



16

EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD: HEMATOLOGÍA

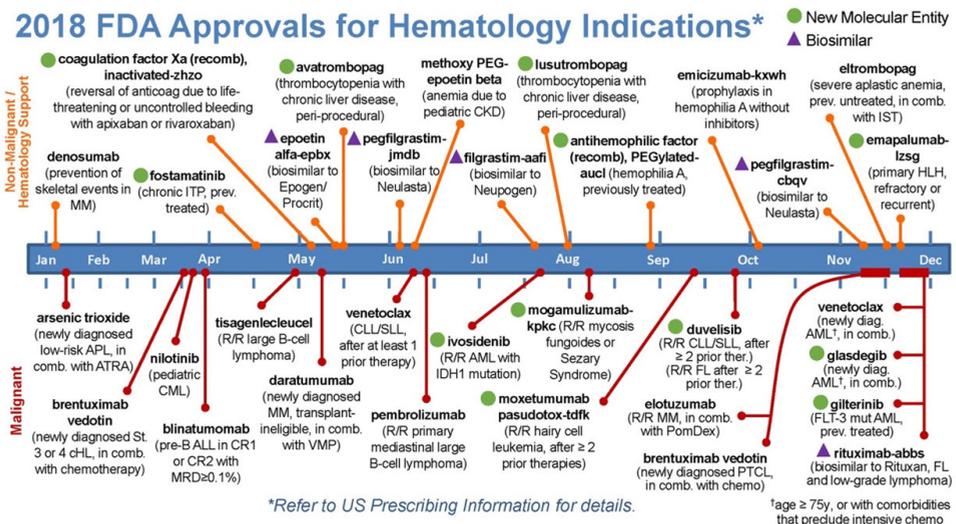
RAÚL CÓRDOBA MASCUÑANO, JAVIER BÉCARES MARTÍNEZ

16.1. INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la investigación en hematología se ha centrado en su mayoría en la búsqueda de nuevos tratamientos para los pacientes con neoplasias hematológicas, aunque recientemente se ha visto un aumento de nuevos fármacos para tratar algunos tipos de anemias y algunos problemas de la coagulación como la hemofilia (Figura 1). Pero si hablamos de grandes avances en fármacos innovadores, en las últimas dos décadas han aparecido un gran número de fármacos antineoplásicos orales, en ocasiones más eficaces que los tratamientos quimioterápicos convencionales, y que vienen a introducir un elemento más en la cadena del proceso asistencial: la adherencia al tratamiento. En este aspecto, es por primera vez cuándo se le da al paciente un papel más activo en el tratamiento de su enfer-

Figura 1.

FÁRMACOS APROBADOS EN 2018 POR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) AMERICANA PARA INDICACIONES EN ENFERMEDADES DE LA SANGRE



Fuentes: FDA Oncology on Twitter.

edad. Y en parte, la adherencia o más bien, la falta de la misma, se debe a la aparición de efectos adversos no deseados que hace que el paciente no cumpla con el tratamiento tal y como se ha prescrito, conllevando en ocasiones pérdida de eficacia de los mismos. A raíz de este cambio en el modo de tratar las enfermedades de la sangre, vamos a involucrar al paciente en los resultados de eficacia que podemos conseguir, y con ello se abre un nuevo escenario en el que el paciente participa de forma activa en todo el proceso asistencial. De ahí que los *Patient Reported Outcomes* (PRO) en hematología cobren más relevancia tras la irrupción de estas nuevas terapias (Efficace, Gaidano y Lo-Coco, 2017).

Está claro que tenemos que medir los resultados en salud comunicados por los pacientes, pero la cuestión es cómo hacerlo. Uno de los problemas a los que nos enfrentamos es la falta de estandarización a la hora de recoger los resultados y luego analizarlos. Los PRO no solo pretenden analizar los efectos adversos experimentados por los pacientes, sino que pretenden ir un paso más allá: analizar el impacto que tienen en la calidad de vida y en la capacidad funcional de los pacientes (De Muro *et al.*, 2013).

Respecto a la aparición de efectos adversos, es muy común que los hematólogos registren menos efectos secundarios en comparación con lo que experimentan los pacientes, tal y como se recogen en diferentes trabajos (Di Maio *et al.*, 2016). Las razones por las que esto puede suceder no están bien explicadas, pero pueden verse justificadas por el escaso tiempo que se les dedica a los pacientes en las consultas, por no preguntar de forma activa y específica por determinados efectos adversos, por el bloqueo del paciente en la consulta en la que no se le olvida todo lo que le quería comentar al médico, o incluso en ocasiones, por el miedo de que el hematólogo le interrumpa el tratamiento debido a los efectos adversos y se quede sin opciones terapéuticas. Y no solo ocurre en el porcentaje de pacientes que comunican efectos secundarios, sino en la severidad de los mismos. Los médicos tienden a minimizar o trivializar algunos efectos secundarios que son vividos por los pacientes como algo que impacta negativamente en su calidad de vida, como ocurre por ejemplo en pacientes con determinadas formas de leucemia crónica que precisan tratamientos antineoplásicos orales de forma crónica y continuada (Efficace, Rosti y Aaronson, 2014). Un efecto secundario leve considerado por el hematólogo, pero mantenido en el tiempo de forma indefinida, puede convertirse en un problema relevante en la calidad de vida de los pacientes y que tenga más importancia de la que se le puede dar desde el punto de vista de la toxicidad farmacológica.

