

# Conjunto estandarizado de resultados informados por los pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en práctica clínica

Documento consenso

Con el aval científico de



Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Declaración de interés científico sanitario



Versión 04  
mayo 2023



# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	3
<b>CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN</b> .....	5
<b>OBJETIVO</b> .....	6
<b>METODOLOGÍA</b> .....	6
<b>1. Revisión sistemática de la literatura</b> .....	6
<b>2. Primera reunión del Comité Científico</b> .....	7
<b>3. Grupo focal con pacientes</b> .....	7
<b>4. Grupo nominal con expertos</b> .....	7
<b>5. Segunda reunión del Comité Científico</b> .....	8
<b>RESULTADOS</b> .....	9
<b>a) PROs relacionados con las MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD</b> .....	9
<b>b) PROs relacionados con el IMPACTO DE LA ENFERMEDAD EN EL DÍA A DÍA DEL PACIENTE</b> .....	11
<b>CONCLUSIONES</b> .....	13
<b>REFERENCIAS</b> .....	14



## CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad ultrarrara, crónica, que se caracteriza por trombosis, deterioro de la función de la médula ósea y hemólisis mediada por complemento<sup>1-6</sup>. Los síntomas más frecuentes son fatiga, disnea, hemoglobinuria y dolor<sup>3-5,7</sup>. La sintomatología de la enfermedad reduce significativamente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la productividad laboral de los pacientes con HPN<sup>2,5,7-9</sup>.

Debido al riesgo de complicaciones graves y a los efectos tardíos asociados a la progresión de la enfermedad<sup>10</sup> estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo. La evaluación de los resultados comunicados por los pacientes o *Patient-Reported Outcomes* (PROs) durante la evolución es especialmente importante en enfermedades como la HPN donde la CVRS de los pacientes se ve muy afectada y donde existe una correlación entre la mejora de los PROs y la de los parámetros clínicos y hematológicos<sup>1-3</sup>. Asimismo, la presencia de síntomas de la HPN como dolor abdominal, dolor torácico o disnea, junto con LDH  $\geq 1,5$  x LSN, se ha asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo<sup>4</sup>. Por lo tanto, la valoración de los PROs durante el seguimiento puede contribuir a identificar los pacientes con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad y permitir una intervención precoz.

En línea con el creciente interés en promover la incorporación de la perspectiva del paciente en el manejo de la enfermedad, en los últimos años ha habido un gran avance en el desarrollo de los instrumentos para la medición de los PROs (PROMs del inglés *Patient-reported outcome measures*) específicos en HPN<sup>2,3,11,12</sup>.

Si bien el Registro Internacional de HPN<sup>4</sup> incluye la recogida de algunos PROs, su uso en el manejo de la HPN está poco extendido. En las guías clínicas españolas publicadas<sup>13</sup> y en el consenso español para el diagnóstico y tratamiento de HPN<sup>6</sup>, no se especifica el uso de PROs/PROMs para establecer los criterios de continuación del tratamiento.

Con el objetivo de promover y facilitar el uso de los PROs/PROMs en práctica clínica, es necesario consensuar qué PROs son los más relevantes para optimizar el manejo de los pacientes con HPN en el ámbito sanitario español, y establecer a su vez el instrumento (PROM) y frecuencia de medición más adecuados.

## OBJETIVO

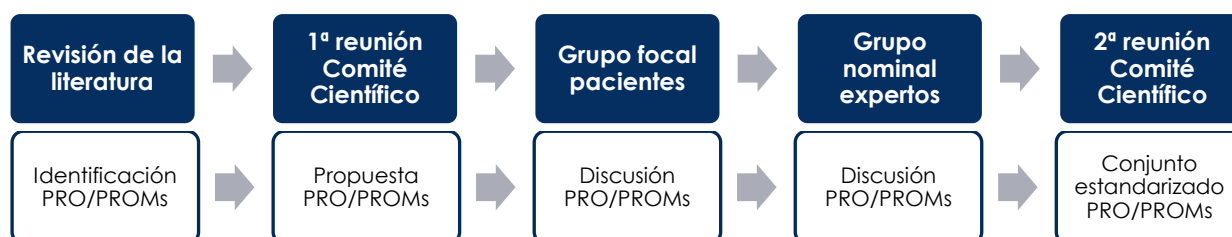
Desarrollar un **conjunto estandarizado de PROs** para el seguimiento del paciente con HPN, sus **instrumentos de medida (PROMs)** y **frecuencia de medición**.

