CON EL PATROCINIO DE

GILEAD
Creating Possible

Kite
A GILEAD Company

LAS CAR-T CONTADAS POR ZAIDA Y SILVIA

LA REVISTA DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, NOVIEMBRE 2021

TERAPIA CAR HABLAN LAS PACIENTES

Dos pacientes son protagonistas de este relato sobre la terapia avanzada del momento: las células CAR-T. La desapasionada visión científica da paso a comentarios cotidianos sobre las sensaciones físicas que provoca una aféresis, la preocupación por cómo organizarse ante un ingreso para cuidar a un hijo y la confianza irracional pero firme que da recibir el tratamiento el día que tu abuelo cumple años. Los testimonios de personas como Silvia y Zaida ponen rostro a las CAR-T

POR **SONIA MORENO** FOTOS **ANTONIO HEREDIA, ARABA PRESS**

ZAIDA RODRÍGUEZ, estudiante de enfermería, no le resultó extraño su diagnóstico de linfoma, incluso lo llegó a sospechar antes de que se lo confirmaran. En cambio, para Silvia García, una joven madre ajena al mundo sanitario, esta enfermedad hematológica no le sonaba de nada ni la relacionaba con el cáncer. Lo que ninguna de las dos sabía en el momento de su diagnóstico es que acabarían recibiendo una inmunoterapia celular de vanguardia que consiste en utilizar sus propias células. Seguramente, sus médicos les explicaron con palabras más o menos parecidas que los linfocitos T del paciente se extraen para modificarlos genéticamente en un laboratorio donde se les añade un receptor de antígeno quimérico (CAR, en inglés). Casi seguro que recurrieron a algún símil bélico al exponer cómo las recién *armadas* células CAR-T se introducen en el enfermo para que reconozcan y destruyan a las células malignas. Por algo la terapia CAR-T es un arma más de la que disponen los hematólogos para luchar contra ciertas enfermedades y, al decir de estos especialistas, han supuesto un cambio de paradigma en algunos tipos de leucemia y de linfoma. Así ha ocurrido en el tipo de linfoma no Hodgkin que tenían Silvia y Zaida, y del que ambas hablan hoy en pasado.

LA HISTORIA VISTA DESDE EL OTRO LADO. Las dos pacientes son el rostro (y la voz) del éxito de una terapia que los médicos suelen medir en porcentajes. Su relato puede servir a los médicos para conocer el otro lado de historias en las que participan cada día. Los pacientes que reciben la terapia avanzada pueden ser muy diferentes, pero tienen en común enfrentarse a lo desconocido, rodeados de una jerga que no suelen entender bien y tras haber atravesado algunas líneas de tratamiento que a menudo les dejan exhaustos y desanimados.

Por ello, conocer la experiencia de la terapia de primera mano es una gran ayuda. Así lo ve Silvia: "Me faltó conocer a alguien que hubiera pasado por este tratamiento [CAR-T] y me lo contara con detalle. Eché de menos contactar con un paciente que me explicara en primera persona los pasos que yo iba a tener que dar". Alguien que le contara, sin ir más lejos, que las células CAR-T "huelen a berberecho", recuerda quitando hierro a lo que ha vivido.

La primera vez que esta salmantina escuchó lo que era la terapia CAR-T fue meses antes de que se la ofrecieran para intentar atajar su enfermedad. Estaba en el hospital recibiendo uno de los seis ciclos de quimioterapia por un linfoma B difuso de células grandes que le acababan de encontrar. En la planta de Hematología del Hos-

“Antes de empezar el tratamiento, eché de menos que un paciente que hubiera recibido la terapia CAR-T me contara cómo lo había vivido”

SILVIA GARCíA PACIENTE TRATADA POR UN LINFOMA CON TERAPIA CART EN SALAMANCA.

pital Universitario de Salamanca oía a otros pacientes referirse al TAMO [acrónimo de Trasplante Autólogo de Médula Ósea], una zona “al final del pasillo”, donde los enfermos se encontraban aislados totalmente. “Entonces no pensaba que terminaría allí”, cuenta.

Rodeada de extraños términos médicos, rememora que entonces escuchó a algunos pacientes y a sus familiares que “venían del TAMO” referirse a una nueva terapia “muy prometedora”; comentaban que se asociaba a una buena expectativa de curación.

