

Calidad de vida en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas

Quality of life in patients with Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms

GUILLERMO LEÓN-BASANTES, VIRGINIA ABELLO-POLO, CLAUDIA PATRICIA CASAS-PATARROYO, DANIEL ESPINOSA-REDONDO, MARÍA HELENA SOLANO-TRUJILLO • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: la carga sintomática de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas (NMC-PhN) afecta la calidad de vida (CV). Existen escalas para evaluar la magnitud de las síntomas, una de ellas, MPN-SAF-10. En nuestra región existe escasa información sobre CV de pacientes con NMC-PhN.

Objetivos: estimar el puntaje de calidad de vida con la escala MPN-SAF-10 en pacientes con NMC-PhN atendidos en el Hospital de San José (Bogotá, Colombia) y explorar asociaciones entre el tiempo de tratamiento, carga de complicaciones y el efecto en la CV.

Material y métodos: estudio de corte transversal analítico para evaluar CV basada en carga sintomática de pacientes con NMC-PhN del Hospital de San José (Bogotá, Colombia). Se realizó análisis descriptivo y estratificado de calidad de vida, tratamiento citorreductor y de diferentes complicaciones, así como pruebas de asociación de los puntajes de riesgo de cada enfermedad con sus respectivos puntajes de CV.

Resultados: en 64 pacientes la escala MPN-SAF-10 documentó medianas de puntajes globales de CV de 3 (RIC 1-6), MPN-SAF-10 de 20 (RIC 8-32). Un 49% de los pacientes tuvo algún grado de alteración (30% moderada y 19% severa), sin diferencias entre las tres enfermedades. Los puntajes de CV no variaron entre las NMC-PhN. El tratamiento y duración del mismo no se correlacionaron con la escala de MPN-SAF-10 (hidroxiúrea r : - 0.27; ruxolitinib r : 0.12).

Conclusiones: en pacientes con NMC-PhN, la evaluación de CV con la escala MPN-SAF-10 evidencia algún grado de afectación a pesar del tratamiento; ésta es útil para objetivar dicha afectación y debe implementarse en la práctica clínica. (*Acta Med Colomb* 2019; 44: 82-90).

Palabras clave: neoplasias mieloproliferativas, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis primaria, calidad de vida.

Abstract

Introduction: the symptomatic burden of patients with Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms (NMC-PhN) affects the quality of life (QL). There are scales to evaluate the magnitude of the symptoms; one of them, MPN-SAF-10. In our region there is scarce information on QL of patients with NMC-PhN.

Objectives: To estimate the quality of life score with the MPN-SAF-10 scale in patients with NMC-PhN treated at Hospital de San José (Bogotá, Colombia) and to explore associations between treatment time, complication load and the effect on the QL.

Material and methods: Analytical cross-sectional study to evaluate QL based on symptomatic load of patients with NMC-PhN from Hospital de San José (Bogotá, Colombia). A descriptive and stratified analysis of quality of life, cytoreductive treatment and different complications was carried out, as well as association tests of the risk scores of each disease with their respective QL scores.

Results: in 64 patients the MPN-SAF-10 scale documented medians of global QL scores of 3 (RIC 1-6), MPN-SAF-10 of 20 (RIC 8-32). 49% of the patients had some degree of alteration (30% moderate and 19% severe), without differences between the three diseases. The QL scores did not

Dr. Guillermo León Basantes: Especialista en Medicina Interna, Epidemiología Clínica y Hematología. Docente de Hematología; Dra. Virginia Abello Polo: Especialista en Medicina Interna y Hematología. Docente de Hematología; Dra. Claudia Patricia Casas Patarroyo: Especialista en Medicina Interna, Epidemiología Clínica y Hematología. Docente de Hematología; Dr. Daniel Espinosa Redondo: Especialista en Medicina Interna y Hematología. Docente de Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital San José; Dra. María Helena Solano Trujillo: Especialista en Medicina Interna y Hematología. Profesora Titular de Hematología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital San José. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dr. Guillermo León Basantes. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-mail: galeonba@gmail.com
Recibido: 29/XI/2017 Aceptado: 21/III/2019

vary between the NMC-PhN. The treatment and its duration did not correlate with the MPN-SAF-10 scale (Hydroxyurea r : - 0.27, Ruxolitinib r : 0.12).

Conclusions: in patients with NMC-PhN, the evaluation of QL with the MPN-SAF-10 scale shows some degree of affectation despite the treatment; this is useful to objectify this affectation and should be implemented in clinical practice. (*Acta Med Colomb* 2019; 44: 82-90).

Keywords: *myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, quality of life.*

Introducción

La policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis (MF) conforman el grupo de NMC-PhN “clásicas”, enfermedades caracterizadas por la expansión clonal de uno o más grupos de células de linaje mieloide en estadios avanzados de diferenciación (1). Las manifestaciones clínicas se caracterizan por un curso crónico, la presencia de distintos síntomas inespecíficos que afectan la calidad de vida y el incremento del riesgo de episodios tromboembólicos, hemorrágicos, complicaciones cardiovasculares y de transformación a leucemia mieloide aguda (2, 3). Los síntomas más frecuentemente descritos son la fatiga, la distensión abdominal, el prurito y en menor medida la presencia de síntomas B (4, 5). Por su curso crónico y menor impacto en la expectativa de vida con relación a otras neoplasias, el abordaje terapéutico tiene como objetivo controlar los síntomas, disminuir el riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas y mejorar la calidad de vida (CV) (6).