## METODOLOGÍA

El proyecto contó con el asesoramiento de un **Comité Científico** constituido por dos expertos en el manejo del paciente con HPN, el **Dr. Isidro Jarque** (Jefe de Sección de Hematología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia) y el **Dr. José Luís Poveda** (Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia).

El proyecto se desarrolló en las siguientes fases (**Ilustración 1**):

*Ilustración 1. Fases del proyecto*



### 1. Revisión sistemática de la literatura

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en la base de datos Pubmed/Medline siguiendo las recomendaciones PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)<sup>14</sup>. Se revisaron ensayos clínicos fase III o IV, estudios observacionales, revisiones de la literatura, guías y recomendaciones de práctica clínica y guías de investigación de medicamentos clínicos referentes a pacientes con HPN publicados en inglés o español entre 13/05/2012 y 13/05/2022.

La revisión sistemática de la literatura permitió **identificar los PROs, sus instrumentos de medida y frecuencia de medición** utilizados con mayor frecuencia en el seguimiento del paciente con HPN.

## 2. Primera reunión del Comité Científico

El objetivo de la primera reunión con el Comité Científico fue **definir la propuesta de PRO/PROMs a presentar al grupo focal con pacientes y al grupo nominal con expertos**, en base a los resultados de la revisión de la literatura.

Para ello, los miembros del Comité Científico revisaron los PROs identificados en la revisión de la literatura, junto a sus instrumentos de medida, estableciendo los más relevantes para la toma de decisiones en el seguimiento de los pacientes con HPN.

## 3. Grupo focal con pacientes

Se realizó un grupo focal con **5 pacientes** con HPN [80% mujeres, edad media: 47,80 (DE:12,09) años, tiempo medio desde diagnóstico: 13,3 (DE: 11,39) años, 40% en tratamiento].

El grupo focal<sup>15</sup> es una variante de la entrevista grupal en la que los participantes describen sus percepciones, opiniones, creencias y actitudes hacia un tema concreto planteado.

El objetivo de este grupo focal fue **identificar los PROs más relevantes, desde la perspectiva del paciente, así como, sus instrumentos y frecuencia de medición en la práctica clínica actual**.

## 4. Grupo nominal con expertos

Se llevó a cabo un **grupo nominal multidisciplinar**, conformado por especialistas en **Hematología**: Dra. Anna Gaya (Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona); Dra. Esperanza Lavilla (Hospital Lucus Augusti, Lugo); Dr. Ramiro Núñez (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); Dra. Angelines Lemes (Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); **Farmacia hospitalaria**: Mario García Gil (Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid); Carlos Crespo (Área Sanitaria Pontevedra-O Salnés); Pablo Quintero (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); Maria Queralt Gorgas (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona) y **Enfermería**: Cristina Moreno (Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona).

La técnica de grupo nominal<sup>16</sup> es un método de investigación cualitativo basado en una discusión de grupo estructurada que garantiza que todos los participantes tengan la misma oportunidad de dar su opinión, lo que asegura una participación equilibrada entre todos los participantes.

El objetivo del grupo nominal fue **establecer consenso en los PROs más relevantes para la toma de decisiones** en el seguimiento de los pacientes con HPN, así como, **sus instrumentos de medida y su frecuencia de medición**.

## 5. Segunda reunión del Comité Científico

Tras el grupo nominal, se realizó la segunda reunión con el Comité Científico. El objetivo de esta reunión fue **definir un conjunto estandarizado de PRO, PROM y frecuencia de medición** basado en los resultados obtenidos tanto del grupo focal con pacientes como del grupo nominal con expertos.

En ausencia de acuerdo entre los grupos nominales, el Comité Científico fue el responsable de establecer qué variables/instrumentos serían incluidos en el conjunto estandarizado en el seguimiento del paciente con HPN y determinar su frecuencia de medición.



## RESULTADOS

A continuación, se presenta el **conjunto estandarizado** de PROs, PROMs y la frecuencia de medición a emplear en el seguimiento del paciente con HPN, consensuado en el marco del proyecto.

Los PROs consensuados se agruparon en 2 categorías: **a) PROs relacionados con las manifestaciones de la enfermedad**, y **b) PROs relacionados con el impacto de la enfermedad en el día a día del paciente**.

