en un criterio de valoración (*end-point*) relevante en los ensayos clínicos relacionados con el MM. Igualmente, su uso está cada vez más extendido en la práctica clínica habitual.

Mieloma múltiple: ¿Una enfermedad o varias?

Como era previsible, todos los niveles de heterogeneidad previamente comentados inciden a su vez en la variabilidad de los resultados, en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Gracias a los constantes avances, cada vez es más frecuente observar pacientes con larga supervivencia. Sin embargo, algunos pacientes presentan una mortalidad precoz

(MP) que está relacionada con determinadas comorbilidades. Aunque la MP está disminuyendo progresivamente, sigue representando un serio obstáculo para mejorar los resultados.

En conjunto, esta variabilidad sustancial ha hecho cuestionar el MM como una única entidad y, en la era de la medicina de precisión, se comienza a hablar de distintos tipos de mielomas en los que se pueden emplear algunos tratamientos específicos emergentes, como por ejemplo venetoclax en los pacientes con una translocación (t) concreta, la t (11;14).

Supervivencia

En la mayoría de los registros de base poblacional se documenta un incremento progresivo de la SG, que está relacionado fundamentalmente con el uso de nuevos fármacos y nuevas combinaciones, un mejor tratamiento de soporte y una optimización del trasplante. Sin embargo, este beneficio se observa sobre todo en pacientes jóvenes. En los pacientes mayores los resultados también han mejorado, pero de manera menos espectacular. En cualquier caso, la MP sigue siendo un reto y un problema de difícil solución.

Otro importante desafío es realizar un diagnóstico precoz. La mediana de retraso diagnóstico en nuestro medio supera los 4 meses, aunque hay algunos pacientes con una demora de 1 año o más desde la aparición del primer síntoma hasta el diagnóstico. Resulta plausible pensar que un diagnóstico precoz permitiría administrar el tratamiento en un contexto clínico más ventajoso, con menor carga tumoral, y así poder mejorar aún más los resultados.

Calidad de vida

Los resultados no sólo deben ser evaluados en términos de SG/SLP, sino también en relación con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El MM es la gammapatía monoclonal que se asocia con un mayor deterioro de la CVRS. En el contexto del auge de los *Patient Reported Outcomes*, esta evaluación la realizan los propios pacientes utilizando diversos cuestionarios previamente validados. Esta es una herramienta que complementa la evaluación clínica y está plenamente integrada en los ensayos clínicos, siendo objeto de un análisis específico. Además, tiene un impacto en los estudios farmacoeconómicos. Sin embargo, su uso en la práctica clínica aún no está extendido. En definitiva, se trata de conseguir vivir más (SG) y vivir mejor (CVRS), evitando las recaídas (SLP) y la MP, con el foco puesto en una potencial curación, para lo cual es preciso alcanzar y mantener una EMR negativa.

El tratamiento, un traje a medida

El tratamiento actual del MM debe de basarse en:

- La evidencia: el número de estudios observacionales, ensayos clínicos y metaanálisis relacionados con el MM sigue creciendo;
- La individualización: hay que tener en cuenta numerosas variables (*one size doesn't fit all*);
- La personalización: la edad, la fragilidad, las comorbilidades, las variables sociodemográficas, etc., dibujan escenarios diversos que exigen estrategias ajustadas, centradas en la persona y no sólo en la enfermedad;
- Adaptabilidad al riesgo: el alto o ultra alto riesgo citogenético, la carga tumoral, la presencia de células tumorales circulantes, la demostración de enfermedad extramedular, etc., pueden requerir terapias más intensivas;
- La actualización constante: el reto es emplear la mejor combinación disponible. Los cambios vertiginosos en la aprobación e incorporación de nuevos agentes y regímenes exigen una flexibilidad máxima;
- El tratamiento continuado: a destacar el papel del mantenimiento, que en general se administra hasta la progresión;
- La sostenibilidad: el coste es un aspecto que en la actualidad cobra aún más importancia, debido a la aparición de nuevos agentes y a la necesidad de demostrar beneficios también en términos fármacoeconómicos.