TRAS LLEGAR A LA META, ESTA LUCHADORA REMEMORA SU RECORRIDO TERAPEUTICO

Silvia García, durante su tratamiento con CAR-T en el Hospital Universitario de Salamanca. En junio se cumple un año desde que le infundieron las células CAR-T con éxito. Ahora se recupera, poco a poco, del impacto emocional que supuso un recorrido terapéutico con varias líneas de quimoterapia previas (algunas muy duras) y en plena irrupción de la pandemia.

Y de pronto un día se la estaban ofreciendo a ella. Silvia había sido diagnosticada con un linfoma “de rápido crecimiento” en verano de 2019. Poco antes del cumpleaños de su hija, un compañero de trabajo insistió en que fuera al hospital. “Llevaba un tiempo sintiéndome muy cansada -lo que achacaba al ritmo del trabajo y de la casa-, pero también me levantaba con la cara muy hinchada (luego se me pasaba), me dolía la espalda y a veces me costaba respirar”.

En Urgencias, los médicos constataron en una radiografía la presencia de una masa de 13x10 centímetros (“como una patata”) en el mediastino. “Me dijeron que tenía que quedar ingresada. En ese momento no me asusté, creo que no era consciente de lo que estaba pasando”.

A sus 38 años, la vida le dio un vuelco. “No estoy acostumbrada a estar enferma ni a los hospitales. Mi único ingreso ha sido por el embarazo, y de pronto me veo ingresada y me dicen que tengo un linfoma. Lo cierto es que no tenía ni idea de qué era, y en ese momento no lo asocié al cáncer, porque me estaban hablando hematólogos. Desde el primer momen-

→

to me tranquilizaron explicándome que tenía varias opciones de tratamiento y que, si fallaba uno, podían recurrir a otros; transmitían que había esperanza de curación".

El tratamiento inicial consistió en quimioterapia. "Mi primera pregunta fue si se me caería el pelo. No es que me importara mucho, pero casi lo pregunté por un acto reflejo, porque me encontraba en *shock*". En realidad, reconoce Silvia, casi pensaba más en cómo iba a explicarle a su hija que tenía que pasar su tercer cumpleaños en el hospital.

La quimioterapia se administró a largo de seis ciclos, que recibía durante unas 24 horas en el hospital; luego descansaba en casa unas semanas hasta el siguiente. "En general, los toleré bastante bien. Estaba cansada y perdí el pelo, pero intentaba hacer una vida lo más normal posible en los periodos de descanso. El peor ciclo fue el sexto, tras el cual tuvieron que ingresarme por una infección intestinal, que me dejó bastante *tocada"*. Ya sabía de esa alta probabilidad de sufrir infecciones que la obligaba, de hecho, a llevar mascarilla. "Me daba muchísima vergüenza", dice sobre un tiempo prepandémico que nos parece muy lejano. "Cuando entraba en el supermercado, por ejemplo, todo el mundo se me quedaba mirando".

LA PEOR CARA DE LA QUIMIOTERAPIA. El linfoma respondió bien a la quimioterapia. Se había quedado en un centímetro y ahora tocaba tratarlo con radioterapia. Por desgracia, en las pruebas previas los especialistas observaron que había vuelto a crecer, y ya medía cinco centímetros. "Recuerdo que estaba comprando una mañana y me llamó mi médica para decirme que tenía que ingresar esa misma tarde. Solo podía pensar en cómo organizarme con la niña. Por suerte, tengo mucho apoyo familiar: mi marido, mis padres, mi hermana: todos se han volcado conmigo", enumera Silvia. "Aunque puede sonar raro" asegura que en todo momento ha preferido ser ella la enferma. "Creo que lo hubiera pasado peor viendo a alguien de mi familia pasando por esto a haberlo vivido yo".

En ese ingreso recibió otros dos ciclos quimioterapia. Si fracasaban, le dijeron los médicos, podrían recurrir a la terapia CAR-T. "Mi sensación era que la quimioterapia no iba a funcionar; lo cierto es que los ciclos fueron espantosos, estuve fatal. Y sufría mucho con la niña, porque no podía atenderla de lo mal que me encontraba. Para mí eso ha sido lo peor de todo mi tratamiento". Los ciclos apenas lograron reducir el linfoma, que por entonces medía unos cuatro centímetros. Así que empezaron a prepararla para administrar las células CAR. Era febrero de 2020. La pandemia causada por un nuevo virus empezaba a proyectarse hacia Europa. Pero aún no había llegado a España, y Silvia pudo someterse con normalidad a la aféresis; sus linfocitos viajaron en avión a Estados Unidos para que el laboratorio farmacéutico modificara las células genéticamente.