Finalmente, la Asociación Europea de Hematología (EHA, en inglés *European Hematology Association*), ha incluido dentro de sus líneas estratégicas el diseño de tratamientos mejores tolerados, en especial para los pacientes mayores (Engert *et al.*, 2016). Una de las herramientas diseñadas para tal fin es la HM-PRO (del inglés, *Hematologic Malignancy – Patient Reported Outcome*), presentada por primera vez en el congreso anual de la EHA en Madrid en 2017, ante la falta de una herramienta específica para pacientes con neoplasias hematológicas (Goswami, Khatib y Salek, 2018).

■ 16.2. EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN ONCOHEMATOLOGÍA

■ 16.2.1. Leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) ha experimentado grandes avances en la última década, no solo con la incorporación de nuevos anticuerpos monoclonales, sino con los tratamientos moleculares dirigidos como los inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK), de PI3Kdelta o de BCL2. Con respecto a los nuevos anticuerpos monoclonales, obinutuzumab, un anticuerpo anti-CD20 tipo 2, en combinación con clorambucilo, ha demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión y tiempo hasta el próximo tratamiento cuando se administra en pacientes no tratados previamente y que presentaran comorbilidades severas y/o no eran candidatos a recibir esquemas basados en fludarabina (Goede *et al.*, 2014), en comparación con rituximab. Este incremento de eficacia se vio asociado a un incremento en efectos secundarios, como mayor porcentaje de pacientes que experimentaron neutropenia, trombopenia y de reacciones infusionales. No obstante, la aparición de estos efectos adversos no impactó negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Además, en un estudio realizado en España, la combinación de obinutuzimab con clorambucilo resultó ser fármaco-eficiente, con un incremento de los años de vida ajustados a calidad (AVAC) si se comparaba con la combinación rituximab con clorambucilo (Casado *et al.*, 2016).

Con respecto a los nuevos tratamientos moleculares dirigidos orales, ibrutinib ha demostrado mejorar no solo los síntomas sino el estado funcional de los pacientes con LLC en comparación con brazo control (Barrientos *et al.*, 2018; Cramer *et al.*, 2018). En cambio, en estudios de vida real, el porcentaje de discontinuación de los nuevos inhibidores como ibrutinib e idelalisib es más elevado de los comunicados inicialmente en los ensayos clínicos (Mato *et al.*, 2018), y será algo en lo que debemos de trabajar.

Recientemente, se ha publicado un estudio donde se analizan un total de 17 estudios sobre calidad de vida e impacto económico en esta enfermedad en la era de los nuevos fármacos, realizados entre 1 enero 2000-2 junio 2019. Los pacientes reportaron un deterioro en varios dominios de la calidad de vida en comparación con los controles sanos, incluida la fatiga, la ansiedad, el funcionamiento físico, el funcionamiento social, la depresión, los trastornos del sueño y la interferencia del dolor. Los factores clave asociados con un impacto negativo fueron el sexo femenino, el aumento de la gravedad de la enfermedad y el inicio de múltiples líneas de tratamiento. Se evaluó la carga económica para los pacientes con LLC según el estado de la enfermedad y el régimen de tratamiento recibido. Los principales generadores de costes relacionados con la LLC fueron los costes relacionados con la hospitalización y los pacientes ambulatorios, principalmente como resultado de la quimioinmunoterapia, los eventos adversos y la progresión de la enfermedad. El tratamiento con agentes dirigidos, es decir, ibrutinib y venetoclax, se asoció con

costes médicos más bajos que la quimioinmunoterapia, aunque ibrutinib se asoció con algunos costes aumentados de eventos adversos relacionados con toxicidades cardíacas. Todo indica que las terapias dirigidas pueden reducir la carga económica de la CLL, pero se necesitan datos de seguimiento más prolongados (Waweru *et al.*, 2020).

■ 16.2.2. Linfoma

Los pacientes con linfoma, a diferencia de otras neoplasias hematológicas, en lugar de tratamientos crónicos y prolongados, a menudo reciben estrategias limitadas en el tiempo con una intención curativa. Existe algunos subtipos de linfomas potencialmente curables y, por tanto, los pacientes se convierten en largos supervivientes. En este grupo de pacientes se están centrando gran cantidad de esfuerzos al haberse identificado la persistencia de efectos adversos a muy largo plazo, como, por ejemplo, la fatiga, que puede extenderse hasta más allá de los 10 años desde el diagnóstico (Oerlemans *et al.*, 2013). La presencia de enfermedad estadio IV y de comorbilidades favorecerían la persistencia de la fatiga a tan largo plazo.

Debido a estas características, se ha diseñado una estrategia para identificar e intervenir de forma precoz en la aparición de los síntomas comunicados por los pacientes con linfoma. Es el ensayo LIVE, donde próximamente tendremos resultados sobre la relevancia y la necesidad de tener un acceso precoz a los datos comunicados por los pacientes, así como diseñar estrategias que reduzcan o eliminen los efectos secundarios que experimentan (Arts *et al.*, 2017).

En un estudio reciente, la Organización Europea para el Tratamiento e Investigación del Cáncer (EORTC) ha evaluado el cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) en estadio avanzado y supervivientes de LH a 5 años. El QLQ-C30 es el cuestionario específico de cáncer más utilizado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Los pacientes informaron peores puntuaciones de calidad de vida que los supervivientes en la mayoría de las escalas funcionales y escalas de síntomas. Estas puntuaciones variaron en función del género, pero no de la edad. Los informes de calidad de vida de los supervivientes fueron comparables a los de la población general. Estos valores proporcionan un marco de evaluación para la comparación e interpretación de las puntuaciones del QLQ-C30 en pacientes con LH en estadio avanzado (Vachon *et al.*, 2021).

