



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Calidad de Vida y Preocupación por desarrollar Cáncer
en pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Esmeralda Teruel Hernández

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Calidad de Vida y Preocupación por desarrollar Cáncer
en pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Autor: Esmeralda Teruel Hernández

Director/es: Dra. Beatriz Febrero Sánchez, Dr. José Manuel
Rodríguez González



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Esmeralda Teruel Hernández

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Calidad de Vida y Preocupación por desarrollar Cáncer en pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

y dirigida por,

D./Dña. Beatriz Febrero Sánchez

D./Dña. José Manuel Rodríguez González

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 16 de febrero de 2023

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

| Información básica sobre protección de sus datos personales aportados | |
|---|--|
| Responsable: | Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es |
| Legitimación: | La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos |
| Finalidad: | Gestionar su declaración de autoría y originalidad |
| Destinatarios: | No se prevén comunicaciones de datos |
| Derechos: | Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia |

AGRADECIMIENTOS

*A la **Dra. Beatriz Febrero Sánchez** por haberme iniciado en el aprendizaje de la investigación, depositar confianza en mí y apoyarme durante todos estos años. Gracias por no dejar que me rinda y por todo lo que he aprendido de ti.*

*Al **Dr. José Manuel Rodríguez González** por su orientación, dedicación y búsqueda continua de la perfección. Gracias por dejarme compartir con vosotros este proyecto.*

*A la **Dra. Inmaculada Ros** por su ayuda constante durante estos últimos años y participación activa en el trabajo.*

*A **todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**, adjuntos y residentes, por haber contribuido a la realización de este trabajo. Gracias por dedicarme tiempo y dejarme formar parte de vuestro equipo.*

*A **todos y cada uno de los pacientes** que han participado en este proyecto.*

*A **Virginia, Marina y Paula**, por vuestra amistad infinita, leal y verdadera.*

*A **mis padres**, por ofrecerme vuestro tiempo, esfuerzo y por estar siempre a mi lado. Gracias por enseñarme el valor de la constancia, el esfuerzo, la paciencia, la responsabilidad y la capacidad para querer ser siempre alguien mejor, conmigo misma y con los demás. Este trabajo también es vuestro.*

*A **mi hermana Esther**, porque, aunque eres la pequeña de la familia, para mí siempre has sido y serás mi ejemplo a seguir, mi compañera de vida, mi “alma gemela”. Nunca te vayas de mi lado.*

*A **Jose Ángel**, por el precioso camino que llevamos y el largo trayecto que nos queda juntos. Gracias por aparecer, por enseñarme a querer de forma incondicional, y por guiarme y cuidarme.*

Gracias.

RESUMEN

Calidad de Vida y Preocupación por desarrollar Cáncer en pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Introducción

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (MEN1) es una enfermedad que se caracteriza por presentar distintos grados de agresividad tumoral, pudiendo afectar en gran medida a la calidad de vida (CV) de los pacientes. El objetivo de este trabajo es determinar el nivel de CV y el grado de preocupación por desarrollar cáncer que presentan los pacientes con MEN1, analizar la relación entre ambos componentes, y comparar los resultados con un grupo control (GC) de población sana. Así mismo, se analiza la influencia de diferentes variables socio-personales (SP) y clínicas en la CV y en la preocupación por desarrollar cáncer.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal en pacientes MEN1 en seguimiento en un hospital de tercer nivel entre junio de 2018 y junio de 2020. Se analizaron variables SP y clínicas. La CV se evaluó utilizando el cuestionario genérico SF-36, un cuestionario específico para patología paratiroidea (PHPQoL), y dos cuestionarios específicos para patología oncológica (EORTC QLQ-C30) y tumores neuroendocrinos (QLQ-GINET-21). El grado de preocupación por desarrollar cáncer se estimó mediante la Escala de Preocupación por el Cáncer (EPC). Las puntuaciones de los cuestionarios SF-36 y EPC se compararon con las de un GC de población sana apareada por edad y sexo. Análisis estadístico: *SPSS v.28*. Análisis descriptivo, pruebas *t* de Student/ prueba ANOVA o Mann Whitney/KruskalWallis. Se realizó un análisis multivariante de regresión lineal múltiple con el objetivo de valorar la repercusión de las variables SP y clínicas en el Componente Sumatorio Físico (CSF) y Componente Sumatorio Mental (CSM) del cuestionario SF-36. $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Los pacientes MEN1 presentaron niveles más bajos de salud general (47,03 vs 69,8), vitalidad (57,15 vs 64,31), salud mental (62,36 vs 67,29) y CSF (46,42 vs 51,71) en comparación con el GC ($p < 0,05$). Se encontraron diferencias de CV según edad, nivel educativo, actividad laboral y descendencia ($p < 0,05$). También se observaron diferencias de CV asociadas a la patología pancreática, patología suprarrenal, cirugía suprarrenal y tumores carcinoides ($p < 0,05$).

La media total del cuestionario PHPQoL de los 34 pacientes con HPTP (hiperparatiroidismo primario) actual fue de 68,08. Los pacientes con patología pancreática presentaron un empeoramiento de la mayoría de las esferas del cuestionario SF-36 ($p < 0,05$). Además, la cirugía pancreática influyó en 3/9 esferas y en el CSM ($p < 0,05$). La cirugía pancreática y el estadio tumoral avanzado se asociaron con una peor CV en la valoración de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y GINET21 ($p < 0,05$). En el análisis multivariante, el estado laboral y la cirugía pancreática fueron las variables que más se relacionaron con la CV de los pacientes con MEN1, tanto en el análisis del CSF como en el CSM ($p < 0,05$); además del tumor carcinoide, que influyó en el CSF ($p < 0,05$).

Los pacientes MEN1 presentaron mayor preocupación por desarrollar cáncer que el GC ($p < 0,001$). Los pacientes MEN1 con menor preocupación por desarrollar cáncer (EPC < 14) presentaron mejores puntuaciones medias en los dominios SF-36 en comparación con los pacientes MEN1 con EPC > 14 ($p < 0,001$). Los pacientes de mayor edad ($p = 0,006$), en situación de desempleo o incapacidad laboral ($p = 0,005$), y con patología pancreática ($p = 0,007$), sobre todo los intervenidos de cirugía pancreática ($p = 0,0037$), presentaron mayor preocupación por desarrollar cáncer.

Conclusiones

Los pacientes MEN1 presentan una peor CV que la población general, principalmente en las dimensiones relacionadas con la salud general, vitalidad y salud mental; así como una mayor preocupación por desarrollar cáncer. El desempleo, la patología carcinoide, y la patología pancreática, principalmente la cirugía de estos pacientes, constituyen variables que influyen decisivamente en la CV y preocupación por desarrollar cáncer. Estos aspectos clínicos y SP deberían ser tenidos en cuenta en la valoración de estos pacientes.

ABSTRACT

Health-Related Quality of Life and Worry about developing Cancer in patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

Introduction

Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) syndrome is characterized by having varying degrees of tumor aggression, which can affect the quality of life and daily activity of patients with this disease. The objective of this work is to determine the level of QoL and the degree of concern for developing cancer presented by patients with MEN1, analyze the relationship between both components, and compare the results with a control group (CG) of a healthy population, and also analyzing the relationship between both components. Likewise, the influence of different socio-personal (SP) and clinical variables on QoL and on the concern about developing cancer is analyzed.

Patients and methods

A cross-sectional study was carried out in MEN1 patients under follow-up in a tertiary care hospital between June 2018 and June 2020. SP and clinical variables were analyzed. QoL was assessed using the generic SF-36 questionnaire, a specific questionnaire for parathyroid pathology (PHPQoL), and two specific questionnaires for oncological pathology (EORTC QLQ-C30) and neuroendocrine tumors (QLQ-GINET-21). The degree of concern about developing cancer was estimated using the Cancer Concern Scale (CPS). The scores of the SF-36 and EPC questionnaires were compared with those of a CG of a healthy population matched for age and sex. Statistical analysis: SPSS v.28. Descriptive analysis, t-Student/ANOVA or Mann Whitney/KruskalWallis tests. A multivariate analysis of multiple linear regression was carried out with the objective of evaluating the repercussion of the SP and clinical variables on the Physical Component Summary (CSF) and Mental Summary Component (CSM) of the SF-36 questionnaire. $p < 0,05$ was considered statically significant.

Results

MEN1 patients had lower levels of general health (47.03 vs 69.8), vitality (57.15 vs 64.31), mental health (62.36 vs 67.29), and physical summary component (PSC) (46.42 vs 51.71) compared to the CG ($p<0.05$). Differences in QoL were found according to age, educational level, work activity and offspring. In addition, patients with a higher educational level, younger age, active employment status, and no offspring had significantly higher SF-36 CSF scores ($p<0.05$). Differences in HRQoL associated with pancreatic pathology, adrenal pathology, adrenal surgery and carcinoid tumors were also observed ($p<0.05$).

34 patients with current PHPT (primary hyperparathyroidism) had a mean PHPQoL score of 68,08. Patients with pancreatic pathology presented a worsening of most of the spheres of the SF-36 questionnaire. They also presented a worsening of the PSC and the MSC ($p<0.05$). In addition, pancreatic surgery influenced 3/9 spheres and the MSC ($p<0.05$). Pancreatic surgery and advanced tumor stage were associated with a worse QoL in the EORTC QLQ-C30 and GINET21 questionnaires ($p<0.05$). In the multivariate analysis, employment status and pancreatic surgery were the variables most related with the QoL of patients with MEN, both in the PSC and MSC analyzes ($p<0.05$); in addition to the carcinoid tumor, which influenced the PSC ($p<0.05$).

MEN1 patients presented a greater concern for developing cancer than the CG ($p<0.001$). In addition, MEN1 patients with lower concern for developing cancer (EPC <14) presented better mean scores in the SF-36 domains compared to MEN1 patients with EPC >14 ($p<0.001$). Older patients ($p=0,006$), unemployed or incapacitated for work ($p=0,005=$, and with pancreatic pathology ($p=0,007$), especially those undergoing pancreatic surgery, presented increased concern about developing cancer ($p=0.007$).

Conclusions

MEN1 patients have a worse QoL than the general population, mainly in the dimensions related to general health, vitality and mental health; as well as increased concern about developing cancer. Unemployment, carcinoid pathology and pancreatic pathology, mainly surgery in these patients, are variables that decisively influence QoL and concern about developing cancer. These clinical and SP aspects should be taken into account in the assessment of these patients.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1 Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN). Generalidades, epidemiología y clasificación | 2 |
| 1.2 Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (MEN1) | 4 |
| 1.2.1 Generalidades epidemiológicas y clínicas | 4 |
| 1.2.2 Criterios diagnósticos en MEN1 | 6 |
| 1.2.3 Genética y MEN1. Indicaciones actuales del análisis genético en MEN | 6 |
| 1.2.4 Protocolos de screening en MEN1 | 7 |
| 1.2.5 Manifestaciones clínicas en MEN1 | 9 |
| 1.2.5.1 Hiperparatiroidismo primario | 9 |
| 1.2.5.2 Tumores neuroendocrinos entero-pancreáticos | 10 |
| 1.2.5.3 Patología hipofisaria | 11 |
| 1.2.5.4 Otras patologías asociadas al MEN1 | 12 |
| 1.3 Calidad de vida en pacientes con MEN1 | 15 |
| 1.3.1 Concepto de calidad de vida y sus dimensiones | 15 |
| 1.3.1.1 Evolución histórica y definición | 15 |
| 1.3.1.2 Herramientas de medición de la calidad de vida | 16 |
| 1.3.2 Calidad de vida en pacientes con hiperparatiroidismo primario | 22 |
| 1.3.3 Calidad de vida en pacientes con enfermedades oncológicas | 28 |
| 1.3.3.1 Generalidades | 29 |
| 1.3.3.2 Calidad de vida en pacientes con tumores pancreáticos | 32 |
| 1.3.3.3 Calidad de vida en pacientes con tumores neuroendocrinos | 35 |
| 1.3.3.4 Calidad de vida en pacientes con síndromes oncológicos hereditarios | 42 |
| 1.3.4 Calidad de vida en MEN1 | 44 |
| 2. Justificación, Hipótesis y Objetivos | 52 |
| 3. Pacientes y Método | 58 |
| 3.1 Pacientes | 60 |
| 3.1.1 Ámbito | 60 |
| 3.1.2 Diseño del estudio | 60 |
| 3.1.3 Selección de pacientes | 60 |
| 3.1.3.1 Criterios de inclusión | 60 |
| 3.1.3.2 Criterios de exclusión | 61 |
| 3.1.3.3 Grupo control | 61 |
| 3.1.4 Comité Ético | 61 |

| | |
|--|------------|
| 3.2 Método | 61 |
| 3.2.1 Variables analizadas | 62 |
| 3.2.2 Instrumentos de medida | 64 |
| 3.2.3 Análisis estadístico | 67 |
| | |
| 4. Resultados | 69 |
| | |
| 4.1 Descripción general de la serie | 71 |
| 4.1.1 Variables socio-personales | 71 |
| 4.1.2 Variables clínicas relacionadas con el síndrome MEN1 | 71 |
| 4.1.2.1 Hiperparatiroidismo primario | 71 |
| 4.1.2.2 Patología pancreática | 72 |
| 4.1.2.3 Patología hipofisaria | 73 |
| 4.1.2.4 Tumores carcinoides | 74 |
| 4.1.2.5 Otras patologías asociadas | 74 |
| | |
| 4.2 Valoración de la calidad de vida de los pacientes MEN1 | 75 |
| 4.2.1 Valoración de la calidad de vida en pacientes MEN1 y en grupo control | 75 |
| 4.2.2 Relación de las variables socio-personales con la calidad de vida de pacientes MEN1 | 76 |
| 4.2.2.1 Edad | 76 |
| 4.2.2.2 Sexo | 77 |
| 4.2.2.3 Nivel de estudios | 77 |
| 4.2.2.4 Estado laboral | 77 |
| 4.2.2.5 Estado civil | 77 |
| 4.2.2.6 Descendencia | 77 |
| 4.2.3 Valoración de las variables clínicas relacionadas con el síndrome de MEN1 con la calidad de vida | 80 |
| 4.2.3.1 Relación del hiperparatiroidismo | 80 |
| 4.2.3.2 Relación de la patología hipofisaria | 82 |
| 4.2.3.3 Relación de la patología pancreática | 84 |
| 4.2.3.4 Relación de la patología suprarrenal | 94 |
| 4.2.3.5 Relación de los tumores carcinoides | 96 |
| 4.2.3.6 Relación de la patología tiroidea | 98 |
| 4.2.4 Análisis de regresión múltiple | 99 |
| | |
| 4.3 Valoración del cuestionario EPC en pacientes MEN1 | 101 |
| 4.3.1 Valoración del cuestionario EPC en pacientes MEN1 y en grupo control | 101 |
| 4.3.2 Relación de la calidad de vida con la preocupación por desarrollar cáncer | 101 |
| 4.3.3 Relación de las variables socio-personales con respecto a la preocupación por desarrollar cáncer | 102 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.3.4 | Relación de las variables clínicas con respecto a la preocupación por desarrollar cáncer | 104 |
| 4.3.5 | Relación del cuestionario EPC en pacientes MEN1 con la patología pancreática | 105 |
| 5. | Discusión | 107 |
| 6. | Conclusiones | 129 |
| 7. | Bibliografía | 133 |
| | ANEXOS | 154 |
| | ANEXO I: Comité Ético de Investigación Clínica | 156 |
| | ANEXO II; Cuestionario SF-36 | 158 |
| | ANEXO III: Cuestionario PHPQoL | 163 |
| | ANEXO IV: Cuestionario EORTC QLQ-C30 | 167 |
| | ANEXO V: Cuestionario EORTC QLQ-GINET-21 | 170 |
| | ANEXO VI: Cuestionario EPC | 173 |
| | ANEXO VII: Publicaciones derivadas de la tesis doctoral | 175 |

Abreviaturas

ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica

AR: Artritis reumatoide

ASS: Análogos de la somatostatina

CV: Calidad de Vida

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

CMT: Cáncer Medular de Tiroides

CSF: Componente Sumatorio Físico

CSM: Componente Sumatorio Mental

CgA: Cromogranina A

CWS: Cancer Worry Scale

EORTC: Organización Europea para la Investigación en el Tratamiento del Cáncer

EPC: Escala de Preocupación por el Cáncer

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EUS: Ultrasonido Endoscópico

EVA: Escala Analógica Visual

FACIT: Functional Assesment for Chronic Illness Therapy

FACT-G: Functional Assesment of Cancer Therapy General

FDO: Fear of disease occurrence

FEO: Feocromocitoma

GC: Grupo control

GH: Hormona del crecimiento

GIQLI: Gastrointestinal Quality of Life Index

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HPTP: Hiperparatiroidismo Primario

HT: Transición de la Salud

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

IES: Impact of Event Scale

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1

LOT: Life Orientation Test

MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1

MEN2: Neoplasia Endocrine Múltiple tipo 2

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar

PAS: Índice de Evaluación de los Síntomas Paratiroideos

PG: Paragangliomas

PET-Ga: Tomografía de Emisión de Positrones con Galio

PHQoL: Primary Hyperparathyroidism Quality of Life

PP: Polipéptido Pancreático

PRL: Prolactina

PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

PT: Pancreatectomía Total

PTH: Hormona Paratiroidea

PROMIS-29: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

PRRT: Terapia de Radionucleidos con Receptor de Péptidos

QR: Químico-radioterapia

SF-36: The Short Fort-36 Health Survey

SNC: Sistema Nervioso Central

SP: Socio-personales

TC: Tomografía Computarizada

TNEP: Tumores Neuroendocrinos Entero-Pancreáticos

VHL: Von Hippel-Lindau

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Neoplasia endocrina múltiple (MEN). Generalidades, epidemiología y clasificación

Históricamente se ha considerado el cáncer como una enfermedad genética, entendida ésta como aquella producida por mutaciones en los genes que controlan el desarrollo y la división celular (1,2). Entre los principales mecanismos que dan origen a un proceso tumoral se encuentran las rutas de activación de los oncogenes mediante mutaciones puntuales (H-ras), amplificaciones genéticas o translocaciones (C-myc) (2). Sin embargo, este componente genético del tumor no implica necesariamente su carácter hereditario. Ambos términos continúan siendo muy discutidos, y según los estudios más recientes, se estima que alrededor del 10% de todos los cánceres son heredados, y hasta un 20% se clasifican como familiares no hereditarios, concepto conocido como agregación familiar. De esta forma, es posible que exista cierto componente hereditario no conocido o incluso influenciado por factores ambientales de una familia en concreto (1).

Por otro lado, es bien conocido que muchos cánceres, independientemente de su carácter hereditario, pueden presentarse tanto de forma aislada como formando parte de los llamados síndromes oncológicos. Con el término síndrome nos referimos a un conjunto de alteraciones o síntomas patogénicamente relacionados, con una base común de causa genética o no, que podemos diferenciar de otros conjuntos o características aisladas. En los síndromes de predisposición oncológica, el cáncer suele ser la manifestación fenotípica de mayor gravedad, y en ocasiones, la más característica. Presentan una gran variabilidad en su expresividad clínica, por lo que es posible observar grandes diferencias dentro de una misma familia en cuanto al tipo de tumor desarrollado, edad de aparición o incluso tasa de supervivencia (2).

Hasta la fecha se han descrito entre 100 y 200 síndromes de predisposición hereditaria al cáncer (2–6). De todos ellos, el síndrome poliglandular constituye uno de los síndromes oncológicos hereditarios más estudiados. Fue descrito con este nombre a principios del siglo XX, aunque a día de hoy más conocida como Neoplasia Endocrina Múltiple o MEN, incluyendo bajo esta denominación un conjunto de síndromes clínicos de origen genético y herencia autosómica dominante, caracterizados por el desarrollo de

tumores en dos o más glándulas endocrinas de un mismo individuo (6,7). Clásicamente se han incluido dos grupos: MEN tipo 1 (MEN1, también conocido como síndrome de Wermer), y MEN tipo 2 (MEN2, también conocido como síndrome de Sipple), a su vez subdividido en 2A y 2B (8–10). A esta clasificación se puede añadir el MEN tipo 4, un nuevo subtipo de escasa frecuencia descrito por primera vez en el año 2002, y que se caracteriza por el desarrollo de tumores en la glándula paratiroides y en la adenohipófisis. También suele asociarse a tumores en los órganos reproductores, tumores renales y adrenales (11,12).

En cuanto a la epidemiología de las neoplasias endocrinas múltiples, su prevalencia global se estima entre 20 y 200 por millón de habitantes, pudiendo existir una infraestimación del número de casos debido a la variabilidad en su expresión clínica, manifestándose en muchas ocasiones como cuadros asintomáticos durante largos períodos de tiempo (13). Si individualizamos cada uno de los subtipos de MEN, se estima que la prevalencia de MEN1 podría ser aproximadamente de entre 1-10 casos por 100.000 habitantes, mientras que la de MEN2 afectaría alrededor de 1 por 80.000 habitantes (14,15).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los tres subgrupos principales, junto su penetrancia estimada, se pueden observar en la Tabla 1. El síndrome de MEN1, se caracteriza por aparición de tumores en las glándulas paratiroides e hiperparatiroidismo primario (HPTP), que puede aparecer hasta en el 100% de los pacientes, tumores hipofisarios en un 30-40%, y tumores neuroendocrinos enteropancreáticas (TNEP) en un 30-90% (14). La presentación clínica es muy variable, pudiendo comprometer a una o a las tres glándulas mencionadas. También es posible la aparición de tumores en la corteza adrenal (20-40%), y menos frecuentemente tumores carcinoides, angiofibromas faciales, colagenomas, lipomas y cáncer de mama (7–9,12,15–17).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en MEN

| MEN1 <i>11q13, MENIN</i> | MEN2A <i>10q11.2, RET</i> | MEN2B <i>10q11.2, RET</i> |
|--|---|--|
| HPTP (90-100%) | CMT (90-100%) | CMT (>90%) |
| TNEP (30-90%) Gastrinoma Insulinoma No funcionantes Otros | FEO (50%) | FEO (40-50%) |
| HIPÓFISIS (30-40%) Prolactinoma Somatotropinoma Corticotropinoma No funcionante | HPTP (20-30%) | HTPT - |
| OTROS Tumores adrenales Tumores carcinoides Lesiones cutáneas Tumores SNC | OTROS Amiloidosis cutánea Enfermedad Hirsprung | OTROS Megacolon Hábito marfanoide |

*MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1; MEN2: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2; HPTP: Hiperparatiroidismo Primario; TNEP: Tumores Neuroendocrinos Entero-Pancreáticos; FEO: Feocromocitoma CMT: Carcinoma Medular de Tiroides

Thakker RV. Mol Cell Endocrinol.2014; Lee M et al. Front Horm Res. 2013 (7,11)

1.2 Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (MEN1)

1.2.1 Generalidades epidemiológicas y clínicas

El MEN1 es una enfermedad hereditaria autosómica dominante ligada a la mutación del gen *menin*, que codifica una proteína llamada menina, situada en la región 11q13 (10,18–20). Afecta por igual a individuos de ambos sexos, presenta una expresividad variable y una penetrancia cercana al 95% (10,21), no existiendo relación genotipo-fenotipo (11,16,17,20–23). Se trata de una enfermedad que puede llevar a una elevada mortalidad si no se realiza un diagnóstico precoz. Además de los tumores carcinoides tímicos, las metástasis hepáticas producidas por los TNEP constituyen la causa más frecuente de fallecimiento en estos pacientes (14). Se manifiesta clínicamente por la presencia de tumores neuroendocrinos, generalmente benignos, en las glándulas

paratiroides, adenohipófisis y en el sistema gastroduodenopancreático. Con menor frecuencia pueden presentar también otros tumores endocrinos como los carcinoides tímicos o bronquiales, y tumores adrenales. Así mismo, también se engloban como características típicas de este síndrome la aparición de tumores no endocrinos como son los angiofibromas faciales, colagenomas, lipomas, feocromocitomas y adenomas tiroideos (10,21,24) (Tabla 2).

Tabla 2. Expresividad clínica y prevalencia tumoral en el síndrome de MEN1

| Localización (Prevalencia global) | Tipo | Prevalencia individual |
|--------------------------------------|--|------------------------------|
| Paratiroides 90-100% | Adenoma paratiroideo | 90-100% |
| TNEP 30-90% | Gastrinoma Insulinoma Tumor no funcionante Otros: VIPoma, somatostatina, Glucagonoma | 30% 15% 80-100% 2% |
| Hipófisis 30-40% | Prolactinoma Tumor productor ACTH Tumor productor GH Tumor productor GH+PRL Tumor no funcionante | 20% 2% 5% 5% 17% |
| Glándula adrenal 20-40% | Feocromocitoma No funcionante | <1% 20-40% |
| Tumores carcinoides 3-10% | Carcinoide tímico Carcinoide bronquial Carcinoide gástrico | 2% 2% 10% |
| Tumores cutáneos 90% | Angiofibromas faciales Colagenomas Lipomas | 85% 70% 30% |
| SNC <10% | Meningioma | 5-8% |

*TNEP: Tumores Neuroendocrinos Entero-Pancreáticos; CgA: Cromogranina A; PP: Polipéptido Pancreático; ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica; GH: Hormona del Crecimiento; PRL: Prolactina; SNC: Sistema Nervioso Central

Niederle et al. Neuroendocrinology. 2021 (14)

1.2.2 Criterios diagnósticos en MEN1

Actualmente el diagnóstico de MEN1 puede establecerse a través de uno de los siguientes tres criterios (24,25):

- MEN1 clínico: Paciente con al menos dos de los tres tumores típicos asociados a MEN1 (adenoma paratiroideo, TNEP o tumor hipofisario).
- MEN1 familiar: La presencia de al menos un tumor asociado a MEN1, en un familiar de primer grado de un paciente con diagnóstico clínico de MEN1.
- MEN1 genético: Paciente con mutación positiva para MEN1, pero sin manifestaciones clínicas, bioquímicas o radiológicas.

1.2.3 Genética y MEN1. Indicaciones actuales del análisis genético en MEN1

El análisis de mutaciones en el MEN1 es de gran ayuda en el manejo de los pacientes ya que nos permite, además de confirmar el diagnóstico del síndrome en el caso índice, identificar a aquellos familiares portadores que requerirán un seguimiento estrecho y un tratamiento precoz, si fuera necesario. Debido a que muchos de los tumores del MEN1 aparecen a una edad temprana, actualmente se recomienda comenzar con el estudio genético a los 10 años, o incluso antes. Las indicaciones actuales para llevar a cabo el análisis genético del MEN1 son las siguientes (21,23,25–29):

- Paciente que cumpla criterios de MEN1 clínico (dos o más tumores de la triada clásica).
- Cualquier familiar de primer grado de un individuo con diagnóstico de la mutación MEN1.
- Pacientes que presenten dos o más tumores asociados al MEN1, pero que no formen parte de la triada clásica, o bien que presenten un tumor asociado a la triada clásica de MEN1 y otro más infrecuente (por ejemplo, HPTP y tumor adrenal).
- Pacientes con HPTP y antecedentes familiares de HPTP.
- Pacientes con HPTP y antecedentes personales o familiares de TNEP o adenomas hipofisarios.

- Pacientes con adenomas paratiroides diagnosticados antes de los 30 años, o con HPTP recurrente o enfermedad paratiroidea multiglandular a cualquier edad, fundamentalmente antes de los 40 años.
- Paciente con gastrinomas o TNEP múltiples a cualquier edad, o insulinomas antes de los 20 años.
- Pacientes con adenomas hipofisarios precoces (<18 años), mayores de 1 centímetro y no funcionantes.
- Pacientes con tumores carcinoides bronquiales si presentan una historia familiar sugestiva de MEN1, o se acompañan de otras características clínicas asociadas al MEN1.
- Pacientes con determinadas lesiones cutáneas (por ejemplo, más de 3 angiofibromas acompañados de algún colagenoma).

Por otro lado, se ha visto como existen de un 5 a un 25% de pacientes con diagnóstico de MEN1 en los que no es posible identificar la mutación del gen *menin*. Esto podría ser debido, entre otras causas, a la presencia de fenocopias, las cuales se han descrito hasta en un 5-10% de los casos. Bajo el término de fenocopia nos referimos al desarrollo de las manifestaciones clínicas típicas del síndrome MEN1, pero que son debidas a otra etiología o al azar (30).

1.2.4 Protocolos de screening en MEN1

Los protocolos de seguimiento de los pacientes diagnosticados de MEN1 han permitido detectar y tratar de forma más temprana las diferentes manifestaciones que van apareciendo a lo largo de la enfermedad, contribuyendo a una disminución de la morbilidad y transformación maligna de los tumores. Actualmente, las recomendaciones de screening bioquímico y radiológico en individuos con MEN1 son las siguientes (24,25,29,31):

Valoración de parámetros bioquímicos

Los parámetros básicos en sangre o plasma que suelen analizarse son el calcio (Ca), la hormona paratiroidea (PTH), la prolactina (PRL), el factor de crecimiento

insulínico tipo 1 (IGF-1), la gastrina, el glucagón, la cromogranina A (CGA), glucosa en ayuno e insulina, el polipéptido pancreático (PP), el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y el glucagón. La valoración de estos parámetros debe realizarse de forma anual. Las hormonas referidas a la producción adrenal no deben ser analizadas de rutina salvo que el paciente presente algún síntoma o signo de funcionalidad tumoral, o bien, presente un tumor mayor de 1 cm identificado en la prueba de imagen. En cuanto a los tumores carcinoides tímicos y bronquiales, no es necesario realizar ningún test bioquímico de rutina (31).

Valoración de pruebas de imagen

Se realizan cada 1-3 años, según tumor, pudiendo utilizarse la Tomografía Computarizada (TC), la Resonancia Magnética (RM), la Ecoendoscopia o Ultrasonido Endoscópico (EUS) o el PET-Ga (Tomografía por Emisión de Positrones con Galio). La edad de inicio de las pruebas, así como el tipo y la periodicidad del screening se expresan en la Tabla 3 (25).

Según los expertos, y sin existir un protocolo bien establecido, el screening de los TNEP no funcionantes debería adaptarse a cada individuo o tumor, siendo un punto importante a considerar la tasa de crecimiento del mismo. Las guías actuales recomiendan utilizar como primera prueba diagnóstica la TC o RM abdominal, continuando con pruebas cada 1-3 años según la estabilización tumoral y clínica del paciente. Si el tumor es estable, es posible continuar el seguimiento cada 3 años, sin embargo, en tumores en continuo crecimiento o más de 1 cm, el screening debería mantenerse cada año. El uso de la EUS o el PET-Ga (si disponibilidad hospitalaria) estaría justificado en casos de alta sospecha en la RM, al ser estas las pruebas que proporcionan una mayor sensibilidad morfológica y funcional, respectivamente, en el diagnóstico de los TNEP (25,29,32,33).

Tabla 3. Protocolo de screening en pacientes MEN1

| Tipo de tumor | Edad inicio | Screening bioquímico anual | Screening de imagen |
|--|-------------------------------|---|--|
| HPTP | 8 años | Calcio, PTH | Ninguna |
| TNEP Insulinoma Gastrinoma NF, otros | 10 años 20 años <10años | Insulina, Glucosa ayuno Gastrina, Estímulo secretina CrA, glucagón, proinsulina, VIP, PP | Ninguna Ninguna RM / TC (1ª prueba) EUS/ PET-Ga (+S) Cada 1-3 años |
| Hipófisis | 5 años | Prolactina, IGF-1 | RM Cada 3 años |
| Glándula adrenal | <10 años | Si síntomas o signos de funcionalidad y/o tumor >1cm en prueba de imagen | RM o TC (junto a screening pancreático) Cada 1-3 años |
| Carcinoides | 15 años | Ninguna | RM o TC Cada 1-3 años |

*HPTP: Hiperparatiroidismo Primario; PTH: Hormona Paratiroidea; TNEP: Tumores Neuroendocrinos Entero-Pancreáticos; CrA: Cromogranina A; IGF-1: Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1; VIP: Polipéptido Intestinal Vasoactivo; PP: Polipéptido Pancreático; RM: Resonancia Magnética; TC: Tomografía Computarizada; EUS: Ultrasonido Endoscópico; PET-Ga: PET de Galio

Thakker RV. Mol Cell Endocrinol.2014 (25)

1.2.5 Manifestaciones clínicas en MEN1

1.2.5.1 Hiperparatiroidismo primario

En los pacientes con MEN1, la prevalencia de HPTP alcanza aproximadamente un 90-100%. Aparece a una edad más temprana que las formas esporádicas, alrededor de los 20-25 años, siendo normalmente la primera manifestación clínica del síndrome (22,25,34–37). Debido a la ausencia de sintomatología al inicio, el diagnóstico del HPTP se basa principalmente en la determinación analítica de los niveles de calcemia y

PTH, siendo frecuente la presencia de una hipercalcemia leve asociada a niveles elevados de PTH en sangre (38).

El tratamiento de elección del HPTP asociado al MEN1 es quirúrgico, aunque aún siguen existiendo controversias sobre el momento idóneo para realizar la intervención (25,38–42). La paratiroidectomía subtotal basada en la exéresis de al menos 3 glándulas, con un remanente de aproximadamente 30-50 mg (o un tamaño equivalente a una glándula paratiroidea normal), es la opción quirúrgica más utilizada, combinándose con una timectomía bilateral profiláctica (38). Las indicaciones actuales de cirugía incluirían aquellos pacientes con HPTP sintomático, o bien pacientes asintomáticos con niveles elevados de Ca (calcemia $>1\text{mg/dL}$), afectación renal (nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hipercalciuria, filtrado glomerular $>60\text{mL/min}$), evidencia de osteoporosis o fracturas patológicas (42–48). Las tasas de recidiva del HPTP asociado al MEN1 son más frecuentes que en el esporádico y varían entre el 10 y el 30% de los pacientes intervenidos, aumentando progresivamente con el tiempo y pudiendo alcanzar hasta un 60% a los 10 años de seguimiento (24,25,41,47–49).

1.2.5.2 Tumores neuroendocrinos entero-pancreáticos

En el síndrome de MEN1, el desarrollo de TNEP varía del 30-90% de los pacientes según diferentes series, con una prevalencia similar en ambos sexos, salvo en el gastrinoma, cuya frecuencia es mayor en varones (14,24,25,50). La mayoría de los TNEP son no funcionantes, siendo su clínica derivada del crecimiento o diseminación del propio tumor. En caso de los tumores funcionantes, la sintomatología es secundaria a la producción hormonal (gastrina, insulina, glucagón, vimentina, somatostatina), siendo el gastrinoma seguido del insulinoma, los TNEP funcionantes más frecuentes (30% y 15% respectivamente) (1,14,24,25,51).

La cirugía es el tratamiento de elección en la mayoría de los TNEP funcionantes, salvo en el gastrinoma, y en aquellos no funcionantes con un tamaño $>20\text{mm}$ o con una rápida tasa de crecimiento en un periodo de 6-12 meses debido a su alto potencial metastásico (14,25,48,52–54). En cuanto a los gastrinomas, la mayoría son de pequeño tamaño, múltiples y se localizan en el duodeno, siendo el tratamiento médico basado en Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) o Análogos de la somatostatina (AS

S) el tratamiento preferido por la mayoría de los centros, salvo en aquellos casos de gastrinomas pancreáticos y/o $>20\text{mm}$ en los que la cirugía es recomendada (14).

En la técnica quirúrgica debe considerarse tanto el riesgo de una futura progresión en casos de cirugías conservadoras, así como la aparición de importantes secuelas metabólicas posoperatorias y disminución de la CV en caso de aquellas cirugías más agresivas. Normalmente en estos pacientes suele realizarse una pancreatometomía corporo-caudal con enucleación de tumores en la cabeza pancreática en caso de que existan (14,55). Las tasas de supervivencia varían de un 60-100% a los 5 años en las formas localizadas, hasta un 25% en casos metastásicos, siendo las metástasis hepáticas producidas por este tipo de tumores la causa más frecuente de muerte en los pacientes MEN1 (3,14,56).

Los principales factores de mal pronóstico en los TNEP son la edad avanzada, un índice mitótico elevado ($\text{Ki-67}\%>3$) y un estadio TNM avanzado al diagnóstico (4). En aquellos casos con enfermedad metastásica o en progresión, el tratamiento quirúrgico no es una opción curativa, por lo que la mayoría de los pacientes son tratados con ASS, agentes antineoplásicos como el interferón alfa ($\text{INF-}\alpha$), o terapias más actuales como el tratamiento dirigido con radionucleidos o PRRT, las cuales han demostrado una mejora significativa de la CV de los pacientes en estadio avanzado (57,58).

1.2.5.3 Patología hipofisaria

La presencia de adenomas hipofisarios en pacientes con MEN1 oscila, según las últimas series, entre el 30-40%, pudiendo aparecer como primera manifestación del síndrome en aproximadamente el 15% de los individuos (25,48,59,60). Son más frecuentes en el sexo femenino, pudiendo aparecer de forma temprana, alrededor de los 5 años (60). Las prolactinomas constituyen el subtipo más frecuente de tumor hipofisario en los pacientes con MEN1, seguido de los somatotropinomas y corticotropinomas. Las últimas series publicadas describen también muestran un aumento significativo de los adenomas no funcionantes, pudiendo alcanzar una prevalencia del 40% (25,60). En el caso de los tumores funcionantes, la clínica dependerá del tipo y cantidad de hormona secretada (PRL, GH, ACTH) (25,59,61).