Diferentes grupos de investigación han desarrollado instrumentos de medición estandarizados que intentan predecir el riesgo de complicaciones, la supervivencia y cuantificar de alguna forma la carga sintomática de la enfermedad. Entre las escalas pronósticas se resaltan la evaluación del riesgo de trombosis en la TE (IPSET-Thrombosis), modelos predictivos de progresión en la PV y en la MF (IPSS, DIPSS, DIPSS-PLUS) (7-9).

Para la evaluación de CV se han desarrollado escalas, algunas basadas en la evaluación global de pacientes con cáncer como el EORTC-QLQ-C30 y otros, con adaptaciones basadas en las manifestaciones más frecuentes de las NMC (10, 11). Scherber y colaboradores validaron la escala MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) en este tipo de pacientes. Posteriormente se validó internacionalmente una versión abreviada (MPN-SAF-10) en 1433 pacientes de Europa, Norte y Suramérica, incorporando los diez síntomas más representativos de las NMC-PhN (fatiga, saciedad temprana, malestar abdominal, inactividad, desconcentración, diaforesis nocturna, prurito, dolor óseo, fiebre, pérdida de peso) e incorpora un componente de evaluación subjetiva de calidad de vida. Esta escala demostró una correlación fuerte con la CV reportada por los pacientes ($r=0.59$; $p < 0.001$) y una consistencia interna óptima (α -Cronbach's = 0.83). (12, 13). Esta escala cuenta con traducción oficial al español de fácil comprensión. Recientemente se publicó la publicación de la validación en población colombiana. La

validación realizada en Colombia previamente mencionada también mantuvo confiabilidad y consistencia similares a la escala original (α -Cronbach's = 0.855 y coeficiente de correlación de concordancia de Lin = 0.765) (14).

En Latinoamérica la información sobre CV en pacientes con NMC-PhN es escasa. En el Registro Colombiano liderado por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, único publicado en estas latitudes, documentó que todos los 179 pacientes analizados presentaron algún síntoma relacionado con deterioro de la CV, pero sólo 12.85% con presencia de tres o más síntomas. No se hizo una evaluación formal de ninguna escala de CV debido a su naturaleza retrospectiva (15). En el estudio de validación colombiana de la escala no hubo información de los puntajes de evaluación de CV. Se encuentra en curso el registro brasileño, aún sin datos publicados.

El objetivo de este estudio fue, además de determinar el puntaje de CV en pacientes en cada una de estas enfermedades usando la escala MPN-SAF-10, explorar una posible asociación entre el tiempo de tratamiento, la carga de complicaciones de las NMC-PhN y el efecto en la CV (12).

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Estudio de corte transversal analítico. Se invitó a participar a todo paciente mayor de 18 años con alguna NMC-PhN confirmada mediante biopsia y estudio citogenético según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), que además fuese atendido en el servicio de Hematología del Hospital de San José (Bogotá, Colombia) entre mayo y septiembre de 2017. Se excluyeron aquellos pacientes con más de una neoplasia. En el grupo de MF se incluyeron pacientes indistintamente de condición primaria o posPV o posTE. No hubo ninguna otra condición clínica que se considerara relevante como criterio de exclusión en la evaluación de CV.

Algunos pacientes cursan con más de 10 años de diagnóstico, lo que limitó la reevaluación del material histopatológico de la médula ósea, razón por la que la información recolectada se restringió a lo registrado en las historias clínicas; sin embargo, se confirmó que los pacientes cumplieran con los criterios diagnósticos para NMC-PhN según OMS 2008.

Protocolo del estudio

En el Hospital de San José los pacientes que padecen NMC-PhN son valorados mensualmente. La implemen-

tación de la escala MPN-SAF-10 se realizó previo a la atención médica para minimizar el sesgo de complacencia; los pacientes y sus acompañantes recibieron por parte de un médico del servicio asesoría del contenido de cada ítem y explicación de la forma adecuada de evaluarlos con el fin de garantizar la calificación completa de cada uno de ellos.

La escala tiene dos partes: la primera (Puntaje Global de CV) se compone de una única pregunta sobre la calidad de vida global (“¿Cuál es su calidad de vida general?”) y se solicita la calificación de 0-10 (siendo 0 “tan buena como podría ser” y 10 “tan mala como podría ser”). Se considera una calificación inferior a 4 como “sin deficiencia en la calidad de vida” y calificaciones de 4-6 como “moderadamente deficiente” y 7-10 “severamente deficiente”.

La segunda parte contiene los 10 síntomas más relevantes del MPN-SAF, dentro de los cuales la fatiga es más importante, y se pregunta por el grado de este síntoma en las últimas 24 horas, en una escala de 0-10 (siendo el 0 ausente y el 10 el más intenso). Se indaga además por la intensidad de 9 síntomas adicionales, durante la última semana, con la misma metodología mencionada. Se promedió el puntaje y se multiplicó por 10 para obtener un puntaje definitivo de la evaluación global calidad de vida en un rango absoluto de 0-100 (12). Al igual que con el puntaje global de CV, también se realizó una categorización del resultado (valores inferiores a 40 “sin deficiencia”, entre 40 y 69 “moderadamente deficiente” y valores iguales o mayores de 70 “severamente deficiente”).