■ 16.2.3. Mieloma múltiple

El mieloma múltiple ha sufrido una revolución con la irrupción de nuevos fármacos, como los inhibidores de proteosoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) y anticuerpos monoclonales (daratumumab, elotuzumab). Todos los ensayos de estos nuevos agentes

incluyeron como objetivos secundarios la calidad de vida, y si bien, muchos de estos fármacos en combinaciones de tripletes son más eficaces, también presentan más toxicidad. Pero quizás en parte por una mayor rapidez de respuesta, los síntomas se controlan antes y, por tanto, los pacientes comunican mejores resultados de calidad de vida (Stewart, Dimopoulos y Masszi, 2016).

Dado que los pacientes con mieloma múltiple experimentan un gran número de síntomas, en ocasiones relacionadas con la propia enfermedad, y en otras relacionadas con las toxicidades producidas por los tratamientos, un grupo de expertos nacionales ha elaborado unas recomendaciones para la evaluación de la salud por parte de los pacientes con mieloma múltiple, entre los que se incluyen escalas como la *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC); Quality of Life Questionnaire (QLQ); Core questionnaire 30 (C30); EORTC-QLQ-Multiple Myeloma (MY20)* y *EORTC-QLQ-Breast Cancer (BR23)*, escala visual analógica para evaluación del dolor, así como preguntas específicas sobre preferencias del paciente y grado de satisfacción (Blade *et al.*, 2018).

■ 16.2.4. Leucemias agudas

En las leucemias agudas, se han obtenido aprobaciones de nuevos fármacos con mecanismo de acción novedosos. En las leucemias agudas linfoblásticas (LAL), blinatumumab, un anticuerpo biespecífico anti-CD19-CD3, y inotuzumabozogamizina, un anticuerpo anti-CD19 conjugado con un agente quimioterápico, han sido aprobados para LAL en recaída o refractarias. En el caso de blinatumumab, el ensayo clínico demostró prolongar la supervivencia global de los pacientes y, además, mejorar el control de síntomas y aspectos funcionales (Kantarjian, Stein y Gökbuget, 2017).

Con respecto a las terapias con células T modificadas genéticamente con receptor antigénico quimérico, también llamadas células T CAR, la aprobación de tisagenlecleucel ha venido a revolucionar el armamentario disponible para niños y adultos hasta 25 años con LAL refractaria. Los estudios preliminares de calidad de vida demuestran cómo mejoran el control de síntomas a los 28 días de su infusión, y que siguen mejorando a los tres y seis meses (Vairy *et al.*, 2018).

Con respecto a las leucemias agudas mieloblásticas (LAM), la FDA ha aprobado en 2018 diferentes fármacos para pacientes con LAM: ivosidenib, para pacientes con mutaciones en IDH1; venetoclax; glasdegib; y gilterinib, para pacientes con LAM FLT3 positivos. La aparición de estos nuevos fármacos viene a revolucionar el tratamiento de una forma de leucemia en la que en los últimos 30 años no había experimentado ningún avance terapéutico. El diferente perfil de seguridad de los mismos hará necesario un control estrecho del impacto de los mismos en la calidad de vida de los pacientes, al ser todos ellos fármacos orales y con exposición prolongada a los mismos, pudiendo existir en ocasiones aparición de eventos adversos en

tratamientos prolongados, no comunicados inicialmente en los ensayos clínicos de registro que llevaron a la aprobación de los mismos.

Un caso especial es el de la leucemia aguda promielocítica. La incorporación del trióxido de arsénico a la primera línea en combinación con ATRA en pacientes de riesgo bajo o intermedio ha venido a revolucionar el tratamiento de una leucemia con elevadísimos porcentajes de curación, pero con elevada morbilidad en el primer mes de tratamiento. Este esquema libre de quimioterapia ha demostrado además mejorar los PRO en pacientes tratados post-inducción con este esquema (Efficace, Mandelli y Avvisati, 2014).

■ 16.2.5. Síndromes mielodisplásicos

Los pacientes con síndromes mielodisplásicos suelen tener un gran número de síntomas que frecuentemente impactan negativamente en su calidad de vida y en la adherencia a los tratamientos (Patel y Gerds, 2017). Además, el diagnóstico en pacientes de edad avanzada, y frecuentemente con otras comorbilidades, hace necesario la correcta identificación de los síntomas para poder abordarlos de manera multidisciplinar.

■ 16.2.6. Leucemia mieloide crónica

Probablemente sea la leucemia mieloide crónica la que más nos ha enseñado sobre los resultados en salud comunicados por los pacientes desde la irrupción en el mercado de imatinib, el primer inhibidor tirosina quinasa indicado para tratar esta forma de leucemia. Más de 20 años después han llevado a aprender a manejar los efectos secundarios derivados de los mismos, pero también nos ha enseñado cómo una mala tolerancia de efectos adversos considerados por los hematólogos como leves (grados 1-2 según la CTCAE), llevaba a la discontinuación del tratamiento de forma unilateral por parte del paciente. Y gracias a eso se pudo descubrir que hasta un 40 % de los pacientes en respuestas moleculares profundas no recaían tras la discontinuación del tratamiento, lo cual llevó a diseñar ensayos clínicos de discontinuación, no solo con imatinib, sino con los otros inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación como nilotinib y dasatinib, también indicados en la primera línea de tratamiento. Cada inhibidor tiene un perfil de toxicidad diferente, lo cual permite seleccionar uno frente al otro en base a las características individuales de cada paciente. El planteamiento de un tratamiento de forma indefinida hace necesario evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes, tal y como ha quedado demostrado en numerosos estudios al respecto (Efficace y Cannella, 2016).

■ 16.2.7. Otras neoplasias mieloproliferativas crónicas

La mielofibrosis representa el área donde los PRO han contribuido más al diseño de nuevas estrategias de seguimiento y evaluación de la respuesta de los tratamientos. Se han desarrollado herramientas específicas como el *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* en el ensayo comparando ruxolitinib frente a placebo (Mesa, Gotlib y Gupta, 2013) y frente a mejor terapia de soporte (Deisseroth, Kaminskas y Grillo, 2012) donde se observó una mejoría en el control de los síntomas, incluyendo la fatiga.