La RM es la técnica de imagen de elección para la localización y seguimiento de estos pacientes, así como para la planificación del tratamiento quirúrgico en caso necesario (25). A excepción del prolactinoma, cuyo tratamiento inicial es médico por su buena respuesta clínica (agonistas dopaminérgicos), la terapia de elección de los tumores hipofisarios funcionantes, o no funcionantes con clínica compresiva, es la adenectomía selectiva transesfenoidal. El tratamiento quirúrgico de los prolactinomas solamente se planteará en casos refractarios al tratamiento médico, o en hiperprolactinemias muy sintomáticas, con síntomas compresivos graves (apoplejía hipofisaria) (60,62).

1.2.5.4 Otras patologías asociadas al MEN1

Aunque con una frecuencia menor, existe en el síndrome de MEN1 otras tumoraciones asociadas cuyo diagnóstico precoz puede servir de gran ayuda en el manejo y valoración pronóstica del paciente. Dentro de estas patologías destacan los tumores de la corteza adrenal (20-40%), tumores carcinoides tímicos o bronquiales (3-10%), y tumores del SNC (<10%). También algunas manifestaciones cutáneas benignas como el lipoma, el colagenoma y el angiofibroma forman parte del espectro clínico del MEN1, y su frecuencia, a diferencia de las anteriores, puede alcanzar tasas incluso del 90% (14,60).

Tumores adrenales

La aparición de tumores adrenales en pacientes con MEN1 alcanza aproximadamente el 20-40%, siendo la mayoría de ellos no funcionantes y con un comportamiento benigno. Al no producir secreción hormonal, el diagnóstico suele establecerse de forma incidental, generalmente durante el seguimiento radiológico de los pacientes (14,25,60). Actualmente, el screening analítico de la patología suprarrenal solamente está recomendado en casos de síntomas o signos que indiquen hiperfunción de la glándula, o cuando se detecten tumores adrenales de >1 cm (63).

La mayoría de los incidentalomas suprarrenales no tienen indicación quirúrgica. La cirugía está indicada en casos de características radiológicas sospechosas de malignidad, crecimiento excesivo (incremento de un 20% del diámetro mayor en un

intervalo de 6-12 meses), tumores de gran tamaño (más de 4cm) y aquellos pacientes con una hiperfunción hormonal y sintomatología (60,64). También es importante tener en cuenta que el riesgo de carcinoma suprarrenal está levemente aumentado con respecto al de la población general, con una prevalencia aproximada que varía del 1 al 6% según diferentes autores (60,63,65).

Tumores carcinoides bronquiales y tímicos

Además de los TNEP, los pacientes MEN1 pueden presentar tumores carcinoides en otras localizaciones, como son los carcinoides bronquial y tímicos, con una prevalencia total del 4% (2% respectivamente) (14,25). La mayoría son no funcionantes, presentándose sin ninguna clínica relacionada con el síndrome carcinoide ni alteraciones hormonales ni bioquímicas en las pruebas analíticas. Los tumores carcinoides localizados a nivel bronquial suelen aparecer en mujeres jóvenes, y presentar un comportamiento benigno; a diferencia de los carcinoides tímicos, que son más frecuentes en varones fumadores de 30-40 años de edad, y presentan un peor pronóstico, detectándose generalmente en estadios avanzados (25,60,66). Siempre y cuando sea posible, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica (25). La realización de timectomías profilácticas en pacientes con HPTP intervenidos, contribuye a disminuir la aparición posterior de un tumor carcinoide en esta localización (66,67).

Cáncer de mama

Hace unos años se describió una mayor incidencia del cáncer de mama en estos pacientes con respecto a la población general (66,68). La prevalencia de cáncer de mama en pacientes MEN1 se encuentra en torno al 7%, siendo la mayoría de los casos negativos para las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2, a pesar de que se ha comprobado una asociación con el cáncer de mama hereditario (14,69,70). Suelen diagnosticarse de forma temprana, antes de los 50 años, siendo el subtipo luminal el más frecuente y con un buen pronóstico (25,60). Se ha propuesto un screening bianual antes de los 40 años para los pacientes con MEN1, debido a la aparición precoz de este tipo de tumores en comparación con la población general. Su tratamiento no difiere de aquellos tumores no asociados al MEN1 (60,66).

Tumores tiroideos

Aunque se trata de una patología asociada fundamentalmente al síndrome de MEN2, se ha comprobado que aproximadamente el 25% de los pacientes diagnosticados de MEN1 podrían tener una mayor incidencia de cáncer de tiroides, nódulos coloideos y adenomas foliculares (36). A pesar de ser varios los estudios que establecen esta relación causal, es discutido que esta asociación podría ser incidental y no significativa, debido a la alta prevalencia de alteraciones tiroideas en la población general. En cuanto a su tratamiento, es similar a los diagnosticados en pacientes sin el síndrome (25).

Tumores cutáneos

La aparición de lesiones cutáneas en pacientes con MEN1 cobra especial importancia al servir como una excelente herramienta de diagnóstico precoz, con una sensibilidad y especificidad incluso mayor que otras pruebas de screening (60,71). Presentan una prevalencia variable según distintas series, siendo los angiofibromas faciales (22-88%), los lipomas subcutáneos (3-34%) y los colagenomas (0-72%) las lesiones más frecuentes (60,72). El tratamiento suele ser la resección quirúrgica local, siendo infrecuentes las recidivas (24,25).

Meningiomas

La frecuencia de meningiomas en pacientes con MEN1 es de menos del 10%. Se trata de tumores asintomáticos, de pequeño tamaño y de lento crecimiento, siendo su diagnóstico tardío alrededor de los 50 años. En cuanto a su tratamiento, es similar que en los casos esporádicos (73,74).

1.3 Calidad de Vida en Pacientes con MEN1

1.3.1 Concepto de calidad de vida y sus dimensiones

1.3.1.1 Evolución histórica y definición

El manejo terapéutico de las enfermedades crónicas ha variado considerablemente en los últimos años, apareciendo un cambio de mentalidad con respecto al siglo pasado, y enfatizándose la importancia de los factores psicológicos y emocionales en el proceso de enfermar. El tratamiento de una patología se basaba principalmente en aliviar su sintomatología y aumentar la esperanza de vida, aunque esto supusiera en muchas ocasiones un mayor sufrimiento para el individuo. A mediados del siglo XX se comienza a abordar la enfermedad de un modo más global y holístico, apareciendo el concepto de CV (75).

No existe actualmente una definición única de la CV, aunque ya desde su uso por primera vez a finales de los años 60 se establecieron dos componentes integradores de la misma que se interrelacionan entre sí: el objetivo y el subjetivo. Fue con los trabajos del grupo de Wolganf Zapf, cuando este término fue definido como la correlación existente entre un determinado nivel de vida objetivo, de un grupo de población determinado, y su correspondiente valoración subjetiva (satisfacción, bienestar) (76). Por tanto, para lograr un análisis lo más correcto posible de la CV de un paciente, deberíamos considerar, por un lado, todos aquellos factores objetivos y externos al individuo (económicos, sociales, culturales y sociales) y, en segundo lugar, el componente subjetivo, determinado por la percepción y valoración que tiene el individuo de su propia vida, y estando éste muy influenciado por los factores externos mencionados (77).

Así mismo, también aparece el concepto de “Calidad de Vida Relacionada con la Salud” (CVRS), término utilizado por primera vez en EE.UU hace más de 20 años, y que pretendía referirse únicamente a aquellos aspectos de la vida relacionados con la salud, la enfermedad y su tratamiento (78–80). Con el paso de los años, este último concepto de CVRS también ha ido evolucionando, y actualmente prevalece el enfoque

multidimensional del término, englobando en el mismo tanto la función física y social, como las dimensiones emocionales y el grado de bienestar psíquico del individuo (81,82).

A la hora de estudiar la CV de un individuo, sería recomendable utilizar herramientas que analizaran el mayor número de dimensiones o áreas relacionadas con el estado de salud del individuo. En primer lugar, se debería tener en cuenta la función física y social, entendiéndose por ello la capacidad para el autocuidado personal o su limitación en la participación de actividades sociales. También deberíamos valorar la presencia de síntomas de bienestar emocional, la presencia de dolor, la cantidad de energía o vitalidad, la dimensión de autoimagen y su satisfacción personal. Finalmente, sería de gran utilidad estudiar el miedo o grado de preocupación que tiene un individuo por la aparición, recurrencia o progresión de una enfermedad, así como por la posible afectación en sus familiares, sobre todo en caso de patologías hereditarias (83). Un estudio que tuviera en consideración todas estas dimensiones lograría una valoración global de la CVRS del individuo, y podría utilizarse para comprobar el impacto real que tiene una determinada patología o tratamiento, en la vida de un paciente y de sus familiares. Además, sus resultados podrían ser comparados con los de otras poblaciones con similares patologías, y servir como punto de partida en la creación de nuevos protocolos de tratamiento, así como de grupos de ayuda y cuidados especializados para aquellos pacientes que así lo precisaran.

1.3.1.2 Herramientas de medición de la CV

Se trata de cuestionarios de evaluación de la CV que incluyen el análisis de las dimensiones anteriormente mencionadas, ya sea de forma genérica, o estudiando un componente específico de la misma (por ejemplo, cuestionarios que valoren la preocupación por enfermar). A pesar de su importancia clínica y del auge obtenido en los últimos ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, su aplicación en la práctica clínica diaria continúa siendo escasa (75). Entre los beneficios del uso de estos cuestionarios se incluiría la mejora en la comunicación médico-paciente, la identificación de problemas con un alto impacto psicológico, así como la mejor priorización del tratamiento (84–86).

La mayoría de los instrumentos de medición de la CV se basan en cuestionarios formados por una serie de ítems o preguntas, con distintas opciones de respuesta. Estos ítems suelen agruparse en varias dimensiones que miden los distintos aspectos de salud que conforman la CV, como son la función física, mental o social. Las opciones de respuesta generalmente son de tipo dicotómico o a través de una escala Likert, que suele tener entre 4 y 7 opciones de respuesta. También es posible la utilización de escalas visuales analógicas que facilitan la interpretación de las respuestas. Entre las principales características de una adecuada herramienta de medición de CV destaca su viabilidad, fiabilidad y validez (83).

Los instrumentos de medición de la CV pueden clasificarse en cuestionarios genéricos y cuestionarios específicos. Las escalas genéricas se caracterizan por valorar una amplia variedad de dimensiones de la CV, y poder ser aplicables a todo tipo de pacientes y poblaciones, incluida la población general sana. Nos permiten crear normas de referencia y establecer comparaciones del estado de salud entre individuos de la población general, o pacientes con distintas enfermedades. A pesar de sus múltiples ventajas, en aquellos casos en los que se utilicen de forma aislada, solamente proporcionan una idea inicial y general del impacto que una patología tiene en la CV de los pacientes, siendo muy poco sensibles a los cambios del estado de salud producidos (83).

Entre los cuestionarios genéricos más utilizados a nivel internacional se encuentra el Short Form-36 Health Survey (SF-36), el EuroQoL-5D y el PROMIS-29 (83,87,88). En la Tabla 4 puede observarse un resumen de los cuestionarios genéricos de CV más utilizados y las principales dimensiones valoradas.

Tabla 4. Principales instrumentos genéricos de medida de la calidad de vida

| Cuestionario | Tipo | Dimensiones |
|--|----------|--|
| Medical Outcome Short Form 36-Item Health Survey (SF-36) (83) | Genérico | Función física Rol físico Función social Dolor Vitalidad Salud general Rol emocional Salud mental Evaluación declarada de salud |
| EuroQoL instrumento (EQ-5D) (87) | Genérico | Movilidad Autocuidado Actividades diarias Dolor/Discomfort Ansiedad/Depresión |
| PRO Measurement Information System 29 (PROMIS-29) (88) | Genérico | Función física Ansiedad Depresión Fatiga Alteración del sueño Satisfacción con la función social Interferencia del dolor con la vida diaria Severidad |

1. Cuestionario SF-36

El cuestionario SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*) es un cuestionario genérico desarrollado a principios de los años 90 en Estados Unidos para su uso en el *Medical Outcomes Study*. Desde entonces, ha sido ampliamente utilizado a nivel mundial tanto en población sana, como en varios subgrupos poblacionales para comparar enfermedades muy diversas, evaluar diferentes tratamientos, y valorar el estado de salud de forma individual (89). La versión española fue publicada en el año 1995 por Alonso Prieto et al. y desde entonces, su uso ha aumentado exponencialmente en nuestro medio, con una alta sensibilidad y eficacia validada a día de hoy en múltiples artículos (89–91).

Una de sus características más destacables es la amplia variedad de esferas que permite estudiar y comparar. Está compuesto por 35 ítems o preguntas, agrupados a su vez en 8 subescalas que representan los principales conceptos de salud y enfermedad empleados: Función Física, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General, Vitalidad, Función Social, Rol Emocional y Salud Mental (89,91). Además de estas 8 dimensiones, el cuestionario incorpora un ítem final de Evolución Declarada de la Salud o Transición de la Salud (HT), el cual no corresponde a ninguna dimensión en concreto, y pretende valorar la salud actual comparada con la de un año atrás. El ítem se valora en una escala del 1 al 5, de manera que a menor valor mejor es la percepción de su evolución del estado de salud actual comparada con la de hace un año (92).

Así mismo, además de la valoración individual de cada una de las dimensiones del cuestionario, es posible estudiar de una forma más global los dos dominios principales de la salud de un individuo, la salud física y la salud mental. Con este objetivo se han desarrollado dos componentes sumatorios a partir del estudio de las 8 dimensiones del cuestionario SF-36: el componente sumatorio de la salud física (CSF) y el componente sumatorio de la salud mental (CSM) (93). El CSF estaría definido por la función física, el dolor y las limitaciones de rol que aparecen como consecuencia de los problemas de salud físicos; mientras que el CSM reflejaría el bienestar emocional y las limitaciones de rol causadas por los problemas emocionales. Las dimensiones de salud general, vitalidad y función social representan tanto la salud física como la salud mental. La mayoría de los autores recomiendan interpretar siempre estos componentes globales de forma conjunta con el perfil de CV que proporcionan las distintas dimensiones, evitando así una pérdida excesiva de información y errores en la valoración de los resultados finales (89,93).

Para la valoración de las dimensiones individuales y de los componentes sumatorios, se utilizan escalas de respuesta que se expresan en puntuaciones de 0 a 100, de forma que una mayor puntuación se corresponde con una mejor CV. La puntuación media de la población general sana para cada una de las dimensiones y componentes sumatorios es de 50, con una desviación estándar de 10. De esta forma puntuaciones por debajo de 50 indicarían un peor estado de salud que la población general, mientras que puntuaciones por encima de 50 indicarían un mejor estado de salud (89).

Una de las principales ventajas del SF-36, en comparación con otros cuestionarios, es la posibilidad de ampliar su uso a la población de más de 60 años, lo cual le aporta más relevancia si tenemos en cuenta que nuestra sociedad española está considerada como una población envejecida, siendo la medición de la CV en este sector una necesidad cada vez más demandada por el alto riesgo de enfermedades que presentan (94). Sin embargo, y sobre todo en este subgrupo poblacional, el alto número de ítems a cumplimentar es considerado una de sus principales limitaciones. Es por ello que se han creado otras versiones más reducidas, como son el SF-12 y el SF-8, con 12 y 8 ítems respectivamente, que permiten la valoración de los componentes globales de salud, pero no de todas las dimensiones individuales. También en los últimos años se ha creado la versión 2.0 del cuestionario (SF-36v2), aunque todavía no existen evidencias suficientes para recomendar su uso en la población general, ni tampoco estudios comparativos con la versión 1.0 (89–91,95).

Otra de las limitaciones del cuestionario SF-36 es la falta de dimensiones relacionadas con la función sexual o la función cognitiva, variables que también afectan en gran medida a la CV. Tampoco se hace referencia a la relación familiar o a la preocupación o miedo por enfermar, aspectos de vital importancia en el estudio de las enfermedades crónicas (89). Es por ello que cada vez son más los estudios de CV que deciden complementar este cuestionario genérico con otros más específicos, como la Escala de Preocupación por el Cáncer (EPC) (96–98).

2. Cuestionario EuroQoL

El cuestionario EuroQoL (EQ-5D) es una herramienta genérica de medición de la CV caracterizada por su fácil cumplimentación y comprensión, buena sensibilidad, y por aportar resultados de gran fiabilidad y validez. Permite medir las distintas dimensiones tanto físicas, como psicológicas y sociales de los individuos, y puede administrarse tanto en individuos sanos como en grupos de pacientes con distintas enfermedades. El cuestionario está dividido en tres partes, una primera que valora las cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), una segunda parte formada por una escala visual analógica (EVA), y una tercera formada por un índice de estado de salud que oscila entre el valor

1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte). En la primera parte del cuestionario, cada dimensión puede recibir una puntuación que oscila del 1 (“No tengo problemas”) al 3 (“Muchos problemas”), según la gravedad referida por el individuo, de manera que la combinación de los valores obtenidos en todas las dimensiones generará un valor global de 5 dígitos (5 dimensiones). Actualmente ya ha sido utilizado en distintas patologías y grupos poblacionales (99).

A pesar de sus ventajas, es importante señalar que el EQ-5D puede sobrevalorar el estado de salud de los individuos, debido a la existencia de un efecto techo (*ceiling effect*) en el sistema descriptivo. Así mismo no puede ser utilizado como instrumento de cribado o diagnóstico, ni tampoco posee la suficiente sensibilidad para ser utilizado de forma aislada en la medición de la salud o el seguimiento de pacientes individuales. Es por ello que la mayoría de los autores recomiendan siempre la utilización de este cuestionario de forma conjunta con una herramienta específica de CV (99,100).

3. Cuestionario PROMIS-29

El cuestionario PROMIS-29 (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) es otro de los cuestionarios genéricos utilizados en la valoración de la CV en pacientes con enfermedades crónicas. Se trata de una iniciativa del Instituto Nacional de Salud estadounidense para valorar el estado de salud reportado por el propio individuo en relación a su bienestar físico, mental y social (101). El cuestionario está compuesto por 29 ítems que valoran 7 dominios de la CV: ansiedad, depresión, interferencia del dolor con las actividades diarias, fatiga, función física, función social (satisfacción con la participación en las actividades sociales), alteración del sueño y un ítem relacionado con la intensidad del dolor. En cuanto a la interpretación de los resultados, elevadas puntuaciones en los dominios de ansiedad, depresión, fatiga, interferencia del dolor y alteración del sueño indican una peor CV. Por el contrario, puntuaciones más altas en los dominios de actividad física y función social reflejarían una mejor CV. Existen unos scores de referencia establecidos para la población general (media=50, desviación estándar=10), de manera que es posible establecer comparaciones de la CV con la población general sana. Al igual que ocurre con el

cuestionario SF-36, también es posible valorar los dos componentes sumatorios de la CV (CSM y CSF) (101).

A pesar de su gran utilidad en la valoración de la CV en las enfermedades crónicas, la mayoría de los estudios que han utilizado este cuestionario se han realizado en población estadounidense, no existiendo todavía valores de referencia de la población española (102).

En cuanto a los cuestionarios específicos de CV, son herramientas que, a diferencia de los genéricos, no pueden ser aplicados a la población general, al estar diseñados para valorar de forma específica una enfermedad, grupo de población determinado (p.ej., niños o ancianos), o una función o síntomas concretos (p.ej., función sexual o el dolor). Existen diversos cuestionarios específicos para muchas patologías en concreto, como aquellos que miden la CV en pacientes con patología gastrointestinal (GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index), o aquellos diseñados de forma concreta para la valoración de pacientes oncológicos (cuestionarios EORTC QLQ-C30) o pacientes con tumores neuroendocrinos (GINET-21 o el Norfolk QoL-NET) (83,87,88,103).

1.3.2 Calidad de vida en pacientes con hiperparatiroidismo

La presentación clínica y el diagnóstico del HPTP han cambiado radicalmente con respecto a los últimos años. Aunque en el pasado el HPTP era asociado a las manifestaciones clínicas típicas causadas por la enfermedad avanzada (hipercalcemia marcada, enfermedad renal, fibrosis quística etc.), en la actualidad la mayoría de los pacientes son diagnosticados de forma incidental y sin síntomas aparentes a través de un análisis bioquímico (104–106). La cirugía constituye la terapia de elección en los pacientes con sintomatología secundaria al HPTP. Sin embargo, existe controversia en cuanto al tratamiento quirúrgico en aquellos casos en los que la enfermedad se presente en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos (107–109). Las guías de consenso internacionales sobre el manejo quirúrgico del HPTP han ido actualizado sus recomendaciones en los últimos años, sin embargo, continúan encontrándose ausentes las directrices en cuestiones de afectación de la CV, y en lo relacionado a pacientes con

HPTP aparentemente asintomático, pero que pueden desarrollar manifestaciones atípicas como son las alteraciones neuropsiquiátricas. La presencia de alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, falta de concentración o disminución de las interacciones sociales constituyen síntomas inusuales cada vez más frecuentes en el HPTP, que pueden ser detonantes de un empeoramiento marcado de la CV de los pacientes y que normalmente no forman parte de la valoración preoperatoria de estos individuos (110–114).

Con el objetivo de estudiar el impacto que el HPTP tiene en la CV de los pacientes, se han utilizado diferentes cuestionarios de CV, tanto genéricos (SF-36), como específicos (cuestionario Pasioka o el cuestionario Primary Hyperparathyroidism Quality of Life o PHQoL) (107,115).

El cuestionario Pasioka fue desarrollado por el grupo Pasioka et al. (107) como herramienta específica para estudiar la sintomatología y la afectación de la CV de los pacientes con HPTP. Está formado por 13 ítems que valoran los diferentes síntomas que pueden aparecer como consecuencia del estado de hipercalcemia. La puntuación para cada uno de los ítems oscila del 0 (no sintomatología) al 100 (sintomatología severa), de forma que la puntuación total se obtiene del sumatorio de las puntuaciones obtenidas en los diferentes ítems. Puntuaciones más elevadas indican una mayor prevalencia de sintomatología relacionada con el HPTP (107). Posteriormente, con el fin de ampliar las herramientas de estudio en este campo, Webb et al. desarrolló en 2013 el cuestionario específico PHPQoL, que valora, además de los dominios de las funciones físicas, aquellos aspectos emocionales, neuropsicológicos y relacionados con la calidad del sueño de los pacientes con HPTP (115). El cuestionario ha sido validado en población española por Webb et al. (116) y utilizado por otros grupos de trabajo de otras nacionalidades. La puntuación total estandarizada del cuestionario varía de 0 (peor CV) a 100 (mejor CV) (115,116).

Burney et al.(117) y Sheldon et al. (118) fueron de los pioneros en demostrar un empeoramiento de la CV en pacientes con HPTP. Ambos utilizaron el cuestionario genérico SF-36 y encontraron un impacto negativo en 7 dimensiones en el primer estudio (117), y en 5 de ellas en el segundo (118): función física, rol físico, función social, dolor corporal y vitalidad. Otros estudios han mostrado un impacto negativo

principalmente en 2 o 3 dimensiones, más notable en las esferas de rol físico y vitalidad (110,113,119). Este empeoramiento de la CV asociado al HPTP se ha observado tanto en individuos sintomáticos (afectación de la función física, rol físico, función social, dolor corporal, salud mental y vitalidad), como en aquellos con HPTP asintomático (afectación de la función física, rol físico y vitalidad) (118). Miah et al. (120) en 2008 observaron una correlación entre una mayor puntuación del cuestionario Pasioka y una disminución de los componentes globales de salud del cuestionario SF-36 (CSF y CSM). Rao et al. (121), Caillard et al. (122), Pasioka et al. (123) y Weber et al. (124) observaron una mayor afectación sintomática en el cuestionario Pasioka, así como puntuaciones significativamente más bajas de salud física y mental de forma preoperatoria en pacientes con HPTP.

Por otro lado, varios autores han utilizado el cuestionario específico PHPQoL demostrando una afectación variable de la CV en los pacientes con HPTP. En el trabajo de Webb et al. (116) se obtuvo una puntuación media total PHPQoL de 52. Los pacientes con HPTP sintomático presentaron peores puntuaciones que los asintomáticos. Gladkova et al. (125) realizaron un estudio para validar el cuestionario PHPQoL en población rusa, obteniendo una puntuación medida total PHPQoL de 47. Somuncu et al. (126) estudiaron la CV de los pacientes con HPTP en una población de origen turco, utilizando los cuestionarios SF-36 y PHPQoL. En sus resultados los pacientes presentaron una afectación significativa de las esferas de la función física, vitalidad, salud mental, CSF y CSM durante el preoperatorio. La media total PHPQoL fue de 48. Así mismo, Ejlsmark-Svensson et al. (127) obtuvieron una puntuación media preoperatoria de 75, sin encontrar diferencias entre pacientes sintomáticos vs asintomáticos.

También se ha analizado la influencia de las variables clínicas y SP en la CV de los pacientes con HPTP. Webb et al. (116) demostraron como una mayor edad, el sexo femenino y la viudez fueron factores asociados a un empeoramiento en la CV de los individuos. Recientemente, en 2022, el grupo de trabajo de Febrero et al. (128) analizaron la CV en 65 pacientes con HPTP, utilizando el cuestionario genérico SF-36 y el específico PHPQoL, con una buena correlación entre ambos. En sus resultados se observó un empeoramiento de la CV de los pacientes con HPTP en comparación con un GC de población sana. Así mismo observaron como una edad avanzada (sobre todo >40

años), tener hijos, un menor nivel educativo y la presencia de sintomatología psicológica fueron variables asociadas a una peor CV. En el trabajo de Ejlsmark-Svensson et al. (127), la presencia de cólicos nefríticos y osteoporosis fueron variables clínicas asociadas a una peor CV.

En la Tabla 5 se muestra un resumen de los distintos trabajos que valoran la CV en el HPTP y los cuestionarios utilizados.

Tabla 5. Estudio de la afectación de la calidad de vida en pacientes con HPTP

| Autor | N.º Pacientes | Cuestionario | Conclusiones |
|-------------------------------|----------------------|---------------------|---|
| Burney, 1999 | 155 | SF-36 | Deterioro significativo de la CV de los pacientes con HPTP, con afectación de 7/8 esferas del cuestionario SF-36. |
| Sheldon, 2002 (118) | 72 | SF-36 | Deterioro significativo de la CV en los pacientes con HPTP esporádico asintomáticos (afectación de la función física, rol físico y vitalidad), así como en individuos con sintomatología clásica (afectación de la función física, rol físico, función social, dolor corporal, salud mental y vitalidad). |
| Rao, 2004 (121) | 25 | SF-36 | Pacientes HPTP intervenidos (paratiroidectomía) vs observación médica. Los pacientes no intervenidos presentaron un empeoramiento de la función social, rol emocional, rol físico, vitalidad y percepción de la salud a largo plazo. |
| Pasiaka, 2009 (123) | 78 | Pasiaka | Los pacientes con HPTP presentaron una peor CV y mayor sintomatología en comparación con individuos con otras patologías tiroideas benignas. |
| Miahi, 2008 (120) | 101 | SF-36 Pasiaka | Pacientes con HPTP y mayor sintomatología en cuestionario Pasiaka, presentan una peor CV con disminución del CSF y CSM del SF-36. |
| Weber, 2013 (124) | 194 | SF-36 | Los pacientes con HPTP presentan una mayor afectación sintomática y puntuaciones significativamente más bajas de salud física y mental de forma preoperatoria. |
| Webb, 2016 (116) | 182 | PHPQoL SF-36 | Validación del PHPQoL en población española. Puntuación media PHPQoL pacientes con HPTP de 52. Los cambios del PHPQoL se correlacionaron con los del SF-36. Mayor edad, sexo femenino y viudedad: factores asociados a peor CV. |

**HPTP: Hiperparatiroidismo Primario; CV: Calidad de Vida; GC: Grupo Control; CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental*

Tabla 5. Estudio de la afectación de la calidad de vida en pacientes con HPTP (continuación)

| Autor | N.º Pacientes | Cuestionario | Conclusiones |
|---|----------------------|---------------------|--|
| Ejlsmark-Svensson, 2019 (127) | 53 | Pasioka PHPQoL | Media preoperatoria PHPQoL en pacientes con HPTP de 73. Cólicos nefríticos y osteoporosis: variables clínicas asociadas a peor CV. |
| Somuncu, 2021 (126) | 41 | SF-36 PHPQoL | Pacientes con HPTP presentan una afectación significativa de la función física, vitalidad, salud mental, CSF y CSM. La puntuación media total PHPQoL fue de 48. |
| Gladkova, 2021 (125) | 65 | PHPQoL | Validación del cuestionario PHPQoL en población rusa. Afectación de la CV y elevada sintomatología en pacientes con HPTP. Puntuación media total del PHPQoL de 46,7. |
| Febrero, 2022 (128) | 65 | SF-36 PHPQoL | Empeoramiento de la CV de los pacientes con HPTP en comparación con población sana. Edad avanzada (sobre todo >40), tener hijos, menor nivel educativo y presencia de sintomatología psicológica: variables asociadas a peor CV. Buena correlación entre SF-36 y PHPQoL. |

**HPTP: Hiperparatiroidismo Primario; CV: Calidad de Vida; GC: Grupo Control*

Aunque la mayoría de los casos de HPTP se desarrollan de forma esporádica, también existe una forma hereditaria o familiar asociada al síndrome de MEN1. La prevalencia del HPTP en pacientes con MEN1 alcanza el 90%, siendo la manifestación clínica más frecuente y la primera en desarrollarse en la mayoría de los pacientes (25,34). A diferencia del HPTP esporádico, la edad de presentación es más temprana (20-25 años en MEN1 frente a 55 años en la forma esporádica). Así mismo, los pacientes con MEN1 suelen presentar con mayor frecuencia una hiperplasia multiglandular. Esto condiciona una tasa mayor de recurrencias tras la cirugía, en comparación con los pacientes con HPTP esporádico (20-60% vs <5%), así como la necesidad de un mayor número de intervenciones quirúrgicas. También se ha visto cómo los pacientes MEN 1 pueden presentar en ocasiones afectación ósea de forma más temprana (34,37).

Todas estas características de la enfermedad enfatizan la importancia de estudiar el impacto que el HPTP tiene en la CV de los pacientes con MEN1. En este campo, Goswami et al. (129) observó en su trabajo observó como aquellos pacientes MEN1 con HPTP persistente tras la paratiroidectomía presentaron una peor CV y un empeoramiento de los 7 dominios del cuestionario PROMIS-29, en comparación con los que no presentaban persistencia de la enfermedad ($p<0,05$). La curación del HPTP tras la cirugía fue la variable clínica más relacionada con una mejora de la CV de los pacientes MEN1, asociándose de forma significativa con 4/7 dominios del cuestionario PROMIS-29.

1.3.3 Calidad de vida en pacientes con enfermedades oncológicas

La medición de la CV en las enfermedades oncológicas ha supuesto un gran avance en la evaluación global de los pacientes. La condición de cronicidad que presentan muchos pacientes, o el estado incurable de algunos cánceres, ha llevado a potenciar el tratamiento sintomático y paliativo de los pacientes, siendo el objetivo fundamental conseguir una buena CV en todas las dimensiones posibles (130,131).

Dentro de las patologías con un carácter crónico y oncológico, especial interés presenta el estudio de los síndromes oncológicos hereditarios, con un riesgo elevado de

desarrollar diferentes procesos tumorales a lo largo de toda la vida del individuo, y que por su componente hereditario presentan una alta probabilidad de afectación familiar. Entre los síndromes oncológicos hereditarios más estudiados se incluye el Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, el Síndrome de colon colorrectal no polipósico hereditario (Sd Lynch), la Poliposis adenomatosa familiar (PAF) o Sd de Gardner, el Síndrome de Li-Fraumeni, la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), el Síndrome Paranganglioma Familiar y las Neoplasias endocrinas múltiples (MEN) (132).

1.3.3.1 Generalidades

De todos los campos de la medicina donde se han comenzado a utilizar los cuestionarios de CV, el campo de la oncología médica es el que ha experimentado un mayor auge en los últimos años (133). Este interés por la medición de la CV en el paciente oncológico comenzó hace varias décadas con los estudios de Breslow et al. (134) en una población de California, y posteriormente con los índices funcionales como el Índice de Karnofsky, aún utilizado en la actualidad aunque con una reproducibilidad y fiabilidad escasa al valorar solamente la funcionalidad física del paciente (135). También en 1981, Spitzer et al. (136) y en 1986 Gelber et al. (137), desarrollaron cuestionarios específicos para pacientes con cáncer con una mayor reproducibilidad que el de Karnofsky, destacando la herramienta *Q-TWIST* (Quality-Adjusted Time Without Symptoms to Disease Progression or Toxicity of Treatment) por su gran éxito por poder combinar en un solo índice el efecto del tratamiento anticancerígeno, la toxicidad del mismo y el impacto en la CV del paciente con cáncer (138,139).

A día de hoy, la herramienta más empleada y aceptada en nuestro medio para la valoración de la CV en pacientes con cáncer es el cuestionario de la EORTC QLQ-C30 (Organización Europea para la Investigación en el tratamiento del Cáncer), que permite comparar la CV de pacientes con cáncer en múltiples países, para cualquier tipo de proceso tumoral y en cualquier estadio de la enfermedad (24). La EORTC es un organismo internacional encargado de la investigación y el tratamiento del cáncer. En 1980 creó el primer grupo de estudio dedicado a la implementación y análisis de los estudios de CV en pacientes oncológicos, constituido actualmente por múltiples

profesionales de distintas especialidades procedentes de Europa, Canadá, EEUU y Australia (140).

Debido a la ausencia de cuestionarios específicos que valoraran la CV en pacientes con cáncer, la EORTC decidió diseñar un nuevo instrumento que incluyera tanto la valoración del estado físico y social de los pacientes, como el estado emocional. De esta forma se crearon dos versiones del cuestionario, la primera fue el QLQ-C36, validada en 1991 por Aaronson et al. (140) en pacientes con cáncer de pulmón correspondientes a 15 países. Dos años más tarde se validó la segunda versión, la utilizada a día de hoy, el QLQ-C30. Las principales modificaciones con respecto a la primera versión se observan en las escalas de rol emocional, cognitivo y del dolor, obteniendo una fiabilidad y validez adecuada (141). La aplicación de este cuestionario es tan extensa en el campo de la oncología que a día de hoy ya existen subescalas para distintos tipos de cánceres (mama, pulmón, esófago, colon-recto y páncreas, entre otros) (142).

El cuestionario QLQ-C30 está formado por 30 ítems organizados en 5 escalas funcionales que miden funcionamiento físico, rol físico, funcionamiento social, rol emocional y funcionamiento cognitivo; 3 escalas sintomáticas multi-ítem que valoran la fatiga, el dolor y las náuseas-vómitos; y 6 últimos ítems individuales que miden síntomas producidos por la propia enfermedad y tratamiento: disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, dificultades económicas y alteraciones del sueño. Así mismo el cuestionario presenta una última escala de CV global compuesta por dos ítems (Tabla 6). Todas las preguntas se puntúan mediante un sistema o escala tipo Likert que oscila del 1 (en absoluto) al 4 (mucho), excepto para dos los ítems de salud global, en los que existe 7 opciones de respuesta que van desde pésima (1) hasta excelente (7). Las puntuaciones obtenidas en cada una de las escalas se estandarizan, obteniendo un score que va del 0 al 100 para cada una de ellas. Una mayor puntuación en las escalas de salud/CV global y funcionalidad indican que el paciente presenta una mejor CV, sin embargo, para la escala de síntomas una mayor puntuación indicaría una peor CV (140).

Tabla 6. Cuestionario EORTC QLQ-C30. Descripción de las áreas y dimensiones

| Escalas | Dimensiones estudiadas | N.º ítems |
|----------------------------|---|---|
| Escala CV global | Estado global de salud | 2 |
| Escalas funcionales | Función física Actividades cotidianas Rol emocional Función cognitiva Función social | 5 2 4 2 2 |
| Área de síntomas | 3 escalas síntomas Dolor Fatiga Náuseas/vómitos 6 ítems independientes Disnea Pérdida de apetito Estreñimiento Diarrea Insomnio Impacto económico | 2 3 2 1 1 1 1 1 1 |

*CV: Calidad de vida

Arrás Urdániz JI. Rev. Psicol la Salud. 1995

Aunque el cuestionario de la EORTC QLQ-C30 es un cuestionario específico para pacientes con cáncer, disponer de datos de referencia para población general sana con los que poder comparar nuestra muestra podría mejorar la interpretación de los resultados. Es por ello que en los últimos años se han ido estableciendo valores de referencia del cuestionario para distintos países, incluida España (143). Recientemente, Arrás et al. (144) enfatizaron en su trabajo la importancia de utilizar estos scores de referencia de la población general sana cuando se esté valorando la CV de pacientes supervivientes del cáncer, sin patología oncológica actual. Sin embargo, el uso de estos valores de referencia sería discutido en aquellos casos en los que se pretenda estudiar la CV de pacientes con cáncer activo y tratamiento oncológico, donde los mejores valores de referencia serían los scores QLQ-C30 obtenidos de otras poblaciones oncológicas que compartan características similares.