El cuestionario se entregó en medio impreso y las respuestas suministradas por los pacientes fueron transcritas por otro médico del servicio en una hoja de cálculo, donde además se incluyeron variables demográficas y variables clínicas del nivel de riesgo de cada enfermedad, complicaciones relacionadas con sangrado, trombosis, progresión clonal o transformación hacia MF, al igual que el recuento celular de leucocitos, plaquetas y el nivel de hemoglobina del momento del diagnóstico y del último hemograma realizado.

También se incorporaron variables relacionadas con el tratamiento actual, la dosis y el tiempo de dicho tratamiento, este último categorizado como tratamiento reciente (≤ 6 meses) o tratamiento prolongado (> 6 meses), basado en el punto de corte que se registró en seguimiento de calidad de vida de los pacientes con MF que recibieron ruxolitinib (16). Asimismo, se procedió a identificar el tiempo de padecimiento de enfermedad, categorizando como diagnóstico reciente (≤ 6 meses) o diagnóstico antiguo (> 6 meses). Adicionalmente se registró el peor grado de fibrosis de los estudios de médula ósea de cada paciente.

Se mitigó la inducción de respuestas por parte del acompañante del paciente limitando la interacción de éste en el momento de la resolución del cuestionario.

El protocolo del estudio fue previamente evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos del Hospital de San José y por el Comité de

Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS.

Análisis de los datos

No se realizó un cálculo de tamaño de muestra porque se incluyeron todos los pacientes atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de San José (Bogotá, Colombia) entre mayo y septiembre de 2017. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la información. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como medianas y rangos intercuartílicos dada la distribución no normal que presentaron los datos, evaluada mediante la prueba de Shapiro Wilk. Para la comparación de las medianas del puntaje de CV en PV, TE y MF se realizó la prueba de Kruskal Wallis, considerándose una p inferior a 0.05 como estadísticamente significativa.

Se realizó análisis bivariado con el fin de identificar posibles relaciones entre las variables estudiadas y el puntaje de calidad de vida codificado, mediante la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. La correlación entre variables cuantitativas fue evaluada mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

El análisis de los datos se realizó en el software estadístico STATA 13 licenciado para la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS.

Resultados

Características clínicas y demográficas de los pacientes

De los 69 pacientes elegibles, se incluyeron 64 pacientes que asistieron en el periodo de recolección de datos. La distribución etaria de la PV, TE y MF fue similar. El sexo femenino tuvo mayor compromiso en la TE y el masculino en la PV. Se registró positividad de mutación JAK2V617F en 52% de los pacientes. No se registraron casos de progresión clonal hacia síndrome mielodisplásico o leucemia aguda. Las alteraciones paraclínicas con trombocitopenia leve y anemia leve, fueron prominentes en pacientes con MF. El 75% de los pacientes recibe algún tratamiento citorreductor (92% PV, 83% MF y 72% TE) y en el caso de los pacientes con MF tratados, todos reciben ruxolitinib. Diecinueve pacientes (30%) han requerido cambio de tratamiento citorreductor, 5 (26%) por resistencia al manejo con hidroxiúrea (Tabla 1). El 66% de los pacientes reciben ácido acetilsalicílico (ASA) como tratamiento antiagregante.

Para la clasificación de riesgo de PV y TE se usó la escala IPSET-Thrombosis. En el caso de PV, diez pacientes (83%) tuvieron clasificación de alto riesgo y en TE, veinte pacientes (50%) tuvieron clasificación de alto riesgo. Para la clasificación de riesgo de MF se implementó la escala DIPSS-Plus, siendo el 66% de los pacientes de riesgo intermedio-II (Tabla 1).

Sólo se registraron cuatro casos de diagnóstico reciente, dos con MF (sin tratamiento) y dos con TE, uno de ellos

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con NMC-PhN.

Características	PV (N=12)	TE (N=40)	MF (N=12)
Edad – años mediana (RIC)	71 (57-74)	69 (59.5-80)	69 (61.5- 75)
Edad al diagnóstico – Mediana (RIC)	61 (46.5-70.5)	64 (50-76.5)	65.5 (59-72)
Sexo femenino – Total 36 N° (%)	2 (16.6)	29 (72.5)	5 (41.6)
Tiempo enfermedad – meses Mediana (RIC)	48 (43-62)	60.5 (35-92)	41.5 (19-60)
JAK2V617F positivo – N° (%)	9 (75)	18 (45)	6 (50)
Leucocitario - N° cels x 10 ³ /mL - Mediana (RIC)			
Al diagnóstico	11.7 (7.3-16.8)	9.3 (7.24-10.7)	9.4 (5.2-14.62)
Actual	4.9 (4.44-6.88)	5 (4.56-6.62)	6.81 (6.3-10.74)
Hemoglobina - g/dL mediana (RIC)			
Al diagnóstico	19.6 (16-20.5)	14.6 (14-16.6)	10.2 (9.4-13)
Actual	14.5 (12.3-17.1)	13.7 (12.3-15.3)	10.8 (8.9-12.2)
Plaquetas - N° Cels x 10 ³ /mL - Mediana (RIC)			
Al diagnóstico	524 (263-977)	929 (695-1116)	342.5 (76-570)
Actual	339 (223.5-372)	499.5 (368-674.5)	126 (62.5-250.5)
Riesgo cardiovascular – N° (%)	8 (66.66)	23 (57.5)	8 (66.66)
Algún evento trombótico – N° (%)	5 (41.66)	13 (57.5)	2 (16.66)
Algún evento de sangrado – N° (%)	2 (16.66)	6 (15)	3 (25)
Clasificación de riesgo – N (%)			
IPSET-Thrombosis			N/A
Bajo	1 (8.33)	9 (22.5)	
Intermedio	1 (8.33)	9 (22.5)	
Alto	10 (83.33)	20 (50)	
Indeterminado		2 (5)	
Clasificación de riesgo – N° (%)			
DIPSS-Plus	N/A	N/A	
Bajo			0 (0)
Intermedio I			2 (16.66)
Intermedio II			8 (66.66)
Alto			2 (16.66)
Tratamiento hidroxiúrea			
Dosis – mediana (RIC)	9 (75%) 1000 (500-1250)	27 (67.5%) 1000 (750-1500)	-
Tiempo de tratamiento (meses) – mediana (RIC)	42 (16-48)	42 (16-72)	-
Tratamiento ruxolitinib			
Dosis – mediana (RIC)	1 (8.33) 10	1 (2.5) 40	10 (83.33) 40 (20-40)
Tiempo de tratamiento (meses) – mediana (RIC)	25	9	24 (8-32)
Algún grado de esplenomegalia actual – N° (%)	0	3 (7.5)	6 (50)
Presencia de fibrosis – N° (%)			
MF 0	7 (58.33)	8 (20)	12
MF 1	2 (16.66)	16 (40)	0
MF 2	6 (50)	6 (15)	2 (16.66)
MF 3	1 (8.33)	2 (5)	4 (33.33)
	0	0	6 (50)