■ 16.3. EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) sufren a menudo de alteraciones a largo plazo, difícilmente cuantificables. Esta modalidad de tratamiento se ofrece en la mayoría de las ocasiones como estrategias de consolidación de tratamiento, y frecuentemente con intención curativa, que dependiendo de la enfermedad hematológica oscila entre 40 %-70 %. Los pacientes sometidos a un TPH y que superan el periodo precoz pos-TPH sin morbilidad importante, pasan a formar parte del grupo de largos supervivientes, en ocasiones con síntomas no recuperados a largo plazo y que impactan negativamente en su calidad de vida como miedo a recaer, fatiga, infertilidad, falta de autoestima por secuelas, ... Una identificación precoz e intervención para que ayuda a controlar mejor los síntomas tales como las alteraciones neuropsicológicas (Majhail *et al.*, 2018). Un plan de cuidados individualizado pos-TPH se hace necesario para la identificación precoz de los síntomas y realizar su abordaje de forma más eficiente (Denzen *et al.*, 2018).

■ 16.4. EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD EN HEMOPATÍAS BENIGNAS: EL EJEMPLO DE LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

En Estados Unidos, la anemia de células falciformes es la alteración hereditaria de la sangre más frecuente, con unos 100.000 adultos afectados que causa unas 113.000 hospitalizaciones anuales (Brousseau *et al.*, 2010). Lo más característico de esta enfermedad son las crisis de dolor agudo, responsables de la mayoría de las visitas a urgencias y de los ingresos. Además, los pacientes padecen dolor crónico, afectación de órganos y déficits neurológicos. Lo que antes era una enfermedad de la infancia ahora es una enfermedad de adultos. En el año 2002 el National Heart, Lung, and Blood Institute (*NHLBI*) en Estados Unidos, organizó un grupo de trabajo con pacientes, médicos y científicos, que concluyeron que la necesidad más importante era desarrollar una herramienta para conocer la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes afectados de ACF. Este grupo de trabajo desarrolló

el proyecto ASCQ-Me (*Adult Sickle Cell Quality-of-Life Measurement System*). Una herramienta para analizar los siguientes aspectos de la vida de los pacientes: Dolor, salud mental, satisfacción con la atención sanitaria, oportunidades de formación y empleo, carga que supone el tratamiento, discriminación y estigmatización, e independencia para la vida diaria (Marsha *et al.*, 2014).

El cuestionario ASCQ-Me¹ consiste en siete áreas que valoran:

- Impacto emocional: cinco preguntas.
- Episodios de dolor: cinco preguntas que miden el dolor agudo debido a las crisis veno-oclusivas.
- Impacto del dolor: Son cinco cuestiones sobre el dolor en los últimos siete días.
- Checklist de la historia clínica de la ACF: nueve preguntas
- Impacto en el sueño: cinco cuestiones.
- Impacto en la funcionalidad social: también cinco preguntas.
- Efecto sobre la frialdad o rigidez: cinco preguntas.

Para medir los resultados reportados por los pacientes pediátricos, se exploró una adaptación del cuestionario general PEDS-QL a la anemia de células falciformes (Peds-QL SCD). Se trata de un formulario de 43 preguntas relacionadas con el dolor, la preocupación por la enfermedad, las emociones, el tratamiento y la comunicación (Panepinto *et al.*, 2013).

Se ha tratado de comparar varios cuestionarios para evaluar cómo afecta esta enfermedad a los pacientes adultos y niños. En adultos se compara el cuestionario ASCQ-Me con el PROMIS de medida específica del dolor en adultos, en el que se concluye que el cuestionario ASCQ-Me es válido, factible y más sensible que el PROMIS para evaluar los resultados en salud en un momento dado, pero ninguno de ellos sirve para evaluarlo a lo largo del tiempo. En niños, se ha comparado el PROMIS de dolor pediátrico con el módulo *PedsQL SCD*. Ambos son factibles y válidos para responder a los cambios en el dolor agudo en niños (Curtis y Brandon, 2017).

Con la llegada de nuevos fármacos y el futuro de la terapia génica abre las puertas a explorar la evaluación de síntomas por los pacientes como algo necesario para monitorizar la respuesta al tratamiento, y no utilizar únicamente parámetros analíticos como el nivel de Hb o la necesidad transfusional.

¹ www.ascq-me.org/ASCQ-Me

■ 16.5. EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD EN TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

■ 16.5.1. Anticoagulantes orales

Los pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales precisan habitualmente de un tratamiento prolongado que, en ocasiones, suele ser de por vida. Uno de los retos a los que se enfrentan los médicos prescriptores es la adherencia y satisfacción por parte del paciente. Existen varios cuestionarios para medir la adherencia y satisfacción de los pacientes con los anticoagulantes orales (Barret *et al.*, 2014):

- *Anti-Clot Treatment Scale (ACTS)*:
 - Es un cuestionario específico para medir la satisfacción frente a la anticoagulación.
 - Basado en el DASS, pero modificado para ser más aplicable a mayor variedad de pacientes y lenguajes.
 - No limitado a unas condiciones específicas ni a la vía de administración del anticoagulante.
 - Contiene quince preguntas, de dos campos, uno es una escala de cargas o responsabilidades con doce cuestiones y el otro una escala de satisfacción con tres.
 - Dos notas: impacto positivo o negativo del tratamiento en la calidad de vida.
 - El periodo de recuerdo es de cuatro semanas.
- *Duke anticoagulation Satisfaction Scale (DASS)*:
 - Es un cuestionario específico de anticoagulación para medir la satisfacción con el tratamiento.
 - No limitado a la vía de administración del anticoagulante.
 - Contiene 25 preguntas en dos áreas principales, que son los aspectos positivos y negativos del tratamiento anticoagulante.
 - No especifica el tiempo de recuerdo del paciente en sus respuestas.
- *Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire (PACT-Q)*:
 - Mide las expectativas y la satisfacción del paciente frente al tratamiento.
 - No limitado a unas condiciones específicas ni a la vía de administración del anticoagulante.

