

Control de los síntomas

Raúl Martínez-Castro¹, Gilberto Barranco-Lampón^{2,3}, Luara Arana-Luna⁴, José L. Álvarez-Vera⁴, Flavio Rojas-Castillejos⁵, Rosalinda Peñalosa-Ramírez⁶, Adrián A. Carballo-Zarate⁷, Irma Olarte-Carrillo^{1,8}, Jaime Israel-García Minamy⁴, Javier López-Salazar⁴, Juan J. Navarrete⁹, Arturo Espinosa-Partida¹⁰, Yanet Ventura-Enríquez^{11,12}, Josué I. Ruiz-Contreras⁴, Oyuky G. Aguirre-Reyes¹³, Irene Anaya-Cuéllar¹⁴, Jocelyn Aguilar-Luévano¹⁵, Hugo F. Díaz-Ramírez⁴, Wilfrido Herrera-Olivares¹⁶, José A. Aguilar-Hidalgo⁴, Luisa Ma. Alcívar-Cedeño¹⁷, Álvaro Hernández-Caballero¹⁸, Lourdes Elena Galaz-Cordero⁴, José A. de la Peña-Celaya⁴, Pamela Elena Báez-Islas¹⁹, Ramón A. Bates-Martín²⁰, Ana Ma. de la Luz Cano-León²¹, Ma. Eugenia Espitia-Ríos⁴, Diego Barbosa⁴, Javier Morales-Adrián²², Martín J. Pacheco⁴, Nancy Delgado-López³, Yvette Neme-Yunes²³, Alba E. Morales-Hernández²⁵, Aldo Mújica-Martínez¹², Alejandra B. Pérez-Lizardi³, Karen D. Pérez-Gómez²⁵, Gabriel Barragán-Ibáñez²⁶, Adolfo Martínez²⁷, Karen Flores-Ordúñez²⁸, Paulina Ramírez-Hoyos²⁹, Ma. de los Ángeles Rosales-López⁴, Brenda L. Acosta-Maldonado³⁰, Marco A. Jiménez-Ochoa³¹, Katheryn B. Garzón-Velásquez³², Eleazar Hernández-Ruiz⁴, Bosco M. McNally-Guillén³³, Erick E. Saucedo-Montes³⁴, Carolina Aguilar-Andrade^{35,36}, Cindy L. Vivas-Arteaga⁴, Lidia V. Guerra-Alarcón³⁷, Andrea I. Milán-Salvatierra³⁸, Dafne I. Campa-Monroy³, Xóchitl Cota-Range³⁹, Patricia Estrada-Domínguez²⁵, Alinka S. García-Camacho^{3,40}, Carolina García-Castillo⁴¹, Luisa I. Banda-García⁴¹, Vanía Rodríguez-Sánchez⁴, Luis A. Meillón-García²², Elizabeth Urbina-Escalante³, Mario A. Martínez-Ramírez⁴², Sergio J. Loera-Fragoso⁴³, Jorge Martínez-Corone⁴⁴, Nidia Zapata-Canto^{2,45}, Sue C. Gómez-Cortés³, Jesús E. Medina-Cora⁴⁶, Liliana Mojica-Balderas⁴⁷, Juan M. Pérez-Zúñiga⁴, Fernando J. Pérez⁴⁸, José L. López-Arroyo⁴⁰, Juan F. Zazueta-Pozos¹, Eduardo Romero-Martínez⁴⁹, Hilda Romero-Rodelo⁵⁰, Ana L. Tapia-Enríquez¹⁴, Emely J. Soriano-Mercedes⁴, Óscar Salazar-Ramírez⁵¹, Shendel Paulina Vilchis-González⁵², Fredy Tepepa-Flores⁴ y Martha Alvarado-Ibarra^{4*}

¹Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ²Servicio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ³Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁴Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Salina Cruz, Oax., México; ⁶Servicio de Hematopatología, Hospital de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, Oax., México; ⁷Servicio de Hematopatología, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ⁸Biología molecular, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ⁹Servicio de Hematopatología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital General Belisario Domínguez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México; ¹¹Banco de Sangre, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹³Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chih., México; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua, Chih., México; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital H+ Querétaro, Querétaro, Qro., México; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puebla, Pue., México; ¹⁷Servicio de Hematología, Grupo Médico Móvil, Manabí, Ecuador; ¹⁸Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México; ¹⁹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Zona No. 14, Hermosillo, Son., México; ²⁰Servicio de Hematología, Hospital Regional 1 de Octubre, Ciudad de México, México; ²¹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Querétaro, Qro., México; ²²Servicio de Hematología, Hospital Regional de Mérida, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mérida, Yuc., México; ²³Servicio de Hematología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ²⁴Servicio

*Correspondencia:

Martha Alvarado-Ibarra

E-mail: normoblasto@gmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2022

Fecha de aceptación: 09-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000669