con hidroxiúrea, con puntaje global de CV de 4 y MPN-SAF-10 de 6.

Evaluación Global de CV

Todos los pacientes de estudio completaron la evaluación de todos los ítems (síntomas) de la escala (Tabla 2). De los síntomas generales, la fatiga fue el más frecuente, presente en algún grado en 85% de los pacientes. Los menos prevalentes fueron la fiebre y la pérdida de peso, presente en 22 y 42%, respectivamente.

El 14% de los pacientes presentaron algún grado de esplenomegalia. De los síntomas relacionados con esplenomegalia, la saciedad temprana fue el más frecuente (73%), y se detectó especialmente en pacientes con MF (75%) (Tabla 2).

La mediana del puntaje global de CV de estos pacientes fue tres (RIC 1-6). En la categorización del grado de defi-

ciencia de CV, 51% de los pacientes no tuvo deficiencia, 30% tuvo deficiencia moderada y 19% documentó deficiencia severa. La mediana del puntaje MPN-SAF-10 fue 20 (RIC 8-34). No hubo diferencias significativas de los puntajes de CV entre las tres enfermedades ($p=0.636$).

Al comparar los niveles de categoría de riesgo en PV y TE, tampoco hubo diferencia significativa en el puntaje global de CV ($p=0.55$) ni el puntaje MPN-SAF-10 ($p=0.47$), al igual que en el caso de la MF (puntaje global de CV ($p=0.34$); puntaje MPN-SAF-10 ($p=0.48$)) (Tabla 3).

Efecto de las complicaciones asociadas y compromiso en CV

La diferenciación de los puntajes de CV respecto a las complicaciones en cada enfermedad se ilustra en la Tabla 3. Los episodios trombóticos fueron las complicaciones

Tabla 2. Evaluación global de calidad de vida en NMC-PhN.

Ítem	Total*	PV (N=12) Mediana (RIC)	% ^Δ	TE (N=40) Mediana (RIC)	% ^Δ	MF (N=12) Mediana (RIC)	% ^Δ
Fatiga	54	4 (1.5 - 5.5)	92	3 (1 - 5.5)	83	5 (2.5 - 6)	83
Saciedad temprana	47	3 (0 - 5)	67	1 (0.5 - 5)	75	5 (1 - 7.5)	75
Malestar abdominal	40	1 (0 - 4.5)	67	2 (0 - 4)	60	2.5 (0 - 6)	67
Inactividad	48	3 (0.5 - 4.5)	75	1.5 (1 - 4.5)	78	3 (0 - 3.5)	67
Desconcentración	43	2 (0 - 5)	67	1 (0 - 4)	73	0.5 (0 - 4)	50
Diaforesis nocturna	27	0.5 (0 - 3)	42	2 (0 - 4)	43	0 (0 - 2.5)	42
Prurito	40	2.5 (0.5 - 5)	75	1 (0 - 4.5)	70	0 (0 - 1)	25
Dolor óseo	34	2 (0.5 - 6.5)	75	0.5 (0 - 3)	50	0 (0 - 4)	42
Fiebre	12	0 (0 - 1)	33	0 (0 - 0.5)	20	0 (0 - 0)	0
Pérdida de peso	34	0.5 (0 - 2)	50	0 (0 - 1)	45	0 (0 - 2)	8
Calidad de vida		5 (1 - 6.5)		2.5 (1 - 5)		3 (1 - 6)	
Puntaje MPN-SAF TSS		24.5 (8.5 - 35.5)		19.5 (8 - 33)		25 (8 - 37.5)	

* Total de pacientes con algún grado de presencia del síntoma correspondiente (en cada enfermedad se especifica el porcentaje de pacientes con el síntoma en mención)
^Δ Frecuencia de presentación del síntoma en cada una de las enfermedades

Tabla 3. Efecto de la categoría de riesgo, complicaciones en la CV de los pacientes con MMC-PhN.