Por tanto, se trata de "hacer un traje a medida", en un contexto sanitario y socioeconómico difícil, garantizando en todo momento la equidad. El itinerario del paciente desde el diagnóstico, pasando por todas las etapas del tratamiento (inducción, trasplante si está indicado, consolidación, mantenimiento y, en su caso, tratamiento de la recaída, así como tratamientos de soporte y complementarios) es complejo, siendo necesaria una comunicación muy transparente y cercana, humanizando todo el proceso para garantizar la respuesta a las necesidades del paciente, la coordinación entre niveles asistenciales y la adherencia al tratamiento.

Abordaje multidisciplinar

Es importante destacar la importancia de contar con un equipo multidisciplinar bien coordinado, no sólo para establecer un diagnóstico preciso, sino también para conseguir un manejo optimizado en todo momento. Así, el papel de los internistas, los nefrólogos, los traumatólogos, los farmacéuticos, los inmunólogos, los genetistas, los radiólogos, los especialistas en medicina nuclear, los patólogos, etc., es crucial. Igualmente, es necesario disponer de un equipo de enfer-

mería especializado. Al mismo tiempo, la comunicación con los equipos de gestión debe ser honesta y transparente para analizar y optimizar costes y resultados.

Enfoque en la persona

El empoderamiento progresivo del paciente ha propiciado la aparición de asociaciones de pacientes que ayudan a mejorar la información sobre el MM y a la consecución de necesidades no cubiertas. En nuestro contexto, la Comunidad Española de Pacientes con MM da apoyo a los pacientes y familiares y sensibiliza a la sociedad sobre el impacto de la enfermedad. Su lema, que debería ser el lema de todos, es: *"la pasión que nos une es curar el mieloma"*.

Investigación clínica. El Grupo Español de Mieloma

La investigación es, ante todo, una necesidad social. La investigación clínica en el MM ha tenido un desarrollo apasionante en la última década. Numerosos agentes nuevos han sido incorporados al arsenal terapéutico tras obtener, en el contexto de los ensayos clínicos de fase III, unos resultados cada vez más prometedores. En nuestro país, el Grupo Español de Mieloma es un excelente ejemplo de grupo cooperativo comprometido con la investigación de calidad, siendo pionero en áreas como la EMR o el tratamiento precoz. Varios de sus miembros más destacados pertenecen también al Grupo Internacional de Trabajo del MM y forman parte de un grupo de élite de máximos expertos en MM a nivel mundial, desarrollando su labor en centros de excelencia españoles.

En este punto, es necesaria una reflexión crítica sobre las condiciones en las que desarrolla su labor el investigador clínico en cada centro, a nivel de infraestructura, equipo y apoyo. Muchos investigadores trabajan gratis, en su tiempo libre, sin medios y sin otro incentivo que saber que, de este modo, pueden ofrecer lo mejor a sus pacientes. Además de una voluntad férrea, motivación, espíritu de sacrificio y una buena dosis de constancia, es preciso un cierto nivel de profesionalización y la implicación de los equipos de gestión para garantizar una mínima base organizativa, que incluya necesariamente la figura de la persona coordinadora de ensayos clínicos (que habitualmente asume también la labor de administradora de datos).

Datos de la vida real

Si bien los ensayos clínicos y los metaanálisis sirven para avanzar en el conocimiento, es importante reconocer que están basados en grupos seleccionados de pacientes que deben cumplir una serie de criterios de inclusión y exclusión. Este

hecho puede, en ocasiones, comprometer su validez externa. Por tanto, es cada vez más relevante analizar el gap existente entre los ensayos clínicos y la vida real. Cualquier centro puede y debe realizar un análisis sistemático y autocrítico de sus resultados. Sin embargo, para poder llevar a cabo un estudio exhaustivo de los datos de la vida real es necesario contar con un registro clínico-epidemiológico de base poblacional, en el que se incluyan todos los casos diagnosticados en un período temporal concreto y en una zona geográfica determinada, disminuyendo así el sesgo de selección. La disponibilidad actual de información clínica de calidad es abrumadora en el contexto del análisis de datos a gran escala (*big data*), lo que permitirá diseñar modelos predictivos aún más certeros y contribuir a optimizar la investigación en todas sus facetas.