"Me explicaron todo el proceso y los posibles efectos secundarios; sobre todo hicieron hincapié en que si aparecía el peor efecto adverso, tendrían que ingresarme en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Aunque también me recordaban que, de todos los pacientes que habían tratado hasta el momento con las CAR-T, no habían tenido que llevar a nadie a vigilancia intensiva".

Durante la aféresis, Silvia se sentía como si hubiese corrido varios kilómetros: algo esperable cuando la sangre sale y entra en el cuerpo varias veces. La infusión de las células, una vez modificadas, estaba programada para el mes de abril. Era difícil imaginar cómo estaría todo el país para entonces. "Cuando nos confinaron, empecé a recibir cancelaciones de las pruebas médicas que necesitaba hacerme antes de la infusión de las CAR-T. Mi médica me llamó para explicarme que de momento no podían seguir adelante con el tratamiento, pues mi riesgo por el coronavirus era extremo. Además, había muchos pacientes con covid en la UCI, lo que me pondría también en peligro si tuvieran que ingresarme. Una noticia positiva era que las células habían llegado, a pesar de todas las restricciones de movilidad de esos primeros momentos de pandemia. Estaban congeladas en el hospital, esperándome".

El que no esperaba era el linfoma: seguía avanzando; apareció incluso de forma subcutánea, localizado en la zona de la clavícula. Los médicos de Silvia recurrieron a una terapia *puente* con inmunoterapia. "Al terminar el confinamiento, pudimos retomar el tratamiento con las CAR-T, con todas las precauciones. Entonces sí, me ingresaron en el TAMO, sin visitas ni poder salir. Fue duro, porque terminaba el confinamiento y me metía en otro".

UN CURIOSO OLOR A BERBERECHOS En junio, finalmente le infundieron las células. Había cierta expectación por ser una terapia relativamente nueva, algo que se respiraba incluso entre el propio personal del hospital. "Estaban mis doctores, también un especialista de Farmacia Hospitalaria y algunas enfermeras. El poceso de la infusión apenas duró cinco minutos. Lo que más llamó la atención fue el olor a berberechos". [Como bien saben los hematólogos, cualquier producto celular criopreservado (como las células hematopoyéticas, células CAR-T, células mesenquimales) se congelan en una solución que contiene un 10% de dimetil-sulfóxido (DMSO), que es el componente que desprende ese olor a berberecho que notan los pacientes o cualquiera que entra en la habitación durante unas horas]

"En mi caso la terapia fue como se esperaba: tuve algo de fiebre, pero nada preocupante. La neuróloga estaba pendiente de mí por los posibles efectos adversos; todos los días me sometía a unas pruebas para controlarme. En realidad, lo pasé mucho peor con los últimos ciclos de la quimioterapia que con las CAR-T". No solo las toleró bien, sino que además resultaron eficaces. El PET realizado al mes de la infusión mostró remisión completa, un resultado que se mantuvo a los seis meses.

Más de un año después de recibir este tratamiento, Silvia ya luce melena y se encuentra mejor físicamente, si bien continúa haciéndose revisiones periódicas y tomando tratamiento profiláctico frente a potenciales infecciones. Además de la vacuna contra la covid (tres pinchazos, porque dos dosis no bastaron para generar anticuerpos) también está recibiendo todas las vacunas del calendario pediátrico. Tanto ella como su familia se están recuperando del impacto emocional y psicológico por el que han pasado. "Ahora estoy asimilándolo todo. Creo que tengo algo parecido a estrés postraumático", y admite que es en estos momentos cuando necesita el apoyo psicológico que durante el proceso no solicitó. "Por suerte, en Ascol [Asociación contra la leucemia y enfermedades de la sangre, con sede en Salamanca] nos facilitan ayuda en este terreno", destaca. Solo tiene buenas palabras para el equipo de profesionales del hospital: "Todos me han hecho sentir que estaba en buenas manos, pasara lo que pasara con los tratamientos. Han sido maravillosos".

Silvia es de momento la paciente más joven tratada en el Hospital Universitario de Salamanca. Su caso casi ha tenido lugar en paralelo con el de Zaida Rodríguez. Esta veinteañera canaria acababa de empezar la carrera de Enfermería en Fuerteventura cuando recibió el diagnóstico. Desde hacía tiempo sentía un dolor en la espalda muy fuerte. Un día se acostó y no pudo volver a ponerse de pie. Su padre la llevó al hospital, donde le hicieron todo tipo de pruebas.