Variable	Puntaje Global CV Mediana (RIC)			Puntaje MPN-SAF-10 Mediana (RIC)		
	PV	TE	MF	PV	TE	MF
Clasificación de riesgo IPSET-Thrombosis			N/A			N/A
Bajo	5	1 (1-4)		41*	12 (7-32)	
Intermedio	7	2 (1-4)		71*	14 (6-20)	
Alto	4.5 (1-6)	3 (1-5)		19.5 (6-30)	23.5 (12-32)	
Clasificación de riesgo DIPSS-Plus	N/A	N/A		N/A	N/A	
Bajo			-			-
Intermedio I			5 (2-8)			33.5 (26-41)
Intermedio II			2 (0-5)			19 (2-33.5)
Alto			5.5 (5-6)			36 (12-60)
Complicaciones						
Historia de trombosis						
Sí	6 (5-6)	5 (2-7)	5 (2-8)	33 (30-38)	28 (19-45)	40.5 (26-55)
No	4 (0-8)	2 (1-4)	3 (0-6)	11 (4-20)	14 (6-30)	19 (4-34)
Historia de sangrado						
Sí	7 (6-8)	3.5 (0-5)	4 (2-8)	19.5 (6-33)	21.5 (9-45)	26 (4-41)
No	4.5 (1-6)	2.5 (1-5)	2 (0-6)	24 (11-38)	19.5 (7-32)	24 (12-34)

* Sólo se registró 1 paciente en las categorías de riesgo bajo e intermedio

más frecuentes (31%). Entre los pacientes con historia de trombosis, el 40% fue categorizado sin deficiencia en el puntaje global de CV, 30% con deficiencia moderada y 30% con deficiencia severa.

Los eventos hemorrágicos se presentaron en el 17% de los pacientes, sin predominancia de ninguna de las categorías del puntaje global de CV (36% en pacientes sin deficiencia y deficiencia moderada y 27% en aquellos con deficiencia severa).

Un solo paciente (diagnóstico inicial de TE) tuvo hallazgos relacionados con progresión clonal documentado por estudio de médula ósea con displasia multilineal (línea eritroide y megacariocítica), pero sin cumplir criterios de Síndrome Mielodisplásico. Posterior al inicio de tratamiento,

la leucopenia se ha resuelto. Dos pacientes tuvieron progresión hacia mielofibrosis posTE. En el primer caso, la calificación de CV fue disímil, con puntaje global de CV de 5/10 (deficiencia moderada) pero con puntaje MPN-SAF-10 de 12/100 (sin compromiso en calidad de vida). En el segundo, los resultados fueron concordantes, con calificación de CV 0/10 (sin deficiencia) y puntaje MPN-SAF-10 14/100 (sin compromiso en calidad de vida).

Un paciente con MF JAK2V617 negativo presentó hallazgos de fibrosis grado 2 en el estudio de médula ósea inicial pero un segundo estudio posterior a tres años de tratamiento con ruxolitinib, demostró reversión de la fibrosis reticulínica (grado 0). No se documentaron complicaciones

Tabla 4. Efecto del tratamiento citorredutor, dosis y tiempo del tratamiento en la CV en MMC-PhN.

Tratamiento citorredutor	Puntaje Global CV Mediana (RIC)			Puntaje MPN-SAF-10 Mediana (RIC)		
	PV	TE	MF	PV	TE	MF
Sin tratamiento	5 (5-5)	3 (1-5)	4 (2-7)	29 (38-41)	19,5 (7-32)	28 (24-33)
Con tratamiento	5 (1-7)	2 (1-7)	3 (0-6)	19,5 (6-30)	25 (7-55)	20 (4-41)
Hidroxiúrea						
Dosis (mg/día)						
≤ 1000	6 (1-7)	3 (1-5)	-	29 (20-33)	19 (7-29)	-
> 1000	1 (0-4)	2 (1-5)	-	11 (0-19)	20 (9-34)	-
Duración						
≤ 6 meses	6 (6-7)	4 (1-6)	-	50 (29-71)	32 (86-34)	-
> 6 meses	1 (0-6)	2 (1-5)	-	19 (4-30)	19 (8-28)	-
Ruxolitinib						
Dosis (mg/día)						
≤ 20	8 (8-8)	Δ	6 (2-8)	6 (6-6)	Δ	55 (26-60)
> 20	*	5 (1-9)	2 (0-5)	*	29 (4-55)	12 (0-34)
Duración						
≤ 6 meses	*	Δ	6 (4-8)	*	Δ	15 (4-26)
> 6 meses	8 (8-8)	5 (1-9)	2 (0-5)	6 (6-6)	29 (4-55)	24 (6-48)

* Sólo se registró 1 paciente con PV, con dosis de Ruxolitinib ≤ 20 mg/día
Δ Sólo se registró 1 paciente con TE, con dosis de Ruxolitinib > 20 mg/día

relacionadas con la enfermedad. La evaluación integral de CV también fue disímil, con puntaje de calidad de vida 6/10 (deficiencia moderada) pero con puntaje MPN-SAF TSS abreviado 34/100 (compromiso leve).

Efecto del tratamiento citorredutor en la calidad de vida

La diferenciación de los puntajes de CV en cada enfermedad se ilustra en la Tabla 4. De los 48 pacientes con tratamiento, el 52% no registró deficiencia de CV, 29% registró deficiencia moderada y 19% deficiencia severa. La distribución porcentual en los pacientes sin tratamiento fue similar, con 50% sin deficiencia en CV, 31% con deficiencia moderada y 19% con deficiencia severa.