Al igual que las escalas del grupo EORTC, el grupo de la FACIT (Functional Assessment for Chronic Illness Therapy) desarrolló en 1988 un sistema de escalas estadounidense para valorar la CV de pacientes con enfermedades crónicas, incluidas el cáncer. Este instrumento está formado por una primera parte o cuestionario núcleo, el Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), y una segunda parte compuesta por varios módulos específicos según tipo de cáncer o enfermedad crónica, tratamiento aplicado y síntomas. El FACT-G, específico para pacientes con cáncer, está compuesto por 27 ítems que evalúan la CV a través de cuatro dimensiones: estado físico general de salud, ambiente familiar y social, estado emocional y capacidad de funcionamiento personal. Cada una de las preguntas o ítems se puntúan a través de una escala tipo Likert, que va del 0 (nada) al 4 (muchísimo). Mayores puntuaciones indican una mejor CV (145,146).

1.3.3.2 Calidad de vida en pacientes con tumores pancreáticos

Los tumores pancreáticos constituyen a día de hoy una de las causas más frecuentes de morbilidad y disminución de CV, tanto por la propia agresividad de los mismos, como por los efectos adversos secundarios de los distintos tratamientos oncológicos. Así mismo, en caso de tumores resecables, el beneficio de la cirugía pancreática debería siempre tener en cuenta las posibles complicaciones quirúrgicas, tanto intra como posoperatorias, que pueden afectar en gran medida a la CV de los pacientes. Es por ello que la utilización de distintos cuestionarios de medición de CV, tanto genéricos como específicos, se convierte en esencial en estos pacientes, experimentando un gran auge en los últimos años (147).

Dentro de la patología pancreática, existen distintos tipos de tumores con diferentes grados de agresividad y afectación de la CV. El adenocarcinoma de páncreas constituye uno de los tumores de peor pronóstico y escasa supervivencia, sobre todo en estadios avanzados. Tan solo el 20% de los pacientes con este tipo de tumor pueden someterse a un tratamiento de resección potencialmente curativo, siendo además muy agresivo en la mayoría de los casos y pudiéndose asociar con un empeoramiento significativo de la CV de los pacientes (147–149). En individuos con enfermedad localmente avanzada o metastásica, el tratamiento con quimio-radioterapia (QR) se

convierte en la terapia de elección, siendo múltiples los síntomas relacionados con el mismo y que también podrían estar en relación con un empeoramiento de la CV (150).

Con el objetivo de evaluar de forma específica la CV en los pacientes con cáncer pancreático, el grupo de la EORTC desarrolló en 1999 la herramienta EORTC QLQ-PAN26, utilizada a día de hoy como un módulo complementario al EORT QLQ-C30 y validada en múltiples países entre los que se encuentra España. El módulo está formado por 26 ítems organizados en 7 escalas sintomáticas: dolor pancreático, sintomatología digestiva, alteraciones intestinales, alteraciones hepáticas, distorsión de la autoimagen, satisfacción personal y sexualidad. El sistema de puntuación es similar al cuestionario EORTC QLQ-C30. Al tratarse de escalas sintomáticas, puntuaciones más altas indicarían peores síntomas y una peor CV; a excepción de la escala de satisfacción personal, donde una puntuación mayor indica una mejor CV (151,152). Desde su validación en 2017 por el grupo de Eaton et al. (151), el cuestionario ha sido ampliamente utilizado para valorar la CV en pacientes con cáncer pancreático en diferentes estadios y modalidades de tratamiento, incluyendo cirugía, quimio-radioterapia y otras opciones paliativas.

El grupo de la FACIT también desarrolló el módulo específico FACT-Hep (Functional Assesment of Cancer Therapy-Hepatobiliary) para valorar la CV en pacientes con cáncer hepatobiliar, entre los que se incluyen cáncer de vía biliar y vesícula biliar, hepatocarcinoma, carcinoma colorrectal metastásico y cáncer pancreático. Se trata de un cuestionario formado por 45 ítems agrupados en 4 dimensiones de CV (incluidas en el cuestionario FACT-G): dimensión social, función física, función emocional y rol funcional; junto a un módulo específico de síntomas que valora la presencia de sintomatología relacionada con el cáncer hepatobiliar: anorexia, pérdida de peso, ictericia, dolor lumbar y síntomas gastrointestinales. El cuestionario FACT-Hep puede ser utilizado de forma aislada para la valoración específica del cáncer hepatobiliar, o junto a la escala FACT-G (153).

Actualmente, ya son varios los grupos de trabajo que han enfocado sus trabajos al estudio de la CV en los pacientes con patología pancreática, utilizando tanto cuestionarios genéricos como específicos. Billings et al. (148) realizaron un estudio retrospectivo en el que se encuestó a 34 pacientes intervenidos de pancreatocotomía total

(PT) por distintos tipos de tumores pancreáticos (adenocarcinoma ductal, adenocarcinoma invasivo, adenocarcinoma ampular, TNEP, pancreatitis crónicas), y utilizó los cuestionarios SF-36 y EORTC PAN-26 para valorar el efecto de la PT en la CV de estos pacientes a largo plazo. En comparación con la población general sana, los pacientes intervenidos presentaron una disminución significativa del rol físico y la salud general en el SF-36. En cuanto a los resultados del EORTC-PAN26, los pacientes experimentaron cierto disconfort en relación con el dolor, distorsión de su imagen corporal y efectos adversos del tratamiento.

Más tarde, Belyaev et al. (149) también estudiaron la CV de 174 pacientes intervenidos por distintas patologías pancreáticas (tumores benignos, malignos y pancreatitis crónica) y sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos (PT, pancreatoduodenectomía, pancreatectomía distal-PD, tratamiento paliativo). En general, todos los pacientes con patología pancreática intervenidos presentaron peores resultados en el cuestionario SF-36 en comparación con los valores de referencia de la población sana, observando una disminución significativa tanto del CSF como del CSM. La PD fue el tipo de intervención mejor tolerada (tendencia a mejora del CSF y mejoría significativa del CSM), mientras que la PT fue la que presentó un mayor impacto en la CV de los pacientes (disminución significativa del CSF y tendencia a empeoramiento del CSM). La mayor edad y el desarrollo de insuficiencia pancreática se relacionaron con un impacto negativo en la CV de los pacientes.

Al analizar la CV de los pacientes con patología pancreática maligna es interesante tener en cuenta, además del tipo de diagnóstico y cirugía realizada, otros factores que podrían influir en gran medida en su CV, como por ejemplo la administración de tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Serrano et al. (150) utilizaron en su trabajo los cuestionarios EORTC-PAN26 y el FACT-Hep para valorar la CV en pacientes con adenocarcinoma pancreático resecable o dudosamente resecable, sometidos a QR neoadyuvante, reportando un empeoramiento significativo de las distintas dimensiones de CV, así como una mayor sintomatología gastrointestinal tras el tratamiento. Más recientemente en 2020, Breen et al. (154) también utilizaron el cuestionario específico FACT-Hep en pacientes con adenocarcinoma pancreático ductal localizado, no metastásico, sometidos a tratamiento neoadyuvante, aunque en este caso demostrando una buena tolerancia a la QR y mínimos efectos en la CV.

1.3.3.3 Calidad de vida en tumores neuroendocrinos (Tabla 7)

Los TNEP, aunque con una menor agresividad que el adenocarcinoma pancreático, también constituyen tumores con una elevada morbimortalidad y gran afectación de la CV de los pacientes, sobre todo en aquellos casos de tumores funcionantes, por la aparición de sintomatología secundaria a la producción hormonal, o enfermedad metastásica. Aunque las tasas de supervivencia suelen ser superiores a las de otras neoplasias gastrointestinales, se trata de individuos que deben convivir con su patología durante largos periodos de tiempo, siendo la medición de la CV un aspecto esencial en el cuidado de este tipo de pacientes (155). Actualmente ya son varios los cuestionarios que se han desarrollado con el objetivo de estudiar, de una forma más específica, los efectos que este tipo de tumores tiene en la vida social, familiar y laboral de los pacientes, así como el grado de distrés psicosocial producido. Entre ellos, destaca el cuestionario Norfolk QOL-NET y el cuestionario GINET-21.

- Cuestionario Norfolk QOL-NET

El Norfolk QOL-Net (Norfolk Quality of Life Tool) es un cuestionario desarrollado en 2009 por el grupo de Etta Vinik et al. para valorar de forma específica la de CV de pacientes con TNE y síndrome carcinoide. El cuestionario está formado por 72 ítems agrupados en 7 dominios: Físico, Respiratorio, Cardiovascular, Gastrointestinal, Flushing, Depresión y Actitudes. En cada uno de los dominios, se valora tanto la frecuencia como la gravedad de los síntomas haciendo referencia a un marco temporal de las últimas 4 semanas, a diferencia de otros instrumentos de CV como el EORT QLQ-C30 o el GINET-21, los cuales hacen referencia a los síntomas experimentados en la última semana. Así mismo, se ha demostrado una fuerte correlación entre los cuestionarios Norfolk QOL-NET y el cuestionario de la EORTC QLQ-GINET21.

La valoración de los 7 dominios permite realizar un estudio global de todos aquellos síntomas que aparecen como consecuencia de la carga tumoral, la producción hormonal, la expresión paraneoplásica, los efectos del tratamiento y el síndrome

carcinoide; así como del impacto de estos síntomas en las condiciones físicas y funcionamiento psicológico de los pacientes (156).

Entre sus limitaciones, el cuestionario solamente puede ser utilizado en pacientes con TNE y síndrome carcinoide, excluyendo el estudio de la CV en pacientes con insulinomas, neuroblastomas, glucagonomas o síndrome de Zollinger-Ellison (156).

- Cuestionario GINET-21

Aparte de la herramienta Norfolk QOL-NET, existen datos limitados sobre cuestionarios de CV específicos para pacientes con tumores carcinoides y neuroendocrinos. Sin embargo, la incidencia de este tipo de patología está aumentando, y su pronóstico difiere del tipo de localización (existen diferencias entre TNE pancreáticos y los de origen gastrointestinal o bronquial). Así mismo, la mayoría de este tipo de tumores se tratan de forma paliativa, con un elevado número de efectos secundarios que pueden tener un impacto elevado en la CV de los pacientes. Es por ello que en 2006 el grupo de Davies et al. (157) desarrollaron un módulo específico para valorar la CV en pacientes con tumores neuroendocrinos gastrointestinales y carcinoides, el EORTC QLQ-GINET21, validado posteriormente en 2013 en un estudio internacional de fase 4 por Yadegarfar et al. (158).

El cuestionario GINET-21 es de un cuestionario específico para pacientes con TNE gastrointestinales. Está formado por 21 ítems organizados en 3 escalas de síntomas multi-item: sintomatología gastrointestinal (5 ítems), endocrina (3 ítems) y efectos adversos del tratamiento (3 ítems); 2 escalas de valoración psicosocial: función social (3 ítems) y preocupación por la enfermedad (3 ítems); y 4 ítems independientes de síntomas que valoran el dolor muscular/óseo, la preocupación por la pérdida de peso, la función sexual y la comunicación. El formato de respuesta del cuestionario es una escala tipo Likert con 4 opciones posibles de respuesta, desde 1 (no del todo) hasta 4 (mucho). Las respuestas de cada uno de los ítems se transforman linealmente a una escala de 0 al 100, de manera que una mayor puntuación indica una peor CV al estar relacionada con sintomatología de mayor gravedad en relación a su enfermedad (157,158). Los autores recomiendan se recomienda complementar el cuestionario QLQ-

C30 junto con el QLQ-GINET21 para conseguir una valoración lo más completa posible de la CV de los pacientes con TNE gastrointestinales y carcinoides. Además, es posible su uso en pacientes con diferentes estadios de la enfermedad, y sometidos a distintos tipos de tratamientos (Cirugía, QR, ASS, IF) (158).

Por otro lado, continúan siendo escasos los trabajos que se centran en el estudio específico de la CV de los pacientes con TNE (Tabla 7), y en cómo los factores clínicos y relacionados con la heterogeneidad de estos tumores (estadio tumoral, diagnóstico tumoral, presencia de metástasis, tipo de tratamiento, síndromes oncológicos asociados etc.) pueden impactar en la CV.

En este ámbito, Beaumont et al. en 2012 (159) realizaron un estudio en pacientes con TNE (incluyendo TNEP) en diferentes estadios tumorales y sometidos a distintos tratamientos, reportando una peor CV que la población general en todas las escalas del cuestionario SF-36. Más tarde Peltola et al. (160) analizaron la CV a largo plazo de 38 pacientes con insulinomas intervenidos quirúrgicamente (benignos y esporádicos) a través del cuestionario 15D (media de 13 años antes de realizar la encuesta). Los pacientes con insulinomas intervenidos presentaron de forma significativa una mejor CV. También Scandurra et al. (161) llevaron a cabo otro estudio en una muestra italiana de 99 pacientes con diferentes tipos de TNE (“TNEP” y “no-TNEP” que incluían carcinoides bronquiales, tímicos, orofaríngeos, y adrenales) y sometidos a distintos tratamientos (terapia loco-regional, QT, RT, análogos de la somatostatina, sin tratamiento), utilizando los cuestionarios de la EORTC QLQ-C30 y GINET-21. En sus resultados, los pacientes con TNE presentaron, en general, buenos scores en las escalas de rol funcional, emocional, cognitivo y social, aunque reportaron bajas puntuaciones para la escala global de salud.

Actualmente ya son varios los autores que deciden incluir el estudio de las variables clínicas en la valoración de la CV de los pacientes con TNE. Así, Beaumont et al. (159) utilizaron los cuestionarios SF-36 y PROMIS-29 para evaluar la CV y su relación con factores clínicos y sociodemográficos en 663 pacientes que tenían o habían tenido un TNE. En sus resultados, aquellos pacientes con TNE actual en el momento de cumplimentar los cuestionarios (no intervenidos quirúrgicamente o recurrente tras la cirugía) presentaron una peor CV. La cirugía fue un factor asociado a una mejora en la

CV, tal y como muestran Cloyd et al. en su estudio (162), en el que demuestra que aquellos pacientes sometidos a cirugía potencialmente curativa por su tumor pancreático (incluyendo adenocarcinomas ductales pancreáticos, TNEP y carcinomas periampulares) reportaron en general una buena CV a largo plazo. Así mismo el tipo de cirugía influyó en la CV, siendo la pancreatectomía distal peor tolerada y con peores puntuaciones en los dominios físicos, psicosociales y funcionales en comparación a la pancreaticoduodenectomía.

Pearman et al. (163) también demostraron en su estudio como aquellos pacientes con TNE (incluye TNEP y carcinoides en diferentes estadios y agrupados según tratamiento: “cirugía sola”, “cirugía + análogos de la somatostatina”, “otros tratamientos”) intervenidos de cirugía sin otros tratamientos, presentaron una mejor CV que aquellos sometidos al resto de terapias, con mejores resultados en los cuestionarios PROMIS-29 y SF-36. Así mismo, la recurrencia tumoral se asoció a una disminución de las funciones física, social y mental; así como a un aumento de la fatiga e insomnio. La presencia de flushing y un mayor número de movimientos intestinales también fueron variables que afectaron negativamente a la CV. Según los autores, la razón por la cual la CV de los pacientes con TNEP es comparable a la de población general permanece incierta, aunque señalan que curarse de una enfermedad potencialmente mortal podría tener una influencia positiva en la CV de las personas intervenidas a largo plazo (159,162,163).

En el estudio de Scandurra et al. (161) la cirugía, la presencia de metástasis, la asociación del tumor con un síndrome oncológico y un mayor número de terapias fueron variables asociadas a una disminución de la CV. Igualmente, aquellos pacientes con TNEP reportaron una mejor CV que aquellos que presentaron otro tipo de TNE. En cuanto a las variables SP, se ha demostrado como el sexo masculino, una menor edad, un mayor nivel educativo y presentar un menor número de enfermedades crónicas se asocian significativamente con una mejor CV en los pacientes con TNE (160).

A pesar de la carencia de estudios que valoran la CV de los pacientes con TNE en estadio localizado, son múltiples los estudios que se han centrado en valorar el efecto que este tipo de tumores tienen en la CV de los TNE metastásicos, y más específicamente en el impacto de las distintas terapias sistémicas en la vida de los

pacientes. Entre los cuestionarios más utilizados se incluyen el EORTC QLQ-C30, GINET-21, Norfolk QOL-NET, el FACT G y el SF-36. Uno de los trabajos más completos y recientes que valoran la CV en estos pacientes es el realizado por Gosain et al. (164), revisión sistemática que incluye 61 estudios sobre CV en pacientes con TNE (TNEP y carcinoides), la mayoría de ellos en estadio avanzado e irresecables.

En general, la mayoría de los estudios de CV realizados en pacientes con TNE avanzados reportan una buena CV, con unas puntuaciones elevadas en las escalas funcionales y escasa sintomatología (165–167). Sin embargo se observa un empeoramiento de su CV en comparación con la población general sana, con una disminución de la función física, salud general, vitalidad, CSM y mayor distrés psicosocial (57,58,166–169). En cuanto al estudio de las variables clínicas y SP, y su relación con la CV en los TNEP en estadio avanzado, se ha observado como la edad avanzada, un bajo nivel educativo y el desempleo se asocian con una peor CV y un empeoramiento de la función física (166).

Al comparar las distintas terapias sistémicas utilizadas en los pacientes con TNE en estadio avanzado (everolimus, sunitinib, análogos de la somatostatina o ASS, interferón, terapia de radionucleidos con receptor de péptidos o PRRT, bevacizumab), el tratamiento con PRRT y con ASS fueron los que más se relacionaron con un aumento de la CV. La mayoría de los autores reportan una mejora de la salud global, función social, función emocional, función cognitiva y disminución de la sintomatología tras el tratamiento con PRRT o ASS (58,167,170–173). La función física fue la única dimensión que presentó un empeoramiento significativo tras el tratamiento sistémico (57). Así mismo, también se demostró un aumento de la supervivencia global y una reducción del tamaño tumoral en aquellos pacientes con TNE metastásicos bajo tratamiento con ASS (172).

Tabla 7. Resumen de los trabajos de CV en pacientes con TNE

| Autor | Tipo de tumor Tratamiento | Cuestionario | Resultados |
|---------------------------------------|---|-----------------------|--|
| Jacobsen et al. (170) 1995 | TNE-GI avanzados Octeótrido vs Placebo | GHQ-30, PAS | Pacientes tratados con octeótrido: mejoría de la función social y disminución del distrés psicosocial. |
| Wymenga et al. (171) 1999 | TNE- GI avanzados (carcinoides, gastrinomas, VIPoma) Lanreótido | EORTC QLQ-C30 | Tras tratamiento con Lanreótido: mayor CV, función emocional, función cognitiva y disminución de la sintomatología |
| Larsson et al. (165) 1999 | TNE-GI avanzados (carcinoides y TNEP) ASS/IF | EORTC QLQ-C30 HADS | Buena CV, alta funcionalidad y escasa sintomatología tras tratamiento con ASS/IF. |
| Larsson et al. (57) 2001 | Carcinoides del intestino medio Trat activo AAS/IF | EORTC QLQ-C30 HADS | Tras tratamiento con ASS/IF mejoría sintomática, aunque menor función física. |
| Pezzilli et al. (168) 2009 | TNEP | SF-12 | Empeoramiento del CSM en pacientes con TNEP en comparación con población general sana. No diferencias en CSF. |
| Haugland et al. (166) 2009 | TNEP y carcinoides bronquiales metastásicos e inoperables Lu-octreotate | SF-36 | Peor salud general, función física y vitalidad que la población general. Mayor edad, menor nivel educativo y el desempleo: peor CV |
| Khan et al. (172) 2011 | TNE (carcinoides y TNEP) diferentes estadios Distintos tratamientos | EORTC QLQ-C30 | El tratamiento con octreotate mejora CV, reduce tamaño tumoral y alarga la supervivencia en TNE inoperables. |
| Beaumont et al. (159) 2012 | TNE (carcinoides y TNEP) diferentes estadios Distintos tratamientos | SF-36, PROMIS-29 | Peor CV que la población general. Pacientes no operados, recurrencia tumoral y elevados síntomas GI: impacto negativo en CV |

**TNE-GI: Tumores neuroendocrinos gastrointestinales; TNEP: tumores neuroendocrino entero-pancreático; ASS: análogos de la somatostatina; IF: Interferón; CV: Calidad de vida*

Tabla 7. Resumen de los trabajos de CV en pacientes con TNE (continuación)

| Autor | Tipo de tumor Tratamiento | Cuestionario | Resultados |
|---|--|---|---|
| Fonseca et al. (167) 2015 | TNEP | SF-36, PROMIS 29 EORTC QLQ-C30 GINET21 Norfolk QOL-NET | Peor función física y salud general en comparación con población general. El tratamiento con PRRT y ASS mejora la CV en pacientes con TNEP avanzados. |
| Pearman et al. (163) 2016 | TNE (carcinoides y TNEP) diferentes estadios Distintos tratamientos | SF-36, PROMIS-29 | La cirugía mejora la CV (mejor función física, social y salud mental). La recurrencia se asocia con peor CV (peor función física, social y mental). |
| Martini et al. (58) 2018 | TNEP metastásicos PRRT | EORTC QLQ-C30 | Disminución de la sintomatología y mejoría de la función física, social y rol funcional tras PRRT. Peor CV que la población general (menor función social, física y CV global). |
| Adams et al. (169) 2019 | TNE (incluye TNEP y carcinoides) Tratamiento crónico ASS | PROMIS-29 EORTC QLQ-C30 | Peor CV que la población general: empeoramiento del rol social y función física. |
| Watson et al. (173) 2020 | TNEP inoperables Distintos tratamientos sistémicos | SF-36 EORTC QLQ-C30 GINET-21 | El tratamiento con PRRT mejora la CV en comparación con el resto de terapias. |
| Scandurra et al. (161)S 2021 | TNEP y carcinoides diferentes estadios Distintos tratamientos | EORTC QLQ-C30 GINET-21 | Cirugía, metástasis; impacto negativo en la CV Los pacientes con TNEP presentan mejor CV que otros tipos de TNE |

*TNEP: tumores neuroendocrinos entero-pancreático; TNE: tumores neuroendocrinos; PRRT: Terapia dirigida con radionucleidos; ASS: Análogos de la somatostatina; CV: calidad de vida

1.3.3.4 Calidad de vida en síndromes oncológicos hereditarios

El estudio de la CV en pacientes con síndromes oncológicos hereditarios se convierte en esencial al tratarse de enfermedades con un curso crónico, con elevada probabilidad de afectación familiar y con altas tasas de morbimortalidad en etapas precoces de la vida. Uno de los factores que más puede contribuir al empeoramiento de la CV de estos pacientes es el elevado grado de preocupación que presentan por la propia enfermedad, así como por la posibilidad de que esta se desarrolle en sus familiares (174). Es por ello que, aparte del uso de cuestionarios generales y específicos de CV, sería interesante en estos pacientes incluir alguna herramienta que analice de forma específica este aspecto.

Entre los instrumentos más utilizados para la evaluación de la preocupación por el cáncer hoy en día destaca la Escala de Preocupación de Cáncer (EPC) o Cancer Worry Scale (CWS), formada por 6 preguntas. Las tres primeras preguntas (1-3) evalúan, en relación al mes anterior a la realización de la encuesta, la frecuencia con la que el individuo se ha preocupado por el cáncer y cuál ha sido su impacto en el estado de ánimo y en las actividades diarias. Así mismo, también se valora el grado de preocupación que tiene el individuo por desarrollar cáncer algún día (preguntas 4-5) y la importancia que tienen dicha preocupación por desarrollar cáncer (pregunta 6) (97).

La principal ventaja que tienen la EPC con respecto a otros instrumentos de medida similares (Cancer Attitude Inventor, Cancer Worry Chart, Breast Cancer Fear Scale), es que es capaz de evaluar tanto la preocupación por desarrollar cáncer, como el impacto que esta tiene en la vida de los individuos (96,97). Así mismo, la utilización de este cuestionario nos permite evaluar el miedo y preocupación que tienen los pacientes en relación a la posibilidad de que su cáncer regrese (en caso de curación del mismo) o progrese (si permanece estable), en el mismo sitio o en otras partes del cuerpo. Este concepto, conocido como FDO (Fear of cancer recurrence) se ha convertido en uno de los aspectos más estudiados en la mayoría de los trabajos de CV. Una puntuación en la EPC mayor o igual a 14 indica un alto grado de preocupación por desarrollar cáncer (FDO>14), pudiéndose estudiar también si ese nivel de preocupación afecta de forma significativa a la CV de los pacientes, a través de cuestionarios como el SF-36. Así

mismo, también es posible valorar el grado de preocupación que tienen los pacientes por la posibilidad de afectación tumoral en sus familiares (175).

Actualmente ya son múltiples los trabajos que han demostrado una afectación de la CV y un elevado grado de preocupación entre pacientes portadores de distintos síndromes oncológicos hereditarios, como en el síndrome de MEN1 (175), el síndrome de Von Hippel Lindau (174), en el síndrome de Li-Fraumani (176), o entre pacientes portadoras del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (177,178). Se ha observado como las pacientes portadores de genes BRCA presentan niveles elevados de ansiedad, depresión, alteraciones de su vida sexual, así como un empeoramiento significativo de su CV (179). Así mismo, en pacientes con paragangliomas (PG) familiares se ha reportado un empeoramiento de la función física, función social, vitalidad y salud mental con respecto a la población general (180,181).

En el síndrome de MEN2 son varios los autores que han centrado sus trabajos en estudiar la CV de estos pacientes, y aunque se ha reportado un empeoramiento significativo con respecto a la población general, la mayoría de los pacientes presentan un estado de salud global elevado, con pocos síntomas y una buena función física (182,183). Al comparar su CV con la de otras enfermedades crónicas, se ha observado como los individuos con MEN2 presentan mayor funcionamiento físico que aquellos con artritis reumatoide, dolor lumbar crónico, EPOC e IC (183). Así mismo, Rodrigues et al. (182) analizaron las variables clínicas y SP relacionadas con una peor CV en estos pacientes, demostrando como un elevado número de cirugías se asoció de forma significativa con mayores niveles de distrés psicosocial.

Finalmente, hay que destacar el papel del asesoramiento genético en la valoración inicial y seguimiento tanto de los pacientes con síndromes oncológicos hereditarios, como de sus familiares, habiendo demostrado disminuir el grado de distrés psicosocial de forma significativa a largo plazo (184).

1.3.4 Calidad de vida en MEN1

Dentro de los síndromes oncológicos hereditarios cabe descartar el síndrome de MEN1. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de múltiples tumores a lo largo de la vida del individuo, los cuales suelen desarrollarse en una edad mucho más temprana que en los casos esporádicos. Este hecho, unido a la alta tasa de recidivas, y al comportamiento agresivo de alguno de estos tumores, podría suponer un impacto importante en la CV de los pacientes con MEN1 (185). Esta repercusión en la CV está siendo cada vez más estudiada en los últimos años, constituyendo actualmente un aspecto clave en el tratamiento y manejo de los pacientes con el síndrome (175).

El primer trabajo conocido que valoró la CV y estudió el distrés psicosocial en pacientes MEN1, fue el realizado en la población sueca por Berglund et al. en 2003 (186). En su trabajo se incluyó un total de 29 pacientes con diagnóstico de MEN1, en diferentes estadios en seguimiento en el Hospital Universitario de Uppsala. Los pacientes cumplieron el cuestionario SF-36 como herramienta de medición de la CV, así como los cuestionarios HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) para evaluar la ansiedad y depresión, IES (Impact of Event Scale) para valorar la sintomatología y malestar que acompaña a una experiencia estresante y/o traumática (intrusión, evitación, hiperactivación, flashback), y la herramienta LOT (Life Orientation Test), diseñada como instrumento de medida del grado de optimismo y pesimismo de los individuos. Estos 4 cuestionarios se cumplieron en dos ocasiones, durante su estancia hospitalaria y 6 meses después en su domicilio.

Al analizar los resultados no se observaron diferencias tanto en la valoración de la CV como en el grado de distrés psicosocial, estudiado por las escalas HADS, IES y LOT, reportando puntuaciones similares en los niveles de pesimismo, optimismo, ansiedad, depresión, intrusión y evitación ($p > 0,05$). Sin embargo, al comparar los scores de CV con los valores de referencia de la población general sueca, sí que se objetivó un empeoramiento significativo de las dimensiones de salud general y función social del cuestionario SF-36 (186).

Posteriormente en 2007, You et al. (187) llevaron a cabo otro estudio con el objetivo de valorar la CV de pacientes MEN1 que habían sido intervenidos de TNEP en

distintos centros médicos de la Clínica Mayo de EE.UU, y compararla con la de la población general estadounidense. Aunque se reclutó información de un total de 50 pacientes, tan solo 28 cumplieron finalmente los cuestionarios de CV (EORTC QLQ-C30 y el cuestionario específico GIQLI, para la valoración de la CV en tumores gastrointestinales). La media de seguimiento de los pacientes tras la cirugía fue de 5 años (0,2-18 años). La valoración de CV del cuestionario EORTC-QLQ-C30 de los 28 pacientes con TNEP intervenidos fue similar a la de la población general estadounidense, aunque si se observó una tendencia a un empeoramiento sintomático de las náuseas/vómitos, pérdida de apetito, diarrea y dificultades económicas en los pacientes MEN1 intervenidos de TNEP.

El estudio también muestra como aquellos pacientes que estaban sintomáticos en el momento de la cirugía presentaron de forma significativa un empeoramiento en la escala global de salud, así como mayor dolor e insomnio en comparación con aquellos intervenidos asintomáticos. A pesar de las complicaciones perioperatorias reportadas tras la cirugía duodeno-pancreática, el estudio muestra como a largo plazo, la mayoría de los pacientes con el síndrome se recuperan adecuadamente, adaptándose a los cambios de la función pancreática y reportando una buena CV (187).

En 2017, Goswami et al. (129) incluyeron en su trabajo a un total de 207 pacientes MEN1 con el objetivo de valorar, a través del cuestionario PROMIS-29, la CV de los pacientes MEN1, y compararla con la población general. Así mismo, se decidió analizar los factores SP y clínicos asociados a la CV. En sus resultados, se reportó un empeoramiento de la CV de los 7 dominios del cuestionario en comparación con los valores referencia de la población estadounidense, observando una mayor ansiedad, depresión, fatiga, dolor, alteraciones del sueño, así como una peor función física y función social ($p < 0,05$).

En el análisis de las variables clínicas y SP, presentar HPTP persistente tras la paratiroidectomía, una edad menor de 45 años al diagnóstico, una edad actual de más de 45 años, una mayor distancia recorrida del domicilio al hospital, y un mayor número de citas médicas, fueron variables relacionadas con una peor CV ($p < 0,05$). La curación del HPTP tras la paratiroidectomía fue la variable clínica que más se relacionó con una mejora de CV de los pacientes con MEN1, asociándose de forma significativa con 4/7

dominios del cuestionario PROMIS-29. La presencia de un TNEP (n=154; 74%), el tipo de TNEP, o haber sido intervenido de cirugía pancreática (no datos) o de paratiroides, no fueron factores asociados a un empeoramiento de la CV en este caso (129).

Peipert et al. (188) utilizaron la cohorte de pacientes del grupo AMENSupport y el cuestionario PROMIS-29 con el objetivo de valorar la carga económica atribuible a la enfermedad de MEN1, y estudiar los factores SP y los eventos económicos negativos asociados a la CV de los pacientes con el síndrome. El 84% de los pacientes MEN1 reportaron algún grado de carga económica debido a su enfermedad, y un 63% presentaron al menos un evento económico negativo (por ejemplo: usar la mayoría de sus ahorros, pedir dinero prestado, contactar con una agencia de cobro, exceder el máximo de dinero de la tarjeta de crédito o declararse en bancarrota). Los pacientes con una mayor carga económica asociada al MEN1 presentaron una peor CV, reportando peores puntuaciones en todas las dimensiones del cuestionario PROMIS-29 ($p<0,05$). Pedir un préstamo a un familiar/amigo (6/7 dominios), el desempleo (4/7 dominios), y un gasto de más de 100 dólares al mes en tratamientos médicos debido al síndrome (6/7 dominios), fueron factores asociados con un empeoramiento de la CV ($p<0,05$).

El mismo grupo publicó un año más tarde (189) los resultados de la valoración de la CV de los pacientes MEN1 con respecto a una cohorte de pacientes con distintas enfermedades crónicas, como por ejemplo pacientes con distintos tipos de cáncer (no asociados al MEN1), pacientes con dolor lumbar crónico, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) o Artritis Reumatoide (AR). También incluyeron en el grupo de enfermedades crónicas a aquellos pacientes con TNE o con HPTP esporádico, sin relación con el síndrome de MEN1. En los resultados se observó cómo los pacientes MEN1 mostraron mayores niveles de ansiedad, depresión, fatiga e interferencia del dolor en sus actividades diarias que individuos con TNE o HPTP esporádicos ($p<0,05$). Por el contrario, se observó una mejor valoración de la función física en pacientes MEN1 que en la mayoría de las enfermedades crónicas estudiadas (dolor lumbar crónico, ICC, EPOC o AR), a excepción del HPTP esporádico, que reportó niveles mayores de función física que los pacientes con el síndrome ($p<0,05$).

Van Leeuwen et al. (175) reclutaron a 227 pacientes MEN1 con el objetivo de valorar el grado de preocupación que tenían por la posibilidad de aparición o recurrencia de la enfermedad (FDO), y cómo esta preocupación afectaba a su CV. Así mismo, también se valoró el grado de preocupación por la posible afectación familiar. La cohorte de pacientes MEN1 se obtuvo a través de la base de datos DMSG (Dutch MEN1 Study Group Database), formada por más del 90% de la población MEN1 holandesa total, y que había sido tratada en alguno de los Centros Médicos Universitarios de Holanda, entre 1990 y 2013. En su trabajo utilizaron el cuestionario genérico de CV SF-36 y la EPC, dividiendo a los pacientes en dos subgrupos en función de su nivel de preocupación o FDO (mayor o igual a 14; o menor de 14). El 58% de los pacientes MEN1 obtuvieron una puntuación mayor o igual de 14, lo que significa un alto grado de preocupación o FDO. Los pacientes con un alto FDO presentaron una peor CV, reportando un empeoramiento en todas las subescalas del cuestionario SF-36, salvo en la relacionada con la función física y salud general, cuyo resultado fue comparable al de aquellos pacientes con bajos FDO. También se valoró la asociación entre las distintas variables clínicas y SP, con el grado de preocupación. Los pacientes que presentaban o habían tenido un TNEP, patología hipofisaria, aquellos individuos sintomáticos al diagnóstico o con un mayor número de manifestaciones clínicas, y aquellos pacientes en situación de desempleo presentaron mayores niveles de FDO ($p < 0,05$). Así mismo, los pacientes MEN1 mostraron niveles de preocupación mayores por la aparición de la enfermedad en sus familiares que en ellos mismos ($p < 0,05$) (175).

En 2021, el mismo grupo holandés llevaron a cabo otro trabajo (190) con el objetivo de estudiar la relación de las variables clínicas y SP con la CV de los pacientes MEN1, a través del cuestionario SF-36. En comparación con la población general holandesa, los pacientes MEN1 presentaron de forma significativa un empeoramiento en todas las dimensiones del cuestionario, salvo en la escala de la función física, cuyos valores fueron comparables con los de referencia. Tener una mayor edad (2/7), un menor nivel de estudios (1/7), un mayor número de años desde el diagnóstico (3/7), estar desempleado (6/7) o ser caso índice (2/7), fueron variables SP asociadas con una peor CV ($p < 0,05$). En cuanto a las variables clínicas, aquellos pacientes que tenían o habían presentado un tumor hipofisario reportaron un empeoramiento significativo de la salud general, función emocional, vitalidad, rol físico ($p < 0,05$), y una tendencia a una menor salud mental ($p = 0,05$) que los que no habían tenido patología hipofisaria.

También el grado de conciencia de la enfermedad se relacionó con la CV de los pacientes MEN1, de forma que aquellos pacientes que desconocían tener un tumor hipofisario, aun teniéndolo (según informes clínicos y radiológicos), presentaron un mayor rol físico, mayor función emocional y mayor salud mental que los que sí eran conscientes de ello ($p < 0,05$). Igualmente, aquellos pacientes que desconocían tener un TNEP, aun teniéndolo, presentaron una mayor función emocional que los que si eran conscientes de su tumor ($p < 0,05$)

El desempleo, ser caso índice y tener un tumor hipofisario fueron variables que persistieron como significativas en el análisis multivariante. El desempleo fue el predictor más consistente de CV, asociándose con un empeoramiento de todas las subescalas del SF-36, salvo para la dimensión emocional, cuyo resultado no fue significativo. (190).