- Contiene 27 preguntas, originalmente propuestas en cuatro aspectos: Expectativas del tratamiento; Conveniencia del mismo; Carga de la enfermedad y del tratamiento y satisfacción con el tratamiento anticoagulante.
- No se especifica el periodo de recuerdo.
- **Sawicki Questionnaire:**
 - Es un cuestionario específico de anticoagulación desarrollado en Alemania, para comparar la anticoagulación en el domicilio y en el hospital.
 - Contiene 32 *items*, incluyendo cinco temas:
 - Satisfacción general con el tratamiento.
 - Molestias diarias.
 - Relaciones sociales tensas.
 - Angustia.
 - No se especifica el periodo de recuerdo.
- **Deep Venous Thrombosis Quality of Life (DVTQOL):**
 - Es un cuestionario específico de trombosis venosa profunda (TVP) para medir los resultados en calidad de vida (incluye las demandas prácticas y psicológicas del tratamiento anticoagulante oral) en relación con un evento primario de TVP.
 - Contiene 29 preguntas, agrupadas en seis dimensiones:
 - Alteración emocional.
 - Síntomas: dolor, hinchazón de tobillos, calambres, hematomas.
 - Limitación de la actividad física.
 - Dificultades con la monitorización de la anticoagulación.
 - Alteraciones del sueño.
 - Problemas con la dieta.
 - No se especifica el periodo de recuerdo.

Un ejemplo de la utilización del cuestionario ACTS es el trabajo realizado en el que se comparó rivaroxabán con enoxaparina seguida de antivitamina K en el tratamiento del embolismo pulmonar agudo y sintomático. Participaron 2.397 voluntarios de siete países (Canadá, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Reino Unido, Canadá y Estados Unidos). Se trata de una parte del estudio EINSTEIN PE. Además del cuestionario ACTS, se empleó el cuestionario para la satisfacción con el tratamiento ver-

sión II (TSQM II). La satisfacción mostrada por los pacientes fue estadísticamente más favorable al tratamiento con rivaroxaban (Prins *et al.*, 2012).

■ 16.5.2. Hemofilia

Los últimos resultados reportados por pacientes nos indican que, a pesar del tratamiento recibido, los pacientes no dejan de padecer dolor agudo-crónico y hemorragias frecuentes en músculos o articulaciones. Sin embargo, a medida que hay un aumento de la esperanza de vida en los pacientes hemofílicos, es común que dicha patología se acompaña de comorbilidades habituales. Entre estas cabe destacar que en la edad adulta los pacientes pueden sufrir osteoporosis, obesidad, hipertensión y enfermedad cardiovascular (World Federation of Hemophilia, 2018). En la era actual de la profilaxis del sangrado es necesario medir los resultados percibidos por los pacientes, en el campo asistencial y de investigación. En la hemofilia se han empleado herramientas para medir PRO de otras enfermedades crónicas (SF36, EQ-5D, IPAQ) pero ninguno de ellos discrimina o detecta los cambios más relevantes para los pacientes con hemofilia (Recht *et al.*, 2016). En un estudio se compararon la fiabilidad de cinco herramientas para medir PRO en el campo de la hemofilia: EQ-5D-5L, *Brief Pain Inventory* (BPI), *International Physical Activity Questionnaire* [IPAQ], *Short Form 36 Health Survey v2* (SF-36v2), y *Hemophilia Activities List* (HAL). Todas ellas mostraron tasas similares de fiabilidad, por lo que, según los autores del trabajo, la elección del cuestionario se debe hacer pensando en sus características, más que en su fiabilidad (Kempton *et al.*, 2017).

■ 16.6. EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN TRATAMIENTOS DE SOPORTE

Los cuidados continuos o cuidados de soporte son tratamientos que tienen como objetivo la mejora de los síntomas a través de un cuidado total, activo y continuado cubriendo sus necesidades físicas, psicológicas, emocionales, emocionales y sociales.

■ 16.6.1. Soporte transfusional

Los pacientes con determinadas enfermedades hematológicas como los síndromes mielodisplásicos, pueden tener una dependencia transfusional. Los síntomas atribuibles a la anemia en ocasiones no se correlacionan con el nivel de hemoglobina, al ser pacientes con anemia crónica que generan mecanismos compensatorios para mejorar sus síntomas. Existen trabajos en los que se analiza el impacto de la calidad de vida en pacientes dependientes de transfusiones, en los que claramente existe un beneficio en el control de síntomas, si bien el punto de corte varía y no debería utilizarse el de los pacientes en situaciones de anemia aguda (Jansen *et al.*, 2003).