Desde la habitación donde permanecía ingresada, escuchaba a los médicos hablar. Comentaban que tenía una masa en la columna vertebral con todos los indicios de ser un linfoma. "No es posible", les oía decir, "una chica tan joven…". Pero, de alguna manera, ella ya se lo esperaba. En enero de ese año (era 2019), le había salido un bulto en el cuello que, al cabo de poco, desapareció. Un ganglio inflamado debido a una infección, pensaron entonces. "No quise darle vueltas, pero tenía la sensación de que algo no iba bien".

La evacuaron de urgencia al Hospital Insular de Gran Canaria, donde le confirmaron la sospecha: la masa de la columna y otra que se localizaba en el mediastino se debían efectivamente a un linfoma. "Cuando me dieron el diagnóstico, en parte me sentí aliviada: siempre es peor la incertidumbre, por lo menos podrían tratarlo", cuenta. "Lo que no esperaba era que, de todos los tipos de linfoma, iba a tener el peor". Cuenta los detalles de su enfermedad con una entereza y serenidad que impresionan en una chica tan joven. "Nunca sabes lo fuerte que eres hasta que ser fuerte es la única opción", admite. Al igual que Silvia, Zaida se enfrentaba a un linfoma B difuso de células grandes. También tras varios intentos con quimioterapia, el linfoma seguía avanzando y se había extendido al hígado y a los ovarios.

LA ESPERANZA LLEGA EN AVIÓN. Fue entonces cuando le hablaron de las células CAR-T. "Me dijeron que era un tratamiento muy novedoso y que tenía que hacerme unas pruebas para ver si era apta para recibirlo. Tener esa posibilidad me devolvió la esperanza". El Hospital Universitario Doctor Negrín, de Las Palmas de Gran Canaria, es uno de los nueve hospitales de adultos en toda España designados por el Ministerio de Sanidad para administrar esta terapia.

Los propios profesionales del centro pelearon por contar con el tratamiento para evitar el desplazamiento de los enfermos a la Península. El pulso con el Ministerio fue intenso, pero disponían de un buen argumentario: la clara voluntad del gobierno canario, dispuesto a dotar de los recursos e inversiones necesarios; la excelencia de la hematología canaria en el manejo de estas enfermedades, y el compromiso de la compañía, en ese momento, Gilead, para colaborar con todas las partes.

En agosto trataron al primer paciente. Zaida fue la tercera; también la más joven del hospital. Explica que para los médicos la decisión no resultó fácil: cuando se había seleccionado para la terapia, empezó a empeorar rápidamente y tuvo que ingresar en la UCI; allí le extrajeron las células.

UNA FUTURA ENFERMERA QUE SIEMPRE SABRÁ CÓMO EMPATIZAR CON EL PACIENTE

Zaida Rodríguez recibió la terapia CAR-T en Gran Canaria. Sus linfocitos volaron a otro continente y regresaron en forma de medicamento para salvarla. El Hospital Doctor Negrín es uno de los once centros que cuentan en España con la acreditación del Ministerio de Sanidad para administrar esta terapia, de momento reservada a unidades de alta especialización.

“Haber tenido que trasladarme a la Península para recibir esta terapia habría sido muy duro para mi familia y para mí”

ZAIDA RODRÍGUEZ
PACIENTE CON LINFOMA TRATADA EN GRAN CANARIA

De no tener un centro preparado para administrarlas en el archipiélago, el traslado a la Península, tanto para la aféresis como para la infusión,podría comprometer la vida de determinados enfermos, como Zaida. Vivir todo ese proceso fuera de las Islas, además en tiempo de pandemia, habría añadido más desazón a esos meses. “Sobre todo pienso que para mis padres habría sido muy duro”.

La fecha en que le infundieron las células tiene un significado muy especial, pues era el cumpleaños de su abuelo, fallecido recientemente. “Fue un regalo que él me envió”, afirma.

Por suerte, toleró muy bien la terapia. Permaneció ingresada casi veinte días, durante los cuales le controlaban cada pocas horas la posible aparición de efectos adversos neurológicos. “Me dijeron que podía sentirme desorientada o decir tonterías, por eso todos los días me hacían pruebas básicas, como preguntarme el día que era o que apuntara una frase, pero no nunca tuve ningún síntoma”.

Como Silvia, sigue con revisiones periódicas tras el alta, que incluyen analíticas y pruebas de imagen. El linfoma ha desaparecido y, poco a poco, recupera su vida, la de cualquier chica de su edad, que le gusta disfrutar con sus amigos de la playa y la naturaleza.