### a) PROs relacionados con las MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD

En la **Tabla 1** se muestran los PROs consensuados relacionados con manifestaciones de la enfermedad, el instrumento (PROM) y la frecuencia de medición propuestos.

**Tabla 1. Conjunto estandarizado de PROs relacionados con las manifestaciones de la enfermedad, PROMs y frecuencia de medida**

PRO	PROM	Frecuencia
<b>Fatiga</b>	FACIT Fatigue y EORTC-QLQ C30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paciente no controlado o que inicia/cambia de tratamiento:</b> cada 2-3 meses</li> <li>• <b>Paciente estable:</b> cada 6 meses</li> </ul>
<b>Dolor torácico</b>	EVA-dolor	
<b>Dolor abdominal</b>	EVA-dolor	
<b>Disnea</b>	EORTC-QLQ C30	
<b>Disfagia</b>	Reflejar en la historia clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí (a sólidos y/o a líquidos)</li> <li>- No</li> </ul>	
<b>Disfunción sexual o eréctil</b>	Reflejar en la historia clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul>	
<b>Hemoglobinuria</b>	Reflejar en la historia clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí</li> <li>- No</li> </ul>	

**PRO:** Patient-reported outcomes; **PROM:** Patient-reported outcome measure; **FACIT-Fatigue:** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; **EORTC QLQ-C30:** European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30; **EVA:** escala visual analógica

## 1. FATIGA

Para evaluar la fatiga o el cansancio se acordó emplear el cuestionario específico *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (**FACIT-Fatigue**) y la subescala del cuestionario de CVRS *European Organisation for Research and Treatment of cancer quality of life questionnaire core 30* (**EORTC QLQ-C30**):

- **FACIT-Fatigue**<sup>17</sup> desarrollado para evaluar el grado de fatiga durante los pasados 7 días en pacientes con enfermedades crónicas. Está compuesto por 13 ítems valorados mediante el uso de una escala Likert del 0 al 4 (0=nada; 4=muchísimo).
- **Escala de fatiga (ítems 10,12 y 18) EORTC QLQ-C30**<sup>18</sup>.

## 2. DOLOR TORÁCICO

Para evaluar el dolor o malestar torácicos o en el pecho se consensuó emplear una escala visual analógica de dolor<sup>19</sup> (**EVA-dolor**).

## 3. DOLOR ABDOMINAL

Se acordó evaluar el dolor abdominal mediante **EVA-dolor**<sup>19</sup>.

## 4. DISNEA

Se estableció valorar la dificultad para respirar o la disnea, empleando el ítem 8 del cuestionario de CVRS **EORTC QLQ-C30**<sup>18</sup>.

## 5. DISFAGIA

Para la disfagia o dificultad al tragar, se estableció la necesidad de que quedara **reflejada en la historia clínica del paciente especificando si presenta o no el síntoma y si es a sólidos y/o a líquidos**.

## 6. DISFUNCIÓN SEXUAL O ERÉCTIL

Se dispuso que quedara **reflejada en la historia clínica si el paciente presenta disfunción sexual o eréctil.**

## 7. HEMOGLOBINURIA

Se estableció reflejar **en la historia clínica si el paciente presentaba hemoglobinuria.**

### b) PROs relacionados con el IMPACTO DE LA ENFERMEDAD EN EL DÍA A DÍA DEL PACIENTE

En la **Tabla 2** se muestran los PROs consensuados, el instrumento (PROM) y la frecuencia de medición propuestos.

*Tabla 2. Conjunto estandarizado de PROs relacionados con el impacto de la enfermedad en el día a día del paciente, PROMs y frecuencia de medida*

PRO	PROM	Frecuencia
<b>CVRS</b>	EORTC-QLQ C30	
<b>Preferencias por el tratamiento</b>	Reflejar en la historia clínica si se ha seguido una estrategia de decisiones compartidas con el paciente	<b>Paciente no controlado o que inicia/cambia de tratamiento:</b> cada 2-3 meses
<b>Deseo gestacional</b>	Reflejar en la historia clínica el deseo gestacional por parte de la paciente	<b>Paciente estable:</b> cada 6 meses

**PRO:** Patient-reported outcomes; **PROM:** Patient-reported outcome measure; **CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud; **EORTC QLQ-C30:** European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30