Más recientemente, Giusti et al. (185) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la CV en una cohorte italiana de 76 pacientes MEN1 en seguimiento en el Hospital Universitario de Careggi (Centro regional de referencia para tumores endocrinos hereditarios, Florencia), a través del cuestionario genérico SF-36. Así mismo, utilizaron las escalas LOT, IES y HADS para estudiar el grado de distrés psicosocial de los pacientes. Aunque los pacientes MEN1 presentaron una peor valoración de todas las dimensiones del cuestionario SF-36 en comparación con la población general sana, solamente la dimensión relacionada con la función social resultó significativa (67,75 vs 77,4; $p < 0,05$). Las puntuaciones medias de todas las dimensiones del cuestionario SF-36 fueron > 50 , indicando que los pacientes MEN1 “perciben su salud como normal”. El sexo, la edad, el estado laboral, el desempleo y la distancia desde el domicilio al centro médico (en kilómetros), fueron variables SP asociadas con la CV de los pacientes MEN1 ($p < 0,05$). Las mujeres presentaron una menor función física (78,38 vs 89,85) que los hombres. Los pacientes con una menor edad presentaron una mayor función física, rol físico y menor dolor corporal que aquellos con mayor edad. Los pacientes en situación de desempleo presentaron un empeoramiento de la función física (71 vs 88), rol físico (50 vs 75,5), y salud general (46 vs 57) que aquellos con un trabajo activo. Los pacientes con estudios de educación secundaria presentaron una mayor función física que aquellos que habían acudido solamente a la escuela primaria (86 vs 72). Aquellos pacientes MEN1 con una mayor

distancia a su centro de referencia (sobre todo de más >600 km) presentaron una menor vitalidad y un empeoramiento de la función social y del rol emocional, en comparación con los que se encontraban a una menor distancia.

En cuanto a las variables clínicas, se recogieron datos relacionados con el número y tipo de cirugías realizadas de las diferentes patologías, así como el número y tipo de tratamientos médicos administrados. En sus resultados, el número de tratamientos médicos (0-2; 3-4; 5-6) y el número de cirugías realizadas (0-4) para el tratamiento del síndrome de MEN1, fueron factores relacionados con un empeoramiento de la CV de los pacientes MEN1 ($p < 0,05$). Aquellos individuos con un mayor número de cirugías realizadas (sobre todo >3) reportaron un empeoramiento del rol físico, rol emocional, salud general y menor función social. Igualmente, aquellos pacientes que habían tomado un mayor número de fármacos (sobre todo >4) presentaron un empeoramiento de la función física, rol físico, rol emocional, salud general y función social. Tras analizar los resultados, el estudio concluye que la mayoría de los pacientes MEN1 consiguen adaptarse a su enfermedad, considerándose a sí mismos como sanos, y manteniendo su trabajo, su actividad física y sus buenos hábitos (185).

En la Tabla 8 se puede observar un resumen de los distintos artículos de CV publicados en pacientes MEN1, con los cuestionarios utilizados y los principales resultados obtenidos.

Tabla 8. Resumen de los artículos de CV en pacientes MEN1

| Autores | n | Tipo de estudio | Cuestionario | Resultados |
|---|----------|------------------------|-------------------------|---|
| Berglund et al. 2003, Suecia (186) | 29 | Unicéntrico | SF-36 IES, HADS, LOT | Pacientes MEN1: peor salud general y función social que la población general. |
| You et al. 2007, EE. UU (187) | 28 | Multicéntrico | EORTC QLQ-C30 GIQLI | No diferencias de CV entre pacientes MEN1 intervenidos de TNEP y la población general. Pacientes sintomáticos intervenidos presentan peor escala global de salud y mayor dolor e insomnio que asintomáticos. |
| Goswami et al. 2017, EE. UU (129) | 207 | Multicéntrico | PROMIS-29 | Pacientes MEN1: peor CV que la población general. Persistencia del HPTP, edad al diagnóstico <45, edad actual >45, mayor distancia domicilio-hospital, mayor frecuencia citas médicas: peor CV. |
| Peipert et al. 2017, EE. UU (188) | 153 | Multicéntrico | PROMIS-29 | Una mayor carga económica en pacientes MEN1 se asocia a peor CV. Pedir un préstamo, desempleo, gasto >100 dólares/mes en tratamientos médicos: peor CV. |
| Peipert et al. 2018, EE. UU (189) | 153 | Multicéntrico | PROMIS-29 | Pacientes MEN1: mayor ansiedad, depresión, fatiga e interferencia del dolor que pacientes con TNE o HPTP esporádicos. Pacientes MEN1: mayor función física que la mayoría de las enfermedades crónicas estudiadas, a excepción del HPTP esporádico. |
| Leeuwaarde et al. 2018, Holanda (175) | 227 | Multicéntrico | EPC SF-36 | Alto FDO en pacientes MEN1. Mayor FDO se asocia a peor CV (no afectación de la función física ni salud general). TNEP, tumor hipofisario y desempleo: factores asociados con mayor FDO. Pacientes MEN1 presentaron altos niveles de preocupación por la aparición de la enfermedad en sus familiares. |
| Leeuwaarde et al. 2021, Holanda (190) | 227 | Multicéntrico | SF-36 | Pacientes MEN1: peor CV que la población general, salvo en la función física. Mayor edad, menor nivel de estudios, mayor número años desde el diagnóstico, desempleo, ser caso índice, patología hipofisaria y ser consciente de la enfermedad: variables asociadas a peor CV. |
| Giusti et al. 2021, Italia (185) | 76 | Unicéntrico | LOT, IES, HADS SF-36 | Pacientes MEN1: peor función social que la población general. Sexo femenino, mayor edad, menor nivel educativo, desempleo, mayor distancia al centro, mayor número de cirugías y tratamientos médicos realizados: peor CV. |

*CV: Calidad de vida; MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1; TNEP: Tumores Neuroendocrinos Entero-Pancreáticos; HPTP: Hiperparatiroidismo primario; AR: artritis reumatoide; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FDO: Fear of Disease occurrence

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Justificación

El síndrome de MEN1 es una enfermedad genética caracterizada por la posibilidad de desarrollar múltiples tumores a lo largo de la vida del individuo, algunos de los cuales pueden ser agresivos y empeorar considerablemente su pronóstico. Este hecho, unido al carácter hereditario del síndrome y posible afectación familiar, puede condicionar en gran medida la esfera psicosocial y la CV de los pacientes.

El estudio de la CV en el síndrome de MEN1 comenzó en 2003 con Berglund et al., el cual describió en su trabajo un empeoramiento significativo de la salud general y función social de los pacientes en comparación con la población general. Desde entonces, son escasos los estudios que han valorado el impacto que esta patología supone para la CV de los individuos, siendo los resultados variables, algunos de los cuales, obtenidos a través de partir de series muy reducidas, estudios multicéntricos, o con poco tiempo de seguimiento. Todo ello muestra una falta de información actual y una necesidad creciente de continuar con un mayor número de estudios que permitan establecer conclusiones basadas en la evidencia científica.

La utilización de cuestionarios de evaluación de CV ha aumentado exponencialmente en nuestro medio, permitiendo comparar el nivel de salud de una patología en concreto con otras enfermedades, o con la población sana. En el síndrome de MEN1, la mayoría de los trabajos publicados utilizan de forma aislada cuestionarios genéricos, como el SF-36 o PROMIS-29. Sin embargo, para conseguir una valoración lo más global posible, es importante combinar tanto un cuestionario genérico como uno específico, relacionado además con la patología oncológica más prevalente en este síndrome.

Por otro lado, un aspecto importante de la CV de toda patología con un curso crónico, como el síndrome de MEN1, es la evaluación de la preocupación por desarrollar cáncer. Hasta el momento, sólo un estudio ha evaluado el nivel de preocupación de los pacientes con MEN1.

Así mismo, se ha observado en estudios previos, como la CV de un paciente con MEN1 está influenciada tanto por factores SP, como por otras variables clínicas relacionadas con la propia enfermedad (129,185,190). Sin embargo, cuando se analizan los resultados en relación a las variables clínicas, las conclusiones son dispares, no pudiendo establecer una asociación significativa entre los distintos tumores del síndrome y el empeoramiento de la CV.

Esta discordancia de resultados hace imprescindible continuar investigando la CV de los pacientes MEN1, su grado de preocupación por desarrollar cáncer, así como la influencia de las distintas variables clínicas y SP en la CV; teniendo en cuenta además el alto porcentaje de pacientes MEN1 que tenemos en nuestra región, con una de las mayores series a nivel nacional (48, 54, 65, 66).

Hipótesis

En esta tesis doctoral, se plantean las siguientes hipótesis:

1. La CV de los pacientes MEN1 se encuentra afectada.
2. Las variables SP y clínicas de los pacientes con MEN1 se relacionan de forma significativa con su CV.
3. Los pacientes con MEN1 presentan un alto grado de preocupación por desarrollar cáncer, que afecta además a su CV.
4. Algunas variables socio-personales y clínicas pueden influir en el grado de preocupación por desarrollar cáncer en los pacientes con MEN1.

Objetivos

En base a estas hipótesis, se plantean los siguientes objetivos:

1. Determinar el nivel de CV de pacientes MEN1 y compararlo con un GC de población sana
2. Analizar la influencia de las variables SP y clínicas en la CV de pacientes MEN1.
3. Valorar el grado de preocupación por desarrollar cáncer que tienen los pacientes MEN1, comparándolo con un GC de población sana, y su relación con la CV.
4. Analizar las variables socio-personales y clínicas que pueden influir en la preocupación por desarrollar cáncer en los pacientes con MEN1.

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.1 Pacientes

3.1.1 Ámbito

Este estudio se ha realizado en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia. Para ello, se ha recogido una muestra de pacientes pertenecientes al circuito de Consultas Externas del mismo hospital, dentro de la unidad de Cirugía Endocrina, en un periodo de tiempo comprendido entre junio de 2018 y junio de 2020.

3.1.2 Diseño del estudio

Para la elaboración de este trabajo se ha desarrollado un estudio descriptivo de corte transversal. Se ha seleccionado una muestra de 101 pacientes consecutivos con diagnóstico de MEN1 en seguimiento.

3.1.3 Selección de pacientes

3.1.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de MEN1 clínico: paciente con al menos dos de los tres tumores típicos asociados al síndrome (adenoma paratiroideo, TNEP o tumor hipofisario),
- Pacientes con diagnóstico de MEN1 familiar: la presencia de al menos un tumor asociado a MEN1, en un familiar de primer grado de un paciente con diagnóstico clínico de MEN1, y/o
- Pacientes con diagnóstico de MEN1 genético: paciente con mutación positiva para MEN1, pero sin manifestaciones clínicas, bioquímicas o radiológicas.
- Capacidad de firmar un consentimiento informado.
- En los pacientes de menos de 18 años, se obtuvo el consentimiento previo a la realización de los cuestionarios.

3.1.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten alguna patología psiquiátrica que le incapacite a la cumplimentación de los cuestionarios.
- Pacientes con patología tumoral asociada distinta a la relacionada con el síndrome de MEN1.
- Pacientes que rechacen la cumplimentación de los cuestionarios.
- Pacientes con pérdida de seguimiento durante el estudio.

3.1.3.3 Grupo control

Se recogió una muestra de personas sanas y sin patología de base apareadas por edad y sexo con la muestra de casos de pacientes seleccionada.

3.1.4 Comité ético

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del HCUVA siendo el mismo hospital de referencia para dicho proyecto (*ver Anexo I*).

3.2 Método

Se ha desarrollado un proyecto basado, en primer lugar, en un trabajo de campo en el que se han utilizado instrumentos de medida en forma de cuestionarios. Se utilizaron un total de cinco cuestionarios, dos de ellos (SF-36 y EPC) fueron entregados y cumplimentados por todos los pacientes de la muestra, mientras que los otros tres (PHPQoL, EORTC QLQ-c30, GINET-21) fueron administrados solamente a aquellos pacientes con patología específica (HPTP, TNEP y/o carcinoides).

Al tratarse de un estudio de corte transversal, los cuestionarios fueron administrados una sola vez, durante el seguimiento del paciente en el circuito de Consultas Externas de Cirugía Endocrina en el HCUVA.

Junto con la muestra de pacientes con diagnóstico de MEN1, del mismo modo se elaboró y diseño un GC formado por un conjunto de personas sanas, emparejadas con los pacientes seleccionados de la muestra por la edad y el sexo. A los controles del grupo de población sana se les administraron los mismos dos cuestionarios (SF-36 y EPC) cumplimentados por la totalidad de la muestra de casos.

Posteriormente, se llevó a cabo en nuestra muestra de pacientes un análisis de los resultados obtenidos en dichos cuestionarios, de forma conjunta con una serie de variables tanto SP como clínicas que también fueron analizadas. Del mismo modo, se realizó un análisis comparativo de la población a estudio con la muestra de controles sanos para los resultados obtenidos.

3.2.1 Variables analizadas

Tras el desarrollo del trabajo de campo, y de manera previa al análisis de los resultados obtenidos en los cuestionarios, se llevó a cabo un estudio sobre las distintas variables evaluadas dentro de la muestra de pacientes seleccionada. Se elaboró una base de datos en la que se recogió, con respecto a cada caso, un listado de variables tanto socio-personales como clínicas:

- Variables socio-personales:
 - Edad en el momento de cumplimentar el cuestionario.
 - Género.
 - Nivel de estudios: Educación Primaria, Educación Secundaria, estudios universitarios, otros.
 - Situación laboral: activo/a, desempleado/a, jubilado/a, incapacitado/a laboral, estudiante.
 - Estado civil: soltero/a, casado/a, con pareja, separado/a, divorciado/a, viudo/a.
 - Descendencia: sí/ no.

- VARIABLES CLÍNICAS RELACIONADAS CON EL SÍNDROME DE MEN1:

Relacionadas con patología de HPTP:

- a) Si el paciente presenta o ha presentado HPTP en algún momento del desarrollo de su enfermedad.
- b) En pacientes con HPTP actual (presente en el momento de cumplimentar los cuestionarios) se tuvo en cuenta si el HPTP es de inicio (nuevo desarrollo o sin criterios de cirugía) o por recidiva (se consideró recidiva la presencia de hipercalcemia tras seis meses de la cirugía).
- c) Intervención quirúrgica de HPTP.
- d) Presencia de síntomas relacionados con el HPTP: astenia, síntomas gastrointestinales, dolores óseos, cólicos nefríticos.

Relacionadas con patología pancreática:

- a) Si el paciente presenta o ha presentado un TNEP en algún momento del desarrollo de su enfermedad.
- b) En pacientes con TNEP actual (presente en el momento de cumplimentar los cuestionarios), se tuvo en cuenta si el TNEP es de inicio (nuevo desarrollo o detectado previamente sin criterios de cirugía) o de recidiva (progresión de la patología pancreática tras resección quirúrgica previa).
- c) Intervención quirúrgica debido a un TNEP.
- d) Tipo de cirugía: enucleación, pancreatocetomía corporo-caudal, PT.
- e) Número de cirugías debido a un TNEP: 1 cirugía o >1 cirugía.
- f) Anatomía patológica: TNEP bien diferenciado, TNEP moderadamente/pobremente diferenciado.
- g) Grado de malignidad: G1-bajo, G2-3 intermedio-alto.
- h) Estadio tumoral: IA-IB, IIA-IIB, IV.
- i) Complicaciones postoperatorias.
- j) Recidiva tumoral.
- k) Presencia de metástasis.

Relacionadas con patología hipofisaria: si ha tenido afectación tumoral hipofisaria y si ha recibido tratamiento quirúrgico.

Relacionadas con patología suprarrenal: presentar patología de la glándula suprarrenal, y si ha sido intervenido quirúrgicamente.

Relacionadas con otras patologías: si ha presentado otros tumores que se han visto asociados al síndrome como tumores carcinoides bronquiales/tímicos o patología tiroidea.

3.2.2 Instrumentos de medida

Cuestionario SF-36

Está constituido por 35 ítems (*ver Anexo II*) que evalúan 8 dimensiones, entre las cuales se encuentra la función física, el rol físico, el rol emocional, la función social, la salud mental, la salud general, el dolor corporal y la vitalidad. Además, se incluye un ítem transicional que permite medir el cambio de salud a lo largo del tiempo. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada uno de los ítems, con un valor global que oscila entre el 0 y el 100, siendo el 0 el peor estado de salud para esa dimensión y el 100 el mejor estado de salud (91,93).

El cuestionario permite así mismo valorar de una forma más global los dos dominios principales de la salud de un individuo, la salud física y la salud mental, a partir del desarrollo de los componentes sumatorios: CSF y CSM. El CSF estaría definido por la función física, el dolor y las limitaciones de rol que aparecen como consecuencia de los problemas de salud físicos; mientras que el CSM reflejaría el bienestar emocional y las limitaciones de rol causadas por los problemas emocionales. Las dimensiones de salud general, vitalidad y función social representan tanto la salud física como la salud mental (89,91,93).

Cuestionario PHPQoL

El PHPQoL es un cuestionario específico que evalúa la sintomatología y el estado de salud en pacientes con HPTP. Está formado por 16 ítems (*ver Anexo III*) que evalúan el estado de salud y CV autopercebida en relación a las cuatro últimas semanas. Ha sido validado en población española por el grupo de Webb et al. (116). Cada uno de los ítems se puntúan mediante una escala de tipo Likert, con puntuaciones que oscilan del 0 al 4 en cada pregunta (“siempre”, “muchas veces”, “de vez en cuando”, “casi nunca”, y “nunca”). Como excepción, el ítem número 16 presenta una opción de respuesta adicional “no aplica” que se puntúa como la opción “Nunca”. La puntuación total del cuestionario por paciente varía de 0 a 64, siendo la puntuación de 0 de peor CV y la de 64 la de mejor CV (113,114). Esta puntuación se estandariza de 0 (peor CV) a 100 (mejor CV) aplicando la fórmula siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{puntuación obtenida} - \text{puntuación mínima})}{(\text{puntuación máxima} - \text{puntuación mínima})} \times 100.$$

El cuestionario evalúa, en relación a las últimas 4 semanas, los siguientes ítems: presencia de somnolencia por la mañana y dificultad para ponerse en marcha, debilidad, dificultad para caminar, falta de aliento al caminar con rapidez, dolor de espalda, dolor óseo y articular, dificultad para realizar las actividades de la vida diaria, limitación en las actividades de ocio, limitación para las tareas del hogar, irritabilidad, sentirse deprimido, alteración del sueño, dificultad para concentrarse, preocupación por la enfermedad y sus complicaciones, y mayor dificultad para concentrarse en el trabajo que antes (115,116).

Al tratarse de un inventario de preguntas relacionadas con la sintomatología del HPTP, este cuestionario únicamente se administró en la población a estudio con dicha patología, y no en el grupo control.

Cuestionario EORTC-QLQ-C30 (versión 3.0)

Está formado por 30 ítems (*ver Anexo IV*) divididos en tres escalas globales (salud global o calidad de vida global, escala funcional y escala sintomática). La escala

funcional se divide a su vez en cinco subescalas: física, rol físico, cognitiva, emocional y social. La escala sintomática evalúa nueve ítems, incluyendo fatiga, náuseas y vómitos, dolor corporal, disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades económicas. En cada ítem existen 4 opciones posibles de respuesta, desde 1 (en absoluto) hasta 4 (mucho), excepto para los ítems correspondientes a la salud global en los que existen 7 opciones de respuesta que van desde pésima (1) hasta excelente (7). Las escalas funcionales y de salud global representan una mayor CV cuando su puntuación es mayor, al contrario de lo que ocurre con las escalas sintomáticas, indicando en ellas una peor CV cuanto mayor es la puntuación. Al comparar la CV con otras poblaciones consideramos como pequeñas diferencias 5-10 puntos, moderadas diferencias 10-20 puntos, y grandes diferencias si distan más de 20 puntos (140).

Cuestionario EORTC GINET-21

Cuestionario específico para pacientes con TNE gastrointestinales formado por 21 ítems (*ver Anexo V*) organizados en 3 escalas de síntomas multi-ítem: sintomatología gastrointestinal (5 ítems), endocrina (3 ítems) y efectos adversos del tratamiento (3 ítems); 2 escalas de valoración psicosocial: función social (3 ítems) y preocupación por la enfermedad (3 ítems); y 4 ítems independientes de síntomas que valoran el dolor muscular/óseo, la preocupación por la pérdida de peso, la función sexual y la comunicación. El formato de respuesta del cuestionario es una escala tipo Likert con 4 opciones posibles de respuesta, desde 1 (no del todo) hasta 4 (mucho). Las respuestas de cada uno de los ítems se transforman linealmente a una escala de 0 al 100, de manera que una mayor puntuación indica una peor CV al estar relacionada con sintomatología de mayor gravedad en relación a su enfermedad (158).

Escala de Preocupación por el Cáncer (EPC)

Está formado por 6 preguntas (*ver Anexo VI*) cuya puntuación varía entre 6 y 24 puntos (mínima y máxima puntuación respectivamente). Un valor >14 indica una alta preocupación por desarrollar cáncer o alto FDO, mientras que un valor <14 indicaría un bajo FDO. Las tres primeras preguntas evalúan los efectos que tienen en los pacientes el pensar sobre el hecho de desarrollar un cáncer, mientras que las últimas tres preguntas permiten expresar cómo la enfermedad interfiere en sus vidas. Es necesario remarcar

que, a pesar de estar formado por múltiples ítems, la EPC tiene como único objetivo evaluar una sola esfera emocional, la preocupación por desarrollar cáncer (97).

3.2.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha desarrollado a través de una hoja de datos utilizando el programa informático IBM SPSS Statistics versión 28.0 para Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Con respecto a la metodología estadística, en primer lugar, se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo mediante el análisis de las frecuencias de las distintas variables que fueron seleccionadas y recogidas. Además, también se realizó una evaluación descriptiva de los resultados obtenidos en los cuestionarios SF-36, PHPQoL, EORTC QLQ-C30, GINET-21 y EPC que fueron entregados al grupo de pacientes de la serie. En cuanto al grupo de controles sanos se realizó un análisis descriptivo de los resultados de los cuestionarios SF-36 y EPC.

Utilizamos el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnow para comprobar la normalidad de la distribución. En el análisis bivalente utilizamos la prueba T-Student y ANOVA en resultados de distribución normal, así como test no paramétricos (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) en muestras de distribución libre.

Se llevó a cabo un análisis multivariante de regresión lineal múltiple mediante el método paso a paso; con el objetivo de valorar la repercusión de las variables SP y clínicas en el CSF y CSM del cuestionario SF-36 en pacientes con MEN1.

Todos los test estadísticos desarrollados a lo largo del estudio se consideraron como estadísticamente significativos al obtener un valor de $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

4.1 Descripción general de la serie

4.1.1 Variables socio-personales

En el estudio se han incluido un total de 101 pacientes MEN1, con una edad media de 44,85 ($\pm 17,1$) años. El 20,8% (n=21) tenía menos de 30 años, el 32,7% (n=33) entre 30-45 años, el 28,7% (n=29) se encontraban entre los 45-60 años, y el 17,8% (n=18) superaban los 60 años. En cuanto a la distribución por sexo, el 52% (n=53) son varones.

Con respecto al nivel de estudios, el 28% (n=28) tenían estudios de educación primaria, el 27% (n=28) estudios de educación secundaria, el 27% (n=27) habían cursado estudios universitarios y el 18% (n=18) restante refirieron no tener estudios. En cuanto a la situación laboral, el 64% (n=65) se encontraban activos laboralmente, el 8,9% (n=9) estaban en situación de desempleo, el 18,8% (n=19) estaban jubilados, el 3,96% (n=4) estaban en situación de incapacidad laboral, y el 3,96% (n=4) refirieron ser estudiantes en el momento de completar la encuesta.

Atendiendo al estado civil, un 24% (n=24) eran solteros, un 52% (n=53) estaban casados, un 15% (n=15) vivían en pareja, un 6% (n=6) estaban separados, un 2% (n=2) estaban divorciados y un 1% (n=1) eran viudos. Por otro lado, un 59% (n=60) de los pacientes MEN1 refirieron tener hijos.

4.1.2 Variables clínicas relacionadas con el síndrome MEN1

4.1.2.1 Hiperparatiroidismo primario

Al analizar las variables clínicas relacionadas con el síndrome de MEN1, el 96% (n=97) de los pacientes tenían o habían presentado HPTP. Solamente había un 10,4% (n=13) de pacientes que no habían sido intervenidos, encontrándose en seguimiento por el HPTP. En el momento de cumplimentar los cuestionarios, el 35% (n=34) de los pacientes presentaban HPTP, siendo de inicio en el 13% (n=13), y de recidiva en el 22% (n=21).

En relación a la sintomatología, el 8,82% (n=3) refirieron cólicos nefríticos y solamente el 2,9% (n=1) habían presentado alteraciones gastrointestinales (epigastralgia). El 5,8% (n=2) fueron diagnosticados de nefrolitiasis en la ecografía renal, y un 8,82% (n=3) presentaron osteoporosis en la densitometría ósea. Ningún paciente reportó manifestaciones cardiovasculares ni neuropsiquiátricas.

4.1.2.2 Patología pancreática

En lo que respecta a la patología pancreática, el 53,5% (n=54) presentaban o habían presentado algún tipo de TNEP en algún momento del desarrollo de la enfermedad, de los cuales un 67% (n=36) habían sido intervenidos: un 69% (n=25) habían sido recibido sólo 1 cirugía, mientras que el 31% (n=11) habían sido intervenidos dos o más veces por su patología pancreática.

De los 36 pacientes intervenidos, un 58,3% (n=21) habían presentado recidiva. Del total de 21 pacientes con recidiva pancreática, un 52,38% (n=11) habían sido reintervenidos, de los cuales 3 pacientes presentaron una segunda recidiva. Un total de 10 pacientes no fueron intervenidos tras la recidiva pancreática.

La media de seguimiento de los pacientes MEN1 con TNEP intervenidos (desde la primera cirugía pancreática) era de 115 ± 10 meses.

En el momento de cumplimentar los cuestionarios, había un 30,7% (n=31) de pacientes con patología pancreática, siendo de inicio en el 17,8% (n=18), y de recidiva en el 12,87% (n=13). Los pacientes con patología pancreática actual de inicio correspondían a aquellos individuos que no habían sido intervenidos todavía al no haber presentado criterios de cirugía.

En cuanto al tipo de cirugía pancreática, de los 36 pacientes operados, en el 13,9% (n=5) se realizó una enucleación, en un 52,8% (n=19) se llevó a cabo una pancreatometomía corporo-caudal con o sin esplenectomía asociada, y en un 33,3% (n=12) se realizó una PT con o sin esplenectomía asociada.

En cuanto al tipo de TNEP, el 81,48% (n=44) fueron tumores no funcionantes, y el 18,5% (n=10) fueron tumores funcionantes, de los cuales el 7,3% (n=4) fueron insulinomas, el 9,25% (n=5) gastrinomas y el 1,8% (n=1) glucagonomas. Del total de pacientes con tumores funcionantes, el 90% (n=9) fueron intervenidos de cirugía pancreática. Del total de pacientes con tumores no funcionantes, el 61,36% (n=27) habían sido intervenidos de cirugía pancreática.

En lo referente a la anatomía patológica, el 83,3% (n=30) fueron tumores bien diferenciados, mientras que el 8,5% (n=3) fueron moderadamente o pobremente diferenciados. En cuanto, al grado de malignidad, el 61,1% (n=22) de los TNEP presentaron un grado bajo de malignidad (G1) y un 38,9% (n=14) fueron de grado intermedio-alto (G2-G3).

En relación al estadio tumoral, el 79,62% (n=43) de los pacientes se clasificaron como un estadio IA o IB, un 9,25% (n=5) estadio IIA o IIB, y un 11,11% (n=6) presentaba un estadio IV.

Tras la cirugía pancreática, el 61,1% (n=22) de los pacientes presentaron algún tipo de complicación postoperatoria, la mayoría colecciones postoperatorias (45,45%; n=10) que se solucionaron con tratamiento médico. Así mismo, el 11,11% (n=6) de los pacientes con TNEP presentaban o habían tenido algún proceso metastásico secundario a su enfermedad.

Del total de 54 pacientes con patología pancreática, un 11,11% (n=6) estaban bajo tratamiento con análogos de la somatostatina en el momento de cumplimentar los cuestionarios.

4.1.2.3 Patología hipofisaria

El 56,4% (n=57) de los pacientes MEN1 presentaban o habían tenido patología hipofisaria en algún momento del desarrollo de su enfermedad, de los cuales sólo el 15,8% (n=9) habían sido intervenidos de cirugía transesfenoidal.

En cuanto al tipo de tumor, el 52,63% (n=30) fueron prolactinomas y el 42,10% (n=24) fueron tumores no funcionantes. En cuanto a la sintomatología, solamente el 3,5% de los pacientes (n=2) presentaron clínica compresiva secundaria al tumor.

Tras la cirugía, solamente 1 paciente presentó panhipopituitarismo como complicación postoperatoria.

4.1.2.4 Tumores carcinoides

El 9,9% (n=10) de los pacientes MEN1 presentaban o habían tenido algún tumor carcinóide en algún momento del desarrollo de su enfermedad. La edad media de diagnóstico del tumor fue de 54,90 (\pm 13) años. Del total de tumores carcinoides, un 90% (n=9) fueron tumores carcinoides bronquiales y un 10% (n=1) un tumor carcinóide tímico.

En cuanto al tratamiento, el 50% (n=5) de los pacientes con tumores carcinoides estaban operados, de los cuales uno había recibido también QT; el 40% (n=4) estaban pendientes de cirugía; y un paciente había recibido solamente tratamiento con QT.

Del total de pacientes diagnosticados de tumores carcinoides, el 80% (n=8) presentaban o habían tenido patología pancreática asociada en algún momento del desarrollo de la enfermedad.

4.1.2.5 Otras patologías asociadas

En cuanto al resto de patologías que presentan asociación con el síndrome de MEN1, un 25,7% (n=26) de los pacientes tenían o habían tenido patología tiroidea, un 24,8% (n=25) tenían o habían tenido patología suprarrenal, un 3% (n=3) tenían o habían tenido cáncer de mama, y un 17,8% (n=18) tenían o habían presentado lipomas.

Del total de pacientes con patología suprarrenal, el 16% (n=4) habían sido intervenidos, existiendo un paciente con adenoma suprarrenal, dos pacientes con

diagnóstico de hiperplasia suprarrenal y un paciente con diagnóstico de feocromocitoma. Ningún paciente fue diagnosticado de carcinoma suprarrenal.

Del total de pacientes con patología suprarrenal, un 76% (n=19) presentaban o habían tenido patología pancreática asociada.

4.2 Valoración de la CV de los pacientes MEN1

4.2.1 Valoración de la CV en pacientes MEN1 y con respecto al GC

Los resultados para los pacientes MEN1, expresados según la media obtenida para cada una de las escalas, fueron: función física (82,18); rol físico (56,93); dolor corporal (68,94); salud general (47,03); vitalidad (57,15); función social (75,87); rol emocional (53,80); salud mental (62,26), evolución declarada de la salud (49,75); CSF (46,62) y CSM (40,98).

En cuanto a los resultados para el GC la media obtenida para cada una de las escalas fue: función física (88,71); rol físico (68,81); dolor corporal (74,94); salud general (69,80); vitalidad (64,31); función social (82,80); rol emocional (60,73); salud mental (67,29); evolución declarada de la salud (52,97); CSF (51,71) y CSM (42,95).

En la Tabla 9 se comparan las medias de los resultados del cuestionario SF-36 de los pacientes MEN1 con respecto al GC. Los pacientes MEN1 presentan, de forma significativa una menor puntuación en las esferas de salud general, vitalidad, salud mental y CSF en comparación con el GC, siendo la esfera de la salud general la que obtuvo una afectación significativamente más importante (<50). Además, aunque de forma no significativa, también se observó una menor puntuación en el resto de las esferas en comparación con el GC.

Tabla 9. Comparación de medias del cuestionario SF-36 en pacientes MEN1 con respecto al grupo control

| Esferas | | Media | DT* | p |
|-----------------------------|------|-------|--------|--------------|
| Función física | MEN1 | 82,18 | 25,675 | 0,652 |
| | GC | 88,71 | 17,502 | |
| Rol físico | MEN1 | 56,93 | 47,186 | 0,175 |
| | GC | 68,81 | 39,116 | |
| Dolor corporal | MEN1 | 68,94 | 29,249 | 0,326 |
| | GC | 74,94 | 22,199 | |
| Salud general | MEN1 | 47,03 | 21,002 | 0,000 |
| | GC | 69,8 | 17,101 | |
| Vitalidad | MEN1 | 57,15 | 18,444 | 0,003 |
| | GC | 64,31 | 14,318 | |
| Función social | MEN1 | 75,87 | 26,941 | 0,077 |
| | GC | 82,80 | 22,140 | |
| Rol emocional | MEN1 | 53,80 | 46,897 | 0,296 |
| | GC | 60,73 | 43,562 | |
| Salud mental | MEN1 | 62,26 | 16,661 | 0,029 |
| | GC | 67,29 | 13,475 | |
| Transición de la salud (HT) | MEN1 | 49,75 | 17,851 | 0,241 |
| | GC | 52,97 | 17,424 | |
| CSF | MEN1 | 46,62 | 10,49 | 0,001 |
| | GC | 51,71 | 8,54 | |
| CSM | MEN1 | 49,98 | 11,68 | 0,187 |
| | GC | 42,95 | 11,31 | |

*MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1; GC: Grupo Control; DT: Desviación Típica; CSM: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

4.2.2 Relación de variables SP con la CV de pacientes MEN1

Se analizó de forma general cómo influyen las distintas variables SP estudiadas en la CV de los pacientes con MEN1, a través del cuestionario SF-36. Los resultados de cada una de las escalas para las distintas variables se observan en las Tablas 10 y 11.

4.2.2.1 Edad

Se observó que aquellos pacientes de menor edad presentaron una puntuación significativamente más alta en las escalas de función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental y CSF que aquellos que tenían más de 60 años ($p < 0,05$).

4.2.2.2 Sexo

No se encontraron diferencias en ninguna de las dimensiones del cuestionario SF-36 entre hombres y mujeres ($p>0,05$).

4.2.2.3 Nivel de estudios

En cuanto al tipo de estudios, se observó cómo los pacientes MEN1 que cursaban estudios universitarios presentaron de forma significativa mayor rol físico, salud general, vitalidad y mayor CSF que el resto, siendo la puntuación menor la de aquellos que no presentaban ningún tipo de estudios ($p<0,05$).

4.2.2.4 Estado laboral

El tipo de trabajo fue la variable SP con mayor significación estadística, relacionándose de forma significativa con 7 de las 8 escalas del cuestionario. Los pacientes MEN1 estudiantes o con una situación laboral activa, presentaron mayores puntuaciones de función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental, CSF y CSM que los pacientes en situación de desempleo, incapacidad laboral o jubilados ($p<0,05$).

4.2.2.5 Estado civil

El estado civil no fue una variable SP significativa en nuestro estudio.

4.2.2.6 Descendencia

Tener hijos fue una variable que se relacionó de forma significativa con la CV de los pacientes MEN1, observándose como aquellos individuos con descendencia presentaban una menor función física, rol físico, mayor dolor corporal, peor salud general, menor función social y peor CSF que los que no la tenían ($p<0,05$).

