

## ENTREVISTA - Jesús San Miguel, hematólogo

# “Cada año que se gana de vida es la oportunidad para un nuevo fármaco”

**EVARIST FELIU**

Conoci al profesor Jesús San Miguel hace unos cuarenta años, cuando ambos éramos médicos residentes y trabajábamos con nuestros respectivos maestros. Él en Salamanca con el profesor Antonio López Borrasca, y yo en Barcelona, con el profesor Ciril Rozman. Ya en aquel entonces mostraba un gran interés por el estudio de las alteraciones de las proteínas plasmáticas, línea de investigación que ha desarrollado a lo largo de toda su vida científica con gran brillantez.

Eres un gran experto en el mieloma múltiple, un tipo de cáncer que afecta a las células plasmáticas de la médula ósea. Tras muchos años de investigación, ¿se sabe ya cuál es la causa de esta enfermedad? Desafortunadamente, y como sucede en la mayoría de los cánceres, no se conoce la causa. Sabemos los mecanismos por los que se desarrolla tanto el cáncer como el mieloma, pero no el motivo por el que la célula empieza a transformarse.

¿Por qué se da con mayor frecuencia en los ancianos?

La incidencia de muchas neoplasias aumenta con la edad. En el caso del mieloma, con los años puede suceder que las células plasmáticas se alteren. Es lo que se conoce como gammopatías monoclonales. Se trata de un hallazgo que está presente en el 5% de la población mayor de 65 años, aunque, afortunadamente en la mayoría de los casos, esta gammapatía no se transforma en mieloma múltiple. Todos los pacientes con mieloma han tenido en su momento una gammapatía, aunque ni ellos mismos lo supieran.

Un dolor articular u óseo en una persona de edad avanzada nunca debe atribuirse a una artrosis sin haber realizado antes un análisis de sangre y orina y un estudio radiológico óseo. ¿Verdadero o falso? Cuando alguien padece un dolor articular lo más probable es que se trate de un dolor reumático o un dolor artrósico. En el mieloma no suelen doler las articulaciones. Suele doler la columna o los huesos largos. Afortunadamente es muy raro tener un mieloma porque la incidencia es de 4 a 5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año, mientras que dolores articulares los podemos tener todos.

Actualmente hay varias hemopatías malignas acerca de las cuales puede hablarse ya de curación. ¿Puede decirse lo mismo del mieloma múltiple? Tenemos pacientes que llevan más de 10 años en remisión completa. Esto



Los hematólogos Evarist Felíu (izquierda) y Jesús San Miguel en un momento de la entrevista en Barcelona.

ocurre en un 10-20% de los pacientes jóvenes con mieloma. Probablemente estos pacientes están curados, pero necesitamos todavía más años para poder afirmar con rotundidad que la curación ya existe para un grupo importante de pacientes. Algunos soñamos para que eso pase a ser una realidad.

¿Cuáles han sido los avances terapéuticos que más han contribuido a prolongar la supervivencia de los pacientes afectados de mieloma múltiple en los últimos diez años? Sin duda en farmacología, y hay que empezar por la talidomida. A pesar de que éste fármaco provocó un efecto adverso tremendo en muchos niños, a los que ocasionó focomelia, posteriormente se descubrió que podía servir para tratar algunas neoplasias, especialmente el mieloma. Después de la talidomida surgió la lenalidomida, que fue la segunda generación de un fármaco inmunomodulador y, posteriormente, la pomalidomida, que ha sido recientemente aprobado. El segundo gran grupo de nuevos fármacos con los que actualmente contamos son los inhibidores del proteasoma, tales como el bortezomib, carfilzomib e ixazomib (este último en desarrollo). Pero éste no es el final de la historia. Estamos trabajando ahora con otros grupos farmacológicos, de los que yo destacaría dos. Los anticuerpos monoclonales, que ya son una realidad (especialmente anti CD38 y Elotu-

“Un país donde no hay innovación es un país que se estanca”

zumab) y los inhibidores de histona desacetilasa. En definitiva, yo siempre comento a mis pacientes que cada año que ganan de vida es una nueva oportunidad para que un nuevo fármaco esté disponible.