## 1. CALIDAD DE VIDA

Se consensó evaluar la CVRS del paciente durante su seguimiento mediante el cuestionario específico de CVRS **EORTC QLQ-C30<sup>18</sup>**, compuesto por 30 ítems que se agrupan en 15 escalas. Una de ellas refleja el estado de salud o CVRS global, 5 el estado funcional (función física, actividades cotidianas, función emocional, función cognitiva y función social), 3 miden síntomas específicos (fatiga, náuseas/vómitos y dolor) y 6 ítems individuales que miden síntomas de la enfermedad y su tratamiento (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea, dificultades financieras).

## 2. PREFERENCIAS POR EL TRATAMIENTO

Se acordó **reflejar en la historia clínica** si se ha seguido una estrategia de **decisiones compartidas con el paciente** en relación con la elección del tratamiento.

## 3. DESEO GESTACIONAL

Los expertos consideraron adecuado **registrar en la historia clínica el deseo gestacional de la paciente**.

## CONCLUSIONES

- El desarrollo de un **conjunto estandarizado de PROs, PROMs y su frecuencia de medida** para el seguimiento del paciente con HPN en práctica clínica habitual puede contribuir a:

- 1) **conocer la experiencia del paciente** con HPN, tanto en relación con la enfermedad y su tratamiento,

- 2) proporcionar información sobre los **dominios importantes para la evaluación de una intervención**,

- 3) aportar información acerca del **impacto de la enfermedad** en diferentes dimensiones del paciente, evitando sesgos relacionados con la interpretación por parte del clínico o de los cuidadores.

- Evaluar las manifestaciones de la enfermedad como la fatiga, el dolor torácico, el dolor abdominal, la disnea, la disfagia, la disfunción sexual o eréctil o la hemoglobinuria, junto con los PROs que nos permiten conocer el impacto de la HPN en el día a día del paciente como la CVRS, sus preferencias por el tratamiento y deseo gestacional, pueden proporcionar **información muy relevante para la toma de decisiones terapéuticas en HPN**.

## REFERENCIAS

1. Cella D, Sarda SP, Hsieh R, et al. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol.* 2022;101(9):1905-1914.
2. Daly RP, Jalbert JJ, Keith S, Symonds T, Shammo J. A novel patient-reported outcome instrument assessing the symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, the PNH-SQ. *J Patient Rep Outcomes.* 2021;5(1):102.
3. Kaiser K, Yount SE, Martens CE, et al. Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ(©)). *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:705-715.
4. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749-757.
5. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-929.
6. Villegas A, Arizabalaga B, Bonanad S, et al. [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. *Med Clin (Barc).* 2016;146(6):278.e271-277.
7. Efficace F, Gaidano G, Breccia M, et al. Prevalence, severity and correlates of fatigue in newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2015;168(3):361-370.
8. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol.* 2022;109(4):351-363.
9. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol.* 2018;107(6):656-665.
10. Bänziger S, Weisshaar K, Arokoski R, et al. Feasibility of electronic patient-reported outcome monitoring and self-management program in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-a pilot study (ePRO-AA-PNH). *Ann Hematol.* 2023;102(1):199-208.
11. Groth M, Singer S, Niedeggen C, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Annals of hematology.* 2017;96(2):171-181.
12. Weisshaar K, Ewald H, Halter J, et al. Development of a patient-reported outcome questionnaire for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PRO-AA/PNH). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):249.
13. Guía clínica HPN. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2014

- [http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/Guias\\_CI%C3%ADnicas\\_HP\\_N\\_2014.pdf](http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/Guias_CI%C3%ADnicas_HP_N_2014.pdf) Accedido abril 2022. Accessed.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
  15. Glaser B, Strauss A. The discovery of grounded theory. New York: Aldine de Gruyter ed 1967.
  16. Gallagher M, Hares T, Spencer J, Bradshaw C, Webb I. The nominal group technique: a research tool for general practice? *Fam Pract.* 1993;10(1):76-81.
  17. FACIT.org <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue> Accedido abril 2022. Accessed.
  18. Quality of Life Group (QLG), EORTC org. <https://qol.eortc.org/quality-of-life-group/> Accedido Abril 2022. Accessed.
  19. Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain.* 2018;18(1):99-107.