Zaida considera que los profesionales sanitarios que la han tratado han sido de alguna forma su familia, a lo largo de estas idas y venidas de ingresos y altas: “Siempre han estado cercanos; me han dicho las cosas como son, pero manteniendo la esperanza. Tanto médicos, como enfermería y personal auxiliar, todos han estado magníficos conmigo”.

Tras una experiencia así, alguno podía quedar saturado de hospitales, pero a Zaida le ha reafirmado más en su vocación: “Aunque las prácticas me las podían convalidar [*ríe*]. Espero que lo que he vivido me ayude a empatizar con el paciente”.

Tras compartir lo que probablemente han sido los momentos más difíciles de su vida, lanza un mensaje: “Nos quejamos mucho de nuestra sanidad, y seguro que hay cosas que mejorar, pero hay que valorar lo que tenemos, porque el tratamiento que he recibido yo, y no solo las CAR-T, sino todas las terapias y los cuidados, no podría permitírselo cualquiera en otros países”.

ADRIÁN MOSQUERA ORGUEIRA
Hematólogo e investigador de Genómica del Cáncer en el Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

"EN EL SIGLO XXI NO ES RAZONABLE QUE 'BIG DATA' E INTELIGENCIA ARTIFICIAL NO SE USEN PARA SELECCIÓN TERAPÉUTICA"

POR **RAQUEL SERRANO**
FOTO **ARABA PRESS**

"**En el siglo XXI, con las** tecnologías de *big data*, de inteligencia artificial (IA) y de genómica avanzada de las que disponemos, no es razonable seguir desarrollando fármacos tal y como lo hacíamos en los años 50 ó 60. Es necesario apostar por estrategias de desarrollo de terapéuticas racionales basadas en datos y en información genómica que nos ayuden a perfilar cómo seleccionamos a los pacientes y la terapia más adecuada para que obtenga la respuesta más óptima".

Estratificar el riesgo de los pacientes, perfilar su pronóstico y seleccionar estrategias terapéuticas individualizadas son los pilares sobre los que se asienta el trabajo de Adrián Mosquera Orgueira, hematólogo e investigador de Genómica del Cáncer en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Para conseguirlo, sus primeros pasos se dirigieron hacia el análisis y entendimiento de la compleja genómica del cáncer a la que, poco a poco, fue enriqueciendo con datos procedentes del desarrollo de modelos de *big data* e inteligencia Aartificial (IA). Y es que está convencido de que estas herramientas tecnológicas, -sin perder de vista el contacto con el paciente 'a pie de consulta', van a cambiar, drásticamente, la forma de hacer medicina en todas y cada una de sus áreas y con un beneficio final: alcanzar una verdadera asistencia personalizada.

PREGUNTA. ¿Qué le impulsó a desarrollar este tipo de modelos de *big data* e IA aplicada a la medicina?

RESPUESTA. Soy médico asistencial. Diagnostico y trato a pacientes. Nuestro servicio ha montado nuevas tecnologías, como la secuenciación masiva, para asistencia a los pacientes. Desde hace diez años, me intereso además por el análisis de datos porque empecé a darme cuenta de que la cantidad de datos biológicos que estaban empezando a producirse desde ese tiempo crecía de una manera exponencial. En el futuro, toda esa información -clínica o biológica- tendrá la potencialidad de aprovecharse para hacer un manejo mucho más preciso del paciente.

P. ¿En qué ámbitos concretos ha centrado esta aplicación?

R. Empecé a desarrollar líneas de investigación en genómica del cáncer analizando datos desarrollados por múltiples equipos internacionales e integrándolos para tener una perspectiva más holística y global de los problemas médicos que están bajo investigación. Progresivamente, publiqué trabajos en los que describíamos nuevos biomarcadores y mecanismos de desarrollo del cáncer hematológico. Finalmente, llegamos a la IA como una necesidad de disponer de alguna herramienta que nos permitiese aprovechar la potencialidad de esos datos con un fin personalizado.

P. ¿Cuáles son las líneas en las que más ha profundizado?

R. En diferentes campos de la Onco-Hematología. Primero con leucemia linfocítica crónica, pero también he desarrollado líneas en linfomas agresivos y en linfomas indolentes, en leucemia mieloblástica aguda y en mieloma múltiple.