Tabla 10. Relación de las variables SP con la CV de los pacientes MEN1

| Socio- Personales | N | Función física | p | Rol físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función Social | p | Rol emocional | p | Salud mental | p | HT | P |
|----------------------|----------------------------|-------------------|------------|---------------|-------------|-------------------|-------------|------------------|------------|--------------|-------------|-------------------|-------------|------------------|------------|-----------------|-------------|--------------|-----|
| Edad | <30 | 94,5(12,9) | 0,0 | 86,9(33,4) | 0,0 | 84,1(16,9) | 0,00 | 56,6(12,7) | 0,0 | 63,66(14,0) | 0,0 | 87,5(13,69) | 0,01 | 65,0(41,46) | 0,0 | 65,7(11,9) | 0,01 | 52,3(10,91) | 0,5 |
| | 30-45 | 92,7(18,0) | | 70,4(42,5) | | 78,9(24,1) | | 51,6(21,6) | | 62,27 (16,2) | | 84,09(22,37) | | 69,6(43,59) | | 68,4(15,4) | | 51,5(16,46) | |
| | 45-60 | 74,4(28,1) | | 43,1(48,1) | | 59,1(32,0) | | 38,6(21,0) | | 54,13(20,6) | | 68,10(30,54) | | 39,0(47,19) | | 55,8(19,8) | | 47,4(22,5) | |
| | >60 | 60,8(27,8) | | 19,4(38,8) | | 48,6(28,7) | | 40,8(21,5) | | 45,00(17,3) | | 59,72(29,87) | | 35,1(47,79) | | 57,1(13,6) | | 47,2(18,95) | |
| Sexo | Hombre | 77,8(29,1) | 0,1 | 50,4(48,9) | 0,1 | 69,18(30,5) | 0,82 | 46,5(22,58) | 0,8 | 55,47(19,9) | 0,31 | 72,8728,77) | 0,3 | 53,4(47,29) | 0,9 | 62,9(17,9) | 0,5 | 50,4(20,50) | 0,9 |
| | Mujer | 86,9(20,5) | | 64,0(44,6) | | 68,66(28,0) | | 47,6(19,32) | | 58,99(16,69) | | 79,16(24,64) | | 54,1(46,95) | | 61,5(15,3) | | 48,9(14,54) | |
| Estudios | Educación primaria | 74,6(28,1) | 0,1 | 43,7(48,9) | 0,00 | 60,64(32,6) | 0,1 | 40,3(18,85) | 0,0 | 55(19,38) | 0,05 | 72,76(28,47) | 0,16 | 45,2(48,18) | 0,5 | 63(15,18) | 0,3 | 45,5(16,74) | 0,3 |
| | Educación secundaria | 79,4(31,1) | | 63,3(47,4) | | 67,60(31,3) | | 43,5(23,64) | | 54,88(21,7) | | 79,98(31,19) | | 53,5(46,5) | | 57,5(20,0) | | 49,1(17,32) | |
| | Estudios universitarios | 92,7(13,9) | | 75(41,02) | | 80,77(23,2) | | 56,6(19,3) | | 64,62(14,5) | | 85,64(22,38) | | 64,1(47,07) | | 66,3(14,8) | | 52,7(17,44) | |
| | Sin estudios | 82,2(22,3) | | 40,2(44,6) | | 66,6(24,8) | | 48,3(18,14) | | 52,77(14,3) | | 73,61(21,38) | | 51,8(46,04) | | 62,2(15,1) | | 52,7(20,80) | |
| Trabajo | Activo | 92,2(16,3) | 0,0 | 72,3(41,9) | 0,00 | 75,2(26,3) | 0,01 | 50,3(20,5) | 0,0 | 62,87(15,6) | 0,00 | 84,03(21,36) | 0,0 | 66,6(43,7) | 0,0 | 66,0(14,8) | 0,0 | 50,3(16,82) | 0,7 |
| | Desempleado/a | 56,6(27,6) | | 16,6(33,1) | | 48,55(28,3) | | 31,1(15,76) | | 43,88(15,2) | | 52,77(27,79) | | 11,1(33,33) | | 45,3(15,1) | | 47,2(26,35) | |
| | Jubilado/a | 61,0(29,7) | | 25(43,3) | | 58(32,7) | | 44,4(21,53) | | 48,15(19,1) | | 66,44(29,77) | | 35,0(46,44) | | 61,4(15,5) | | 46,05(17,2) | |
| | Incapacitado/a laboral | 58,7(27,1) | | 6,25(12,5) | | 48,5(35,2) | | 25(14,14) | | 31,25(19,3) | | 28,12(11,96) | | 0,0(0,0) | | 34(12) | | 62,5(25) | |
| | Estudiante | 100(0,0) | | 100 (0,0) | | 85,5(10,75) | | 63,7(4,78) | | 62,5(22,54) | | 87,5(10,20) | | 83,3(19,24) | | 71(6) | | 50(0,0) | |
| Estado civil | Soltero/a | 83,7(28,4) | 0,5 | 70,8(44,6) | 0,3 | 73,5(26,74) | 0,87 | 52,29(20,85) | 0,96 | 57,99(17,6) | 0,96 | 76,04(27,06) | 0,75 | 54,1(45,9) | 0,8 | 60,5(18,4) | 0,6 | 52,0(16,34) | 0,6 |
| | Casado/a | 80,3(26,5) | | 51,4(49,1) | | 65,45(31,0) | | 44,71(22,11) | | 56,6(19,25) | | 74,05(27,61) | | 52,2(48,7) | | 63,6(16,4) | | 47,6(17,17) | |
| | Vive en pareja | 90,3(14,3) | | 60(46,09) | | 71,33(28,6) | | 50,66(15,22) | | 57(14,85) | | 83,33(26,16) | | 62,2(43,4) | | 64,5(11,8) | | 51,6(22,09) | |
| | Separado/a | 73,3(30,7) | | 58,3(40,8) | | 76,16(29,3) | | 42,5(25,04) | | 60,8(28,7) | | 77,08(31,04) | | 55,5(50,18) | | 58,6(22,4) | | 50,0(22,36) | |
| | Divorciado/a | 92,5(10,6) | | 37,5(53,0) | | 70,5(41,7) | | 30(21,21) | | 57,5(10,60) | | 62,5(17,67) | | 50 (70,71) | | 44(16,9) | | 50,00(0,0) | |
| | Viudo/a | 50 (.) | | 0,00 | | 62,00 | | 50,(.) | | 45,(.) | | 75,(.) | | 0,0,(.) | | 52,00,(.) | | 75,(.) | |
| Hijos | Hombre | 79,1(2,84) | 0,0 | 44,5(47,8) | 0,0 | 63,2(30,97) | 0,02 | 42,66(21,22) | 0,17 | 55,16(19,4) | 0,17 | 71,04(28,13) | 0,04 | 47,7(48,97) | 0,16 | 61,0(16,2) | 0,2 | 49,16(18,95) | 0,7 |
| | Mujer | 86,5(25,1) | | 75(40,3) | | 77,34(24,5) | | 53,41(19,1) | | 60,04(17,7) | | 82,92(23,67) | | 62,6(44,21) | | 64(17,27) | | 50,60(16,28) | |

*HT: Transición de la salud

Tabla 11. Componentes globales SF-36

| Socio- Personales | N=101 | CSF | p | CSM | p |
|----------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Edad | <30 (n=21; 20,8%) | 53,82(4,9) | 0,000 | 42,36(9,68) | 0,087 |
| | 30-45 (n=33; 32,67%) | 49,78(8,6) | | 44,66(10,60) | |
| | 45-60 (n=29; 28,7%) | 43,4(10,3) | | 37,59(12,79) | |
| | >60 (n=18; 17,8%) | 37,59(10,7) | | 38,06(12,39) | |
| | | | | | |
| Sexo | Hombre (n=53; 52%) | 45,05(11,8) | 0,308 | 41,27(11,7) | 0,698 |
| | Mujer (n=48; 48%) | 48,35(8,5) | | 40,66(11,77) | |
| Estudios | Educación primaria (n=28; 28%) | 42,66(11,1) | 0,013 | 41,02(10,41) | 0,645 |
| | Educación secundaria (n=28; 28%) | | | 38,98(12,62) | |
| | Estudios universitarios (n=27; 27%) | 51,89(7,4) | | 43,14(11,7) | |
| | Sin estudios (n=18; 18%) | 44,81(9,7) | | 40,76(12,37) | |
| Trabajo | Activo (n=65; 64%) | 49,81(8,38) | 0,000 | 43,73(10,93) | 0,001 |
| | Desempleado/a (n=9; 9%) | 38,52(9,08) | | 30,68(10,92) | |
| | Jubilado/a (n=19; 19%) | 39,42(12,6) | | 39,51(10,03) | |
| | Incapacitado/a laboral (n=4; 4%) | 38,65(7,63) | | 21,96(4,35) | |
| | Estudiante (n=4; 4%) | 55,06(2,45) | | 45,37(7,24) | |
| Estado civil | Soltero/a (n=24; 24%) | 49,73(10,53) | 0,461 | 39,51(11,01) | 0,810 |
| | Casado/a (n=53; 52%) | 44,95(11,35) | | 41,47(11,91) | |
| | Vive en pareja (n=15; 15%) | 48,24(8,03) | | 42,79(11,49) | |
| | Separado/a (n=6; 6%) | 45,9(8,61) | | 41,39(15,43) | |
| | Divorciado/a (n=2; 2%) | 46,64(3,75) | | 34,30(13,43) | |
| | Viudo/a (n=1; 1%) | 40,21(.) | | 33,53(.) | |
| Hijos | Sí (n=60; 59%) | 44,11(10,70) | 0,003 | 40,10(12,21) | 0,481 |
| | No (n=41; 41%) | 50,29(9,09) | | 42,26(10,88) | |

*CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

4.2.3 Valoración de las variables clínicas relacionadas con el Síndrome MEN1 con la CV

Se analizó la relación entre las principales variables clínicas del síndrome MEN1 y la CV relacionada con la salud, medida a través del cuestionario general SF-36 y cuestionarios específicos de CV (PHPQoL, EORTC QLQ-C30 y GINET-21).

4.2.3.1 Relación del HPTP

Cuestionario SF-36

Treinta y cuatro individuos tenían patología paratiroidea actual en el momento de cumplimentar el cuestionario. Al analizar los resultados de todas las subescalas y componentes globales del cuestionario SF-36, se observa como los pacientes con HPTP actual no presentan una peor CV que aquellos individuos sin HPTP actual ($p>0,05$) (Tablas 12 y 13).

Tampoco se observan diferencias significativas en ninguna de las dimensiones del SF-36 entre los pacientes con HPTP actual de inicio ($n=13$; 13%) y aquellos individuos con HPTP actual por recidiva ($n=21$; 22%) ($p>0,05$).

No se realiza una comparativa del cuestionario SF-36 en relación a las variables clínicas debido al escaso número de pacientes con HPTP actual y sintomatología paratiroidea asociada.

Cuestionario PHPQoL

Además del SF-36, se utilizó el cuestionario PHPQoL con el objetivo de estudiar de forma específica la afectación de la CV en los 34 pacientes MEN1 con HPTP actual, obteniendo una puntuación media total (PHPQoL porcentaje) de 63,97 (DE:23,85).

Tabla 12. Relación de la variable clínica HPTP con la CV de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36

| HPTP actual | Función física | p | Rol Físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función social | p | Rol emocional | p | Salud mental | P | Transición de la salud | p |
|-------------------------|----------------|-----|------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|--------------|-----|------------------------|-----|
| Sí (n=34; 33,6%) | 84,7(23,7) | 0,5 | 56,6(48,9) | 0,8 | 70,9(32,9) | 0,4 | 51,3(23,3) | 0,1 | 61,1(20) | 0,1 | 79,7(26,3) | 0,2 | 54,9(46,3) | 0,9 | 64,1(16,9) | 0,3 | 48,5(17,3) | 0,6 |
| No * (n=67; 66%) | 80,8(26,6) | | 57,1(46,6) | | 67,9(27,3) | | 44,8(19,5) | | 55,1(17,4) | | 73,8(27,2) | | 53,2(47,5) | | 61,3(16,5) | | 50,3(18,2) | |

*Los 67 pacientes sin HPTP actual corresponden a la suma de los pacientes de la serie que nunca han tenido HPTP (n=4), y a los que se han curado tras la cirugía del HPTP (n=63).
HPTP: Hiperparatiroidismo primario

Tabla 13. Relación de la variable clínica HPTP con la calidad de vida de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36: Componentes globales

| HPTP actual | CSF | p | CSM | p |
|-------------------------|------------|------|------------|------|
| Sí (n=34; 33,6%) | 47,6(11,9) | 0,13 | 42,1(11,4) | 0,42 |
| No *(n=67; 66%) | 46,1(9,7) | | 40,4(11,8) | |

*Los 67 pacientes sin HPTP actual corresponden a la suma de los pacientes de la serie que nunca han tenido HPTP (n=4), y a los que se han curado tras la cirugía del HPTP (n=63).

HPTP: Hiperparatiroidismo primario; CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

4.2.3.2 Relación de la patología hipofisaria

Cuando se analiza de forma general la CV de los pacientes MEN1 que presentaban o habían presentado patología hipofisaria en algún momento de su enfermedad (56,4%; n=57), con respecto a los que no la habían presentado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Tabla 14).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de CV al comparar aquellos pacientes con patología hipofisaria intervenidos de cirugía transesfenoidal (15,8%), con respecto a los que no habían sido operados ($p>0,05$). Del mismo modo, al estudiar los CSF y CSM del cuestionario SF-36, tampoco existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p>0,05$) (Tabla 15).

No se realiza una comparativa del cuestionario SF-36 en relación a las variables clínicas debido al escaso número de pacientes con patología hipofisaria y sintomatología asociada.

Tabla 14. Relación de la variable clínica patología hipofisaria con la calidad de vida de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36

| Variable clínica | n=101 | Función física | p | Rol Físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función social | p | Rol emocional | p | Salud mental | p | Transición salud | p |
|-------------------------------------|------------------|----------------|-----|------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|-------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|--------------|-----|------------------|-----|
| Afectación hipófisis (n=101) | No (n=44; 43,5%) | 83,9(25,1) | 0,4 | 61,3(48,1) | 0,4 | 72,1(30,1) | 0,2 | 49,1(20,8) | 0,3 | 56,6(19,6) | 0,9 | 76,1(28,8) | 0,7 | 59,1(47,1) | 0,3 | 63(17,5) | 0,4 | 48,8(17,8) | 0,6 |
| | Sí (n=57;56,4%) | 80,7(26,2) | | 53,5(46,6) | | 66,5(28,5) | 0,2 | 45,4(21,1) | 0,3 | 57,5(17,6) | 0,9 | 75,6(25,6) | 0,7 | 49,7(46,7) | 0,3 | 61,6(16,1) | 0,4 | 50,4(17,9) | 0,6 |
| Cirugía hipófisis (n=57) | No (n=48; 84%) | 83,3(23,3) | 0,1 | 54,6(46,8) | 0,5 | 67,8(29) | 0,3 | 46,6(22,2) | 0,4 | 58,4 (17,3) | 0,5 | 77,3(24,9) | 0,2 | 50,6(46,1) | 0,6 | 62,6(16,1) | 0,3 | 51,6(17,6) | 0,5 |
| | Sí (n=9; 16%) | 67,2(37,0) | | 47,2(47,5) | | 59,7(26,5) | 0,3 | 38,8(12,6) | 0,4 | 52,7(19,7) | 0,5 | 66,6(28,6) | 0,2 | 44,4(52,7) | 0,6 | 56,4(15,6) | 0,3 | 47,2(19,5) | 0,5 |

Tabla 15. Relación de la variable clínica patología hipofisaria con la calidad de vida de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36: Componentes globales

| Variable clínica | | CSF | p | CSM | p |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|-------|--------------|-------|
| Afectación hipófisis (n=101) | No (n=44;43,5%) | 47,50(11,10) | 0,164 | 41,47(11,89) | 0,763 |
| | Sí (n=57;56,4%) | 45,94(10,03) | | 40,59(11,60) | |
| Cirugía hipófisis (n=57) | No (n=48;84%) | 46,65(9,45) | 0,358 | 40,93(11,59) | 0,555 |
| | Sí (n=9; 16%) | 42,26(12,69) | | 38,77(12,16) | |

CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

4.2.3.3 Relación de la patología pancreática

Relación de la patología pancreática con la CV de pacientes MEN1 a través del cuestionario SF-36

De forma general, los pacientes MEN1 que tienen o habían tenido patología pancreática en algún momento del desarrollo de su enfermedad (53,5%; n=54), presentaron de forma significativa una peor CV que los pacientes que no habían tenido ningún TNEP ($p < 0,05$).

Al analizar las distintas subescalas del cuestionario SF-36, se observa cómo los pacientes con TNEP presentaron un empeoramiento de la función física (71,11 vs 94,89), rol físico (34,72 vs 82,44), dolor corporal (60,72 vs 78,38), salud general (42,12 vs 52,65), vitalidad (51,94 vs 63,12), función social (65,59 vs 87,76), rol emocional (37,65 vs 72,34), salud mental (56,74 vs 68,59), CSF (42,56 vs 51,29) y CSM (37,55 vs 44,92) (Tablas 16 y 17).

De todas las subescalas afectadas, el rol físico, el rol emocional y la salud general fueron las que se relacionaron con una mayor repercusión en la CV de los pacientes con TNEP, siendo la puntuación de estas dimensiones por debajo de 50.

Tabla 16. Valoración de la variable clínica patología pancreática con la CV de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36

| Variable clínica | n=101 | Función física | p | Rol Físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función social | p | Rol emocional | p | Salud mental | p | HT | p |
|---------------------|----------------------------|----------------|-------------|------------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------|------------|-------------|----------------|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| TNEP (n=101) | No (n=47; 46,5%) | 94,8(13,24) | 0,00 | 82,4(36,8) | 0,00 | 78,38(25,8) | 0,00 | 52,6(18,7) | 0,01 | 63,1(14,9) | 0,00 | 87,7(17,3) | 0,00 | 72,34(39,51) | 0,001 | 68,59(13,29) | 0,001 | 51,06(13,74) | 0,484 |
| | Sí (n=54; 53,5%) | 71,11(28,69) | | 34,7(44,0) | | 60,72(29,7) | | 42,12(21,8) | | 51,9(19,7) | | 65,5(29,5) | | 37,65(47,16) | | 56,74(17,42) | | 48,61(20,84) | |

*TNEP: Tumor Neuroendocrino Entero-Pancreático; HT: Transición de la salud

Tabla 17. Relación de la variable clínica patología pancreática con la calidad de vida de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36: Componentes globales

| Variable clínica | | CSF | p | CSM | p |
|---------------------|---------------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| TNEP (n=101) | No (n=47;46,5%) | 51,29(8,06) | 0,00 | 44,92(9,52) | 0,003 |
| | Sí (n=54;53,5%) | 42,56(10,74) | | 37,55(12,36) | |

*CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

Relación de las variables clínicas con la CV de los pacientes MEN1 con patología pancreática a través del cuestionario SF-36

Dado los resultados anteriores, donde se observa una significación estadística en casi todas las dimensiones del cuestionario SF-36, se decide analizar de forma específica la relación existente entre la CV de los pacientes MEN1 con TNEP y las diferentes variables clínicas (Tablas 18 y 19).

Haber sido intervenido quirúrgicamente, el tipo de cirugía pancreática y el número de cirugías realizadas, fueron las variables que se asociaron de forma significativa con la CV de los pacientes MEN1 con TNEP ($p < 0,05$). Los pacientes intervenidos de cirugía pancreática presentaron una peor vitalidad (47,22 vs 61,38), función social (59,37 vs 77,77), salud mental (53,44 vs 63,33), y peor CSM (35,04 vs 42,44) que aquellos individuos con TNEP no intervenidos ($p < 0,05$). También se observó una tendencia a una mayor afectación en el resto de dimensiones para los pacientes sin cirugía pancreática, aunque sin llegar a un resultado estadísticamente significativo.

En cuanto al tipo de cirugía pancreática, se observa como los pacientes intervenidos de una PT con o sin esplenectomía asociada presentan, de forma significativa un empeoramiento del rol físico con respecto a los intervenidos de enucleación o pancreatectomía corporo-caudal ($p < 0,05$). También se observa una tendencia a un peor CSF en los pacientes intervenidos de PT, aunque sin llegar a ser significativo ($p > 0,05$).

Los pacientes MEN1 con TNEP intervenidos de >1 cirugía pancreática presentaron de forma significativa un empeoramiento del rol físico (6,82 vs 41) y de la salud general (25,45 vs 44,2) en comparación con aquellos intervenidos una sola vez ($p < 0,05$). También se observa una tendencia a un empeoramiento del rol emocional, función social y del CSF, aunque sin llegar a ser significativo ($p > 0,05$).

Tabla 18. Relación de las variables clínicas con la CV de los pacientes MEN1 con TNEP a través del cuestionario SF-36

| Clinicas | | Función física | p | Rol Físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función social | p | Rol emocional | p | Salud mental | p | HT | p |
|---|--|-------------------------------------|-----|-----------------------------------|--------------|---|-----|---------------------------------------|--------------|---|--------------|--|--------------|---|-----|--|-------------|------------------------------------|-----|
| Cirugía Páncreas (n=54) | No (n=18; 33%) Sí (n=36; 67%) | 80,2(25,8) 66,5(29,2) | 0,1 | 43,5(46,02) 30,5(43,14) | 0,3 | 71,22(32,4) 55,47(27,27) | 0,1 | 49,4(21,75) 38,4(21,20) | 0,11 | 61,38(19,7) 47,22(18,1) | 0,016 | 77,7(23,3) 59,3(30,6) | 0,032 | 53,70(48,6) 29,62(44,9) | 0,1 | 63,3(13,1) 53,4(18,5) | 0,04 | 52,7(18,9) 46,5(21,6) | 0,1 |
| Tipo cirugía pancreática (n=36) | Enucleación (n=5; 13,9%) | 71(16,3) | | 15(22,36) | | 61,2(25,11) | | 36(15,9) | | 36(16,35) | | 42,5(28,7) | | 20(44,72) | | 49,6(20,7) | | 50(16,6) | |
| | Corporo-caudal +/- esplenectomía (n=19; 52,8%) | 72,8(31,1) | 0,1 | 50(50) | 0,045 | 58,4(26,33) | 0,4 | 43,2(24,10) | 0,39 | 51,57(17,6) | 0,19 | 69,0(27,4) | 0,1 | 35,08(46,4) | 0,5 | 55,3(18,4) | 0,66 | 47,3(20,2) | 0,7 |
| | Total +/- esplenectomía (n=12; 33,3%) | 54,58(26,) | | 6,25(15,53) | | 48,4(30,30) | | 32(17,38) | | 45(18,7) | | 51,0(33) | | 25(45,22) | | 52(19,06) | | 43,7(26,3) | |
| N.º cirugías (n=36) | 1 cirugía (n=25; 69%) >1 cirugía (n=11; 31%) | 72,2(29,1) 53,6(26,1) | 0,1 | 41(47,35) 6,8(16,16) | 0,046 | 58,2(24,31) 49,2(33,51) | 0,2 | 44,2(21,77) 25,4(12,93) | 0,013 | 49,20(17,8) 42,72(18,8) | 0,31 | 66(31,1) 44,3(24,5) | 0,1 | 38,66(47,8) 9,09(30,15) | 0,1 | 56,4(18,7) 46,4(16,7) | 0,14 | 47(22,1) 45,4(21,8) | 0,6 |
| Anatomía patológica (n=36) | TNEP bien diferenciado (n=30; 83,3%) | 69,2(30,7) | | 37,1(45,6) | | 57,1(36,61) | | 39*8(22,41) | | 48,96(18,9) | | 60,3(33,2) | | 28,73(45,1) | | 52,9(19,6) | | 47,4(22,5) | |
| | TNEP moderadamente/ pobremente diferenciado (n=3;8,5%) | 51,6(29,2) | 0,2 | 0,0(0,0) | 0,21 | 44,6(23,67) | 0,7 | 43,3(10,41) | 0,45 | 48,33(10,4) | 0,31 | 48,3(26) | 0,9 | 66,66(57,7) | 0,3 | 61,3(19,7) | 0,76 | 41,6(28,8) | 0,8 |
| Grado Malignidad (n=36) | G1-bajo (n=22; 61%) G2-3 intermedio-alto (n=14; 38,9%) | 64,7(32,0) 68,9(30,1) | 0,7 | 29,4(43,5) 28,5(4,43) | 0,85 | 51,4(24,16) 60,3(30,02) | 0,4 | 35,8(18,3) 40(22) | 0,79 | 46,17(18,5) 48,2(19,7) | 0,134 | 56,6(35,6) 57,1(26,2) | 0,8 | 25,49(43,3) 28,57(46,8) | 0,6 | 48,7(18,3) 57,1(20,2) | 0,91 | 55,8(22,5) 37,5(18,9) | 0,8 |
| Estadio (n=54) | IA-IB (n=43; 79,62%) IIA- IIB (n=5 ;9,25%) IV (n=6; 11,11%) | 72(32,25) 49(22,19) 70(43,58) | 0,2 | 37,5(45,52) 0,0 41,6(52,04) | 0,15 | 57,8(25,75) 35,6(20,83) 64,3(34,55) | 0,1 | 40,5(17,16) 24(20,43) 50(32,78) | 0,13 | 49,25(15,2) 39(13,41) 56,66(29,2) | 0,437 | 59,3(31,3) 37,5(29,3) 79,1(36,1) | 0,1 | 31,6(46,48) 20(44,72) 33,3(57,73) | 0,8 | 52,8(18,2) 47,2(22,5) 65,3(32,5) | 0,48 | 50(22,9) 40(28,5) 33,3(14,4) | 0,4 |
| Complicación tras cirugía (n=36) | No (n=14; 39%) Sí (n=22; 61%) | 67,8(29,5) 65,6(29,7) | 0,8 | 35,5(48,7) 26,1(39,6) | 0,538 | 51,3(27,6) 58,1(27,36) | 0,4 | 33,9(23,54) 41,3(19,58) | 0,27 | 45,35(14,8) 48,41(20,2) | 0,683 | 55,3(28,8) 61,9(32,1) | 0,5 | 21,43(42,6) 34,84(46,5) | 0,2 | 46(16,36) 58,1(18,5) | 0,05 | 55,3(24,3) 40,9(18,1) | 0,1 |
| Recidiva TNEP(n=36) | No (n=15; 41,6%) Sí (n=21; 58,33%) | 68,3(27,8) 65,2(30,8) | 0,7 | 33,3(44,9) 28,7(42,7) | 0,825 | 56,1(23,64) 55(30,16) | 0,6 | 43,3(21,43) 35(20,85) | 0,21 | 48,66(15,8) 46,19(19,9) | 0,583 | 65(29,2) 55,3(31,7) | 0,2 | 31,11(44,4) 28,57(46,2) | 0,6 | 53,6(14,2) 53,3(21,4) | 0,84 | 50(23,2) 44(20,7) | 0,4 |
| TNEP actual (n=54) | No (n=23; 42,5%) | 60,8(28,3) | | 23,9(39,5) | | 52,2(27,6) | | 38,0(20,26) | | 46,52(16,8) | | 57,6(30,3) | | 24,63(41,7) | | 52(15,67) | | 48,9(23,3) | |
| | Sí, de inicio (n=18; 33,3%) | 80,2(25,8) | 0,1 | 43,5(46,0) | 0,238 | 71,2(32,4) | 0,1 | 49,4(21,75) | 0,28 | 61,38(19,7) | 0,054 | 77,7(23,3) | 0,1 | 53,70(48,6) | 0,1 | 63,3(13,1) | 0,1 | 52,7(18,9) | 0,2 |
| | Sí, recidiva (n=13; 24,1%) | 76,5(29,2) | | 42,3(48,2) | | 61,1(26,6) | | 9,2(23,61) | | 48,46(20,9) | | 62,5(32,2) | | 38,46(50,6) | | 56(23,20) | | 42,3(18,7) | |
| Metástasis (n=54) | No (n=48; 89%) Sí (n=6; 11%) | 71,1(28,6) 71,6(31,4) | 0,9 | 32,2(43,1) 54,1(51) | 0,226 | 60,1(29,84) 66(31,02) | 0,6 | 41,77(21,0) 45(27,202) | 0,54 | 51,05(18,8) 59,16(26,7) | 0,525 | 64,1(28,7) 77,1(35,7) | 0,2 | 36,11(46,5) 50(54,77) | 0,5 | 55,7(16,2) 64,6(25,7) | 0,24 | 50(19,7) 37,5(26,2) | 0,2 |

*TNEP: Tumor Neuroendocrino Entero-Pancreático; HT: Transición de la salud

Tabla 19. Relación de las variables clínicas con la CV de los pacientes MEN1 con TNEP a través del cuestionario SF-36: Componentes globales

| Clínicas | | CSF | p | CSM | p |
|---|---|--------------|-------|--------------|--------------|
| Cirugía pancreática (n=54) | No (n=18; 33%) | 45,45(10,92) | 0,219 | 42,55(10,16) | 0,025 |
| | Sí (n=36; 67%) | 41,11(10,47) | | 35,04(12,73) | |
| Tipo de cirugía pancreática (n=36) | Enucleación (n=5; 13,9%) | 41,41(4,58) | 0,051 | 29,28(16,83) | 0,370 |
| | Corporo-caudal +/- esplenectomía (n=19; 52,8%) | 44,7(11,46) | | 36,34(11,91) | |
| | Total +/- esplenectomía (n=12; 33,3%) | 35,30(8,22) | | 35,38(12,73) | |
| Número de cirugías (n=36) | 1 cirugía (n=25; 69%) | 43,26(10,54) | 0,057 | 37,09(13,77) | 0,25 |
| | >1cirugía (n=11; 31%) | 36,21(8,92) | | 30,4(8,82) | |

*CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

Valoración de la CV en pacientes MEN1 con patología pancreática a través del cuestionario EORTC QLQ-C30

A continuación, se utilizó el cuestionario específico de la EORTC QLQ-C30 para la valoración de la CV en pacientes MEN1 con patología pancreática. En cuanto a los resultados obtenidos en las tres dimensiones del cuestionario se observa una media de 70,24 ($\pm 23,03$) en la escala funcional; 31,52 ($\pm 22,99$) en la escala sintomática; y una media total de 56,17($\pm 24,34$) en el estado global de salud. Se observa como los pacientes MEN1 con TNEP presentan pocos síntomas en relación a su patología pancreática, así como un buen estado funcional y estado global de salud medio (Tabla 20).

Tabla 20. Resultados descriptivos del Cuestionario QLQ-C30 en pacientes MEN1 con patología pancreática

| ESCALAS | Media | DE |
|------------------------|-------|-------|
| Funcional | 70,24 | 23,03 |
| Sintomática | 31,52 | 22,99 |
| Global de salud | 56,17 | 24,34 |

*MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1

Relación de las variables clínicas en la calidad de vida de los pacientes MEN1 con patología pancreática a través del cuestionario EORTC QLQ-C30

La cirugía pancreática y el estadio tumoral fueron las variables clínicas que se relacionaron de forma significativa con la CV de los pacientes MEN1 con TNEP ($p < 0,05$) (Tabla 21). Se observó cómo los pacientes con cirugía pancreática presentaron una mayor afectación sintomática que los no intervenidos (36,11 vs 22,36; $p < 0,05$), así como una tendencia a una mayor afectación funcional ($p = 0,056$).

En cuanto al estadio tumoral, se observó que los pacientes con un estado tumoral IIA-IIB presentaron una mayor sintomatología (58,46) y un peor estado de salud global (31,66) que el resto de estadios tumorales ($p < 0,05$). No se observaron diferencias entre tener patología pancreática actual o no, ni en los pacientes operados recidivados o no ($p > 0,05$). Por otro lado, tampoco se observó una relación significativa entre la CV y la presencia de un TNEP recidivante o de inicio ($p > 0,05$). El resto de variables clínicas estudiadas como la anatomía patológica del tumor, el grado de malignidad, el estadio tumoral, las complicaciones posquirúrgicas o la presencia de metástasis, tampoco fueron variables significativas relacionadas con la CV de los pacientes con TNEP ($p > 0,05$).

Tabla 21. Relación de las variables clínicas con la CV de los pacientes MEN1 con patología pancreática a través del cuestionario EORTC QLQ-C30

| Clínicas | | Escala funcional | p | Escala sintomática | p | Escala global de salud | p |
|--|---|--|-------|--|--------------|---|--------------|
| Cirugía pancreática (n=54) | No (n=18; 33%) Sí (n=36; 67%) | 78,27(21,26) 66,23(23,10) | 0,056 | 22,36(21,10) 36,11(22,78) | 0,019 | 62,03(21,99) 53,24(25,21) | 0,215 |
| Tipo de cirugía pancreática (n=36) | Enucleación (n=5; 13,9%) Corporo-caudal +/- esplenectomía (n=19; 52,8%) Total +/- esplenectomía (n=12; 33,3%) | 57,33(6,55) 72,04(24,85) 60,74(23,33) | 0,153 | 46,66(16,45) 29,95(20,65) 41,45(26,62) | 0,175 | 41,66(15,59) 57,017(26,82) 52,08(25,21) | 0,466 |
| Número de cirugías (n=36) | 1 cirugía (n=25; 69%) >1cirugía (n=11; 31%) | 69,77(23,10) 58,18(22,02) | 0,139 | 32,10(21,05) 45,22(24,94) | 0,175 | 56(27,27) 49,96(19,46) | 0,29 |
| Anatomía patológica (n=36) | TNEP bien diferenciado (n=30; 83,3%) TNEP moderadamente/pobremente diferenciado (n=3; 8,5%) | 67,20(25,37) 60,74(5,59) | 0,755 | 34,3(24,54) 42,73(16,48) | 0,347 | 54,59(26,12) 41,66 (14,43) | 0,645 |
| Grado de malignidad (n=36) | G1-bajo (n=22; 61%) G2-3 intermedio-alto (n=14; 38,9%) | 64,18(27,89) 64,60(18,76) | 0,99 | 36,19(26,3) 37,54(21,86) | 0,676 | 52,94(27,78) 50,59(21,04) | 0,794 |
| Estadio (n=54) | IA-IB (n=43; 79,62%) IIA-IIB (n=5; 9,25%) IV (n=6; 11,11%) | 70,77(25,29) 47,55(15,20) 66,66(13,87) | 0,076 | 30,25(24,72) 58,46(16,15) 29,91(14,12) | 0,044 | 59,16(24,01) 31,66(3,72) 50(33,3) | 0,041 |
| Complicaciones postquirúrgicas (n=36) | No (n=14; 39%) Sí (n=22; 61%) | 63,3(22,37) 68,08(23,89) | 0,454 | 40,47(23,82) 33,33(22,21) | 0,445 | 47,02(25,23) 57,19(24,97) | 0,219 |
| Recidiva tumor páncreas (n=36) | No (n=15; 41,6%) Sí (n=21; 58,33%) | 71,11(19,31) 62,75(25,34) | 0,394 | 31,45(17,85) 39,43(25,64) | 0,521 | 58,33(29,54) 49,6(21,64) | 0,339 |
| TNEP actual (n=54) | No (n=23; 42,5%) Sí, de inicio (n=18; 33,3%) Sí, recidiva (n=13; 24,1%) | 67,34(21,81) 78,27(21,26) 64,27(26,03) | 0,155 | 35,67(22,61) 22,36(21,10) 36,88(23,99) | 0,063 | 53,62(26,68) 62(21,99) 52,56(23,41) | 0,462 |
| Metástasis (n=54) | No (n=48; 89%) Sí (n=6; 11%) | 69,76(23,38) 74,07(21,52) | 0,741 | 31,57(23,44) 31,19(20,85) | 0,956 | 56,07(24,17) 56,94(28,09) | 0,868 |

*TNEP: Tumor Neuroendocrino Entero-Pancreático

Valoración de la CV en pacientes MEN1 con patología pancreática a través del cuestionario EORTC-GINET-21

En cuanto a la valoración general del cuestionario GINET-21, los resultados concuerdan con los obtenidos en el cuestionario EORTC QLQ-C30, observándose una leve afectación de la CV en la mayoría de las subescalas para los pacientes con TNEP. Los resultados para cada una de las subescalas se expresan en la Tabla 22.

La mayor afectación se evidenció en la escala de preocupación relacionada con su enfermedad, con una puntuación media de 41,49 ($\pm 27,57$); y en la de dolor óseo y muscular, con una puntuación media de 41,025 ($\pm 32,75$). En el resto de dimensiones, la puntuación media fue menor de 40, evidenciando una escasa sintomatología.

Tabla 22. Resultados descriptivos del cuestionario GINET-21 en pacientes MEN1 con patología pancreática

| ESCALAS | PACIENTES MEN 1 (n=54) | |
|--|---------------------------|-------|
| | Media | DE |
| Endocrina | 12,82 | 18,19 |
| Afectación gastrointestinal | 28,72 | 25,48 |
| Tratamiento | 20,43 | 26,30 |
| Función social | 33,97 | 25,79 |
| Preocupaciones relacionadas en la enfermedad | 41,49 | 27,57 |
| Dolor óseo/muscular | 41,025 | 32,75 |
| Imagen corporal | 14,10 | 23,19 |
| Percepción sobre comunicación/ información | 3,2 | 9,92 |
| Función sexual | 24,35 | 33,41 |

**MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1*

Relación de las variables clínicas en la CV de los pacientes MEN1 con patología pancreática a través del cuestionario GINET-21

Por otro lado, al analizar las variables clínicas de los pacientes con TNEP a través del cuestionario GINET-21 se observa como la presencia de cirugía pancreática, y el estadio tumoral se asociaron de forma significativa con algunos dominios de CV de los pacientes ($p < 0.05$) (Tabla 23). Se observa como aquellos pacientes intervenidos de su TNEP en algún momento de su enfermedad, presentaron una mayor afectación endocrina (16,33 vs 6,17), una mayor afectación gastrointestinal (36,66 vs 13,7), una mayor preocupación por su enfermedad (47,92 vs 29,41) y un mayor discomfort debido a su imagen corporal (18,62 vs 5,55) que los que no habían recibido ningún tipo de tratamiento quirúrgico ($p < 0,05$).

También el estadio tumoral se relacionó con la CV de los pacientes con TNEP, aunque en menor grado que las anteriores. Se reportó, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$), que los pacientes con estadios tumorales IIA-IIB, presentaron una mayor afectación de su función social que el resto de estadios.