■ 16.6.2. Quelación

La terapia de quelación consiste en la administración de agentes quelantes para eliminar los metales pesados tóxicos del cuerpo. Es una terapia que requiere una estricta supervisión médica y precaución, ya que puede llegar a ocasionar la muerte del paciente. La mayoría de las enfermedades hematológicas requieren transfusiones en función del estado y patología del paciente, por lo que se produce una acumulación de hierro, elemento necesario para el correcto funcionamiento del organismo, pudiendo generar una toxicidad en el receptor. La quelación del hierro es el único tratamiento farmacológico eficaz para tratar la sobrecarga férrica en pacientes con síndromes mielodisplásicos, siendo la enfermedad hematológica más común en adultos mayores de 60 años y precisando constantes transfusiones sanguíneas, lo que produce una sobrecarga de hierro, empeorando la calidad de vida y llegando a ocasionar incluso la muerte. La anemia afecta al 80 % de los pacientes con síndromes mielodisplásicos quienes necesitarán soportes transfusionales de forma periódica, para evitar los síntomas y problemas que condiciona la anemia. Estas transfusiones originan, antes o después, una sobrecarga férrica que precisa administrar un tratamiento quelante, único tratamiento farmacológico eficaz. El tratamiento de quelación del hierro en la actualidad es un tratamiento oral crónico, donde la adherencia del paciente es fundamental (Escudero-Vilaplana *et al.*, 2016). En un trabajo basado en PRO sobre las preferencias del paciente frente a dos formulaciones de deferasirox, comprimidos recubiertos frente a dispersables, se emplearon tres cuestionarios: cuestionario de satisfacción con el tratamiento de quelación del hierro modificado; cuestionario de palatabilidad y diario de síntomas gastrointestinales. La información obtenida de los tres cuestionarios fue concordante (Taher *et al.*, 2018).

■ 16.7. E-RES SALUD, UN EJEMPLO DE PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD EN HEMATOLOGÍA

E-Res Salud es un programa de la evaluación de resultados en salud, un programa de medicina basada en el valor en el que medimos lo que verdaderamente importa al paciente. Tradicionalmente se ha medido la actividad asistencial con actos (consultas realizadas al año, tratamientos puestos en hospital de día, estancia media, etc), sin analizar si lo que se realiza aporta valor. Por eso, se ha comenzado a preguntarle a los pacientes si lo que se hace en los actos asistenciales, a ellos les importa. Y para eso se dispone de cuestionarios PROM, de resultados reportados por los pacientes, y PREM, de experiencia del paciente.

Con lo presentado anteriormente, se pone de manifiesto que la percepción que tienen los médicos y los pacientes de un mismo problema de salud puede ser muy diferente, y lo que uno considera leve o poco relevante, al otro le genera un alto impacto. De ahí la importancia de dar voz al paciente para que cuente cómo afecta una enfermedad o tratamiento a su calidad de vida, el impacto que provoca

en ella y los posibles efectos adversos. Existen escalas de medición de estos resultados validadas y que se están empezando a utilizar en oncohematología, como el PRO-CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer Americano, y el HM-PRO, de la Asociación Europea de Hematología.

Tradicionalmente, los cuestionarios de calidad de vida y percepción de salud reportados por los pacientes se han realizado en papel. La transformación digital ha permitido que dichos cuestionarios sean ahora cumplimentados a través de nuevas herramientas, como webs o aplicaciones.

Este programa se ha implementado por la Unidad de Innovación Clínica y Organizativa (UICO) en los hospitales universitarios Fundación Jiménez Díaz, Rey Juan Carlos, Infanta Elena y General de Villalba. Los principales beneficiados son los pacientes. En E-Res Hematología se han identificado algunos síntomas de alerta sobre los que se puede actuar casi en tiempo real. Cuando se detectan estos síntomas, de forma proactiva se puede llamar a los pacientes para preguntarles cómo están, confirmar el síntoma que ha generado la alerta y dar respuesta y resolverlo. Con este sistema se ha optimizado el consumo de recursos, al poder gestionar tratamientos en el Hospital de Día, realizar consultas no presenciales o cursar ingresos programados sin necesidad de acudir a Urgencias.

El programa en Hematología comenzó en diciembre de 2019, y ya se han incluido a más de 600 pacientes, con un grado de cumplimentación que ronda el 40 %, lo cual está en consonancia con lo que reportan otros centros internacionales. Respecto a la capacidad de identificar síntomas de alerta, se han reportado casi 2.000, permitiendo dar respuesta de forma rápida y eficaz a las mismas.

El siguiente reto es analizar el impacto de este sistema de evaluación de resultados en salud con el consumo de recursos, con el fin de poder realizar un consumo más eficiente de los mismo. Hasta ahora se tienen ejemplos de una mejor planificación y programación de actividades ambulatorias en el Hospital de Día, sin tener que consumir recursos tales como los ingresos en urgencias o las hospitalizaciones no programadas.

■ 16.8. CONCLUSIONES

- Los pacientes con neoplasias hematológicas, a diferencia de los que tienen tumores sólidos, se van a caracterizar por una experiencia muy prolongada de síntomas con los que tienen que convivir, bien por ser enfermedades de curso lento, con supervivencias muy prolongadas como ocurre con algunos linfomas indolentes, que pueden tener supervivencias de 15-18 años; bien por la “cronificación” de la enfermedad con las nuevas estrategias de tratamiento, como la leucemia mieloide crónica, que ha pasado de tener una supervivencia menor de 5 años a tenerla igual a la población general; o bien por tener un elevado porcentaje de pacientes curados que deben de sufrir las

secuelas del tratamiento y sus síntomas el resto de su vida, como muchos pacientes con linfomas agresivos o leucemias agudas.

- Una adecuada valoración de identificación permitirá diseñar estrategias individualizadas, encaminadas siempre a mejorar la calidad de vida de los pacientes, y en los pacientes que requieren medicación de forma crónica y por tiempo indefinido, garantizar la adherencia al tratamiento y mejorar por ello los resultados de eficacia de los mismos.
- Existe una falta de homogeneización a la hora de comunicar resultados en salud en pacientes con enfermedades hematológicas. Sería aconsejable diseñar y validar una herramienta común para poder ser explorada en todos los pacientes de forma homogénea.