¿Hay pacientes con mieloma múltiple que es mejor no tratarlos y sólo controlarlos periódicamente porque podría ser peor el remedio que la enfermedad?

En efecto. Los mielomas quiescentes en principio no deben tratarse pues su sistema inmunológico controla la enfermedad. No obstante, dentro de estos enfermos hay un subgrupo pequeño de alto riesgo en los que quizás un tratamiento precoz puede ser eficaz. Por supuesto que las gammopatías monoclonales de significado incierto no hay que tratarlas ya que su riesgo de transformación a mieloma es bajísimo (<10% a los 10 años).

¿Cuáles han sido las contribuciones más importantes en el conocimiento del mieloma múltiple?

En España hemos tenido la suerte de contribuir a que los pacientes, gracias al trabajo conjunto del grupo de Mieloma de PETHEMA, que abarca más

de 100 hospitales, tengan acceso a los fármacos más novedosos. Tenemos centros de referencia donde cualquier paciente con mieloma puede tratarse. Tenemos la oportunidad de enviar su médula para que sea caracterizada a nivel molecular y tener acceso a entrar en muchos ensayos clínicos. Además, si destacáramos alguna de las contribuciones del grupo español en el campo de la biología, debemos resaltar la capacidad de identificar, dentro de los mielomas quiescentes, los que tienen alto riesgo de transformación y los estudios de enfermedad mínima residual.

Hablemos del papel del trasplante de médula ósea.

El papel del trasplante en EE.UU. es un poco controvertido porque algunos piensan que ya no hace falta, yo creo que sí. El trasplante autólogo en realidad no es exactamente un trasplante. Simplemente es terapia intensa con el rescate mediante las propias células madre del paciente, y eso se asocia con un aumento de la intensidad de la respuesta, con una mejoría de la calidad de vida y con un tiempo supervivencia más prolongado. Además es relativamente barato comparado con lo que cuestan otros tratamientos, por lo tanto el grupo español de mieloma es claramente defensor del trasplante.

¿La industria está cumpliendo el papel que debe en investigación sobre esta enfermedad?

**PERFIL**

Jesús San Miguel (Soria, 1953) estudió medicina en la Universidad de Navarra y se doctoró en la de Salamanca. Durante 22 años fue catedrático de medicina de la Universidad de Salamanca y jefe del servicio de hematología del Hospital Universitario. Actualmente ostenta el cargo de director de medicina clínica y traslacional de la Universidad de Navarra. Jesús San Miguel siempre ha sido un defensor del modelo que combina asistencia, docencia e investigación. Entre sus áreas de interés destaca el mieloma múltiple, la biología de las células leucémicas y sus implicaciones clínico-pronósticas, así como la enfermedad mínima residual. Entre otros premios, obtuvo el Rey Jaime I de Investigación Médica.

Sin industria no habría desarrollo, pero industria y médicos deben trabajar más unidos. Eso afortunadamente ya se hace. Nuestro grupo, por ejemplo, tiene estrechas colaboraciones y en cuanto la industria descubre un nuevo fármaco, empezamos a trabajar con él para tratar de optimizar cómo ese fármaco puede funcionar mejor en una combinación. Muchas de las combinaciones que se han testado han salido de estudios en el laboratorio.

Siempre ha sido un claro defensor de la sanidad pública, sin embargo, de repente se traslada a una clínica de élite en España que es privada. ¿A qué se debe ese cambio?

La Clínica Universidad de Navarra tiene la misma filosofía que yo he vivido toda mi vida profesional cuando trabajaba en el servicio de hematología de Salamanca. En ese servicio todos los médicos tenían una dedicación exclusiva combinando asistencia e investigación. Con este cambio de Salamanca a Pamplona he tratado de ver si ese modelo que nosotros hacíamos en un servicio se puede hacer extensivo para todo un hospital. La Clínica Universidad de Navarra es una entidad privada pero sin ánimo de lucro, es decir, los beneficios se reinvierten obligatoriamente en tecnología e innovación al servicio del enfermo y todos los médicos trabajan también con dedicación exclusiva. Hay conciertos con aseguradoras y con la sanidad pública y el médico sólo sabe una cosa: que tiene que dar lo mejor para el paciente, proceda de donde proceda.