P. ¿De qué forma pueden estos datos esclarecer aspectos patológicos aún no concretados?

R. Los modelos predictivos de supervivencia que desarrollamos nos ayudan a entender mejor cuán agresivo es un tumor, según la información genómica y clínica del paciente. En estos momentos, sabemos que nuestra aproximación a la estratificación de riesgo es subóptima y necesita mejoras. Los modelos con información avanzada genómica, por ejemplo, integrándolos con la información clásica clínica, nos ayudan a mejorar la estratificación de riesgo. Cuando existe experiencia con distintos tratamientos, también clarifican por qué unos pacientes responden mejor a una terapia y por qué otros obtienen mejor respuesta con otra.

P. En su caso, ¿cuál es la prueba de concepto?

> "Los modelos de genómica avanzada mejoran la estratificación de riesgo"

R. Se basa en un trabajo publicado este año en *Leukemia* con datos de mieloma múltiple en el que evidenciamos que existe la posibilidad de hacer un tratamiento personalizado, aunque se precisa una estandarización y una puesta en marcha para llegar a ello. Pero, desde luego, la potencialidad de la prueba de concepto es válida: es posible poner en marcha estrategias de medicina personalizada en Onco-Hematología. Sobre todo, en situaciones donde hay experiencia con los distintos tratamientos disponibles.

P. ¿Cómo pueden emplearse estas herramientas para desarrollar y seleccionar nuevas moléculas?

R. Mediante estrategias que contemplan nuevos fármacos en ensayos clínicos. En esta línea, nuestro grupo trabaja con alguna empresa en el desarrollo de estudios asociados a los ensayos clínicos para entender mejor por qué unos pacientes responden y otros no a una nueva terapia. No es razonable que en la medicina del siglo XXI tengamos *big data*, IA y genómica y no las utilicemos para perfilar mejor la selección de tratamientos. El objetivo es que todos los datos nos permitan acceder a predicciones más individualizadas que, en el futuro, puedan salvar a más pacientes.

P. La terapia celular, ¿puede beneficiarse de la IA y del *big data*?

R. Aunque nuestro grupo trabaja con terapias avanzadas, en este momento no tenemos aún ninguna línea abierta con CAR-T. Pero, sin duda, es necesario. Sabemos que hay un numeroso grupo de pacientes que recae, además de forma muy precoz, después de la terapia con CAR-T o que, simplemente, no responden. Ese grupo podría beneficiarse de otra estrategia terapéutica o de ensayos clínicos con fármacos bioespecíficos o con otras moléculas.

P. ¿Existen datos que desvelen estas disparidades en respuestas terapéuticas?

R. En terapia CAR-T y en otras estrategias, por ejemplo, no disponemos actualmente de la información que permita entender por qué un paciente responde y otro no. Pero, es evidente que hablamos de fármacos de alto impacto, de elevada complejidad técnica y de un procedimiento logístico complejo, por lo que se debería hacer un esfuerzo por comprender mejor cuáles son los condicionantes de la falta de respuesta a esta terapia concreta. Insisto; en la medicina del siglo XXI no se puede pensar que un fármaco es útil para todos. No es real porque los determinantes de respuesta terapéutica al cáncer son principalmente genómicos. Las estrategias que integran la biología tumoral en el análisis de los resultados nos pueden ayudar a entender cuál es el grupo de pacientes que responde y hay que aprovecharnos de las nuevas tecnologías para comprender mejor cómo los pacientes van a responder a diferentes fármacos. En estos momentos, en Hematología hay patologías en las que se avecina una auténtica revolución con el desarrollo de fármacos nuevos. Pero carecemos de una idea concreta de cómo seleccionar algunos de estos tratamientos. Evidentemente, los modelos de *big data* y de IA se pueden aprovechar siempre que se generen registros e información estructurada.

P. Combinar la información de la clínica y la de big data ¿ofrecerá respuestas futuras concretas? ¿En qué parcelas el plazo parece más corto?

R. Parece más próximo en casi cualquier abordaje de la Onco-Hematología. Pero, sobre todo, en lo relativo a la estratificación de riesgo; mejorar nuestra compresión de cómo de agresivo es un tumor, por ejemplo. Mucho más cercana aún, en patologías frecuentes: linfoma B difuso de células grandes, mieloma múltiple y leucemia mieloblástica aguda. Estas enfermedades, que tienen un alto impacto en salud o frecuencia, tienen más avance en el desarrollo de investigación.