Tabla 23. Relación de las variables clínicas con la CV de los pacientes MEN1 con TNEP a través del Cuestionario GINET-21

| Clínicas | | Endocrina | p | Afectación GI | p | Tratamiento | p | Función social | p | Preocupación | p | Dolor articular | p | Comunic. | p | Imagen corporal | p | Función sexual | p |
|---|---|------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|-----------------------------|-----|--------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|-------|---------------------------|------|--------------------------|-------------|--------------------------|------|
| Cirugía TNEP(n=54) | No (n=18;33%) Sí(n=36;67%) | 6,17(18,3) 16,3(17,3) | 0,008 | 13,7(17,4) 36,6(25,6) | 0,001 | 9,87(16,1) 24,7(28,6) | 0,2 | 26,5(17,5) 37,9(28,7) | 0,2 | 29,4(22,2) 47,9(28,2) | 0,02 | 31,4(35,1) 46,1(30,7) | 0,1 | 5,55(12,7) 1,96(7,9) | 0,2 | 5,5(17,1) 18,6(24,8) | 0,03 | 14,8(33,7) 29,4(33,1) | 0,12 |
| Tipo de cirugía TNEP (n=36) | Enucleación (n=5;13,9%) | 16,6(21,2) | | 48,33(16,66) | | 14,81(12,83) | | 44,4(9,07) | | 58,33(13,98) | | 41,6(16,6) | | 0,0(0,0) | | 25(16,66) | | 0,0(.) | |
| | Corporo-caudal +/- esplenectomía (n=19; 52,8%) | 16,1(16,7) | 0,996 | 35,92(25,7) | 0,498 | 18,80(30,22) | 0,1 | 32,7(23,9) | 0,6 | 41,8(29,79) | 0,5 | 50(30,78) | 0,726 | 1,85(7,85) | 0,83 | 12,9(23,2) | 0,28 | 22,2(33,3) | 0,16 |
| | Total +/- esplenectomía (n=12; 33,3%) | 16,6(18,6) | | 33,88(28,49) | | 42,59(25,7) | | 43,5(38,3) | | 53,53(29,32) | | 41,6(35,1) | | 2,77(9,62) | | 25(28,86) | | 42,8(31,7) | |
| NºCirugías (n=36) | 1 cirugía (n=25;69%) >1cirugía (n=11;31%) | 13,1(14,4) 23,2(21,3) | 0,16 | 34,49(23,06) 41,21(31,10) | 0,69 | 20(27,6) 34,9(30,38) | 0,2 | 33,8(26,2) 46,4(32,8) | 0,29 | 41,26(27,47) 60,6(26,28) | 0,6 | 47,3(31,3) 45,4(30,8) | 0,89 | 1,44(6,95) 3,03(10,05) | 0,5 | 17,3(24,3) 21,2(26,9) | 0,69 | 23,1(28,4) 50(43,03) | 0,2 |
| AP (n=36) | Bien diferenciado (n=30; 83,3%) | 16,4(17,8) | | 33,38(26,59) | | 24,18(30,48) | | 35,8(30,2) | | 45,33(29,9) | | 44,4(32,1) | | 2,46(8,8) | | 18,5(26,6) | | 31,1(34,4) | |
| | Moderadamente/ pobrememente diferenciado (n=3;8,5%) | 7,4(12,8) | 0,505 | 28,8(3,8) | 0,081 | 22,22 | 0,8 | 55,5(29,3) | 0,57 | 66,6(19,2) | 0,5 | 44,4(19,2) | 0,775 | 0,0(0,0) | 0,7 | 22,2(19,2) | 0,852 | 16,6(23,5) | 0,63 |
| Grado malignidad (n=36) | G1-bajo (n=22; 61%) | 20,7(18,2) | | 41,33(27,74) | | 30,86(37,58) | | 37,7(33,1) | | 50,79(28,81) | | 55,5(27,2) | | 4,44(11,7) | | 20(27,6) | | 36,6(37,8) | |
| | G2-3 intermedio-alto (n=14; 38,9%) | 12,6(17,8) | 0,202 | 25,23(17,96) | 0,095 | 14,81(15,71) | 0,5 | 42,1(26,9) | 0,64 | 50,79(27,46) | 0,9 | 35,7(30,5) | 0,054 | 0,0(0,0) | 0,16 | 16,6(25,3) | 0,762 | 16,6(18,2) | 0,33 |
| Estadio (n=54) | IA-IB (n=43;79,62%) | 12,9(17,9) | | 30(28,39) | | 23,3(34,13) | | 30,5(28,9) | | 43,7(30,29) | | 40,7(31,4) | | 3,7(10,7) | | 20,7(28,3) | | 28,2(38,1) | |
| | IIA/IB (n=5;9,25%) | 26,6(20,1) | 0,268 | 44(10,01) | 0,360 | 38,8(21,27) | 0,2 | 73,3(18,5) | 0,02 | 71,1(12,66) | 0,1 | 66,6(23,5) | 0,211 | 0,0(0,0) | 0,62 | 26,6(27,8) | 0,314 | 33,3(0,0) | 0,68 |
| | IV (n=6; 11,11%) | 7,4(6,4) | | 28,9(13,87) | | 0,00(.) | | 29,6(23,1) | | 40,7(23,12) | | 33,3(33,3) | | 0,0(0,0) | | 0,0(0,0) | | 33,3(.) | |
| Complicación tras cirugía (n=36) | No (n=14; 39%) | 19,04(16,69) 14,44(15,75) | 0,583 | 45,24(27,44) 30,66(23,13) | 0,118 | 24,69(27,6) 24,78(30,48) | 0,8 | 39,6(28,4) 36,6(29,5) | 0,791 | 49,59(32,9) 46,78(25,55) | 0,7 | 57,1(27,5) 38,3(31,1) | 0,086 | 2,38(8,90) 1,66(7,45) | 0,79 | 19,4(25,1) 18,3(25,3) | 0,905 | 16,6(33,3) 33,3(33,3) | 0,27 |
| | Sí (n=22; 61%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recidiva TNEP (n=36) | No (n=15; 41,6%) | 15,07(16,65) | 0,742 | 35,23(22,09) | 0,958 | 22,22(36,12) | 0,4 | 33,3(28,9) | 0,44 | 42,59(28,36) | 0,3 | 54,7(33,6) | 0,125 | 0,0(0,0) | 0,23 | 14,2(25,1) | 0,302 | 16,6(17,8) | 0,21 |
| | Sí (n=21; 58,33%) | 17,22(18,19) | | 37,66(28,38) | | 26,19(24,88) | | 41,1(28,8) | | 51,11(28,47) | | 40(27,78) | | 3,33(10,25) | | 21,6(24,8) | | 40,7(40,6) | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TNEP actual (n=54) | No (n=23; 42,5%) | 17,17(18) | | 35,75(26,86) | | 30,76(34,59) | | 38,3(32,6) | | 48,33(29,12) | | 50(33,72) | | 1,51(7,10) | | 18,1(26,6) | | 27,7(31,2) | |
| | Sí, de inicio (n=18; 33,3%) | 6,17(18,36) | 0,29 | 13,7(17,48) | 0,5 | 9,78(16,14) | 0,3 | 26,5(17,5) | 0,42 | 29,41(22,2) | 0,1 | 31,5(35,1) | 0,177 | 5,55(12,78) | 0,43 | 5,5(17,1) | 0,090 | 14,1(33,7) | 0,31 |
| | Sí, recidiva (n=13; 24,1%) | 14,81(16,63) | | 38,33(24,3) | | 16,04(14,81) | | 37,3(20,8) | | 47,2(28,07) | | 38,8(23,9) | | 2,77(9,62) | | 19,4(22,2) | | 33,3(40,8) | |
| Metástasis (n=54) | No (n=48; 89%) | 13,52(19,01) | 0,707 | 27,82(26,34) | 0,235 | 20,98(27,27) | 0,8 | 34,5(26) | 0,70 | 43,15(26,8) | 0,2 | 42,2(33,2) | 0,570 | 3,62(10,48) | 0,4 | 14,9(23,9) | 0,944 | 24,3(35,1) | 0,72 |
| | Sí (n=6; 11%) | 7,4(9,07) | | 35,55(17,72) | | 16,66(21,27) | | 29,6(25,9) | | 29,62(31,7) | | 33,3(29,8) | | 0,0(0,0) | | 11,1(17,2) | | 22,2(19,2) | |

4.2.3.4 Relación de la patología suprarrenal

Se decide analizar mediante el cuestionario SF-36 la relación de la patología suprarrenal con la CV de los pacientes MEN1. Se observa como los pacientes que tienen o han tenido patología suprarrenal en algún momento del desarrollo de la enfermedad presentan una mayor afectación de su función física (70,80 vs 85,92), una peor salud general (38,60 vs 49,80) y un empeoramiento del CSF (36,54 vs 43,46) que los pacientes que no la han presentado ($p < 0,05$).

Así mismo, también aquellos pacientes intervenidos de cirugía suprarrenal presentan un empeoramiento de la función física con respecto a los que no han sido operados (38,75 vs 75,75) ($p < 0,05$). No existen diferencias en cuanto a componentes globales del SF-36 en relación a la cirugía suprarrenal ($p > 0,05$) (Tablas 24 y 25).

No se realiza una comparativa del cuestionario SF-36 en relación a las variables clínicas debido al escaso número de pacientes con patología suprarrenal y sintomatología asociada.

Tabla 24. Relación de la variable clínica patología suprarrenal con la CV de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36

| Clínicas | | Función física | p | Rol Físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función social | p | Rol emocional | p | Salud mental | p | HT | p |
|-------------------------------|------------------|----------------|-------------|------------|-----|----------------|-----|---------------|-------------|------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|--------------|------|-------------|-----|
| Patología suprarrenal (n=101) | No (n=76; 75,2%) | 85,9(23,4) | 0,02 | 61,8(45,7) | 0,1 | 70,9(28,8) | 0,2 | 49,8(21,2) | 0,02 | 58,5(18,6) | 0,1 | 77,3(26,27) | 0,4 | 58,3(46,2) | 0,1 | 62,8(15,6) | 0,59 | 49,6(17,5) | 0,8 |
| | Sí (n=25; 24,8%) | 70,8(29,1) | | 42(49,3) | | 62,9(30,1) | | 38,6(18,1) | | 53(17,3) | | 71,5(28,9) | | 40(47,1) | | 60,3(19,5) | | 50,00(19,1) | |
| Cirugía suprarrenal (n=25) | Sí (n=4; 16%) | 38,7(8,5) | 0,03 | 12,5(25) | 0,2 | 64,5(32,4) | 0,9 | 32,5(17,1) | 0,62 | 43,7(20,5) | 0,4 | 75(35,3) | 0,8 | 8,33(16,6) | 0,2 | 55(11,9) | 0,53 | 43,74(23,9) | 0,4 |
| | No (n=21; 84%) | 75,7(27,8) | | 50(51,2) | | 61,6(30,8) | | 38,7(18,3) | | 54,5(17,1) | | 70,6(29,3) | | 46,6(50,1) | | 61(21,2) | | 51,25(18,9) | |

*HT: Transición de la salud

Tabla 25. Relación de la variable clínica patología suprarrenal con la calidad de vida de los pacientes MEN 1 a través del Cuestionario SF-36: Componentes globales

| Clínicas | | CSF | p | CSM | p |
|-------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|------|
| Patología suprarrenal (n=101) | No (n=76;75,2%) | 47,96(10,43) | 0,014 | 41,48(11,51) | 0,52 |
| | Sí (n=25;24,8%) | 42,54(9,76) | | 39,43(12,30) | |
| Cirugía suprarrenal (n=25) | Sí (n=4; 16%) | 36,54(5,87) | 0,314 | 36,48(6,5) | 0,69 |
| | No (n=21; 84%) | 43,46(10,24) | | 40,03(13,5) | |

*CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

4.2.3.5 Relación de los tumores carcinoides

Valoración de la CV en pacientes MEN1 con patología carcinoide a través del cuestionario SF-36

Al analizar la relación existente entre la presencia de un tumor carcinoide y la CV de los pacientes MEN1 mediante el cuestionario SF-36 se observa, de forma estadísticamente significativa, que los pacientes que tienen o han tenido un tumor carcinoide (9,9%; n=10) a lo largo del desarrollo de su enfermedad presentan un empeoramiento de la función física (56,5 vs 85), rol físico (15 vs 61,53), dolor corporal (40,7 vs 72,04) y CSF (34,65 vs 47,93) en comparación con los que no lo han presentado. Las dimensiones de rol físico y dolor corporal fueron las más afectadas entre los pacientes con tumores carcinoides, obteniéndose una puntuación por debajo de 50 (Tablas 26 y 27).

No se realiza una comparativa del cuestionario SF-36 en relación a las variables clínicas debido al escaso número de pacientes con patología carcinoide y sintomatología asociada.

Tabla 26. Valoración de la variable clínica patología carcinoide con la CV de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36

| Clínicas | | Función física | p | Rol Físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función social | p | Rol emocional | p | Salud mental | p | HT | p |
|---------------------------------|---------------------------|----------------|--------------|------------|--------------|----------------|--------------|---------------|-------|------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|--------------|-----|-------------|-----|
| Tumor carcinoide (N=101) | No (n=91; 90%) | 85,0(24,2) | 0,001 | 61,5(46,9) | 0,003 | 72,4(28,1) | 0,002 | 48,1(20,8) | 0,086 | 57,8(18,3) | 0,2 | 76,6(26,9) | 0,3 | 55,6(41,4) | 0,2 | 62,3(16,9) | 0,5 | 50,27(18,1) | 0,3 |
| | Sí (n=10; 9,9%) | 56,5(24,9) | | 15(33,7) | | 40,7(24,9) | | 37,5(21,7) | | 51(19,1) | | 68,7(27,1) | | 36,6(39,9) | | 61,2(14,2) | | 45(15,8) | |

**HT: Transición de la salud*

Tabla 27. Relación de la variable clínica patología carcinoide con la calidad de vida de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36: Componentes globales

| Clínicas | | CSF | p | CSM | p |
|---------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|--------------|-------|
| Tumor carcinoide (N=101) | No (n=91; 90%) | 47,93(9,95) | 0,00 | 40,84(11,81) | 0,785 |
| | Sí (n=10; 9,9%) | 34,65(7,38) | | 42,20(10,84) | |

**CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental*

Valoración de la CV en pacientes MEN1 con patología carcinoide a través del cuestionario QLQ-C30

A continuación, utilizamos el cuestionario EORTC QLQ-C30 para valorar la CV de forma específica en los pacientes con tumores carcinoides, tanto con patología actual como los que la han presentado en algún momento de su enfermedad (Tabla 28). Se observa cómo, en general, los pacientes con tumores carcinoides presentan un estado global de salud bueno, con una adecuada funcionalidad y pocos síntomas.

Tabla 28. Resultados descriptivos del cuestionario QLQ-C30 en pacientes MEN1 con patología carcinoide total y actual

| PACIENTES MEN1 CON CARCINOIDE | | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ESCALAS | Carcinoide Total (n=10) | Carcinoide Actual (n=6) |
| Funcional | 68,14 (21,05) | 62,59(19,94) |
| Sintomática | 38,17 (24,06) | 44,44(24,03) |
| Global de salud | 50 (20,83) | 45,83(23,42) |

**MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1*

4.2.3.6 Relación de la patología tiroidea

Finalmente, se decide analizar si la patología tiroidea se asocia con un empeoramiento de CV en los pacientes MEN1 a través del cuestionario SF-36. Se observa como aquellos individuos que tienen o han tenido patología tiroidea en algún momento del desarrollo de su enfermedad no presentan un empeoramiento de ninguna de las esferas del cuestionario SF-36 con respecto a los que si la han tenido ($p>0,05$). Tampoco se observan diferencias entre los dos componentes globales del cuestionario SF-36 ($p>0,05$) (Tablas 29 y 30). No se realiza una comparativa del cuestionario SF-36 en relación a las variables clínicas debido al escaso número de pacientes con patología tiroidea y sintomatología asociada.

Tabla 29. Valoración de la variable clínica patología tiroidea con la CV de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36

| Clínicas | | Función física | p | Rol Físico | p | Dolor corporal | p | Salud general | p | Vitalidad | p | Función social | p | Rol emocional | p | Salud mental | p | HT | p |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------|-----|------------|------|----------------|-----|---------------|-----|-------------|-----|----------------|-----|---------------|-----|--------------|-----|------------|------|
| Patología tiroidea (N=101) | No (n=75; 74,3%) | 82,8(24,3) | 0,5 | 57(47,14) | 0,87 | 68,9(29,6) | 0,9 | 46,4(21,6) | 0,7 | 58,23(17,6) | 0,4 | 76,5(26,2) | 0,8 | 53,7(47,4) | 0,8 | 62,7(16,5) | 0,6 | 51,6(17,1) | 0,07 |
| | Sí (n=26; 25,7%) | 80,3(29,5) | | 56,7(48,2) | | 68,8(28,5) | | 48,6(19,2) | | 54,04(20,5) | | 74,1(29,3) | | 53,8(46,2) | | 60,7(17,2) | | 44,2(19,1) | |

*HT: Transición de la salud

Tabla 30. Relación de la variable clínica patología tiroidea con la calidad de vida de los pacientes MEN 1 a través del cuestionario SF-36: Componentes globales

| Clínicas | | CSF | p | CSM | p |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------|-------|--------------|-------|
| Patología tiroidea (N=101) | No (n=75; 74,3%) | 46,63(10,52) | 0,816 | 41,26(11,31) | 0,756 |
| | Sí (n=26; 25,7%) | 46,69(10,58) | | 40,17(12,89) | |

*CSF: Componente Sumatorio Físico; CSM: Componente Sumatorio Mental

4.2.4 Análisis de regresión múltiple

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para identificar qué variables eran las más influyentes en la CV de los 101 pacientes MEN1. Para ello se analizaron de forma conjunta las variables SP y clínicas estadísticamente significativas en el análisis bivariante, y se observó cómo estas influían en cada uno de los dos componentes globales de la CV.

En el análisis del CSF, el haber sido sometido a una PT fue la variable más relacionada con la CV de los pacientes MEN1 (IC=-8,056; p=0,0011). En el análisis del CSM, el haber sido sometido a una cirugía pancreática, fue la variable más influyente en la CV de los pacientes MEN1 (IC= -6,900; p=0,040). También el estado laboral persistió como variable significativa en ambos componentes, así como el presentar o haber presentado un tumor carcinoide en el CSF. Los coeficientes de regresión y sus intervalos, así como los valores p, pueden ser observados en las Tablas 31 y 32.

Tabla 31. Análisis del Componente Sumatorio Físico

| Variabes | Coficiente (IC) | p |
|------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Constante | 42,676 (35,136; 42,649) | <0,001 |
| Trabajo | 5,834 (0,742; 10,925) | 0,026 |
| Pancreatectomía total | -8,056 (-14,204; -1,908) | 0,011 |
| Tumor carcinoide | -7,547 (-14,391; -0,704) | 0,031 |

*IC: Intervalo de confianza

R cuadrado: 24,6
Durbin Watson: 1,737

Tabla 32. Análisis del Componente Sumatorio Mental

| Variabes | Coficiente (IC) | p |
|----------------------------|---------------------------------|--------------|
| Constante | 39,013 (32,733; 45,29) | <0,001 |
| Cirugía pancreática | -6,900 (-13,468; -0,332) | 0,040 |
| Trabajo | 6,601 (0,303-12,899) | 0,040 |

*IC: Intervalo de confianza

R cuadrado: 15,7
Durbin Watson: 1,701

4.3 Valoración del cuestionario EPC en pacientes MEN1

4.3.1 Comparación del cuestionario EPC en pacientes MEN1 con respecto al GC

En nuestro estudio se decide valorar los niveles de preocupación por desarrollar cáncer que presentaban los pacientes MEN1 de nuestra cohorte, y se compararon con los del GC. Se observa como la media de preocupación de los pacientes MEN1 fue superior en todas las subescalas a la de la población general ($p < 0,05$), siendo la media total de preocupación de 12,56 ($\pm 5,044$). La media total de preocupación para el GC fue de 9,00 ($\pm 2,7$). Los resultados de las medias para cada una de las subescalas de ambos grupos se pueden observar en la Tabla 33.

Tabla 33. Valoración de la EPC en pacientes MEN1 con respecto al GC

| | PACIENTES MEN 1 (n=101) | | GC (n=101) | |
|---------------------|----------------------------|--------------|---------------|-------------|
| | Media | DE | Media | DE |
| EPC 1 | 2,19 | 0,902 | 1,57 | 0,683 |
| EPC 2 | 2,02 | 0,948 | 1,36 | 0,576 |
| EPC 3 | 1,89 | 0,999 | 1,21 | 0,553 |
| EPC 4 | 2,16 | 0,845 | 1,80 | 0,633 |
| EPC 5 | 2,14 | 0,906 | 1,63 | 0,689 |
| EPC 6 | 2,17 | 1,040 | 1,44 | 0,670 |
| TOTAL | 12,56 | 5,044 | 9,00 | 2,73 |
| p < 0,001 | | | | |

**EPC: Escala de Preocupación por el Cáncer
MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1; GC: Grupo Control*

4.3.2 Relación de la CV con la preocupación por desarrollar cáncer en pacientes MEN1

También decidimos valorar si existía una relación significativa entre el grado de preocupación por enfermar y la CV de los pacientes MEN1. Para ello se dividió el grupo cohorte en dos subgrupos según los valores obtenidos en el cuestionario EPC: 41 pacientes obtuvieron una puntuación mayor o igual a 14, lo que significa un alto miedo

por enfermedad; mientras que 60 pacientes obtuvieron puntuación menor a 14 (Tabla 34).

En nuestros resultados se puede observar cómo los pacientes con una menor preocupación por enfermar ($EPC < 14$) presentan mejores puntuaciones en todas las subescalas del cuestionario SF-36, salvo en la dimensión correspondiente a la evolución declarada de la salud, donde la relación no fue significativa. También al analizar los dos componentes globales del SF-36, se pudo observar cómo los pacientes con una menor preocupación, presentaron una mayor puntuación del CSF y CSM que los pacientes con niveles de EPC más elevados ($p < 0,05$).

Tabla 34. Comparación de medias SF-36 según resultado EPC

| | EPC <14 n=60 | EPC ≥14 n=41 | p |
|---------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Función física | 93 (±14,14) | 66,34 (±30,33) | <0,001 |
| Rol físico | 75 (±40,39) | 30,48 (±44,19) | |
| Dolor corporal | 79,68 (±25,77) | 53,21 (±27,05) | <0,001 |
| Salud general | 55,16 (±19,24) | 35,12 (±17,65) | <0,001 |
| Vitalidad | 64,11 (±16,33) | 46,95 (±16,65) | <0,001 |
| Función social | 87,91 (±19,11) | 58,23 (±27,18) | <0,001 |
| Rol emocional | 68,88 (±42,90) | 31,7 (±44,06) | <0,001 |
| Salud mental | 69,4 (±12,73) | 51,8 (±16,32) | <0,001 |
| Evolución declarada salud | 51,66 (±13,7) | 46,95 (±22,49) | 0,149 |
| CSF | 50,89 (±8,51) | 40,37 (±10,03) | <0,001 |
| CSM | 45,04 (±10,69) | 35,02 (10,55) | <0,001 |

*EPC: Escala de Preocupación por el Cáncer; CSF: Componente Sumatorio Físico
CSM: Componente Sumatorio Mental

4.3.3 Valoración de las variables SP con respecto a la preocupación por desarrollar cáncer

Al analizar la relación de las variables SP de los pacientes MEN1 con la preocupación por desarrollar cáncer, la edad y el trabajo fueron las dos únicas variables que presentaron una relación significativa con la CV de los pacientes MEN1 (Tabla 35). Aquellos individuos con una edad comprendida entre los 45-60 años presentaron una

mayor preocupación por desarrollar cáncer que el resto, con una puntuación media total de $9,17 \pm 5,73$. En cuanto a la situación laboral, los pacientes en situación de desempleo e incapacidad laboral fueron los que obtuvieron una mayor puntuación en el cuestionario, con una media de $14,22 \pm 6,74$ y $18,75 \pm 6,39$ respectivamente ($p < 0,05$).

Tabla 35. Comparaciones medias del cuestionario EPC según variables SP

| Socio-personales | N=101 | Media total EPC | p |
|------------------|---|-----------------|--------------|
| EDAD | <30 (n=21; 20,8%) | 5(3,28) | 0,006 |
| | 30-45 (n=33; 32,67%) | 6(4,168) | |
| | 45-60 (n=29; 28,7%) | 9,17(5,733) | |
| | >60 (n=18; 17,8%) | 7,37(4,995) | |
| | | | |
| SEXO | Hombre (n=53; 52%) | 13,03(58) | 0,564 |
| | Mujer (n=48; 48%) | 12,04(4,01) | |
| ESTUDIOS | Educación primaria (n=28; 28%) | 12,60(47) | 0,61 |
| | Educación secundaria (n=28; 28%) | 14,28(5,4) | |
| | Estudios universitarios (n=27; 27%) | 10,44(3,9) | |
| | Sin estudios (n=18; 18%) | 13(5,45) | |
| TRABAJO | Activo (n=65; 64%) | 11,63(4,32) | 0,005 |
| | Desempleado/a (n=9; 9%) | 14,22(6,74) | |
| | Jubilado/a (n=19; 19%) | 14,73(4,75) | |
| | Incapacitado/a laboral (n=4; 4%) | 18,75(6,39) | |
| | Estudiante (n=4; 4%) | 7,5(3) | |
| | | | |
| ESTADO CIVIL | Soltero/a (n=24; 24%) | 11,83(5,92) | 0,827 |
| | Casado/a (n=53; 52%) | 12,9(5,22) | |
| | Vive en pareja (n=15; 15%) | 12,2(3,1) | |
| | Separado/a (n=6; 6%) | 12,6(5,42) | |
| | Divorciado/a (n=2; 2%) | 14,5(212) | |
| | Viudo/a (n=1; 1%) | 13(0,0) | |
| | | | |
| HIJOS | Sí (n=60; 59%) | 13,2(4,94) | 0,076 |
| | No (n=41; 41%) | 11,63(5,09) | |

*EPC: Escala de Precaución por el Cáncer

4.3.4 Valoración de las variables clínicas con respecto a la preocupación por desarrollar cáncer

Al analizar la relación de las variables clínicas de los pacientes MEN1 con la preocupación por desarrollar cáncer, se observó como aquellos que tenían o habían presentado un TNEP en algún momento de su enfermedad obtuvieron de forma significativa una mayor preocupación por enfermarse que los que no lo tenían (14,25 vs 10,61; $p=0.007$). No se observaron diferencias significativas para el resto de variables clínicas analizadas (Tabla 36).

Tabla 36. Comparaciones medias del cuestionario EPC según variables clínicas

| Clínicas | | Score Total EPC | p |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------|
| HPTP actual | Sí, de inicio (n=13; 13%) | 12,69 (5,64) | 0,962 |
| | Sí, recidiva (n=21; 22%) | 12,42 (5,035) | |
| | No (n=66; 66%) | 12,68 (4,97) | |
| TNEP | No (n=47; 46,5%) | 10,61 (3,62) | 0,007 |
| | Sí (n=54; 53,5%) | 14,25 (5,5) | |
| Afectación hipófisis | No (n=44; 44%) | 12,2 (5,74) | 0,235 |
| | Sí (n=57; 56%) | 12,84(4,46) | |
| Cirugía hipófisis | No (n=48; 84%) | 12,43 (4,39) | 0,097 |
| | Sí (n=9; 16%) | 15 (4,44) | |
| Patología tiroidea | No (n=75; 74%) | 12,54 (5,19) | 0,737 |
| | Sí (n=26; 26%) | 12,61 (4,67) | |
| Patología suprarrenal | No (n=76; 75%) | 12,15 (4,88) | 0,145 |
| | Sí (n=25; 25%) | 13,8 (5,42) | |
| Cirugía suprarrenal | Sí (n=4; 16%) | 14,75 (2,21) | 0,756 |
| | No (n=20; 84%) | 13,85 (5,91) | |
| Tumor carcinoide bronquial y/o tímico | No (n=91; 90%) | 12,23 (4,94) | 0,052 |
| | Sí (n=10; 10%) | 15,60 (5,25) | |

*EPC: Escala de Preocupación por el Cáncer; HPTP: Hiperparatiroidismo primario; TNEP: Tumor neuroendocrino-enteroancreático

4.3.5 Valoración del cuestionario EPC en pacientes MEN1 con patología pancreática

Al analizar la relación existente entre las variables clínicas de los pacientes con TNEP y el cuestionario EPC, se observa como los pacientes que habían sido intervenidos de cirugía pancreática presentaban, de forma significativa, una mayor preocupación por desarrollar cáncer (15,38 vs 12; $p < 0,05$) (Tabla 37). No se encontraron diferencias significativas en el resto de variables clínicas analizadas ($p > 0,05$).

Tabla 37. Relación de las variables clínicas de los pacientes MEN1 con TNEP y la preocupación por desarrollar cáncer (EPC)

| Clínicas | | Score Total EPC | p |
|--|---|---|--------------|
| Cirugía pancreática (n=54) | No (n=18; 33%) Sí (n=36; 67%) | 11,94(4,26) 15,38(5,7) | 0,034 |
| Tipo de cirugía pancreática (n=36) | Enucleación (n=5; 13,9%) Corporo-caudal +/- esplenectomía (n=19; 52,8%) Total +/- esplenectomía (n=12; 33,3%) | 15(3,79) 14,95(5,83) 17,5(7,55) | 0,59 |
| Número de cirugías (n=36) | 1 cirugía (n=25; 69%) >1 cirugía (n=11; 31%) | 14,9 (6,24) 16,45(4,67) | 0,429 |
| Anatomía patológica (n=36) | TNEP bien diferenciado (n=30; 83,3%) TNEP moderadamente/ Pobrememente diferenciado (n=3; 8,5%) | 15,75(4,64) 19,33(3,78) | 0,455 |
| Grado de malignidad (n=36) | G1-bajo (n=22; 61%) G2-3 intermedio-alto (n=14; 38,9%) | 15,64(5,97) 15,92(5,75) | 0,750 |
| Estadio (n=54) | IA-IB (n=43; 79,62%) IIA-IIB (n=5; 9,25%) IV (n=6; 11,11%) | 14,5(5,36) 21(4,12) 13,66(8,08) | 0,069 |
| Complicaciones postquirúrgicas (n=36) | No (n=14; 39%) Sí (n=22; 61%) | 13,78(5,89) 16,40(5,6) | 0,157 |
| Recidiva tumor páncreas (n=36) | No (n=15; 41,6%) Sí (n=21; 58,33%) | 15(6,32) 15,7(5,35) | 0,669 |
| TNEP actual (n=54) | No (n=23; 42,5%) Sí, de inicio (n=18; 33,3%) Sí, recidiva (n=13; 24,1%) | 15,32(5,93) 11,84(4,12) 15,27(6,11) | 0,105 |
| Metástasis (n=54) | No (n=48; 89%) Sí (n=6; 11%) | 14,41(5,17) 13(8,22) | 0,516 |

*MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1; EPC: Escala de Preocupación por el Cáncer;
TNEP: Tumor Neuroendocrino Entero- Pancreático

5. DISCUSIÓN

En los últimos años, existe un interés creciente por estudiar la CV de los pacientes con determinados síndromes oncológicos hereditarios, entre los que se encuentran los pacientes con síndrome de MEN1. Sin embargo, al tratarse de una patología infrecuente, continúan siendo escasos los trabajos publicados hasta el momento que hayan valorado el impacto que esta enfermedad supone para la vida de los individuos. Además, los resultados son variables, obtenidos de series muy reducidas, estudios multicéntricos o con poco tiempo de seguimiento.

Nuestro trabajo se ha realizado en un solo centro, alcanzando una muestra de más de 100 pacientes MEN1 y con un tiempo de seguimiento prolongado. Además, hemos analizado la CV a través de un cuestionario genérico y tres específicos, haciendo una valoración detallada según la clínica del paciente, y estudiando también el grado de preocupación por desarrollar cáncer y su relación con la CV. Hasta la fecha, ningún estudio ha conseguido una valoración global de la CV con este número de pacientes en un solo centro.

Calidad de vida en pacientes MEN1

En nuestros resultados, los pacientes MEN1 reportaron una peor CV que el GC, con menores puntuaciones en todas las esferas del cuestionario SF-36. Sin embargo, tan solo se observó un empeoramiento significativo en las dimensiones de salud general (47,03 vs 69,8), vitalidad (57,15 vs 64,31) y salud mental (62,26 vs 67,29). La dimensión de salud general fue la más afectada (47,03), seguida de la Evolución declarada de la salud (49,7); presentando el resto de dimensiones puntuaciones >50.

Estos resultados son comparables a los obtenidos en el estudio de Berglund et al. (186), primer estudio de CV en pacientes MEN1, en el que también se observó una menor CV con respecto a la población general. Los pacientes MEN1 reportaron una menor puntuación en todas las subescalas del cuestionario SF-36, y un empeoramiento significativo de la salud general (53,60 vs 70,71), aunque en menor grado que en nuestro estudio (47,03); y de la función social (74,04 vs 87,34). La función física fue la dimensión con una mayor puntuación, al igual que en nuestra cohorte, aunque con una puntuación menor que en nuestro estudio (75,74 vs 81,18).

En el año 2021, Leeuwaarde et al. (190) también mostraron un empeoramiento de la CV de los pacientes MEN1 con respecto a la población general en todas las dimensiones del cuestionario SF-36, salvo en la función física, que al igual que en nuestro estudio, obtuvo una puntuación mayor de 80 en los pacientes MEN1. También la salud general fue la dimensión más afectada, con una puntuación por debajo de 60.

Más recientemente, en el estudio de Giusti et al. (185) también se observó una menor puntuación en todas las dimensiones del SF-36. Sin embargo, la única dimensión con un resultado significativo fue la función social (77,4 vs 67,75) dimensión también más afectada en el estudio de Berglund et al. (186). En nuestra cohorte de pacientes, sin embargo, no se demostró afectación importante, con diferencias no significativas con respecto al GC (75 vs 82).

Además de la valoración individual de cada uno de las dimensiones que componen el cuestionario SF-36, nuestro trabajo incorpora el estudio de los dos componentes sumatorios principales de la salud en pacientes MEN1, el CSF y el CSM. A pesar de que la dimensión relacionada con la función física fue la que reportó una mayor puntuación individual en el cuestionario SF-36, los pacientes MEN1 de nuestra cohorte presentaron un empeoramiento significativo ($p < 0,05$) del CSF en comparación con el GC (46,62 vs 51,71).

Consideramos importante incluir el estudio de los dos componentes globales para evitar una posible pérdida de información, así como errores en la valoración de los resultados finales, teniendo en cuenta que el CSF estaría definido por la función física, el dolor y las limitaciones de rol consecuencia de problemas físicos; mientras que el CSM reflejaría el bienestar emocional y las limitaciones de rol causadas por los problemas emocionales. Las dimensiones de salud general, vitalidad y función social representan tanto la salud física como la salud mental (89,91,93).

Por otro lado, aunque la afectación del CSM de los pacientes MEN1 no resultó significativa con respecto a la población general, sí que observamos una disminución de la dimensión de salud mental, lo cual podría suponer un cierto grado de distrés psicológico secundario a la enfermedad de MEN1, y que ya ha sido valorado por otros autores. En el estudio de Berglund et al. (186), el 70% de los pacientes MEN1 se

consideraron pesimistas con respecto a su futuro, presentando una alta preocupación por enfermar y por la posibilidad de afectación familiar. Los autores proponen la necesidad de soporte psicológico tras la estancia hospitalaria en aquellos pacientes con mayor carga de enfermedad.

También Giusti et al. (185) y Peipert et al. (189) mostraron un alto grado de distrés psicosocial en los pacientes MEN1. Giusti et al. observaron que el 33% de los pacientes fueron pesimistas, el 34% presentaron sintomatología severa de trastorno de estrés postraumático, y más de un 25% presentaron cuadros de ansiedad (185). Peipert et al. observaron mayores niveles de ansiedad y depresión en comparación con otras enfermedades crónicas (189).

Así mismo, otro de los aspectos relacionados con el distrés psicológico hace referencia al grado de preocupación por desarrollar cáncer. Es por ello que decidimos incluir en nuestro trabajo el cuestionario EPC, observando como los pacientes MEN1 presentaron un nivel de preocupación por desarrollar cáncer mayor que el GC para todas las subescalas del cuestionario. Además, observamos como este grado de preocupación por desarrollar cáncer influyó significativamente en la CV de los pacientes MEN1, afectando a la mayoría de las esferas del SF-36. Esta alta prevalencia de sintomatología psicológica, hace imprescindible una monitorización y evaluación psicológica estrecha de los individuos MEN1.

Además del estudio de las 8 dimensiones del cuestionario SF-36, nuestro trabajo también valora el ítem de Evolución Declarada de la Salud, el cual no aparece en los estudios previos de CV en pacientes MEN1, y que pensamos que podría proporcionar información relevante. Este ítem compara el estado de salud actual del individuo con el de hace un año. En nuestro estudio fue una de las dimensiones peor valoradas, con una puntuación <50.

Además del cuestionario SF-36, existen grupos de trabajo que han utilizado otro tipo de herramientas genéricas para la medición de la CV de los pacientes con MEN1. Goswami et al. (129) utilizaron en su estudio el cuestionario PROMIS-29, observando un empeoramiento de la CV en los pacientes MEN1 en comparación con la población sana estadounidense. Los pacientes MEN1 reportaron peores niveles de ansiedad (61,1),

depresión (56,8), fatiga (60,9), mayor interferencia del dolor en su vida diaria (55,7), mayores alteraciones del sueño (57,2), peor función física (45,2) y peor función social (45,2) que la población general.

Resultados similares se observaron un año después en el estudio de Peipert et al. (189), mostrando un empeoramiento significativo de las 7 dimensiones del cuestionario PROMIS-29 en comparación con la población general, y una peor CV de los pacientes MEN1 con respecto a otras enfermedades crónicas. Un hallazgo interesante de este trabajo es que, al contrario de lo que se puede pensar, los pacientes MEN1 reportaron una mejor funcionalidad física que los pacientes con otras enfermedades crónicas, a excepción de los pacientes con HPTP esporádico. Sin embargo, el grado de distrés psicológico fue mayor en los pacientes con el síndrome, reportando mayores niveles de ansiedad y depresión que los casos con patología paratiroidea o neuroendocrina no asociados al MEN1.