■ REFERENCIAS

- ARTS, L. P. J., VAN DE POLL-FRANSE, L. V., VAN DEN BERG, S. W., PRINS, J. B., HUSSON, O., MOLS, F., BRANDS-NIJENHUIS, A. V. M., TICK, L. y OERLEMANS, S. (2017). Lymphoma InterVENTion (LIVE) - patient-reported outcome feedback and a web-based self-management intervention for patients with lymphoma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18(1), p. 199.
- BARRET, A. *et al.* (2014). *Literature Review of Patient-Reported Outcome Measures Assessing Anticoagulant Therapy*. Disponible en: <https://www.rtihs.org/sites/default/files/25509%20Barrett%202014%20Ispor%20Lit%20Review.pdf>
- BARRIENTOS, J. C., O'BRIEN, S., BROWN, J. R., KAY, N. E., REDDY, N. M., COUTRE, S., TAM, C., MULLIGAN, S., JAEGER, U., DEVEREUX, S., POCOCK, C., ROBAK, T., SCHUSTER, S. J., SCHUH, A., GILL, D., BLOOR, A., DEARDEN, C., MORENO, C., CULL, G., HAMBLIN, M., JONES, J. A., ECKERT, K., SOLMAN, I. G., SUZUKI, S., HSU, E., JAMES, D. F., BYRD, J. C. y HILLMEN, P. (2018). Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 18(12), pp. 803-813.e7.
- BLADE, J., CALLEJA, M. Á., LAHUERTA, J. J., POVEDA, J. L., DE PAZ, H. D. y LIZÁN, L. (2018). Defining a set of standardised outcome measures for newly diagnosed patients with multiple myeloma using the Delphi consensus method: the IMPORTA project. *BMJ Open*, 8(2), p. e018850.
- BROUSSEAU, D. C., PANEPINTO, J. A., NIMMER, M. y HOFFMANN, R. G. (2010). The number of people with sickle-cell disease in the United States: National and state estimates. *Am J Hematol*, 85(1), pp. 77-78.
- CASADO, L. F., BURGOS, A., GONZÁLEZ-HABA, E., LOSCERTALES, J., KRIVASI, T., OROFINO, J., RUBIO-TERRES, C. y RUBIO-RODRÍGUEZ, D. (2016). Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*, 8, pp. 475-484.
- CRAMER, P., FRASER, G., SANTUCCI-SILVA, R., GROSICKI, S., DILHUYDY, M. S., JANSSENS, A., LOSCERTALES, J., RULE, S., GOY, A., TRAINA, S., CHAN, E. K. H., DIELS, J., SENGUPTA, N., MAHLER, M., SALMAN, M., HOWES, A. y CHANAN-KHAN, A. (2018). Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study. *Leuk Lymphoma*, 59(9), pp. 2075-2084.

- CURTIS, S. y BRANDON, A. M. (2017). Responsiveness of Patient-Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) pain domains and disease-specific patient-reported outcome measures in children and adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017(1), pp. 542–545.
- DEISSEROTH, A., KAMINSKAS, E. y GRILLO, J. (2012). U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res*, 18(12), pp. 3212-3217.
- DENZEN, E. M., PREUSSLER, J. M., MURPHY, E. A., BAKER, K. S., BURNS, L. J., FOSTER, J., IDOSSA, L., MOORE, H. K., PAYTON, T. J., HAVEN, D., JAHAGIRDAR, B., KAMANI, N., RIZZO, J. D., SALAZAR, L., SCHATZ, B. A., SYRJALA, K. L., WINGARD, J. R. y MAJHAIL, N. S. (2018). Tailoring a Survivorship Care Plan: Patient and Provider Preferences for Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Recuperado de: pii: S1083-8791(18)30614-1. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.10.005. [Epub ahead of print].
- EFFICACE, F. y CANNELLA, L. (2016). The value of quality of life assessment in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Hematology*, 2016(1), pp. 170-179.
- EFFICACE, F., GAIDANO, G. y LO-COCO, F. (2017). Patient-reported outcomes in hematology: is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice? *Blood*, 130(7), pp. 859-866.
- EFFICACE, F., MANDELLI, F. y AVVISATI, G. (2014). Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol*, 32(30), pp. 3406-3412.
- EFFICACE, F., ROSTI, G. y AARONSON, N. (2014). Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 99(4), pp. 788-793.
- ENGERT, A., BALDUINI, C., BRAND, A., COIFFIER, B., CORDONNIER, C., DÖHNER, H., DE WIT, T. D., EICHINGER, S., FIBBE, W., GREEN, T., DE HAAS, F., IOLASCON, A., JAFFREDO, T., RODEGHIERO, F., SALLES, G. y SCHURINGA, J. J. (2016). EHA Roadmap for European Hematology Research. The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document. *Haematologica*, 101(2), pp. 115-208.
- ESCUDERO-VILAPLANA, V., GARCÍA-GONZÁLEZ, X., OSORIO-PRENDES, S., ROMERO-JIMÉNEZ, R. M. y SANJURJO-SÁEZ, M. (2016). Impact of medication adherence on the effectiveness of deferasirox for the treatment of transfusional iron overload in myelodysplastic syndrome. *J Clin Pharm Ther*, 41, pp. 59–63.
- GOEDE, V., FISCHER, K., BUSCH, R., ENGELKE, A., EICHHORST, B., WENDTNER, C. M., CHAGOROVA, T., DE LA SERNA, J., DILHUYDY, M. S., ILLMER, T., OPAT, S., OWEN, C. J., SAMOYLOVA, O., KREUZER, K. A., STILGENBAUER, S., DÖHNER, H., LANGERAK, A. W., RITGEN, M., KNEBA, M., ASIKANIUS, E., HUMPHREY, K., WENGER, M. y HALLEK, M. (2014). Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*, 370(12), pp. 1101-1110.
- GOSWAMI, P., KHATIB, Y. y SALEK, M. S. (2018). Haematological malignancy: are we measuring what is important to patients? A systematic review of quality of life instruments. *Eur J Haematol*. doi: 10.1111/ejh.13203. [Epub ahead of print].
- JANSEN, A. J., ESSINK-BOT, M. L., BECKERS, E. A., HOP, W. C., SCHIPPERUS, M. R. y VAN RHENEN, D. J. (2003). Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 121(2), pp. 270-274.
- KANTARJIAN, H., STEIN, A. y GÖKBÜGET, N. (2017). Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 376(9), pp. 836-847.
- KEMPTON, C. L. et al. (2017). Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. Published on: Dovepress.com (September 19th, 2017).
- DI MAIO, M., BASCH, E., BRYCE, J. y PERRONE, F. (2016). Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol*, 13(5), pp. 319-325.