P. Por sus trabajos en IA ha recibido un reconocimiento de la Sociedad Italiana de Onco-Hematología.

R. Se debe a una investigación sobre leucemia mieloblástica aguda en el que se utilizaban datos genómicos de pacientes con esta enfermedad para perfilar el pronóstico con herramientas de IA. Demostramos que es posible mejorar mucho la estimación del riesgo -que, en el fondo, es muy importante porque es lo que define que a un paciente se le indique o no una estrategia terapéutica, como es el trasplante, por ejemplo-, en función de la interpretación de los datos genómicos y a través de modelos de IA. Esto fue especialmente importante en los pacientes que hoy en día consideramos de alto riesgo.

P. Hace hincapié en que estos modelos pueden ofrecer una idea de la estratificación del riesgo. ¿Y sobre resistencias a fármacos?

R. Este es realmente el objetivo; realizar una estimación de cuánto tiempo va a sobrevivir un paciente con cada uno de los tratamientos disponibles. Obviamente, no deja ser la misma aproximación. Realmente, en el análisis inteligente de datos o IA puedes plantear tantas hipótesis como te limite tu imaginación. La cuestión es disponer de esos datos para poder testar esas hipótesis, generar y validar esos modelos, publicarlos y ponerlos a disposición de otros especialistas.

P. ¿Se pueden aprovechar, además, para desarrollar nuevos fármacos?

R. No solo se puede; se debe. Por ejemplo, en el caso del linfoma difuso de células grandes, que es una de las líneas que nuestro grupo tiene más avanzadas, si podemos identificar con una precisión mayor del 80% qué pacientes van a obtener una supervivencia muy corta con el tratamiento estándar actual,-la R-CHOP en primera línea con intención curativa-, obviamente, ese grupo de pacientes debería ser candidato a entrar en un ensayo clínico o testar un tratamiento nuevo -CAR-T, bioespecíficos, nuevas inmunoterapias, entre otros-. Estos pacientes son de muy elevado riesgo, con una supervivencia en torno al 30% a cinco años y constituyen un grupo en el que las terapias convencionales no han conseguido mejorar significativamente el pronóstico.

P. ¿Qué beneficios concretos ofrecen estas estrategias a este subgrupo?

P. En primer término, nos permite anticiparnos mucho, manejar de forma más precoz a los pacientes y, paralelamente, plantear nuevos ensayos clínicos y aprobaciones terapéuticas.

> “En el análisis inteligente de datos, las hipótesis solo las limita tu imaginación”

ESTEFANÍA PÉREZ, MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

LA ESPERANZA Y EL MIEDO DEL PACIENTE CON CAR-T

LA TERAPIA CAR-T HA REVOLUCIONA-do el tratamiento de las hemopatías CD19 positivas en los últimos años y ha supuesto un reto notable para el sistema sanitario, los hospitales, los equipos multidisciplinares y también para los pacientes.

La primera barrera para estos pacientes es la de asumir que padecen una enfermedad que no ha respondido a los tratamientos previos y para la cual la terapia CAR-T es la última alternativa. A esta angustia se añade el hecho de que, en muchas ocasiones, se deben desplazar de su domicilio habitual al lugar donde van a recibir el tratamiento, en ocasiones a kilómetros de distancia. Esta situación no es fácil a nivel personal, familiar ni económico.

Para ayudar al paciente con esta primera barrera emocional es fundamental la comunicación y coordinación entre el equipo médico del paciente y el del hospital donde se va a llevar a cabo el tratamiento.

El paciente acude a una primera valoración a una consulta de un hospital nuevo, con un equipo clínico desconocido. Por ello es importante la información y comunicación por parte del personal sanitario, para el inicio de una buena relación sanitario-paciente. En la primera consulta explicamos el proceso al que se va someter, resolvemos sus dudas e intentamos ayudarle y orientarle con todas las gestiones, para reducir lo máximo posible su carga de estrés y ansiedad.

El momento hasta el ingreso para el tratamiento es crítico para el estado emocional del paciente. Comienza un periodo de espera, donde se evidencia el miedo a la muerte y la incertidumbre unidos a la esperanza de una posible curación. En esta etapa solemos estar en contacto estrecho con su médico habitual y con el propio paciente, facilitándole un teléfono de contacto para que pueda resolver todas las dudas, intentado disminuir su ansiedad ante la espera.