También Peipert et al. (188) utilizaron el cuestionario PROMIS-29 para valorar la afectación de la CV asociada a la carga económica en el síndrome de MEN1, relacionando una mayor carga económica con peores puntuaciones en todas las dimensiones del cuestionario. A pesar de las ventajas que tiene el uso del cuestionario PROMIS-29 en la valoración de la CV en las enfermedades crónicas, la mayoría de los estudios que lo han utilizado se han realizado en población estadounidense, donde la sanidad es privada, no siendo comparable con otras poblaciones con sanidad pública. Así mismo, actualmente no existen valores de referencia para el cuestionario PROMIS-29 en población española, por lo que decidimos no incluirlo como herramienta genérica de valoración de CV en nuestra cohorte.

Influencia de las variables socio-personales en la CV

Otro de los objetivos de nuestro estudio ha sido analizar cómo influyen las variables SP y clínicas en la CV de los pacientes con MEN1. En cuanto al estudio de las variables SP, se observó cómo tener una mayor edad, un menor nivel de estudios, estar desempleado/a y tener hijos, fueron variables asociadas de forma significativa con una peor CV, relacionándose todas ellas con un empeoramiento del CSF del SF-36. Sin

embargo, sólo el desempleo se relacionó de forma significativa con el CSM, siendo considerado el predictor más consistente en la CV de los pacientes, al asociarse con un empeoramiento de todas las subescalas del cuestionario SF-36, salvo la evolución declarada de la salud. Además, fue la única variable SP que persistió como influyente en el análisis de regresión logística.

El impacto del desempleo en la CV de los pacientes MEN1 ya ha sido probado en otros trabajos como en el de Leeuwaarde et al. (190) y F. Giusti et al. (185), que demostraron como los pacientes en situación laboral activa tenían una mejor CV al presentar, al igual que en nuestro estudio, una mayor puntuación en casi todas las dimensiones del SF-36. También el desempleo se ha relacionado con una peor CV en otros tipos de cáncer, tal y como muestra Magyari et al. (191) en su estudio realizado en pacientes supervivientes de linfoma de Hodgking; o Rodrigues et al. (182) en su trabajo realizado en pacientes con síndrome de MEN2. Estos dos autores muestran como aquellos individuos en situación de desempleo presentaron un mayor grado de ansiedad, depresión, así como una menor función física y mayor dolor que aquellos con un trabajo activo (182,191).

En nuestros resultados, también la edad y el nivel de estudios fueron variables SP asociadas con una mayor repercusión en la CV de los pacientes MEN1. Los individuos con una mayor edad, sobre todo aquellos de más de 45 años, presentaron un empeoramiento de todas las subescalas del cuestionario SF-36, salvo la relacionada con la evolución declarada de la salud. Esta asociación también ha sido demostrada en los trabajos de Giusti et al. (185) y Goswami et al. (129), observando una peor actividad física, rol físico y mayor interferencia del dolor en las actividades diarias en pacientes de mayor edad. Este empeoramiento de la CV es razonable si se tiene en cuenta que, con la edad, los pacientes MEN1 irán acumulando un mayor número de tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, mayor número de efectos adversos y una mayor carga asociada a su enfermedad.

En cuanto al nivel de estudios, nuestros resultados son comparables con los de Leeuwaarde et al. (190) y Giusti et al. (185) observando como los pacientes con un mayor nivel de estudios presentaron una peor función física que aquellos con estudios

de educación primaria. Sin embargo, en nuestro estudio también la vitalidad y la salud general fueron dimensiones significativas.

Aunque no se ha encontrado ningún trabajo de CV que haya podido demostrar una asociación significativa entre el tener hijos y la CV de los pacientes MEN1, nuestro estudio sí mostró como aquellos individuos que referían tener hijos presentaron un empeoramiento significativo del CSF (44,11 vs 50,29), observando también una menor función física, rol físico, mayor dolor corporal, peor función social y peor salud general. Este aspecto es interesante y debería ser estudiado más a fondo, ya que es bien conocido como la paternidad/maternidad constituye una experiencia vital importante, que puede resultar difícil de compaginar en casos de enfermedades crónicas, como es el síndrome de MEN1; donde además existe la posibilidad de afectación de la descendencia por esta enfermedad (192).

Otros factores SP no objeto de nuestro estudio, pero que han demostrado una asociación estadística en varios trabajos de CV en pacientes MEN1, han sido la distancia al centro hospitalario y el número de citas médicas. Goswami et al. (129) demostraron como aquellos pacientes que tenían que realizar distancias desde su domicilio al centro hospitalario de más de 50 millas, o con una frecuencia de citas mayor o igual de 20 al año, tenían una peor CV, presentando una mayor ansiedad, depresión, fatiga, interferencia del dolor, y una menor función física y social. Estos resultados son comparables con los del estudio de Giusti et al. (185), en el cual los pacientes con una mayor distancia al centro de referencia fueron los que presentaron de forma significativa mayor depresión y una disminución de las dimensiones de vitalidad, función social y rol emocional. Estos datos parecen confirmar que la percepción que tienen los pacientes de un mejor y más fácil acceso hospitalario, influiría de forma significativa en su CV y en su estado psicológico. En nuestra área de salud, la distancia desde el domicilio al centro hospitalario es menor a la de otros estudios, por lo que decidimos no incluirla como variable SP de estudio.

Por otro lado, aunque la mayoría de los artículos de la literatura no han encontrado diferencias significativas entre el sexo y la CV de los pacientes MEN1, recientemente Giusti et al. (185) si observaron cómo los pacientes varones con MEN1 presentaron de forma significativa una mayor función física que las mujeres (89,85 vs 78,38). El resto

de dimensiones del cuestionario SF-36 no presentaron significación estadística. En nuestro trabajo, no se pudo demostrar que el sexo sea una variable SP influyente en la CV de los pacientes MEN1 ($p>0,05$).

Influencia de las variables clínicas en la CV

También ha sido objeto de nuestro estudio valorar la relación existente entre las variables clínicas de las distintas patologías que pueden aparecer en el síndrome MEN1, y la CV.

La presencia de **HPTP** constituye una de las principales manifestaciones clínicas del síndrome, estando presente en aproximadamente el 90-100% de los pacientes con la enfermedad (6,14,24); es por ello que el estudio de la asociación de esta variable con la CV juega un papel clave en estos pacientes. Los primeros grupos de trabajo que valoraron el impacto del HPTP en la CV de los pacientes lo hicieron en individuos con HPTP esporádico, utilizando tanto cuestionarios genéricos de CV (SF-36) como otros específicos para dicha patología (Pasioka y el PHPQoL).

El grupo estadounidense de Burney et al., en 1999, fue uno de los primeros en demostrar una afectación de la CV en los pacientes con HPTP esporádico, objetivando un deterioro significativo en siete de las ocho dimensiones del cuestionario SF-36. Posteriormente a este trabajo, también Rao et al. (121), Caillard et al. (122), Pasioka et al. (123), Weber et al. (124), y Somuncu et al. (126) observaron una elevada sintomatología en el cuestionario Pasioka, así como una afectación significativa de la salud física y mental. De igual modo, en el trabajo de Sheldon et al. (118), se demostró una afectación de la CV tanto en sujetos con HPTP esporádico asintomáticos (afectación de la función física, rol físico y vitalidad), como en aquellos que presentaban sintomatología clásica (afectación de la función física, rol físico, función social, dolor corporal, salud mental y vitalidad). Por otro lado, Febrero et al. (128) observaron un empeoramiento de la CV de los pacientes con HPTP en comparación con la población general sana, y demostraron como la edad avanzada, tener hijos, un menor nivel educativo y la presencia de sintomatología psicológica fueron variables asociadas a una peor CV.

Además del HPTP esporádico, también en el síndrome de MEN1 otros autores han demostrado una relación significativa entre la presencia de HPTP y la CV. Goswami et al. (129) observaron como el HPTP persistente tras la paratiroidectomía se relacionó con un deterioro de la CV, mientras que la curación del HPTP fue la variable clínica asociada a una mejoría más marcada de la CV en los pacientes MEN1, con una mejora de cuatro de siete dominios del cuestionario PROMIS-29.

A diferencia de estos resultados, en nuestro estudio no pudimos demostrar una relación significativa entre presentar HPTP y un empeoramiento de la CV en el cuestionario SF-36 ($p > 0,05$). Por otro lado, no realizamos una comparativa de la CV en relación a las variables clínicas debido al escaso número de pacientes con HPTP actual y sintomatología paratiroidea asociada. Pensamos que esta discordancia de resultados podría estar en relación a las diferentes características clínicas de nuestra cohorte, constituida por pacientes con síndrome de MEN1 intervenidos la mayoría de su HPTP, y encontrándose asintomáticos en el momento de cumplimentar los cuestionarios.

En nuestro estudio también utilizamos el cuestionario PHPQoL como herramienta específica de valoración de la CV en pacientes con HPTP. La ausencia de significación estadística en el cuestionario SF-36 en relación a la variable del HPTP, también coincide con los resultados obtenidos en el PHPQoL, donde se muestra como los pacientes MEN1 con HPTP actual presentan una afectación leve de su CV, con una puntuación media de 68. Esta puntuación es similar a la del estudio de Ejlsmark-Svensson et al. (127), en una cohorte de pacientes con HPTP esporádico, con una media de 73 puntos; sin embargo, difiere del resto de estudios donde se ha utilizado este cuestionario y que han observado una mayor afectación sintomática y mayor deterioro de la CV, como el de Somuncu et al. (126)v, Gladkova et al. (125) o Webb et al. (116) con una puntuación media de 48, 47 o 52, respectivamente. El mayor beneficio de utilizar esta herramienta de medida reside en la mejor capacidad de cuantificar los síntomas específicos de la enfermedad, a diferencia del cuestionario SF-36, que valora el grado de salud y bienestar de los pacientes en términos generales.

Por otro lado, aunque en nuestro estudio la **presencia de un tumor hipofisario** no se relacionó de forma significativa con la CV de los pacientes MEN1, Leeuwaarde et

al. (190) si mostraron esta variable clínica como uno de los predictores más consistentes de CV, de forma que los pacientes que tenían o habían presentado un tumor hipofisario tuvieron un empeoramiento de la función física, rol físico, función social, vitalidad, función emocional, y salud general.

A diferencia del HPTP y de la patología hipofisaria, **la presencia de un TNEP** si fue una variable clínica significativa en nuestro estudio, asociándose con un empeoramiento tanto del CSF como del CSM ($p < 0,05$) y siendo el predictor más consistente de CV. Todas las dimensiones del cuestionario SF-36, salvo la relacionada con la evolución declarada de la salud, empeoraron en los pacientes MEN1 con TNEP en comparación con los que no lo habían presentado. Las dimensiones correspondientes al rol físico (34,72) y salud general (42,12) obtuvieron una puntuación por debajo de 50, indicando una afectación importante de la CV.

Leeuwaarde et al. (190), por el contrario, no pudo demostrar una asociación significativa entre tener un TNEP y la CV de los pacientes. Sin embargo sí que mostró la importancia que tenía el grado de consciencia que un individuo presentaba de su enfermedad. Así, un hallazgo característico de su estudio es que aquellos pacientes que no eran conscientes de tener un TNEP, aun teniéndolo, presentaron una mejor CV que los que sí eran conscientes de ello. Iguales resultados se evidenciaron en pacientes con tumores hipofisarios que desconocían tenerlos, sugiriendo que, en general, el conocimiento de estas patologías en pacientes asintomáticos juega un papel importante en la CV de los pacientes. Así mismo, se ha observado como existe un mecanismo de evitación cognitiva que funciona como una defensa psicológica para el individuo, y que ya ha sido descrito en los pacientes con síndrome de MEN2A, sobre todo en individuos ya curados (182).

En el síndrome de MEN1, muchos de los pacientes presentan tumores estables que no ocasionan ninguna sintomatología ni requieren de tratamiento, por lo que el conocimiento del estado de enfermedad podría producir un grado de inseguridad y alerta continua, que, si mantiene en exceso, empeoraría significativamente su CV. Por tanto, aunque todo paciente debe ser consciente de su enfermedad, consideramos imprescindible el manejo adecuado de la información en relación al seguimiento que precisarán durante todo el proceso, y las posibles intervenciones a las que podrían

someterse. La información al paciente es considerada como una pieza clave de la calidad asistencial, debiendo de ser comprensible y adecuarse a las situaciones personales de cada individuo y a la extensión requerida por el paciente (193).

También encontramos una relación significativa entre tener un **tumor carcinoide** y la CV de los pacientes MEN1, siendo el primer estudio que analiza esta variable clínica en los pacientes con el síndrome. Del total de pacientes con MEN1, un 9,9% (n=10) tenían o habían presentado tumores carcinoides en algún momento de su enfermedad. A pesar de esta baja frecuencia, la cual coincide con los datos publicados en la mayoría de los trabajos de la literatura (14,60), pudimos observar cómo los pacientes con tumores carcinoides presentaron de forma significativa un empeoramiento de la función física (56,5 vs 85) , rol físico (15 vs 61,53), dolor corporal (40,7 vs 72,04) y CSF (34,65 vs 47,93). Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cuidado. El empeoramiento de la CV en los pacientes con tumores carcinoides podría estar estrechamente relacionado con la presencia de patología pancreática, ya que de los 10 pacientes de nuestra cohorte con tumores carcinoides, el 90% (n=9) tenían o habían tenido algún tipo de TNEP, y de esos el 89% (n=8) habían sido intervenidos por patología pancreática. Sin embargo, en el análisis multivariante los tumores carcinoides persistieron como significativos en la afectación del CSF. Por ello pensamos que este hallazgo podría ser un punto de partida para comenzar a investigar el efecto específico que tiene la patología carcinoide en la CV de los pacientes con el síndrome.

Según la literatura, en el síndrome de MEN1 la prevalencia de **tumores en la glándula suprarrenal** puede alcanzar hasta un 20-40% (14). A pesar de esta alta frecuencia, no existe a nuestro conocimiento trabajos en pacientes MEN1 que hayan valorado la influencia de esta patología en la CV. En nuestro estudio se observa como aquellos pacientes que tenían o habían presentado patología suprarrenal en algún momento de su enfermedad, reportaron una mayor afectación la función física (85,92 vs 70,80,) de la salud general (49,80 vs 38,60) y del CSF (47,96 vs 42,54) que aquellos sin patología suprarrenal. Sin embargo, al igual que en la patología carcinoide, estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta la posible relación con la patología pancreática. En nuestra cohorte, de los 25 pacientes que tenían o habían tenido patología suprarrenal, un 76% (n=19) también habían presentado patología pancreática. Si sabemos que la presencia de un TNEP constituye uno de los predictores más

consistentes de empeoramiento del CSF en los pacientes MEN1, es razonable pensar que este empeoramiento físico vaya asociado con la patología pancreática, más que por la patología suprarrenal en sí. Además, la patología suprarrenal no persistió como significativa en el análisis multivariante.

En nuestro estudio, el 16% de los pacientes con tumores adrenales fueron sometidos a una adrenalectomía. Nuestros resultados muestran como aquellos pacientes intervenidos presentaron un empeoramiento de la función física con respecto a los que no habían sido operados (38,75 vs 75,75). Estos hallazgos van en concordancia con otros estudios, los cuales muestran una disminución de la CV tras la cirugía adrenal debido al dolor y a una limitación de la actividad física (194,195).

Relación de la variable clínica patología pancreática con la CV de los pacientes MEN1

La presencia de patología pancreática fue una de las variables clínicas más asociadas al empeoramiento de la CV en los pacientes MEN1, por lo que decidimos analizar, de forma independiente, la CV de los 54 pacientes de nuestra cohorte con TNEP, utilizando tanto el cuestionario genérico SF-36, como dos cuestionarios específicos para pacientes oncológicos y patología neuroendocrina, el EORT QLQ-C30 y el GINET-21. El uso de cuestionarios específicos de CV nos permite estudiar aspectos más concretos de una enfermedad que podrían influir en la CV de los pacientes, permitiéndonos así mismo una mejor valoración global de la misma.

Los pacientes con TNEP reportaron peores puntuaciones en casi todas las escalas del cuestionario SF-36 (7/8), así como un empeoramiento significativo del CSF y CSM en comparación con el grupo control, y con los pacientes MEN1 que no habían presentado patología pancreática. Sin embargo, al analizar los cuestionarios específicos QLQ-C30 y GINET-21 observamos como los pacientes MEN1 con TNEP reportaron un buen estado funcional, escasa sintomatología en relación a su patología pancreática y una buena calidad de vida global. Esta leve afectación de la CV observada en los cuestionarios específicos difiere de la valoración general obtenida a través del cuestionario SF-36, donde se aprecia como la patología pancreática es uno de los mayores predictores de empeoramiento de la CV en los pacientes con MEN1.

En este aspecto, también Larsson et al. (57,165) demostraron en sus trabajos una buena CV global en los pacientes con TNEP, así como bajos niveles de ansiedad y depresión en la escala HADS. Además, observaron como la CV de los pacientes con TNEP es mucho mayor a largo plazo, a partir de los 5 años tras el diagnóstico, si se compara con la reportada en el momento del diagnóstico o en los primeros años tras el mismo.

Otros autores, sin embargo, han demostrado un empeoramiento de la CV de los pacientes con TNEP en comparación con la población general (159,166,168,169). En el trabajo de Adams et al. (169), aunque los pacientes con TNEP presentaron un empeoramiento de la función física, rol social, insomnio, fatiga, así como mayores niveles de ansiedad y depresión que la población general, se observó una mejoría significativa de la sintomatología física a largo plazo, sin haber producido modificaciones en el tratamiento. Los autores atribuyen esta mejoría a un posible efecto beneficioso de la monitorización diaria de la sintomatología a través de la aplicación móvil. Sin embargo, deberían realizarse un mayor número de estudios que aprueben esta asociación.

Relación de las variables clínicas con la CV de los pacientes MEN1 con TNEP

En cuanto al estudio del perfil clínico en pacientes con TNEP, la **cirugía pancreática** fue el predictor más importante de empeoramiento de la CV. Los pacientes intervenidos presentaron un empeoramiento de su vitalidad, función social y salud mental en comparación con aquellos no intervenidos de patología pancreática. Así mismo, se pudo observar un empeoramiento del CSM del cuestionario SF-36. Al valorar los cuestionarios específicos QLQ-C30 y GINET-21, también se observa como los pacientes intervenidos de cirugía pancreática presentaron una mayor afectación sintomática que los no intervenidos, con mayores síntomas gastrointestinales, endocrinos, mayor preocupación por su enfermedad y un mayor discomfort debido a su imagen corporal.

Por otro lado, también el **número de cirugías pancreáticas** realizadas fue una variable significativa en nuestro estudio ($p < 0,05$), observando un empeoramiento del rol

físico (41 vs 6,82) y de la salud general (44 vs 25); así como una tendencia a un empeoramiento de la función social (44 vs 66; $p=0,06$), el rol emocional (9 vs 38; $p=0,051$) y el CSF (36 vs 43; $p=0,057$) en los pacientes intervenidos en dos o más ocasiones, en comparación con aquellos sometidos a una sola cirugía por su TNEP.

Pensamos que este efecto negativo que tiene la cirugía pancreática en la CV de los pacientes con TNEP debería ser tenido en cuenta a la hora de la toma de decisiones terapéuticas, sobre todo en aquellos casos en los que no exista una clara indicación quirúrgica de entrada. En esta situación, quizás una opción adecuada sería optar por un seguimiento estrecho del paciente, evitando así el impacto que la cirugía podría tener en las distintas dimensiones de su CV, tanto de forma primaria como en las sucesivas intervenciones en casos de recidivas tumorales.

El efecto de la cirugía pancreática en los pacientes MEN1 ya ha sido previamente estudiado por You et al. (187), que valoraron a través del cuestionario EORTC QLQ-30, la CV de 50 pacientes con TNEP intervenidos, y la compararon con los valores de referencia de la población general noruega, no encontrando diferencias significativas en ninguna de las escalas. En sus resultados, los pacientes intervenidos de cirugía pancreática reportaron un score global de salud mayor que en nuestra cohorte (73 vs 66), con mejores puntuaciones en las escalas funcionales (>70) y una menor sintomatología (<35). En nuestro trabajo no fue posible establecer una comparación del cuestionario QLQ-C30 con la población general sana española, ya que los valores de referencia todavía no se habían publicado en el momento de desarrollar nuestros resultados (143,144). Además, el uso de estos valores de referencia estaría recomendado cuando se esté valorando la CV de pacientes supervivientes de cáncer, sin patología ni tratamiento oncológico actual; características que se no cumplen en nuestra cohorte de pacientes MEN1 (144).

Tanto en nuestro estudio como en el You et al. (187), se observan puntuaciones elevadas en la escala funcional de los pacientes con TNEP intervenidos, lo cual va en concordancia con los resultados obtenidos en el cuestionario SF-36, en donde la dimensión de la función física resultó ser una de las menos afectadas. Al contrario de nuestros resultados, Pearman et al. (163) y Beaumont et al. (159) demostraron un efecto beneficioso de la cirugía pancreática en la CV de los pacientes con TNEP. Los pacientes

intervenidos quirúrgicamente presentaron una mejoría del dolor, menor fatiga, mejor función física, función social y salud mental que los pacientes sometidos a otras terapias. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución, y teniendo en cuenta las características de los pacientes incluidos en ambos trabajos. Así, en el estudio de Pearman et al (163), se comparan pacientes con TNEP tratados con cirugía sola vs otras terapias (cirugía + AS; u otros tratamientos sistémicos), por lo que podríamos pensar que el efecto beneficioso de la cirugía observado en el grupo tratado solamente con cirugía podría estar relacionado con las mejores características propias de este subgrupo (tumores localizados, reseables y de mejor pronóstico). Del mismo modo, en el estudio de Beaumont et al., el 67% de los pacientes incluidos presentaban un estadio tumoral avanzado, siendo razonable que aquellos intervenidos quirúrgicamente correspondieran al subgrupo de pacientes con enfermedad localizada y por tanto, mejor CV (159).

Por otro lado, aunque en nuestro trabajo no pudimos demostrar una relación significativa entre la **recurrencia o recidiva de los TNEP** y la CV, Pearman et al (163) y Beaumont et al. (159) sí que reportaron una peor CV en los pacientes con TNEP recurrentes, observando un empeoramiento de la función física, social y mental, así como mayores niveles de ansiedad y alteraciones del sueño que aquellos pacientes sin patología recurrente.

Además de la propia cirugía en sí, también pudimos encontrar una relación significativa entre la CV y el **tipo de cirugía pancreática** realizada, observando como los pacientes intervenidos de una pancreatometomía total fueron los que reportaron una peor CV en el cuestionario SF-36, con un empeoramiento significativo del rol físico (54,58) y una mayor afectación del CSF. El efecto del tipo de cirugía pancreática en la CV de los pacientes con TNE también ha sido valorado por Billings et al. (148) y Belyaev et al. (149), demostrando en sus trabajos una disminución significativa del rol físico y de la salud general en aquellos individuos sometidos a cirugías pancreáticas más agresivas, siendo la PT el tipo de intervención relacionada con una peor CV.

Aunque no objeto de nuestro estudio, el número de fármacos que un paciente toma para la enfermedad de MEN1 también ha sido una de las variables clínicas relacionadas con la CV de los pacientes en otros trabajos. Berglund et al. (186)

observaron como aquellos individuos que tomaban un mayor número de fármacos (entre 5-6) debido a su enfermedad fueron más pesimistas y presentaron una peor función física, rol físico, salud general, dolor corporal y una menor función social. Así mismo, también estudió el efecto del tratamiento en la CV, clasificando a sus pacientes en tres niveles según el número de cirugías y/o tratamientos farmacológicos (0,1,2). Aquellos individuos con un grado mayor de carga de enfermedad y tratamiento (grado 2) fueron los que reportaron una peor CV, observando un mayor grado de depresión, intrusión y evitación. En nuestro estudio, se valoró la influencia del número de cirugías pancreáticas en la CV de los pacientes con TNEP, observando una mayor afectación fundamentalmente en el rol físico, y salud general en los pacientes reintervenidos con respecto a los operados sólo una vez. En cuanto a los tratamientos sistémicos utilizados, solamente 6 pacientes de nuestra cohorte estaban bajo tratamiento sistémico con análogos de la somatostatina en el momento de cumplimentar los cuestionarios, por lo que decidimos no incluirla como variable clínica de estudio.

Aunque la mayoría de los pacientes MEN1 con TNEP de nuestro estudio se encontraban en estadios tempranos de su enfermedad, pudiendo ser sometidos a terapias quirúrgicas curativas, ya son muchos los autores que han focalizado sus trabajos en analizar el efecto que las terapias sistémicas tienen en la CV de los pacientes con TNEP en estadio avanzado. Entre estas terapias destaca la terapia dirigida con radionucleidos o PRRT, que ha demostrado una mejora significativa de la CV de los pacientes con TNEP en múltiples estudios. Entre ellos se encuentra el estudio Netter-1, llevado a cabo por Strosberg et al. (196) en 2018, el cual reportó una reducción del tamaño de las metástasis y una mejoría significativa de la función física en los pacientes sometidos a este tratamiento. Resultados similares se observan en los trabajos de Khan et al. (172), Watson et al. (173) y Martini et al. (58), que valoran la CV de TNEP y bronquiales en progresión, demostrando una mejora de la función física, social y emocional, así como una disminución de la sintomatología gastrointestinal tras recibir terapia con PRRT, en comparación con otros tratamientos (inmunoterapia, everolimus, sunitinib, QT, etc.).

Otra de las terapias sistémicas utilizadas en el tratamiento médico de los pacientes con TNEP son los ASS, siendo también múltiples los autores que han investigado su asociación con la CV de los pacientes (57,165,170,171). Además de la mejoría de la CV global y funcionamiento físico, Jacobsen et al. (170) y Wymenga et al. (171)

demonstraron en sus trabajos una mejoría significativa del grado de estrés psicosocial, un aumento de la función emocional y cognitiva, así como una disminución de los problemas relacionados con el sueño tras el tratamiento médico con AS. En nuestro trabajo, tal y como hemos comentado anteriormente, solamente 6 pacientes se encontraban bajo tratamiento sistémico con ASS, por lo que decidimos no incluir esta variable en el estudio.

A nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primer trabajo de CV realizado en pacientes MEN1 que utiliza el módulo específico para tumores neuroendocrinos GINET-21, complementando así al EORTC QLQ-C30 y al cuestionario genérico SF-36. Ante la gran variabilidad clínica que pueden presentar los TNEP, consideramos necesario la utilización de este módulo específico que permite una valoración más completa de los distintos síntomas que pueden aparecer en este tipo de tumores. Además, permite detectar con una mayor sensibilidad que el cuestionario QLQ-C30 los cambios temporales que aparecen en la CV de los pacientes MEN1 como consecuencia de su patología pancreática (157).

Además de analizar por separado la influencia de cada una de las variables SP y clínicas con la CV de los pacientes MEN1, en nuestro estudio se decidió realizar un modelo de regresión lineal múltiple para identificar de todas las analizadas, qué variables eran las más influyentes en la CV de los pacientes. En el análisis del CSF, la pancreatometomía total fue la variable más influyente en la CV de los pacientes, junto a los tumores carcinoides. En el análisis del CSM, el haber sido sometido a una cirugía pancreática fue la variable más relacionada con la CV de los pacientes MEN1. Así mismo, el estado laboral fue una variable que persistió como significativa tanto en la valoración del CSF como en el CSM.

Valoración del cuestionario EPC en pacientes MEN1

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue valorar el grado de preocupación de los pacientes MEN1 por desarrollar cáncer a través del cuestionario EPC y compararlo con el del GC. En nuestros resultados, aunque los pacientes MEN1 presentaron de forma significativa un nivel de preocupación superior al del GC (12,56 vs 9), la

puntuación medida total reportada fue menor de 14, lo que significa un bajo nivel de preocupación. Así mismo observamos como los pacientes con un nivel de EPC <14 presentaron mejores puntuaciones en casi todas las dimensiones del SF-36, en comparación con aquellos con un resultado EPC >14.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio de Leeuwaarde et al. (175), donde también los pacientes con un mayor grado de preocupación por desarrollar cáncer (EPC>14) obtuvieron un empeoramiento significativo de la CV en la mayoría de las dimensiones del cuestionario SF-36. En su trabajo, sin embargo, los pacientes MEN1 reportaron niveles de preocupación mucho mayores que en nuestro estudio, siendo la puntuación media total >14.

También analizamos la relación de las distintas variables clínicas estudiadas, con la preocupación por desarrollar cáncer, observando como los pacientes que habían presentado un TNEP en algún momento de la enfermedad reportaron mayores niveles de preocupación que los que no lo habían tenido, con una puntuación media total de 14,25. En el estudio de Leeuwaarde et al. (175), también la presencia de un TNEP fue una variable clínica asociada de forma significativa con mayores niveles de preocupación y una peor CV. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, también los pacientes que habían sido diagnosticados de un tumor hipofisario presentaron mayores puntuaciones en el EPC que los que no lo habían tenido ($p<0,05$).

La asociación entre el diagnóstico de un TNEP y mayores niveles de preocupación por desarrollar cáncer, es razonable si tenemos en cuenta que este tipo de tumores constituyen, junto con los tumores carcinoides, la principal causa de morbimortalidad en los pacientes MEN1. Sin embargo, consideramos inusual la asociación encontrada por Leeuwaarde et al. (175) entre la presencia de un tumor hipofisario y mayores niveles de preocupación, ya que se trata de tumores generalmente benignos, con una tasa de crecimiento muy lenta y que suelen responder adecuadamente al tratamiento médico (60).

Otro hallazgo interesante del trabajo de Leeuwaarde et al. (175) fue la aparición de mayores niveles de preocupación al preguntar por la posible aparición de la enfermedad en sus familiares que por la propia afectación en ellos mismos. Este hecho

ha sido valorado en otros síndromes oncológicos hereditarios como en el síndrome VHL o en el Sd Li-Fraumani, donde Lammens et al. (176) también reportaron elevados niveles de preocupación por la posibilidad de afectación familiar. Estos hallazgos deberían ser considerados en el seguimiento y monitorización de los pacientes, enfatizando la importancia de un adecuado soporte psicosocial que tuviera en cuenta el alto grado de preocupación por la posible afectación familiar (174,176).

También Custers et al. (96) reportaron altos niveles de miedo a la recurrencia tumoral asociados a una peor CV en pacientes supervivientes de cáncer colorrectal, observando como aquellos pacientes intervenidos y con un EPC >14 presentaron de forma significativa un empeoramiento en la función física, función emocional, función cognitiva y función social. Así mismo, aquellos pacientes que reportaron mayores niveles de preocupación por la recurrencia tumoral, presentaron mayores problemas con su imagen corporal, sintomatología de estrés postraumático y peores perspectivas de futuro.

Una de las limitaciones de valorar la preocupación por desarrollar cáncer a través de cuestionarios que son cumplimentados en una sola ocasión, es que no permite realizar un estudio adecuado y progresivo de los cambios experimentados en el transcurso de la enfermedad, algo que podríamos considerar relevante si tenemos en cuenta que se trata de una enfermedad crónica y hereditaria. Por otro lado, aunque el cuestionario EPC ha sido validado en varios grupos oncológicos, como en pacientes con cáncer de mama, o en otras enfermedades hereditarias, como el síndrome Von Lindau, Li-Fraumeni o la Poliposis adenomatosa familiar, no existe a nuestro conocimiento una validación oficial de este cuestionario en población MEN1. Sin embargo, consideramos que el uso de herramientas que valoren aspectos concretos de la CV, como el grado de preocupación por desarrollar cáncer, debe considerarse un estudio indispensable en individuos con síndromes oncológicos hereditarios ya que, aunque estos pacientes puedan reportar una buena CV en cuestionarios como el QLQ-C30 y el GINET-21, como en nuestro estudio, estos no tienen en cuenta aspectos específicos de la CV que pueden producir un impacto importante en su vida diaria.

La presencia de un elevado grado de preocupación por desarrollar cáncer en pacientes MEN1 con patología pancreática, y el empeoramiento de la CV que lleva

asociado, enfatiza la importancia de proporcionar un seguimiento más estrecho en este subgrupo de pacientes. Por tanto, a la hora de determinar la actitud más adecuada a seguir en los pacientes con patología pancreática, además de las variables clínicas relacionadas con la agresividad tumoral, hay que tener en cuenta la afectación de la CV que tanto la cirugía pancreática como una cirugía más agresiva conlleva en estos pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. La CV de los pacientes MEN1 está más afectada en las dimensiones de salud general, vitalidad, salud mental y CSF con respecto a la población general.
2. La edad, el nivel de estudios, el estado laboral y la descendencia son variables SP influyentes en la CV de los pacientes con MEN1, siendo el desempleo el predictor más importante tanto en el CSF como en el CSM. La presencia de patología pancreática, patología carcinoide y patología suprarrenal, son variables clínicas influyentes en la CV de los pacientes con MEN1. En los pacientes MEN1 con TNEP, la cirugía pancreática es la variable clínica más influyente en el CSM, mientras que la pancreatectomía total es la variable clínica que más influye en el CSF.
3. Los pacientes MEN1 presentan una mayor preocupación por desarrollar cáncer que la población general. Esta mayor preocupación influye también en su CV, afectando tanto al CSF como al CSM.
4. La edad, la situación laboral y la patología pancreática influyen en la preocupación por desarrollar cáncer en los pacientes con MEN1.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gallardo Alvarado LN. Síndromes de predisposición para cáncer hereditario y consejo genético. In: Herrera-Gómez Á, Ñamendys-Silva SA, Meneses-García A, editors. Manual de Oncología, 6e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
2. Trinidad CL. Bases genéticas del cáncer. In: Alonso Sánchez, Á, Benavides Orgaz MM^a, Blanco Guillermo I, Brunet i Vidal J, García-Foncillas López J, Mayordomo Cámara JI et al E, editor. Cáncer Hereditario. Madrid; 2006. p. 65–92.
3. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004;23(38):6445–70.
4. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(14):1039–71.
5. Marsh DJ, Zori RT. Genetic insights into familial cancers - Update and recent discoveries. *Cancer Lett*. 2002;181(2):125–64.
6. Thakker R V. Editorial: Multiple endocrine neoplasia - Syndromes of the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2617–20.
7. Thakker R V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1–2):2–15.
8. Bassett JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet*. 1998;62(2):232–44.
9. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):367–75.
10. Nelson Wohllk G, René Diaz T. Neoplasias endocrinas múltiples. desde el laboratorio al paciente. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013;24(5):778–83. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-neoplasias-endocrinas-multiples-desde-el-S0716864013702232>
11. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res*. 2013;41:63–78.
12. Pellegata NS. MENX and MEN4. *Clinics*. 2012;67(SUPPLEMENT):13–8.
13. Wohllk G N, Becker C P, Véliz L J, Pineda V G. Neoplasias endocrinas múltiples: un modelo clínico para aplicar técnicas de genética molecular. *Rev méd Chile*. 2000;128(7):791–800.

14. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, Brandi ML, Doherty GM, Falconi M, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology*. 2021;111(7):609–30.
15. Maciel RMB, Maia L. Geographical variation in the profile of RET variants in patients with medullary thyroid cancer: a comprehensive review. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(1):R15–30.
16. Skogseid B, Rastad J, Oberg K. No Title Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Clinical features and screening. *Endocr Metab Clin North Am*. 1994;23:1–18.
17. Giani C, Ramone T, Romei C, Ciampi R, Tacito A, Valerio L, et al. A New MEN2 Syndrome with Clinical Features of Both MEN2A and MEN2B Associated with a New RET Germline Deletion. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020.
18. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(42):15558–63.
19. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang J, Besser G, Buchanan K, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med*. 1996;89(9):653–69.
20. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): Not only inherited endocrine tumors. *Genet Med*. 2009;11(12):825–35.
21. De Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CRC, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: Results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3288–96.
22. Marx SJ. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
23. Kong C, Ellard S, Johnston C, Farid NR. Multiple endocrine neoplasia type 1 Burin from Mauritius: A novel MEN 1 mutation. *J Endocrinol Invest*.