- MAJHAIL, N. S., MURPHY, E., LAUD, P., PREUSSLER, J. M., DENZEN, E. M., ABETTI, B., ADAMS, A., BESSER, R., BURNS, L. J., CERNY, J., DREXLER, R., HAHN, T., IDOSSA, L., JAHAGIRDAR, B., KAMANI, N., LOREN, A., MATTILA, D., MCGUIRK, J., MOORE, H., REYNOLDS, J., SABER, W., SALAZAR, L., SCHATZ, B., STIFF, P., WINGARD, J. R., SYRJALA, K. L. y BAKER, K. S. (2018). Randomized controlled trial of individualized treatment summary and survivorship care plans for hematopoietic cell transplantation survivors. *Haematologica*, Recuperado de: pii:haematol.2018.203919. doi: 10.3324/haematol.2018.203919. [Epub ahead of print].
- MARSHA, J. T., HASSELL, K., LEVINE, R. y KELLER, S. (2014). Adult Sickle Cell Quality-of-Life Measurement Information System (ASCQ-Me): Conceptual Model Based on Review of the Literature and Formative Research. *Clin J Pain*, 30(10), pp. 902–914.
- MATO, A. R., SAMP, J. C., GAUTHIER, G., TERASAWA, E. y BRANDER, D. M. (2018). Drivers of treatment patterns in patients with chronic lymphocytic leukemia stopping ibrutinib or idelalisib therapies. *Cancer Biol Ther*, 19(7), pp. 636–643.
- MESA, R. A., GOTLIB, J. y GUPTA, V. (2013). Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 31(10), pp. 1285–1292.
- DEMURO, C., CLARK, M., DOWARD, L., EVANS, E., MORDIN, M. y GNANASAKTHY, A. (2013). Assessment of PRO label claims granted by the FDA as compared to the EMA (2006–2010). *Value Health*, 16(8), pp. 1150–1155.
- OERLEMANS, S., MOLS, F., ISSA, D. E., PRUIJT, J. H., PETERS, W. G., LYBEERT, M., ZIJLSTRA, W., COEBERGH, J. W. y VAN DE POLL-FRANSE, L. V. (2013). A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands. *Haematologica*, 98(3), pp. 479–486.
- PANEPINTO, J. A. *et al.* (2013). PedsQL™ Sickle Cell Disease Module: Feasibility, Reliability and Validity. *Pediatr Blood Cancer*, 60(8), pp. 1338–1344.
- PATEL, S. S. y GERDS, A. T. (2017). Patient-Reported Outcomes in Myelodysplastic Syndromes and MDS/MPN Overlap Syndromes: Stepping Onto the Stage with Changing Times. *Curr Hematol Malig Rep*, 12(5), pp. 455–460.
- PRINS, M., BAMBER, L., CANO, S., WANG, M. y LENSING, A. W. A. (2012). Lensing and Rupert Bauersachs. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Oral Rivaroxaban Versus Standard Therapy in the Treatment of Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Blood*, 120, p. 1163.
- RECHT, M., KONKLE, B. A., JACKSON, S., NEUFELD, E. J. y PIPE, S. (2016). Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*, 22, pp. 825–832.
- STEWART, A. K., DIMOPOULOS, M. A. y MASSZI, T. (2016). Health-related quality of life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 34(32), pp. 3921–3930.
- TAHER *et al.* (2018). Patient-reported outcomes from a randomized phase II study of the deferasirox film-coated tablet in patients with transfusion-dependent anemias *Health and Quality of Life Outcomes*, 16, p. 216.
- VACHON, H., MIERZYNSKA, J., TAYE, M., PE, M., COENS, C., MARTINELLI, F., FORTPIED, C., FLECHTNER, H. H., VESTMOE MARALDO, M., HUTCHINGS, M., MEIJNDERS, P., ALEMAN, B., LUGTENBURG, P., SPINA, M., ANDRÉ, M., HERTZBERG, M., BRIONES, J. y BOTTOMLEY, A. (2021). EORTC Quality of Life Group, Lymphoma Group. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma and in Hodgkin lymphoma survivors. *Eur J Haematol*. doi: 10.1111/ejh.13601. Epub ahead of print. PMID: 33570765.

- VAIRY, S., LOPES GARCÍA, J., TEIRA, P. y BITTENCOURT, H. (2018). CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther*, 12, pp. 3885–3898.
- WAWERU, C., KAUR, S., SHARMA S. y MISHRA, N. (2020). Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Curr Med Res Opin*, 36(9), pp.1481-1495. doi: 10.1080/03007995.2020.1784120. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32634056.
- WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. (2018). *Tratamiento de la hemofilia* - [Internet]. Wfh.org. 2018. Disponible en: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=781> [cited 21 December 2018].