Redes sociales

Las tecnologías de la comunicación y la información, así como la globalización progresiva de la sociedad, han propiciado la aparición y el uso masivo de diferentes redes sociales. En el contexto sanitario, existen varias redes bien conocidas, con diferentes perfiles. Los aspectos más destacables son la profesionalización y la inmediatez. De cara al paciente, es importante identificar grupos y personas de referencia que sean expertos en el tema de interés concreto. De cara al profesional, las aplicaciones son muy variadas. Es posible y muy eficiente, por ejemplo, asistir de forma virtual a una reunión científica, interaccionar con colegas, contribuir a la educación o conocer el resultado del último ensayo mientras se comparte un café, todo a golpe de click.

Nuevas avenidas de desarrollo

El MM es un terrible adversario. Sin embargo, el futuro es, antes que nada, esperanzador. Aunque la curación "con mayúsculas" está aún lejos, sí que está consolidado el concepto de "cura operativa o funcional". Disponemos de herramientas diagnósticas cada vez más precisas, de técnicas de imagen progresivamente más estandarizadas, de análisis para valorar la EMR con un nivel de sensibilidad progresivamente mayor, del valor pronóstico potencial del estudio de las células tumorales circulantes en sangre periférica, y sobre todo, disponemos de nuevos fármacos y nuevas combinaciones que permiten obtener resultados progresivamente mejores. La medicina de precisión está sólo comenzando a tomar posiciones, pero estamos ya inmersos en la era de la inmunoterapia, usando con normalidad anticuerpos monoclonales en combinación. Por otra parte, los estudios con células T con receptores antigénicos quiméricos (*chimeric*

antigen receptor T cells) ofrecen resultados muy prometedores.

Sin duda, la manera de tratar el MM y la mejoría progresiva de los resultados variarán progresivamente debido, entre otros aspectos, a un conocimiento más profundo de los factores de riesgo, la patogénesis, la evolución clonal, los mecanismos de resistencia a los fármacos, del uso de una clasificación genómica del MM con algoritmos basados en *Next Generation Sequencing* y del tratamiento precoz.

Conclusiones

No se debe olvidar bajo ningún concepto que el objetivo primordial de todo el equipo sanitario es mejorar el nivel de salud de los pacientes con MM. Por tanto, "hagamos lo que hagamos, hagámoslo pensando en los pacientes".

- La calidad debe plantearse "desde el origen". La historia clínica es la fuente primaria de datos. Es de vital importancia que todo quede reflejado de manera estandarizada, con objetividad y exhaustividad.
- El MM es probablemente un abanico de entidades con pronósticos diversos, que consecuentemente exigen estrategias terapéuticas diferentes (siendo estas rápidamente cambiantes).
- El MM pertenece al grupo de los tumores potencialmente curables. El objetivo previo necesario es alcanzar y mantener una EMR negativa.
- El tratamiento debe ser individualizado, personalizado, adaptado al riesgo, continuo y sostenible.
- La primera opción terapéutica siempre debe tener en cuenta los ensayos clínicos disponibles.
- En la práctica clínica habitual se debe usar el mejor tratamiento disponible en cada fase. A igualdad de eficacia, elegiremos el menos tóxico, el que se asocia con mejor CVRS y el más coste-efectivo (si existen estudios metodológicamente no sesgados al respecto).
- Liderazgo, equipo, empatía, honestidad, humanismo, constancia, humildad, comunicación, flexibilidad, ilusión, resiliencia y pasión, sobre todo pasión, son sólo algunos de los ingredientes que, en mi humilde opinión, son necesarios para afrontar hoy con éxito el reto que supone el manejo optimizado de cada paciente con MM.