- 2001;24(10):806–10.
24. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658–71.
 25. Thakker R V., Newey PJ, Walls G V., Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011.
 26. Pannett AAJ, Thakker R V. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson “two-hit” hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4371–4.
 27. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko L V., Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet.* 1997;6(7):1169–75.
 28. Gaitan D, Loosen P, Orth D. Two Patients with Cushing’s Disease in a Kindred with Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *J Clin Endocrinology Metab* Vol 76, No 6. 1993;76(6):1580–2.
 29. Newey PJ, Thakker R V. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract.* 2011;17(SUPPL. 3):8–17.
 30. Turner JJO, Christie PT, Pearce SHS, Turnpenny PD, Thakker R V. Diagnostic challenges due to phenocopies: Lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Hum Mutat.* 2010;31(1):1089–101.
 31. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, Lörelius L, Wide L, Åkerström G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: A 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):281–7.
 32. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, Keil MF, Pack SD, Agarwal SK, et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: An early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4776–80.
 33. Thakker R. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). In: Robertson R, Thakker R, editors. *Translat Endocrinolo Metab* 2. Chevy Chas. 2011. p. 13–44.
 34. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: Differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1404–10.
 35. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA. Familial multiple endocrine

- neoplasia type I: A new look at pathophysiology. *Endocr Rev.* 1987;8(4):391–405.
36. Marx S, Spiegel A, Skarulis M, Doppman J, Collins F, Liotta L. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):484–94.
 37. Kong J, Wang O, Nie M, Shi J, Hu Y, Jiang Y, et al. Clinical and genetic analysis of multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism in Chinese. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166634.
 38. Lamas C, Navarro E, Casterás A, Portillo P, Alcázar V, Calatayud M, et al. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the spanish registry: Clinical characteristics and surgical outcomes. *Endocr Connect.* 2019;8(10):1416–24.
 39. Nilubol N, Weinstein LS, Simonds WF, Jensen RT, Marx SJ, Kebebew E. Limited Parathyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Primary Hyperparathyroidism: A Setup for Failure. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(2):416–23.
 40. Więcek A, Piecha G, Chudek J. Primary hyperparathyroidism in patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Int J Endocrinol.* 2010;2010.
 41. Schreinemakers JMJ, Pieterman CRC, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Borel Rinkes IHM. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: A systematic review. *World J Surg.* 2011;35(9):1993–2005.
 42. Gaztambide S, Vazquez F, Castaño L. Diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Minerva Endocrinol.* 2013;38(1):17–28.
 43. Sitges Serra A, Iglesias Coma M. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. In: Masso T, Rodríguez González J, Editores, editors. *Neoplasias endocrinas múltiples.* EdikaMed. Barcelona; 2004. p. 34–40.
 44. Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Primary hyperparathyroidism in MEN 1 - How radical should surgery be? *Langenbeck's Arch Surg.* 2002;386(8):553–7.
 45. Burgess J, David R, Greenaway T, Parameswaran V, Shepherd J. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Arch Surg.* 1999;134(10):1119–23.
 46. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple

- endocrine neoplasia-type 1 and zollinger-ellison syndrome long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg.* 2008;247(3):501–10.
47. Waldmann J, López CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2010;97(10):1528–34.
 48. Balsalobre Salmeron M, Rodriguez Gonzalez J, Ríos A, Febrero B, Parrilla Paricio P. Primary hyperparathyroidism associated with MEN 1: Experience in 71 cases. *Cir Esp (Engl Ed).* 2018;96(10):627–33.
 49. Balsalobre Salmeron M, Rodríguez González J, Sancho Fornos J, Goday A, Torregrosa Perez N, Ríos Zambudio A, et al. Causes and Treatment of Recurrent Hyperparathyroidism After Subtotal Parathyroidectomy in the Presence of Multiple Endocrine Neoplasia 1. *World J Surg.* 2010;34(6):1325–31.
 50. Thakker R. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: De Groot L, Jameson J, editors. *Endocrinology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; p. 2719–41.
 51. Febrero B, Segura P, Rodríguez J. Whipple's Disease as Initial Presentation in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Adolescence. *Med Clin.* 2020;155(2):84–5.
 52. Thompson N. Management of pancreatic endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7(4):881–91.
 53. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology.* 1999;116(2):286–93.
 54. Febrero B, Ríos A, Cayuela V, Sánchez-Bueno F, Rodríguez J. Multiple endocrine neoplasia type 1 and pancreatic neuroendocrine tumour. Laparoscopic approach. *Cir Esp (Engl Ed).* 2022;S2173-5077(22):00344–1.
 55. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* 2012;61(1):6–32.
 56. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res.* 2008;14(23):7798–803.
 57. Larsson G, Sjöden PO, Öberg K, Eriksson B, Von Essen L. Health-related quality of life, anxiety and depression in patients with midgut carcinoid tumours. *Acta Oncol (Madr).* 2001;40(7):825–31.

58. Martini C, Buxbaum S, Rodrigues M, Nilica B, Scarpa L, Holzner B, et al. Quality of life in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors receiving peptide receptor radionuclide therapy: Information from a monitoring program in clinical routine. *J Nucl Med*. 2018;59(10):1566–73.
59. McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019;49(8):954–61.
60. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(4):207–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>
61. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): A case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):534–43.
62. Beckers A, Betea D, Valdes Socin H, Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *J Intern Med*. 2003;253(6):599–605.
63. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):269–79.
64. Langer P, Cupisti K, Bartsch DK, Nies C, Goretzki PE, Rothmund M, et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 2002;26(8):891–6.
65. Febrero B, Ríos A, Rodríguez J. Aggressive adrenal carcinoma in a young patient with Multiple Endocrine Neoplasia 1 syndrome. *Med Clin*. 2017;149(10):463.
66. Febrero B, Segura P, Ruiz-Manzanera J, Teruel E, Ríos A, Hernández A, et al. Uncommon tumors in multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1: Do they have a relationship with the prognosis of these patients? *J Endocrinol Invest*. 2021;44(6):1327–30.
67. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, Du Boullay Choplin H, et al. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: A comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg*. 2009;33(6):1197–207.
68. Herranz-Antolín S, Gil-García S, Alvarez-de Frutos V. Neoplasia endocrina

- multiple tipo 1 y cancer de mama. Una asociacion a tener en cuenta. *Endocrinología, Diabetes y Nutr.* 2018;65(8):468–76.
69. Jeong YJ, Oh HK, Bong JG. Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with breast cancer: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8(1):230–4.
 70. Ghataorhe P, Kurian AW, Pickart A, Trapane P, Norton JA, Kingham K, et al. A carrier of both MEN1 and BRCA2 mutations: case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;179(2):89–92.
 71. Vashi N, Hunt R, Fischer M, Meehan S, Pomeranz M. Angiofibromas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dermatol Online J.* 2012;18(12):20.
 72. Darling T, Skarulis M, Steinberg S, Marx S, Spiegel A, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol.* 1997;133(7):853–7.
 73. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas May Be a Component Tumor of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Clin Cancer Res.* 2004;10(3):869–80.
 74. Nishizaki T, Ozaki S, Kwak T, Ito H. Clinical features and surgical outcome in patients with asymptomatic meningiomas. *Br J Neurosurg.* 1999;13(1):52–5.
 75. Garcia-Viniegras V. Calidad de vida de los enfermos crónicos. *Rev Habanera Ciencias Médicas.* 2007;6(4).
 76. Urzúa M A, Caqueo-Urizar A. Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto Quality of life: A theoretical review. *Ter psicológica.* 2012;30(1):61–71.
 77. Fernandez Lopez J, Fernandez Fidalto M, Cieza A. Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF). *Rev Es Salud Pública.* 2010;84(2):196–184.
 78. M Bradburn N, Edward Noll C. The structure of psychological well-being. Chicago: Aldine Pub. Co.; 1969.
 79. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure. *Med Care.* 1981;19(8):787–805.
 80. Veit CT, Ware JE. The structure of psychological distress and well-being in general populations. *J Consult Clin Psychol.* 1983;51(5):730–42.
 81. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of

- Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res.* 1993;2(2):153–9.
82. 227. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403–9.
 83. Badía Llach X, Lizán T. Estudios de calidad de vida. In: Cuadernos de atención primaria. Barcelona; 2005.
 84. Noël PH, Frueh BC, Larme AC, Pugh JA. Collaborative care needs and preferences of primary care patients with multimorbidity. *Heal Expect.* 2005;8(1):54–63.
 85. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res.* 1997;7(1):85–91.
 86. Espallargues M, Valderas J, Alonso J. Provision of feedback on perceived health status to health care professionals: a systematic review of its impact. *Med Care.* 2000;38(2):175–86.
 87. Badia X, Salamero M, Alonso J. La medida de la Salud. In: Guía de escalas de medición en español. 3ª. Barcelona: Edimac; 2002.
 88. Badia X. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud en la evaluación económica. In: Sacristán J, Badía X, Roviera J, editors. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos.* Madrid: Editores médicos; 1995. p. 77–100.
 89. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135–50.
 90. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. *Br Med J.* 1992;305(6846):160–4.
 91. Alonso J, Prieto L, Antó J. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin.* 1995;104(20):771–6.
 92. Graud A, Font-Mayolas S, Eugenia Gras M, Suñer R, Noguera J. Calidad de vida relacionada con la salud y consumo de tabaco. *Psychosoc Interv.* 2007;16(1):79–92.
 93. Vilagut G, María Valderas J, Garin O, López-García E, Alonsoab J, Ferrer M. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España:

- componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(19):726–35.
94. Trujillo Blanco GW, Román Hernández JJ, Lombard Hernández MA, Remior Falco E, Arredondo Naite OF, Martínez Porro E, et al. Adaptación del cuestionario SF-36 para medir calidad de vida relacionada con la salud en trabajadores cubanos. *Rev Cuba Salud y Trab*. 2014;15(1):62–70.
 95. Ware John E. J, Gandek B. The SF-36 Health Survey: Development and Use in Mental Health Research and the IQOLA Project. *Int J Ment Health*. 1994 Jun 1;23(2):49–73.
 96. Custers J, Kwakkebos L, van de Wal M, Prins J, Thewes B. Re-validation and screening capacity of the 6-item version of the Cancer Worry Scale. *Psychooncology*. 2018;27(11):2609–15.
 97. Cabrera E, Zabalegui A, I B. Versión española de la Cancer Worry Scale (Escala de Preocupación por el Cáncer: adaptación cultura y análisis de la validez y la fiabilidad). *Med Clin (Barc)*. 2011;136(1):8–12.
 98. Custers J, van den Berg S, van Laarhoven H, Bleiker E, Gielissen M, Prins J. The Cancer Worry Scale: detecting fear of recurrence in breast cancer survivors. *Cancer Nurs*. 2014;37(1):44–50.
 99. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medicación de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Cuest en atención primaria*. 2001;120(566–573).
 100. Kind P, Leese B, Hardman G. Demonstrating the value of EQ-5D as a tool for monitoring health status in primary care. In: Rabin R, Busschbach J, De Charro F, Essink-Bot M, Bonsel G, editors. *Proceedings of the 14th Plenary Meeting of the EuroQol Group*. Rotterdam: Erasmus University; 1997. p. 195–212.
 101. Hays R, Spritzer K, Schalet B, Cella D. PROMIS®-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores. *Qual Life Res*. 2018;27(7):1885–91.
 102. Cantín-Lahoz V, Ferrer López E, Rubio Castañeda F, Lopez Blasco R, Parra Moncasi E, Montero Marco J. PROMIS 29: Una nueva herramienta para analizar los resultados reportados por los pacientes en calidad de vida en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. *Española Enferm Nefrol*. 2021;24(S1):62.
 103. Vázquez Martínez C, Alfred Konning M, Yuste Grijalba F, Abraira Santos V. Aplicación del Cuestionario GIQLI a dos colectivos de sanos consumidores de yogur [Application of GIQLI questionnaire to two groups of healthy yogurt consumers]. *Nutr Hosp*. 2005;20(6):420–8.

104. Walker M, Rubin M, Silverberg S. Nontraditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):40–7.
105. McDow A, RS S. Should Symptoms Be Considered an Indication for Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism? *Clinical Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2018;11(1179551418785135.).
106. Udelsman R. Approach to the Patient with Persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2950–8.
107. Pasieka J, Parsons L. Prospective Surgical Outcome Study of Relief of Symptoms following Surgery in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998;22(6):513–9.
108. Eigelberger M, Clark O. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(3):479–502.
109. Day K, Elsayed M, Beland M, Monchik J. The utility of 4-dimensional computed tomography for preoperative localization of primary hyperparathyroidism in patients not localized by sestamibi or ultrasonography. *Surgery.* 2015;157(3):534–9.
110. Bilezikian J, Brandi M, Eastell R, Silverberg S, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561–9.
111. Walker M, Silverberg S. Quality of Life in Primary Hyperparathyroidism Revisited: Keep Calm and Carry on? *J Bone Miner Res.* 2021;36(1):1–2.
112. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3114–21.
113. Roman S, Sosa J, Pietrzak R, Snyder P, Thomas D, Udelsman R. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011;253(1):131–7.
114. Murray S, Pathak P, Schaefer S, Chen H, Sippel R. Improvement of sleep disturbance and insomnia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2014;38(3):542–8.
115. Webb S, Puig-Domingo M, Villabona C, Muñoz-Torres M, Farerons J, Badia X.

- Development of a new tool for assessing health-related quality of life in patients with primary hyperparathyroidism. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(97).
116. Webb S, Puig-Domingo M, Villabona C, Muñoz-Torres M, Marazuela M, Fernández D, et al. Validation of PHPQoL, a Disease-Specific Quality-of-Life Questionnaire for Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1571–8.
 117. Burney R, Jones K, Christy B, Thompson N. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery*. 1999;125(6):608–14.
 118. Sheldon D. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism Improves Health-Related Quality of Life. *Arch Surg*. 2002;137(9):1022.
 119. Benge J, Perrier N, Massman P, Meyers C, Kayl A, Wefel J. Cognitive and affective sequelae of primary hyperparathyroidism and early response to parathyroidectomy. *Neuropsychol Soc*. 2009;15(6):1002–11.
 120. Mihai R, Sadler G. Pasieka's Parathyroid Symptoms Scores Correlate with SF-36 Scores in Patients Undergoing Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *J Surg*. 2008;32(5):807–14.
 121. Rao D, Phillips E, Divine G, Talpos G. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5415–22.
 122. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery*. 2007;141(2):153–60.
 123. Pasieka J, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery*. 2009;146(6):1006–13.
 124. Weber T, Eberle J, Messelhauser U, Schiffmann L, Nies C, Schabram J, et al. Parathyroidectomy, Elevated Depression Scores, and Suicidal Ideation in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Am Med Assoc Surg*. 2013;148(2):109.
 125. Gladkova I, Rusakov V, Chernikov R, Karelina T, Efremov S, et al. Validation and testing of the Russian version of PHPQoL questionnaire for quality of life assessment in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *Probl Endocrinology*. 2021;67(1):41–51.

126. Somuncu E, Kara Y. The effect of parathyroidectomy on quality of life in primary hyperparathyroidism: evaluation with using SF-36 and PHPQoL questionnaire. *Endocr J.* 2021;68(1):87–93.
127. Ejlsmark-Svensson H, Sikjaer T, Webb S, Rejnmark L, Rolighed L. Health-related quality of life improves 1 year after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):184–91.
128. Febrero B, Ruiz-Manzanera JJ, Ros-Madrid I, Teruel E, Rodríguez JM. Quality of life, mood and sleep quality in patients with primary hyperparathyroidism. Impact of socio-personal and clinical profile. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022;S0003-4266(22):00840–X.
129. Goswami S, Peipert B, Helenowski I, Yount S, Sturgeon C. Disease and treatment factors associated with lower quality of life scores in adults with multiple endocrine neoplasia type I. *Surgery.* 2017;162(6):1270–7.
130. Karnofsky D, Burchenal J. The clinical Evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: CM Macleod, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents.* New York: Columbia University Press; 1949. p. 191–205.
131. Oliver A, Greenberg C. Evaluación de resultados en el tratamiento oncológico: importancia de los criterios de valoración dependientes del paciente. *Surg Clin N Am.* 2009;89:17–25.
132. Díez Gibert O, Llord Pursals G, Guillén Ponce C, Capellá Munar G, González Romero S, Evans G, et al. Módulo III. Síndromes hereditarios en oncología. In: Alonso Sanchez M, Balmaña Gelpi J, Benavides Orgaz M, Blanco Guillermo I, et al., editors. *Cáncer Hereditario. II edición.* Madrid; 2006. p. 383–809.
133. Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F, Alós Almiñana M, Magraner Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp.* 1995;19(6):315–22.
134. Breslow L. A quantitative approach to the World Health Organization definition of health: Physical, mental and social well-being. *Int J Epidemiol.* 1972;1:347–55.
135. Sanz O. Valor y cuantificación de la calidad de vida en medicina. *Med Clin.* 1991;96:66–9.
136. WO S, Dobson A, Hall J, Chestenman E, Levi J, Shepherd R, et al. Measuring the quality of life of cancer patients. *J Chronic Dis.* 1981;34:585–97.
137. Gelber R, Glodhirsch A, Cavalli F. Quality-of-life adjusted evaluation of

- adjuvant therapies for operable breast cancer. *Ann Intern Med.* 1991;114:621–8.
138. Reni M, Wan Y, Botteman M, et al. Quality-Adjusted Survival with combination Nab-Paclitaxel+ Gemcitabine vs Gemcitabine Alone in Metastatic Pancreatic Cancer: A Q-TWIST Analysis. *J Med Econ.* 2014;17(5):338–46.
139. Solem C, Kwon Y, et al. Systematic review and benchmarking of QualityAdjusted Time Without Symptoms or Toxicity (QTwIST) in oncology. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes.* 2018;18(3):245–53.
140. Arrarás Urdániz JJ, Illarramendi Mañas JJ, Valerdi Alvarez JJ. El Cuestionario de Calidad de Vida para cáncer de la EORTC, QLQ-C30. Estudio estadístico de validación con una muestra española. *Rev Psicol la Salud.* 1995;7(1):13–33.
141. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, 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. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
142. Arrarás J, Arias de la Vega F, Valerdi Alvarez J. [Health-related quality of life in the oncology departments of the hospital of Navarra. The EORTC Quality of Life Group]. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34(1):9–20.
143. Nolte S, Liegl G, Petersen M, Aaronson N, Costantini A, Fayers P, et al. EORTC Quality of Life Group. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer.* 2019;107:153–63.
144. Arraras J, Nolte S, Liegl G, Rose M, Manterola A, Illaramendi J, et al. EORTC Quality of Life Group. General Spanish population normative data analysis for the EORTC QLQ-C30 by sex, age, and health condition. *Heal Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):208.
145. Valdelamar Jiménez J, Valdelamar Jiménez A, Fontibón Vanegas L, Acosta Hernández L. Comparación de las escalas EQ-5D y FACT-G en la evaluación de la calidad de vida en pacientes colombianos con cáncer. *Av en Psicol Latinoam.* 2015;33(3):413–21.
146. Molina B, Rodríguez L, Valdelamar A, Sánchez R. Traducción y adaptación transcultural de la escala FACIT-Pal para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado en Colombia. *Rev Colom Cancerol.* 2020;24(1):18–25.
147. Crippa S, Domínguez I, Rodríguez J, Razo O, Thayer S, Ryan D, et al. Quality of

- life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(5):783–93.
148. Billings B, Christein J, Que F, Farnell M, Nagorney D, Sarr M. Quality-of-Life After Total Pancreatectomy : Is It Really That Bad on Long-term Follow-up ? *J Gastrointest Surg.* 2005;9(8):1059–66.
149. Belyaev O, Herzog T, Chromik AM, Meurer K, Uhl W. Early and late postoperative changes in the quality of life after pancreatic surgery. *Langenbeck's Arch Surg.* 2013;398(4):547–55.
150. Serrano P, Herman J, Griffith K, Zalupski M, Kim E, Bekaii-Saab T, et al. Quality of life in a prospective, multicenter phase 2 trial of neoadjuvant full-dose gemcitabine, oxaliplatin, and radiation in patients with resectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(2):270–7.
151. Eaton A, Karanicolas P, Johnson MChir C, Bottomley A, Allen P, Gonen M. Psychometric Validation of the EORTC QLQ-PAN26 Pancreatic Cancer Module for Assessing Health Related Quality of Life after Pancreatic Resection. *J Pancreas.* 2017;18(1):19–25.
152. Vanagas T, Gulbinas A, Johnson C, Pundzius J, Barauskas G. Translation and validation of the EORTC QLQ-PAN26 quality of life questionnaire for patients with pancreatic cancer. *ACTA MÉDICA Litu.* 2006;13(5):272–5.
153. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: The functional assessment of cancer therapy—hepatobiliary questionnaire. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2229–39.
154. Breen W, Jethwa K, Yu N, Spears G, Harmsen W, Miller R, et al. Patient-Reported Quality of Life Before and After Chemoradiation for Intact Pancreas Cancer: A Prospective Registry Study. *Pr Radiat Oncol.* 2021;11(1):63–9.
155. Topping M, Gray D, Friend E, DAVies A, Ramage J. A Systematic Review of Symptoms and Quality of Life Issues in Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):320–30.
156. Vinik E, Carlton C, Silva M, Vinik A. Development of the Norfolk quality of life tool for assessing patients with neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009;38(3):87–95.
157. Davies A, Larsson G, Ardill J, Friend E, Jones L, Falconi M, et al. EORTC

- Quality of Life Group. Development of a disease-specific Quality of Life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(4):477–84.
158. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum L, Ardill J, Taal B, et al. EORTC Quality of Life Group. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *BR J Cancer*. 2013;108(2):301–10.
159. Beaumont J, Cella D, Phan A, Choi S, Liu Z, Yao J. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas*. 2012;41(3):461–6.
160. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Sintonen H, Metso S, Sand J. Long-term health-related quality of life in persons diagnosed with an insulinoma in Finland 1980-2010. *Clin Endocrinol*. 2021;94(2):250–7.
161. Scandurra C, Modica R, Maldonato N, Dipietrangelo G, Centello R, et al. Quality of Life in Patients with Neuroendocrine Neoplasms: The Role of Severity, Clinical Heterogeneity, and Resilience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e316-327.
162. Cloyd J, Tran Cao H, Petzel M, et al. 1. Impact of pancreatectomy on long-term patient-reported symptoms and quality of life in recurrence-free survivors of pancreatic and periampullary neoplasms. *J Surg Oncol*. 2017;115(2):144–50.
163. Pearman T, Beaumont J, Cella D, Neary M, Yao J. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3695–703.
164. Gosain R, Gupta M, Marian Roy A, Strosberg J, Al E. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1428.
165. Larsson G, von Essen L, Sjöden P. Health-related quality of life in patients with endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Acta Oncol*. 1999;38(4):481–90.
166. Haugland T, Vatn M, Veenstra M, Wahl A, Natvig G. Health related quality of life in patients with neuroendocrine tumors compared with the general Norwegian population. *Qual Life Res*. 2009;18(6):719–26.
167. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martín-Pérez E, Crespo G, Serrano R, Llanos M, et al. Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE). Health-related quality of life in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic

- neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(3):381–400.
168. Pezzili R, Campana D, Morselli-Labate A, Fabbri M, Brocchi E, Tomassetti P. Patient-reported outcomes in subjects with neuroendocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2009;15(40):5067–73.
 169. Adams J, Ray D, Willmon R, Pulgar S, Dasari A. Living With Neuroendocrine Tumors: Assessment of Quality of Life Through a Mobile Application. *JCO Clin Cancer Inf.* 2019;3:1–10.
 170. Jacobsen M, Hanssen L. Clinical effects of octreotide compared to placebo in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. Report on a double-blind, randomized trial. *Intern Med.* 1995;237(3):269–75.
 171. Wymenga A, Wriksson B, Salmela P, Jacobsen M, Van Cutsem E, Fiasse R, et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1111–7.
 172. Khan S, Kreening E, van Essen M, Kam B, Teunissen J, Kwekkeboom D. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med.* 2011;52(9):1361–8.
 173. Watson C, Tallentire C, Ramage J, Srirajaskanthan R, Leeuwenkamp O, Fountain D. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumours: A systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(25):3686–711.
 174. Lammens C, Bleiker E, Verhoef S, Hes F, van der Luijt R, van den Ouweland A, et al. Psychosocial impact of Von Hippel-Lindau disease: levels and sources of distress. *Clin Genet.* 2010;77(5):483–91.
 175. van Leeuwen R, Pieterman C, Bleiker E, Dekkers O, van der Horst-Schrivers A, Hermus A, et al. High Fear of Disease Occurrence Is Associated With Low Quality of Life in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2354–61.
 176. Lammens C, Aaronson N, Vriends A, Ruijs M, van Os T, Spruijt L, et al. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3008–14.
 177. Margarit S. Cáncer hereditario de mama. *Rev chil radiol.* 2008;14(3):135–41.
 178. Narod S, Rodríguez A. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes

- BRCA1 y BRCA2. *Salud Publica Mex.* 2011;53(5):420–9.
179. Jeffers L, Reid J, Fitzsimons D, Morrison P, Dempster M. Interventions to improve psychosocial well-being in female BRCA-mutation carriers following risk-reducing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD012894.
 180. García-Alva R, Lozano-Corona R, Anaya-Ayala J, Lizola R, Lopez-Rocha S, Cuen-Ojeda C, et al. Assessment of health-related quality of life in patients prior to carotid body tumor resection. *Vascular.* 2019;27(6):612–6.
 181. van Hulsteijn L, Lousse A, Havekes B, Kaptein A, Jansen J, Hes F, et al. Quality of life is decreased in patients with paragangliomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):689–97.
 182. Rodrigues K, Toledo R, Coutinho F, Nunes A, Maciel R, Hoff A, et al. Assessment of Depression, Anxiety, Quality of Life, and Coping in Long-Standing Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Patients. *Thyroid.* 2017;27(5):693–706.
 183. Mongelli M, Peiper B, Goswami S, Helenowski I, Yount S, Sturgeon C. Quality of life in multiple endocrine neoplasia type 2A compared with normative and disease populations. *Surgery.* 2018;164(3):546–52.
 184. Bleiker E, Menko F, Kluijt I, Taal B, Gerritsma M, Wever L, et al. Colorectal cancer in the family: psychosocial distress and social issues in the years following genetic counselling. *Hered Cancer Clin Pr.* 2007;5(2):59–66.
 185. Giusti F, Cioppi F, Fossi C, Marini F, Masi L, Toneli F, et al. Quality of life in Italian patients with Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): results of an extensive survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):16.
 186. Berglund G, A L, Hansson M, Oberg K, Sjoden P, Nordin K. Quality of life in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Fam Cancer.* 2003;2(1):27–33.
 187. You Y, Thompson G, Young WF J, Larson D, Farley D, Richards M, et al. Pancreatoduodenal surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: Operative outcomes, long-term function, and quality of life. *Surgery.* 2007;142(6):829–36.
 188. Peipert B, Goswami S, Helenowski I, Yount S, Sturgeon C. Financial burden is associated with worse health-related quality of life in adults with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 2017;162(6):1278–85.
 189. Peipert B, Goswami S, Yount S, Sturgeon C. Health-related quality of life in

- MEN1 patients compared with other chronic conditions and the United States general population. *Surgery*. 2018;163(1):205–11.
190. van Leeuwen R, Pieterman C, May A, Dekkers O, van der Horst-Schrivers A, Hermus A, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Neuroendocrinology*. 2021;111(3):288–96.
 191. Magyari F, Kósa K, Berecz R, Illés A, Miltényi Z, Simon Z, et al. Employment status and health related quality of life among Hodgkin-lymphoma survivors’—results based on data from a major treatment center in Hungary. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):180.
 192. Guarino L. Sensibilidad emocional, afrontamiento, salud y calidad de vida percibida durante el embarazo. *Psicología y Salud*. *Psicol y Salud*. 2013;20(2):179–88.
 193. García Millán A. La información al Paciente como pieza clave de la Calidad Asistencial. *Rev Clínica Med Fam*. 2022;2(6):275–9.
 194. Dovirak P, Mao J, Taylor K, Chang P, Wagner A. How to Quantify Recovery After Laparoscopic Adrenalectomy: An Assessment of Patient-reported Health-related Quality of Life. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016;26(4):290–4.
 195. Brunaud L, Bresler L, Zarnegar R, Ayav A, Cormier L, Tretou S, et al. Does robotic adrenalectomy improve patient quality of life when compared to laparoscopic adrenalectomy? *World J Surg*. 2004;28(11):1180–5.
 196. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. NETTER-1 Study Group. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2578–84.

ANEXOS

ANEXO I: COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/09/2019, acta 08/2019 ha evaluado la propuesta de la investigadora **Dra. Beatriz Febrero Sánchez** referida al estudio:

Título: Esfera psicosocial, estado de ánimo y calidad de vida en pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) tipo 1 y 2

Código Interno: 2019-9-13-HCUVA

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de la investigadora **Dra. Beatriz Febrero Sánchez** y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de septiembre de 2019

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

ANEXO II CUESTIONARIO SF-36



11549035

Datos para el estudio

| Día: | Mes: | Año: (20...) | Número identificador: |
|---|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> Enero <input type="checkbox"/> Julio | 0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Febrero <input type="checkbox"/> Agosto | 1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15 | <input type="checkbox"/> Marzo <input type="checkbox"/> Septiembre | 2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 16 <input type="checkbox"/> 17 <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/> 19 <input type="checkbox"/> 20 | <input type="checkbox"/> Abril <input type="checkbox"/> Octubre | 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 21 <input type="checkbox"/> 22 <input type="checkbox"/> 23 <input type="checkbox"/> 24 <input type="checkbox"/> 25 | <input type="checkbox"/> Mayo <input type="checkbox"/> Noviembre | 4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 26 <input type="checkbox"/> 27 <input type="checkbox"/> 28 <input type="checkbox"/> 29 <input type="checkbox"/> 30 | <input type="checkbox"/> Junio <input type="checkbox"/> Diciembre | 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 31 | | 6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | 7 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 7 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | 8 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 8 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | 9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

Cuestionario de Salud SF-36 (versión 2)

Versión española de SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000
adaptada por J. Alonso y cols 2003.

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS)
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
c/Doctor Aiguader, 80 E-08003 Barcelona
Tel. (+34) 93 225 75 53, Fax (+34) 93 221 40 02
www.imim.es



Este instrumento ha superado los estándares de calidad del **Medical Outcome Trust** y de la Red Cooperativa para la Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios (**Red IRYSS**).
El cuestionario y su material de soporte están disponibles en BiblioPRO, la biblioteca virtual de la Red IRYSS (www.rediryss.net).



Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| Excelente | Muy buena | Buena | Regular | Mala |

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

| | | | | |
|---|--|---|---------------------------------------|--|
| Mucho mejor ahora que hace un año | Algo mejor ahora que hace un año | Más o menos igual que hace un año | Algo peor ahora que hace un año | Mucho peor ahora que hace un año |
| <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |



11549035

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| c Coger o llevar la bolsa de la compra. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| f Agacharse o arrodillarse. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| g Caminar <u>un kilómetro o más</u> ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| h Caminar varios centenares de metros. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| i Caminar unos 100 metros. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| j Bañarse o vestirse por sí mismo. ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer? ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? ----- | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |



11549035

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

| | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| No, ninguno | Sí, muy poco | Sí, un poco | Sí, moderado | Sí, mucho | Sí, muchísimo |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

ANEXO III: CUESTIONARIO PHPQoL

CUESTIONARIO PHPQoL

Las afirmaciones que se describen a continuación pretenden evaluar el impacto que tiene el hiperparatiroidismo (los problemas relacionados con el calcio) en su vida diaria.

Por favor, valore la frecuencia con la que se presentan cada una de las siguientes situaciones en **las últimas 4 semanas**. Lea atentamente cada una de las frases y marque con una "X" la opción de respuesta que se corresponda más con su situación en relación con el hiperparatiroidismo (los problemas relacionados con el calcio) y no a otras razones. En caso de no estar seguro/a de como responder a una afirmación, conteste lo más cercano a la realidad.

No hay respuestas correctas o incorrectas. Simplemente estamos interesados en conocer como afecta la enfermedad en su vida diaria.

Durante las 4 últimas semanas y debido a los problemas con el calcio...

1. Por la mañana me he levantado con sueño y me ha costado arrancar

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

2. Me he sentido débil

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

3. Me ha costado caminar mucho rato

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

4. Al caminar deprisa he notado que me falta el aire

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

Durante las últimas 4 semanas y debido a los problemas con el calcio...

5. He tenido dolores de espalda

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

6. He tenido dolor de huesoso y/o articulaciones

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

7. He tenido problemas para hacer mis actividades con normalidad

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

8. He limitado algunas actividades de ocio

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

9. He limitado la realización de tareas de la casa

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

10. He estado irritable

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

Durante las últimas 4 semanas y debido a los problemas con el calcio...

11. Me he sentido deprimido

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

12. La enfermedad me ha impedido dormir bien

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

13. Me he despertado durante la noche

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

14. Me ha costado concentrarme

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

15. He estado preocupado/a no solo por la enfermedad, sino por las complicaciones que tiene

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

16. En el trabajo he notado que me cuesta más que antes concentrarme

- 0. Siempre
- 1. Muchas veces
- 2. De vez en cuando
- 3. Casi nunca
- 4. Nunca

Durante la semana pasada:

| | En absoluto | Un poco | Bastante | Mucho |
|---|------------------------|--------------------|-----------------|--------------|
| 17. ¿Ha tenido diarrea? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. ¿Estuvo cansado/a? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. ¿Se sintió nervioso/a? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. ¿Se sintió preocupado/a? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. ¿Se sintió irritable? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. ¿Se sintió deprimido/a? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades <u>sociales</u> ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

ANEXO V: CUESTIONARIO EORTC QLQ-GINET-21

CUESTIONARIO EORT QLQ-GLNET21

Los pacientes algunas veces manifiestan los siguientes síntomas o problemas. Por favor, indique la frecuencia con la que usted ha experimentado alguno de estos síntomas durante la **semana pasada**. Responda marcando con un círculo el número que mejor se adapte a dicha sintomatología.

| Durante la pasada semana: | | No del todo | Un poco | Bastante | Mucho |
|--|-----|-------------|---------|----------|-------|
| ¿Ha tenido sofocos? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Alguien le ha comentado que parecía más sonrosado? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha tenido sudores nocturnos? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha notado molestias abdominales? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Se ha sentido hinchado? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha tenido problemas de gases o flatulencias? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha sentido acidez de estómago? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha notado dificultades para comer? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha notado efectos secundarios del tratamiento? | | | | | |
| Si no recibe tratamiento, rodee: | N/A | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha tenido algún problema relacionado con las inyecciones de medicamentos repetidos? | | | | | |
| Si no recibe inyecciones, rodee: | N/A | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha estado preocupado por la posibilidad de recurrencia tumoral en otras áreas del cuerpo? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Estaba preocupado sobre las posibles alteraciones en su hogar? | | 1 | 2 | 3 | 4 |

Calidad de Vida y Preocupación por desarrollar Cáncer en pacientes con MEN1

| | | No del todo | Un poco | Bastante | Mucho |
|---|-----|-------------|---------|----------|-------|
| ¿Se ha sentido preocupado por su salud en un futuro? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Cómo de estresante ha sido su enfermedad o tratamiento para aquellas personas cercanas a usted? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha sido la pérdida de peso un problema importante para usted? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿La ganancia de peso ha supuesto un problema importante para usted? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Le han preocupado los resultados de sus pruebas analíticas? Si no se ha realizado ninguna analítica rodee: | N/A | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha sentido dolores articulares o musculares? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha tenido alguna limitación en su capacidad para viajar? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Durante las cuatro semanas anteriores: | | | | | |
| ¿Ha tenido algún problema para recibir la información adecuada sobre su enfermedad o tratamiento? | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ¿Ha empeorado el tratamiento su vida sexual? Si no procede, rodee | N/A | 1 | 2 | 3 | 4 |

ANEXO VI: CUESTIONARIO EPC

ESCALA DE PREOCUPACIÓN POR EL CÁNCER

- 1. Durante el mes pasado, ¿Con qué frecuencia ha pensado usted sobre sus probabilidades de desarrollar cáncer? Usted diría que..**

Nunca o en raras ocasiones
Algunas veces
A menudo
Casi todo el tiempo

- 2. Durante el mes pasado, el pensar sobre la posibilidad de desarrollar cáncer, ¿ha afectado su estado de ánimo? Usted diría que..**

Nunca o en raras ocasiones
Algunas veces
A menudo
Casi todo el tiempo

- 3. Durante el mes pasado, el pensar sobre la posibilidad de desarrollar cáncer, ¿ha afectado su capacidad para realizar sus actividades del “día” a “día”? Usted diría que..**

Nunca o en raras ocasiones
Algunas veces
A menudo
Casi todo el tiempo

- 4. ¿Hasta qué punto le preocupa a usted la posibilidad de desarrollar cáncer algún día? Usted diría que..**

Nunca o en raras ocasiones
Algunas veces
A menudo
Casi todo el tiempo

- 5. Con qué frecuencia se preocupa usted sobre la posibilidad de desarrollar cáncer? Usted diría que..**

Nunca o en raras ocasiones
Algunas veces
A menudo
Casi todo el tiempo

- 6. El estar preocupado por desarrollar cáncer, ¿es un problema importante para usted?**

Nunca o en raras ocasiones
Algunas veces
A menudo
Casi todo el tiempo

ANEXO VII: PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

1. B. Febrero, E. Teruel, I. Ros-Madrid, P. Segura, JJ Ruiz-Manzanera, A. Cerezuela, I. Jiménez-Mascuñán, JM Rodríguez. Quality of life in 101 patients with men 1 syndrome. How is pancreatic pathology influenced?. Comunicación Poster. 9th Biennial Congress of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES 2022). Atenas (Grecia). 26-28/05/2022.
2. B. Febrero, E. Teruel, I. Ros-Madrid, J.J. Ruiz-Manzanera, M. I. Jiménez-Mascuñán, P. Segura, A.M. Hernández, J. M. Rodríguez. Factores relacionados con la calidad de vida y la preocupación por desarrollar cáncer en pacientes intervenidos con síndrome de MEN1. Comunicación Oral. *XXXIV Congreso Nacional de Cirugía*. Madrid. 07-10/11/2022
3. B. Febrero, P. Segura, J.J. Ruiz-Manzanera, E. Teruel, I. Ros, A. Ríos, A.M. Hernández, J.M. Rodríguez. Uncommon tumors in multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1: Do they have a relationship with the prognosis of these patients? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01414-2>
4. B. Febrero, P. Segura, A. Ríos, P. Carbonell, E. Teruel, A.M. Hernández, J.M. Rodríguez. Less common tumours in MEN1. Can they affect Disease prognosis?. Comunicación Poster. 8th ESES Conference 2019. Granada. 6-18/05/2019