No se documentó correlación significativa entre el tiempo de tratamiento y el puntaje global de CV (hidroxiúrea: $r = -0.22$; ruxolitinib: $r = 0.09$) ni con el puntaje MPN-SAF-10 (hidroxiúrea: $r = -0.27$; ruxolitinib: $r = 0.13$). Al categorizar el tiempo de tratamiento, 18 pacientes reciben tratamiento reciente, de los cuales sólo el 22% no demuestra deficiencia en CV. En aquellos con tratamiento prolongado, el 61% demostraron ausencia de compromiso en CV.

El único caso de diagnóstico reciente que recibe tratamiento registró puntaje global de CV 4 y MPN-SAF-10 de 6.

Discusión

Las NMC-PhN guardan en común tres características generales relacionadas con la patogénesis, el comportamiento clínico, la carga sintomática y por último, el riesgo de complicaciones relacionadas con transformación clonal y alteraciones de la hemostasia y la coagulación; sin embargo, existe una amplia variación en el rol e intensidad de cada uno de estos componentes en las tres enfermedades (6).

A nivel mundial, la prevalencia de PV es mayor que la de TE o MF (17). Se documentó que la TE fue la enfermedad

más frecuente, concordante con las escasas publicaciones a nivel regional (14, 15). La inclusión de pacientes con tiempo de enfermedad prolongado, al igual que un amplio porcentaje de pacientes que viven en altitudes mayores a los 1500 metros sobre el nivel del mar pueden condicionar las diferencias mencionadas en la prevalencia de estas patologías en nuestra cohorte (15, 18).

Un aspecto que resaltamos en el espectro biológico de estas enfermedades es que si bien la mutación JAK2V617F fue predominante en la PV, su presentación fue menor que en lo registrado internacionalmente (19). No se realizaron estudios para mutación del exón 12, CALR ni MPL. En nuestro país existen dificultades en el acceso a la realización estandarizada de estudios moleculares confirmatorios de las mutaciones relacionadas, que también puede modificar la prevalencia descrita en nuestra cohorte aunque no se encontró asociación significativa entre la positividad de JAKV617F y los puntajes de CV.

Las escalas de riesgo implementadas en PV, TE y MF definen categorías con valor pronóstico y permite implementar algoritmos de manejo, pero la implicación en la afectación de la CV no es clara y la evidencia es escasa. En nuestro estudio se demostró puntajes de CV similares en ambas escalas de riesgo, por lo que su capacidad de discriminación es limitada, hallazgo concordante con lo reportado en la encuesta MPN Landmark, desarrollada por Mesa y colaboradores durante 2014 en pacientes norteamericanos, donde se evaluó para cada una de las tres enfermedades el compromiso de CV y de sus actividades diarias y laborales, encontrando que aun los pacientes en categorías de bajo riesgo presentaron síntomas que afectan la CV (5).

Los resultados demográficos por sexo, edad actual y del momento del diagnóstico, así como los hallazgos del hemograma fueron similares a los de otras series publicadas y a los de los estudio de validación de la escala (12-14, 20). La

presencia de esplenomegalia se reportó en un porcentaje menor a las referencias existentes, probablemente relacionado con el método de evaluación; de todas maneras, la frecuencia de presentación en los pacientes con MF fue superior a las otras cohortes (15, 20).

La distribución de frecuencias de los síntomas evaluados en nuestro estudio es similar a lo previamente conocido, donde la fatiga es el síntoma más prevalente y el que aporta mayor peso porcentual en la evaluación de CV (4). Los síntomas relacionados con esplenomegalia fueron frecuentes a pesar de que la presencia de ésta fue baja. En este contexto es clara la predominancia de la saciedad, concordante con el estudio de validación (12, 13).

Al unificar las calificaciones que fundamentan los dos puntajes evidenciamos que el puntaje de CV otorgado por el paciente sobreestima el nivel de deficiencia de la misma, a diferencia del valor obtenido en puntaje MPN-SAF-10. Dado que éste último es un constructo de la carga sintomática, es una medida más fiable del estado de CV. Este puntaje ha mostrado adecuada correlación con los resultados de otros puntajes de evaluación de CV (12).

En contraste con los reportes de otras latitudes, donde la MF alcanza puntajes más altos en el MPN-SAF-10, nosotros encontramos que el grupo de PV alcanzó valores los más altos, aunque no se encontró diferencia significativa entre las tres patologías (12). Esto puede deberse a que todos los pacientes con MF están tratados con ruxolitinib, fármaco que ha demostrado ampliamente su beneficio en mejorar los síntomas en comparación con hidroxiurea, por lo cual los hallazgos podrían no ser representativos de la realidad de los pacientes con MF.

El valor pronóstico de la carga sintomática aún no está esclarecido. En la MF, la evaluación de la carga sintomática puede guiar las indicaciones terapéuticas, a diferencia de la PV y la TE, donde no se ha definido dicho valor de impacto por lo que métodos existentes de evaluación de la respuesta terapéutica basada en síntomas puede ofrecer respuestas a estos interrogantes (21, 22). También se debe evaluar la utilidad que tendría modificaciones de las escalas conocidas, como es el caso del diario MPN que incorpora la evaluación en periodos semanales. Estos aspectos justificando la necesidad de desarrollar en el futuro estudios que ofrezcan respuestas a estos interrogantes.