Referencias

1. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2017;18: e206-17.
2. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for higly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia 2017;31(10): 2094-103.
3. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17 (8): e328-46.
4. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordón L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. J Clin Oncol 2017;35(25): 2900-10.
5. Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. Blood 2014;123: 3073-9.
6. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple mieloma. N Engl J Med 2013;369(5): 438-47.
7. Paiva B, Corchete LA, Vidriales MB, Puig N, Maiso P, Rodriguez I, et al. Phenotypic and genomic analysis of multiple myeloma minimal residual disease tumor cells: a new model to understand chemoresistance. Blood. 2016;127(15):1896-906
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myelomaLancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
9. Ríos-Tamayo R, Sainz J, Jurado M. Comparative baseline health-related quality of life in real-life patients with monoclonal gammopathies. J Leuk 2015;3: 196.
10. Ríos-Tamayo R, Sainz J, Martínez-López J, Puerta JM, Chang DY-L, Rodríguez T, et al. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity. A population-based study in 621 real-life patients. Am J Hematol. 2016;91(7):700-4.
11. Ríos-Tamayo R, Sánchez MJ, Puerta JM, Sainz J, Chang DY-L, Rodríguez T, et al. Trends in survival of multiple myeloma: a thirty-year population-based study in a single institution. Cancer Epidemiol. 2015;39(5):693-9
12. Ríos-Tamayo R, Sánchez-Rodríguez D, Chang-Chan YL, Sánchez Pérez MJ. Epidemiology of multiple myeloma. In: Khalid Ahmed Al-Anazi, editor. Update on Multiple Myeloma. Intech; 2018. p.13-33.
13. Rodríguez-Otero P, Paiva B, Engelhardt M, Prósper F, San Miguel JF. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? Haematologica. 2017;102(3):423-32
14. San Miguel JF, Paiva B, Lasarte JJ. Engineering anti-myeloma responses using affinity-enhanced TCR-engineered T cells. Cancer Cell. 2015;28(3):281-3.
15. Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Garcés JJ, Paiva B, Puig N, García-Mateo A, et al. Next generation flow for minimally invasive blood characterization of MGUS and multiple myeloma at diagnosis based on circulating tumor plasma cells (CTPC). Blood Cancer J. 2018;8(12):117

23

Anticoagulantes directos: cómo hemos cambiado...

Carmen Suárez

La disponibilidad de un tratamiento anticoagulante oral es uno de los hitos reseñables en la historia de la medicina, ya que ha supuesto un cambio importante en la historia natural de enfermedades con un alto impacto en la cantidad y calidad de vida como son la enfermedad tromboembólica venosa o la fibrilación auricular.

La incidencia de ambas patologías es alta y creciente, al estar ambas ligadas, entre otros factores, a la edad y, por lo tanto, al envejecimiento de la población.

El descubrimiento de los antagonistas de la vitamina K (AVK) y su incorporación a la práctica clínica ha modificado, incuestionablemente y de forma favorable, la historia natural de los pacientes afectos de patologías trombóticas. Su descubrimiento supuso, en su tiempo, uno de los mayores avances destacables, si bien este efecto positivo se ha visto contrarrestado parcialmente por su capacidad, intrínseca a su naturaleza, de inducir sangrados, a veces con compromiso vital (en particular la hemorragia cerebral, patología cuya mortalidad supera el 30%), derivados entre otros aspectos por su no siempre fácil manejo.

Las complicaciones derivadas de los AVK son muy frecuentes y constituyen el principal motivo por el que los pacientes mayores acuden a urgencias por efectos secundarios y complicaciones de tratamientos farmacológicos.