Gac Med Mex. 2022;158(Supl 3):57-60

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de Hematología, Hospital General de Zona No. 27, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁵Servicio de Hematología, Hospital Instituto Mexicano del Seguro Social Chihuahua, Hospital General de Zona No. 1, Chihuahua Chih., México; ²⁶Servicio de Hematología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México; ²⁷Laboratorio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ²⁸Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 24, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁹Medicina Interna, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ³⁰Unidad de trasplante de médula ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³¹Unidad de trasplante de médula ósea, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ³²Medicina transfusional, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³³Servicio de Hematología, Trasplante de médula ósea, Centro Médico de Especialidades, Ciudad Juárez, Chih., México; ³⁴Banco de Sangre, Hospital General Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Tampico, Tampico, Tamps., México; ³⁵Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México, México; ³⁶Hospitalización, Instituto Mexicano del Seguro Social Carlos MacGregor, Ciudad de México, México; ³⁷Servicio de Hematología, Grupo CREHO, Guatemala, Guatemala; ³⁸Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México; ³⁹Servicio de Hematología, San Telmo Medical Center, Aguascalientes, Ags., México; ⁴⁰Servicio de Hematología, Oncología Integral Satélite, Estado de México, México; ⁴¹Servicio de Hematología, Hospital Central Militar, SEDENA, Ciudad de México, México; ⁴²Servicio de Hematología, Hospital Regional B, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Veracruz, Ver., México; ⁴³Servicio de Hematología, Hospital Santiago Ramon y Cajal de Durango, Durango, Dgo., México; ⁴⁴Servicio de Hematología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Guadalajara, Jal., México; ⁴⁵Servicio de Hematología, Médica Sur, Ciudad de México, México; ⁴⁶Servicio de Hematología, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, Sin., México; ⁴⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario Martín Dockweiler, Santa Cruz, Bolivia; ⁴⁸Servicio de Hematología, Hospital Central Norte, PEMEX, Ciudad de México, México; ⁴⁹Servicio de Hematología, C.H. 5 de Diciembre, Mexicali, B.C., México; ⁵⁰Servicio de Hematología, Hospital Fray Junípero Serra, Tijuana, B.C., México; ⁵¹Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵²Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Además de la sintomatología secundaria a la esplenomegalia, a las alteraciones microvasculares y a las complicaciones trombohemorrágicas, los pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP) pueden experimentar una importante carga sintomática atribuida a un aumento de citocinas inflamatorias circulantes. Estos síntomas pueden ser severos y limitar la calidad de vida. Por ello, además de la prevención de las complicaciones, uno de los objetivos del tratamiento de las NMP es el control de los síntomas.

PALABRAS CLAVE: Síntomas. Neoplasias mieloproliferativas. Prurito.

Symptom control

Abstract

In addition to symptoms secondary to splenomegaly, microvascular abnormalities, and thrombohemorrhagic complications, patients with MPN may experience a significant symptom burden attributed to an increase in circulating inflammatory cytokines. These symptoms can be severe and limit quality of life. Therefore, in addition to the prevention of complications, one of the objectives of the treatment of MPN is the control of symptoms.

KEYWORDS: Symptoms. Myeloproliferative neoplasms. Pruritus.

Además de la sintomatología secundaria a la esplenomegalia, a las alteraciones microvasculares y a las complicaciones trombohemorrágicas, los pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP) pueden experimentar una importante carga sintomática atribuida a un aumento de citocinas inflamatorias circulantes. Estos síntomas pueden ser severos y limitar la calidad de vida. Por ello, además de la prevención de las complicaciones, uno de los objetivos del tratamiento de las NMP es el control de los síntomas¹.

El formulario de Evaluación de Síntomas en pacientes con NMP y la Puntuación Total de Síntomas

(MPN-SAF-TSS, *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) (Tabla 1)^{2,3} valora la severidad (0 a 10) de 10 síntomas: fatiga, saciedad precoz, inactividad, sudoración nocturna, dolor óseo, dificultad de concentración, malestar abdominal, prurito, fiebre y pérdida de peso. Según la puntuación asignada, cada uno de ellos se considera severo (7 o más puntos), moderado (4-6), leve (1-3) o ausente (0). Esta escala permite monitorizar la evolución de los síntomas, no siempre acordes con el nivel de recuentos hematológicos en la biometría hemática y muchas veces infraestimados por los

Tabla 1. Evaluación de síntomas en pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP) y la puntuación total de síntomas (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score [MPN-SAF TSS] MPN 10)

| Síntoma | 1 a 10 (0 ausente y 10 el peor) |
|--|---------------------------------|
| Fatiga Señale el grado de fatiga, rodeando el número que mejor describa su peor nivel de fatiga en las últimas 24 horas | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Rodee el número que describa cuánto le ha supuesto cada uno de los síntomas en la última semana | |
| Saciedad precoz | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Inactividad | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Sudoración nocturna | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Dolor óseo | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Dificultad de concentración | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Malestar abdominal | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Prurito | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Fiebre | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Pérdida de peso | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |
| Total (rango 0-100) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

Adaptada de Hernández et al., 2020⁹, y Emanuel et al., 2012⁸.

médicos, ayudando a dirigir el tratamiento al control de estos³⁻⁵.

Así, las guías de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y la *European LeukemiaNet* recomiendan su uso durante el curso del tratamiento⁶.