Si bien se ha demostrado correlación entre la calificación de la carga sintomática y otros aspectos de la CV de los pacientes, la escala MPN-SAF-10 sólo evalúa una esfera de la CV. Se conoce que algunos factores como el género, las comorbilidades y la percepción emocional modifican dichas calificaciones (23, 24). Nosotros encontramos que las mujeres tuvieron valores más altos en los puntajes, de forma semejante a las cohortes de validación (12, 20) pero no evaluamos otros factores, lo cual es una de las debilidades de nuestro estudio.

Teniendo en cuenta el curso crónico y el poco impacto en la expectativa de vida en la mayoría de los pacientes con PV y TE, el tratamiento de estas patologías está orientado a

mejorar la carga de los síntomas y disminuir las complicaciones. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH), es la única alternativa de tratamiento curativo, pero ésta produce altas tasas de mortalidad y morbilidad relacionadas con el procedimiento, en especial en pacientes mayores, como lo es la población típica con NMC, por lo cual está restringido para los escenarios de alto riesgo y expectativa de vida menos de cinco años; esta cohorte no incluye ningún paciente trasplantado (17, 25). Los resultados de los estudios COMFORT I y II en pacientes con MF han demostrado efectividad del ruxolitinib en el control de síntomas, a diferencia de la hidroxiúrea o el interferón- α , que a pesar de su capacidad citorreductora aparentemente no se correlaciona con la intensidad de la carga sintomática (26). Sin embargo, no se ha demostrado eficacia similar en PV (27). En nuestra cohorte no encontramos diferencias en la relación entre el tipo de tratamiento y efecto en los puntajes de CV, probablemente por la heterogeneidad de los pacientes. Sin embargo, el hecho de que los pacientes con MF de esta serie, 10/12 reciben ruxolitinib, tengan menor alteración de la calidad de vida que los pacientes con PV, parece confirmar el efecto conocido de este medicamento sobre el control de los síntomas.

El factor que sí impactó la calidad de vida en nuestra cohorte fue el tiempo de tratamiento. En línea con otros estudios, los pacientes con tratamiento prolongado tuvieron mejores puntajes globales de CV (22% sin deficiencia en la CV en el grupo de inicio de tratamiento reciente vs 61% en el de tratamiento prolongado) (26, 27).

Esta cohorte incluye muy pocos pacientes con diagnóstico reciente, por lo cual una de las limitaciones de nuestro estudio es que no pudimos evaluar el impacto de la enfermedad sin tratamiento. Un estudio posterior tendrá que caracterizar la carga sintomática de estas patologías al diagnóstico y describir la influencia del tratamiento en la misma. De esta necesidad se desprende la implementación de un protocolo de evaluación de calidad de vida sistemática en todos los pacientes del servicio.

En este estudio, la frecuencia global y la especificada por cada enfermedad de los episodios trombóticos es similar a reportes previos, siendo más frecuente en PV (13, 15, 20, 28). Cuatro pacientes presentaron eventos trombóticos y hemorrágicos. En cinco pacientes, el evento trombótico fue la presentación inicial de la enfermedad (todos con TE). En otros casos los pacientes presentaron eventos trombóticos con varios meses previo al diagnóstico, que por la amplia variabilidad del tiempo de enfermedad de los pacientes imposibilitó una mejor estratificación de los resultados en términos de episodios trombóticos recurrentes y especificación de las regiones vasculares comprometidas.

La frecuencia global de sangrado mayor en nuestra cohorte fue de 17%, superior a las conocidas en la literatura, predominando en la MF (15, 28). Todos los pacientes con PV reciben algún esquema antiagregante y en la TE hasta 70%, concordante con las recomendaciones de las guías (29).

A pesar de que los pacientes con historia de trombosis o sangrado tuvieron valores más altos en los dos puntajes de CV, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente por el tamaño de la muestra. En nuestro conocimiento, los estudios publicados mencionan diferentes rangos de frecuencia de estas complicaciones, pero no hay registro del impacto específico de ellas en la afectación de la CV, cuya evaluación prospectiva sería valiosa conocer ante la presunción que el tiempo desde el diagnóstico hasta la presentación de alguna de estas complicaciones puede modificar el estado de CV independientemente del tratamiento brindado.

El riesgo de progresión clonal en NMC-PhN es variable en el tiempo y entre las enfermedades (5-25%). La ausencia de casos de progresión clonal en nuestra cohorte probablemente esté relacionada con el diseño del estudio (sin seguimiento de los pacientes en el tiempo) y con el sesgo de selección al excluir a pacientes con otras neoplasias, fundamental en el objetivo principal de nuestro estudio.

La dependencia transfusional es un factor pronóstico negativo en estos pacientes y en la MF su frecuencia ronda el 40%. El requerimiento transfusional ha mostrado concordancia con los puntajes de CV, por lo que el IWG-MRT (*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research Treatment*) recomienda la inclusión de evaluación de estos dos componentes en los criterios de respuesta. La escala que usamos para la evaluación del riesgo en MF (DIPSS-Plus) incorpora un componente de dependencia transfusional pero la metodología implementada no permitió la evaluación individual de este aspecto (21).

El compromiso por disfunción sexual en NMC-PhN es frecuente, alcanzando hasta 64% de los casos, demostrándose asociación con el compromiso de CV y es indispensable una evaluación multidisciplinaria para poder mejorar el diagnóstico y las intervenciones (30).