Los AVK son fármacos muy eficaces, pero comportan una importante dificul-

tad en su manejo, derivada de su impredecible capacidad anticoagulante, variable persona a persona, y de su gran capacidad de interacción con diferentes medicamentos y alimentos. Este hecho condiciona, entre otros aspectos, la necesidad de individualizar las dosis, día a día, paciente a paciente, y para lograrlo, la necesidad de monitorizar su efecto periódicamente, con las correspondientes molestias derivadas para el paciente.

Todo ello ha llevado al clínico a anhelar el anticoagulante oral ideal, que clásicamente se ha definido como aquel que tuviera un efecto anticoagulante predecible, que no requiriera monitorización, que interaccionara menos con alimentos y medicamentos y que su seguridad fuera mayor que la de los AVK, manteniendo al menos la misma eficacia.

En este escenario surgieron ya hace 10 años los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), inicialmente denominados nuevos anticoagulantes orales, cuya incorporación a la práctica clínica asistencial española ha sido muy inferior a la esperada y deseada, a pesar de mostrar una eficacia al menos similar y un mejor perfil de seguridad que los AVK, a lo que se añade su fácil manejo, por lo que los ACOD cumplirían los requisitos solicitados para los supuestos anticoagulantes orales ideales.

Ese fenómeno no ha sido similar a lo ocurrido en otros países europeos. Datos de agosto de 2018 muestran que España es el penúltimo país europeo, solamente seguido por los Países Bajos, en cuanto a la penetración en el mercado de estos fármacos, estimándose en un 34% frente a un 71% en Austria. Por ello, es necesario reflexionar acerca de las causas de la escasa y lenta penetración de los ACOD en nuestro país.

Efectivamente, las razones para ello son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo razones económicas y administrativas, políticas y profesionales, las cuales merecen una serie de comentarios en un intento de explicar nuestra realidad.

Son múltiples las barreras identificadas, entre las que cabe destacar las económicas y administrativas, como por ejemplo el presupuesto asignado a las farmacias, criterios de financiación pública o los visados, no solo por su existencia, que le supone al médico una complicación adicional, sino también por las dificultades para su cumplimentación por la ausencia de visados electrónicos o la complejidad de su cumplimentación. A ellas se añaden los diferentes circuitos asistenciales existentes para la prescripción de estos fármacos, que se restringen a determinadas especialidades, independientemente de su implicación en el tratamiento y cuidado de estas patologías y a la capacidad de prescribirlos.

Mención aparte merecen las distintas normativas dependientes de cada comunidad autónoma. Así, por ejemplo, cabe destacar que existen diferencias notables en las recomendaciones de utilización de los ACOD, y muestra de ello es que la utilización de estos fármacos varía notablemente entre las comunidades autónomas sin existir diferencias en el perfil de los candidatos a recibirlos. Pero estas diferencias afectan incluso a diferentes áreas dentro de cada comunidad autónoma, pudiendo existir diferentes criterios de prescripción. Así, el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) elaborado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, está sujeto a diferentes interpretaciones y aplicaciones, de la misma forma que lo está la definición de "tiempo en rango terapéutico (TRT) adecuado", aspecto que no deja de ser peculiar dado que su definición debería atenerse exclusivamente a criterios médicos y aplicables a todos los pacientes.

Todos estos aspectos se traducen en una gran variabilidad en la penetración de los ACOD entre las comunidades autónomas, alcanzando, en la base a datos de agosto 2018, cifras de penetración del 52% en Cantabria frente a un 19% en Baleares.

Pero más allá de las barreras mencionadas, también requieren particular atención las barreras dependientes de los propios profesionales.

Los profesionales sanitarios colocamos barreras propias ante las nuevas incorporaciones farmacéuticas, algunas justificadas y otras no. El desconocimiento sobre las evidencias disponibles, la falta de experiencia, la resistencia al cambio y la inercia terapéutica son algunas de ellas. Sin embargo, una vez transcurridos más de 10 años desde su incorporación, algunas de ellas no parecen justificables (como la falta de experiencia o de formación), pesando más otras como puede ser la inercia terapéutica.