Manejo del prurito

Las diferentes series han mostrado que el 65% de los pacientes con policitemia vera (PV) señalan el prurito como el segundo síntoma más frecuente después de la fatiga, pero también lo es para un 40-50% de los pacientes con mielofibrosis (MF) y trombocitemia esencial (TE). En la escala MPN-SAF de 0-10, el prurito se puntúa en 2-3 en la PV y en 1-2 en la TE y MF^{3,4}.

El prurito puede aparecer antes del diagnóstico de la NMP, coincidiendo con él o con posterioridad. No se acompaña de lesiones cutáneas visibles. Puede ser espontáneo o precipitado por agua (prurito acuógeno) o cambios en la temperatura. Las características clínicas son variadas, pero en un tercio presentan un típico carácter de prurito acuagénico, sobre todo con el agua caliente. Otros factores como el agua fría

y el consumo de alcohol suelen exacerbar este síntoma tan importante, el cual, es bien sabido, merma mucho la calidad de vida del paciente⁴.

No existen estudios prospectivos que nos permitan conocer cuál es el mejor manejo del prurito en las NMP. Como medidas generales se recomienda evitar productos tópicos irritantes, el alcohol, la ducha con agua caliente y friccionar al secarse. Son recomendables también las cremas hidratantes. A pesar de estas medidas generales, el 20% de los pacientes con PV precisarán una terapia específica. La primera línea de tratamiento son los antihistamínicos, que consiguen resultados generalmente pobres. En caso de prurito resistente, se pueden asociar antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina (paroxetina 20 mg/d o fluoxetina 10 mg/d) o anticonvulsivantes (gabapentina o pregabalina). La talidomida ha demostrado ser una opción adecuada en casos de prurito crónico refractario en varias patologías, aunque aún no se ha descrito en NMP, pero sería una posible opción en estas⁷.

Con todo, el fármaco más efectivo para el control del prurito es el ruxolitinib. Las respuestas suelen ser rápidas (en menos de cuatro semanas). Parece que este efecto se debe a la inhibición de moléculas mediadoras producidas por los mastocitos (interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, proteína quimioatrayente de monocitos 1). En el ensayo RESPONSE, que incluyó pacientes con PV resistentes o intolerantes a hidroxiurea (HU), el ruxolitinib alcanzó respuesta del prurito en el 78% de los casos frente al 26% con la terapia estándar, con una reducción del score MPN-SAF para prurito del 95 vs. 2%^{7,8}. En el estudio RESPONSE-2, el 71% de los pacientes tratados con ruxolitinib presentó una mejoría del prurito en la semana 80⁹.

Manejo de otros síntomas

Las flebotomías pueden aliviar los síntomas debidos a la hiperviscosidad, sin embargo, se ha demostrado que la eritrocitaféresis es más efectiva comparada con flebotomía, con disminución del hematocrito en menos tiempo, logrando respuestas en el 87% en PV y el 50% en eritrocitosis secundaria¹⁰.

La eritromelalgia y el resto de sintomatología microvascular suele responder al ácido acetilsalicílico, se ha demostrado que en dosis bajas es eficaz para aliviar síntomas vasomotores asociados con PV y TE, estos síntomas consisten en cefalea, alteraciones neurológicas u oculares transitorias, *tinnitus*, dolor torácico atípico, parestesias y eritromelalgia¹¹.

Para la fatiga son recomendables medidas como ejercicio físico, dieta y estilo de vida saludables. En general, los pacientes con PV y TE de bajo riesgo con síntomas severos debidos a la enfermedad son candidatos a citorreducción (HU o interferón). Los pacientes con PV cuya sintomatología no responde al tratamiento con HU son candidatos a segunda línea con ruxolitinib/interferón. El estudio REVEAL mostró que, excepto el prurito y la sudoración nocturna, la severidad del resto de síntomas no se asocia con el control de los recuentos hematológicos en la PV¹². En el estudio RELIEF para pacientes con PV sintomática, con recuentos hematológicos controlados, con dosis estables de HU, un 43% de los que cambiaron a ruxolitinib (frente al 30% de los que continuaron con HU) consiguieron una reducción igual o superior al 50% en la escala de puntuación de los síntomas en la semana 16, siendo el prurito el síntoma que más mejoró⁸.

Financiamiento

La presente investigación recibió apoyo de Novartis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net. *Leukemia*. 2018;32:1057-69.
2. Hernández JC, Álvarez A. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. España: GEMFIN, Grupo español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas; 2020.
3. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian 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.
4. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al.; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184:161-75.
5. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian 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. [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4590.]
6. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms. V2. National Comprehensive Cancer Network[®]; 2019.
7. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):363-9.
8. 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.
9. Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1591-600.
10. Parra Salinas I, Recasens Flores V, Montanés MÁ, García-Erce JA. Therapeutic, erythroapheresis: experience in patients with polycythemia vera and secondary erythrocytosis. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(1):16-9.
11. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematology*. 2019;94:133-43.
12. Grunwald MR, Burke JM, Kuter DJ, Gerds AT, Stein B, Walshauer MA, et al. Symptom burden and blood counts in patients with polycythemia vera in the United States: An analysis from the REVEAL Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(9):579-84.e1.