Pese a limitaciones del estudio, dadas principalmente por el tamaño pequeño de la población de esta investigación, por la evaluación de las escalas en un único momento y el tratamiento prolongado, se destaca que el número de pacientes fue similar al del estudio de validación de la escala en Colombia, por lo que los resultados son relevantes y se convierten en referentes regionales latinoamericanos, donde la información de este tipo es escasa. Nuestros hallazgos resaltan que en nuestro medio la escala MPN-SAF 10 permite objetivar el impacto de la enfermedad sobre la CV de los pacientes con NMC-PhN y que la carga de síntomas disminuye en forma significativa con el tiempo de tratamiento.

La naturaleza de la escala implementada simplifica el proceso de respuesta y evaluación de cada uno de los ítems. Aunque la escala MPN-SAF-10 incorpora un lenguaje común, en algunas ocasiones se evidenció alguna dificultad en la comprensión de las preguntas y en la respuesta de cada ítem. No se dispone de un mecanismo de evaluación de este aspecto y en el futuro debe implementarse un método para poder objetivar el impacto en los resultados.

Sólo estudios prospectivos nos permitirán documentar cómo se modifica a partir del tratamiento a través del tiempo la CV y cómo influyen en otras dimensiones como el estado emocional, las comorbilidades y las complicaciones en la CV.

Agradecimientos

Brindamos un agradecimiento profundo a la señora Melba Lezama Güepa, asistente técnica del servicio de Hematología del Hospital de San José, por todo el apoyo logístico en la programación de las consultas de todos los pacientes para lograr la concreción de esta investigación.

También hacemos mención especial a la colaboración brindada por la Dra. María Isabel Arbeláez Monroy, residente de Hematología, por la ayuda para la supervisión de la respuesta de las encuestas.

Adicionalmente, a los doctores Rubén Mesa y Robin Scherber de la Clínica Mayo por la cortesía de compartir y autorizar el uso y la implementación de la escala MPN-SAF-10 en nuestra investigación al igual que por la oportuna disposición para la aclaración de dudas metodológicas.

Los investigadores declaran que no ha recibido remuneración ni incentivos económicos por parte de la industria farmacéutica para este estudio o para otros proyectos relacionados con evaluación de calidad de vida en NMC-PhN.

Declaración de financiamiento del proyecto

La financiación para la creación y ejecución de esta investigación provinieron en su totalidad recursos de los autores

Referencias

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; **127**(20): 2391-405.
2. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, Kristinsson SY, Ekstrand C, Goldin LR, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011; **29**(17): 2410-5.
3. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005; **128**(3): 275-90.
4. Scherber RM, Kosiorek HE, Senyak Z, Dueck AC, Clark MM, Boxer MA, et al. Comprehensively understanding fatigue in patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2016; **122**(3): 477-85.
5. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 2016; **16**:167.
6. Scherber RM, Geyer HL, Mesa RA. Quality of life in MPN comes of age as a therapeutic target. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014; **9**(4):324-30.
7. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; **120**(26):5128-33; quiz 252.
8. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; **27**(9):1874-81.
9. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011; **29**(4):392-7.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; **85**(5):365-76.
11. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999; **85**(5):1186-96.
12. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012; **30**(33):4098-103.
13. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011; **118**(2):401-8.
14. Lozano Tf, Wiesner C, Mesa Rn, Robyn ME, Suárez M, Salguero E. Validación

- de la escala abreviada de síntomas en pacientes con neoplasias mieloproliferativas (MNP-SAF-TSS): evaluación en pacientes colombianos. *Revista Ciencias de la Salud*. 2017;**15**(3):10.
15. **Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, Saavedra D, et al.** Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Primer informe del registro colombiano de NMPC. *Acta Medica Colombiana*. 2017;**42**:35-41.
 16. **Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al.** Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015;**100**(4):479-88.
 17. **Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R.** Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014;**55**(3):595-600.
 18. **Tefferi A, Pardanani A.** Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncol*. 2015;**1**(1):97-105.
 19. **Cazzola M, Kralovics R.** From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;**123**(24):3714-9.
 20. **Johansson P, Mesa R, Scherber R, Abellson J, Samuelsson J, Birgegard G, et al.** Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2012;**53**(3):441-4.
 21. **Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al.** Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;**122**(8):1395-8.
 22. **Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al.** Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;**121**(23):4778-81.
 23. **Geyer HL, Kosiorek H, Dueck AC, Scherber R, Slot S, Zweegman S, et al.** Associations between gender, disease features and symptom burden in the MPN population: An analysis by the MPN QOL International Working Group. *Haematologica*. 2016.
 24. **Oliva EN, Piccin A, Mazzucconi MG, Morra E, Recine U, Pogliani EM, et al.** Quality of life in elderly patients with essential thrombocythaemia. An Italian multicentre study. *Ann Hematol*. 2012;**91**(4):527-32.
 25. **Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I.** Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):CD010298.
 26. **Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al.** Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;**31**(3):775.
 27. **Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, Zachee P, Garg M, Lyons R, et al.** The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol*. 2017;**176**(1):76-85.
 28. **Kaifé A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al.** Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016;**9**:18.
 29. **Tefferi A, Barbui T.** Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;**92**(1):94-108.
 30. **Geyer HL, Andreasson B, Kosiorek HE, Dueck AC, Scherber RM, Martin KA, et al.** The role of sexuality symptoms in myeloproliferative neoplasm symptom burden and quality of life: An analysis by the MPN QOL International Study Group. *Cancer*. 2016;**122**(12):1888-96.