La inercia terapéutica es una realidad en la práctica clínica, consistente en una conducta pasiva y complaciente por parte del médico en el tratamiento de algunas patologías crónicas. Esta actitud está presente en un alto porcentaje de profesionales sanitarios y es más evidente en diferentes patologías, fundamentalmente crónicas, como son la hipertensión, la dislipemia etc. La no prescripción del tratamiento anticoagulante adecuado, o la aceptación de un rango terapéutico inadecuado en los pacientes tratados con AVK, pueden ser expresión de este problema. Sobre todas estas barreras habría que considerar, con un efecto potenciador sobre ellas, la presión que la propia administración ejerce en base a criterios puramente economicistas.

Sin embargo, no deja de ser curioso que nos quejemos de la naturaleza restric-

tiva del IPT y sin embargo tengamos a más de la mitad de los pacientes fuera del rango terapéutico, situación recogida en el IPT como motivo aceptado de cambio de AVK a un ACOD. La no accesibilidad al TRT es una realidad en muchas comunidades autónomas y en diferentes centros asistenciales dentro de ellas. En estos casos, conocerlo supone un esfuerzo adicional de tiempo, que el médico, o por presión asistencial o por comodidad, considera que no se puede permitir. Está claro que, si el interés general fuera el dar la mejor alternativa a cada paciente, los sistemas de información clínica deberían facilitar automáticamente a sus médicos esta información, ayudándoles a identificar al paciente fuera de TRT, y en consecuencia el paciente se beneficiaría más del tratamiento con ACOD. Las alertas clínicas hoy en día son una realidad que se aplica a diferentes situaciones, al disponer de sistemas de información clínica informatizados, por lo que podrían utilizarse igualmente para alertar al clínico del paciente con una calidad inadecuada de su anticoagulación.

La realidad es que el profesional está sujeto a una presión asistencial tal, que todo aquello que le suponga un esfuerzo adicional, como es dedicar tiempo a la actualización de sus conocimientos o a aumentar el tiempo de consulta y de su ya amplia actividad administrativa, le crea un cierto rechazo.

Otro aspecto a considerar, que puede limitar el acceso a los ACOD, son las restricciones a la prescripción para la fibrilación auricular no valvular. Datos españoles del estudio HEROIC muestran cómo algunos pacientes con alto riesgo trombótico y hemorrágico y con indicación de un ACOD pueden tardar hasta una media de 21 meses en conseguir que se les prescriba.

La ausencia de antídotos selectivos fue un argumento frecuente en contra del uso de los ACOD, a pesar de disponer de una amplia experiencia con un tratamiento antitrombótico como son las heparinas de bajo peso molecular, cuyo uso nunca se ha visto limitado por ello a pesar de carecer de antídoto. La disponibilidad actual de antídotos para la mayoría de los ACOD no ha tenido ningún impacto en su uso y, tal como se esperaba, su utilización es muy escasa, limitándose a casos puntuales.

El único aspecto limitante para el empleo de los ACOD en la actualidad, pendiente de resolver, deriva de su precio, que constituye la principal limitación para su generalización a pesar de que fármacos de incorporación reciente en terapias tan prevalentes como por ejemplo la diabetes mellitus tipo 2 hayan conseguido una amplia y adecuada penetración en mercado.

En resumen, disponemos de nuevos fármacos cuya principal indicación es la fibrilación auricular, que es una patología muy prevalente y represen-

ta una de las causas más importantes de ictus invalidante, y la enfermedad tromboembólica venosa, con sus potenciales complicaciones mortales derivadas de la embolia pulmonar. Aunque las terapias antitrombóticas clásicas han reducido la incidencia de las complicaciones de ambas, son muchas las limitaciones que presentan y las dificultades que plantean. La incorporación de los cuatro ACOD, tanto para el tratamiento de la patología venosa como de la arterial, en la última década, conlleva una serie de importantes ventajas frente a los AVK, siendo su principal ventaja la reducción de las hemorragias intracraneales. La llegada de estos fármacos ha generado grandes esperanzas para el manejo de ambas patologías; sin embargo, también ha generado grandes frustraciones ante la dificultad para su prescripción.