El periodo de hospitalización es especialmente difícil y cuando existe una mayor vulnerabilidad psicológica, ya que permanecerá ingresado tres semanas en habitación aislada lejos de su familia y su hogar. Aunque esperanzado con la posibilidad de la curación, el enfermo a la vez está preocupado con la aparición de los efectos adversos. Es imprescindible que el enfermo disponga de una buena información sobre el tratamiento desde la primera consulta. Aquí será vital el papel de las asociaciones de pacientes y el equipo multidisciplinar, prestando apoyo psicológico antes, durante el ingreso y tras el alta hospitalaria. A través de las asociaciones podrán contactar con otros pacientes que han estado en su misma situación, lo que les ayudará a perder el miedo a lo desconocido. Otro papel importante de las asociaciones es el apoyo logístico para buscar alojamiento, manejo en la ciudad, etc. Para muchos pacientes, las células CAR-T suponen la única opción curativa, puesto que esta terapia está aprobada en el momento actual solo para pacientes refractarios a varias líneas previas. La esperanza y el miedo al fracaso irán parejas. Debemos insistir en que, aunque esta terapia tiene intención de ser curativa en muchos pacientes, algunos no llegarán a recibirla por progresión de la enfermedad y, en otros no será eficaz. El apoyo del equipo sanitario en la aceptación del fracaso será fundamental para los enfermos y sus familiares, y se deben consensuar los siguientes pasos, en coordinación con sus equipos clínicos de origen.

LA COMUNICACIÓN CON LOS SANITARIOS CALMA LA ANSIEDAD DEL PACIENTE ANTE LO DESCONOCIDO

LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES DAN APOYO PSICOLÓGICO ANTES DURANTE Y DESPUÉS DEL INGRESO

HUGO LUZARDO HENRÍQUEZ
SERVICIO HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

SIEMPRE AL LADO DEL PACIENTE

EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y Hemoterapia del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín es centro de referencia de toda Canarias en el tratamiento de linfomas B difuso de células grande refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes y de la leucemia aguda linfoblástica del adulto con la terapia CAR-T. Estos pacientes llegan a nuestro centro hospitalario con la esperanza puesta en este tratamiento basado en las células T, linfocitos del sistema inmunitario del propio paciente que se extraen de su sangre y que son modificados genéticamente en un laboratorio, siendo introducidos de nuevo en el paciente para que detecten y ataquen a las células cancerosas. Mediante este proceso se consigue que el sistema inmune del propio paciente reconozca a las células cancerosas como algo extraño y reaccione ante ellas. Una mezcla de incertidumbre y esperanza ante el camino que tienen por delante se detecta fácilmente en estos pacientes. En una primera visita a la que acude el paciente con sus familiares se les intenta explicar en qué consiste el tratamiento y resolver todas las dudas que puedan tener. Desde el punto de vista clínico, son pacientes, generalmente, que conocen su enfermedad, puesto que ya han fracasado como mínimo en dos tratamientos anteriores (inmunoquimioterapia +/ trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica). Ante esta nueva oportunidad que se les presenta, no pueden ocultar su esperanza.

Todos los profesionales que formamos parte de este proceso intentamos situar al paciente de la manera más objetiva posible en la realidad del estado actual de su enfermedad y trasmitirles las posibilidades de respuesta a la terapia CAR-T, así como los efectos secundarios derivados. Les explicamos detenidamente cómo va a ser el proceso del tratamiento y les animamos a afrontarlo con serenidad y esperanza. Teniendo en cuenta la complejidad de la terapia y la delicada situación en la que se encuentran los pacientes, estamos ante un tratamiento en la que no solo la asistencia desde un punto médico es fundamental; también es imprescindible la existencia de un abordaje terapéutico multidisciplinar, en el que el apoyo psicológico y social constante desempeña un importante papel en el proceso y evolución de los enfermos.

Por este motivo, se les ofrece una atención personalizada con una enfermera coordinadora que realiza una labor fundamental en todo el proceso. También tienen acceso a un número de teléfono corporativo al que pueden llamar en caso de dudas. Desde el servicio de Hematología y Hemoterapia de nuestro hospital ofrecemos a estos pacientes la posibilidad de disponer de un servicio de atención psicológica y social a través de la Fundación Canaria Alejandro da Silva contra la leucemia que lleva prestando este servicio desde hace 20 años. En definitiva, los profesionales que tratamos a los pacientes en este proceso intentamos que se encuentren siempre apoyados y arropados ante esta gran oportunidad que supone la terapia CAR-T.

EN ESTOS PACIENTES SE DETECTA UNA MEZCLA DE INCERTIDUMBRE Y ESPERANZA ANTE EL CAMINO QUE VIENE

LA ATENCIÓN PERSONALIZADA QUE OFRECE LA ENFERMERA COORDINADORA ES ESENCIAL EN EL PROCESO