Cada vez es menor el número de incógnitas relacionadas con su uso. Los análisis de subgrupos y múltiples datos de vida real, recogidos en diferentes poblaciones de todo el mundo, han permitido conocer su comportamiento, eficacia y seguridad en subgrupos de pacientes como los ancianos, los pacientes frágiles, los pacientes con cáncer etc.

Finalmente debemos comentar la gran aceptación de los ACOD por parte de los pacientes, como no podía ser de otra manera. La preferencia del paciente y la mejora de su calidad de vida son dos aspectos incuestionables a considerar para la toma de decisiones, de la misma forma que lo es el uso racional y responsable de los medicamentos y de los recursos sanitarios disponibles, y ello es compatible con mejorar la calidad de la anticoagulación en España.

El uso de los ACOD, incluso con las grandes restricciones que tienen para su prescripción, es claramente mejorable, ya que estamos dejando fuera, sin beneficiarse de los mismos, a un amplio colectivo de pacientes mal controlados con el empleo de los AVK como el acenocumarol.

Referencias

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955–62.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893–962
3. Penetración de anticoagulantes de acción directa en Europa. Fuente: Dato IMS, DOTs, TAM agosto 2018.
4. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. Ann Intern Med. 2001;135(9):825–34.
5. Penetración de anticoagulantes de acción directa en España Fuente: Dato IMS, DOTs, TAM agosto 18.
6. Peris Vidal J, Ferreiro Argüelles M, Hidalgo Urbano RJ, Marco Vera P, García Quintana A, Alonso Martín J, et al. Perfil de pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con rivaroxaban en España: la desigualdad en el acceso a los anticoagulantes orales directos (estudio HEROIC). Cardiocore. 2018;53(4):159–65.

7. Hernández Olmedo M, Suárez Fernández C. Avances en el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular. Med Clin (Barc). 2015;145(3):124–30.
8. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. Stroke. 2018;49(12):2933–44.

La última década ha incorporado algunos cambios trascendentales en nuestro Sistema Sanitario. El tratamiento del cáncer, con la implementación de la inmuno-oncología, los nuevos fármacos para la esclerosis múltiple, la diabetes, las tasas de curación en hepatitis C, los tratamientos exitosos en psoriasis, en las enfermedades inflamatorias articulares, los nuevos anticoagulantes, la osteoporosis, el incremento progresivo de la supervivencia en el Mieloma Múltiple...

Del mismo modo, la Medicina Centrada en el Paciente y la Investigación de Resultados en Salud ha cobrado una importancia notable en nuestro entorno, al igual que el tratamiento y la explotación del *Big Data* Sanitario, fundamentalmente por las posibilidades de investigación que se abren a medio y largo plazo. Algunas especialidades y áreas de conocimiento han consolidado sus fortalezas marcando un rumbo claro a lo largo de estos años: Farmacia Hospitalaria, Economía de la Salud, Medicina de Familia, Reproducción Asistida, Nutrición Enteral, la evaluación y autorización de fármacos y el acceso a los mismos por parte de la población. Es necesario resaltar también la importancia que ha suscitado la toma de decisiones compartidas, la adherencia terapéutica en oncología, o los resultados en salud que de verdad importan a los pacientes.

Un grupo de especialistas y profesionales de reconocido prestigio en nuestro país desgrana a través de diversos capítulos, sus opiniones y reflexiones sobre lo que ha supuesto esta década pasada en nuestra organización sanitaria. Sin duda alguna, siempre es necesario tomarse una pausa, mirar el camino recorrido, pensar en las dificultades pasadas y los logros alcanzados, y sin demora alguna reanudar la senda para alcanzar el fin último, que no es otro que mejores cotas progresivas de bienestar general, supervivencia y calidad de vida para la mayor parte de la población.