

PREFERENCIAS Y LIMITACIONES DE LOS HEMATÓLOGOS PARA AFRONTAR LA COMPLEJIDAD DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

RENÉE CRISP¹ *, YESICA BESTACH², LAURA KORNBLIHTT³ *, CAROLINA LAZZARINO⁴ *, MARCELO IASTREBNER⁵ *, JAQUELINE GONZALEZ⁶ *, JORGE ARBELBIDE⁷ *, CAROLINA B. BELLI² *

¹Servicio de Hematología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Haedo, ²Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/Academia Nacional de Medicina, ³División Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Zonal de Agudos Dr. Diego Paroissien, Isidro Casanova, ⁵Servicio de Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón, ⁶Servicio de Hematología, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, ⁷Sección Hematología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina
*En representación del Grupo de Estudio de Síndromes Mielodisplásicos, Sociedad Argentina de Hematología

Resumen La Argentina es un país caracterizado por una distribución heterogénea de su población, de sus recursos económicos y, consiguientemente, del acceso a los servicios de salud, lo cual podría afectar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos. Basados en la complejidad creciente para arribar al diagnóstico, estimar el riesgo e indicar un tratamiento adecuado, hemos conducido una encuesta de veintitrés preguntas para evaluar patrones de práctica clínica. El cuestionario se distribuyó entre los 850 hematólogos argentinos inscriptos al XXII Congreso Argentino de Hematología y 195 (22.9%) fueron contestados. El 40.0% refieren que < 75% de sus pacientes acceden al cariotipo, histología de la médula ósea y citometría de flujo. Este acceso disminuye significativamente por una baja cobertura sanitaria (OR 6.3), en población adulta (OR 3.8), al derivar el estudio citogenético (OR 3.2) y fuera del área metropolitana de Buenos Aires (OR 2.4). Los encuestados evitan terminologías oncológicas (77.0%) al introducir el diagnóstico y utilizan el sistema internacional de predicción o su revisión (74.2%) para estadificar riesgo. Sin embargo, éstos priorizan la edad al seleccionar tratamiento y los pediatras indican preferentemente el trasplante de precursores hematopoyéticos. La mayoría de los hematólogos ha prescrito los tratamientos recomendados, cuyas suspensiones se relacionaron con falta de respuesta (62.7%), con participación reducida en ensayos clínicos (8.9%). Por ende, refieren heterogeneidad en el acceso a las herramientas diagnósticas complementarias con diferencias al momento de indicar un tratamiento, dependiendo de la edad de sus pacientes, sin limitaciones aparentes en su prescripción.

Palabras clave: síndromes mielodisplásicos, histología de médula ósea, encuesta de salud, patrones de práctica clínica

Abstract *Preferences and limitations of hematologists to address the complexity of myelodysplastic syndromes.* Argentina is a country characterized by a heterogeneous distribution of its population, its economic resources and, consequently, access to health services, which could affect the diagnosis and treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Based on the increasing complexity to arrive at the diagnosis, estimate the risk and indicate an adequate treatment, we have conducted a survey of twenty-three questions to evaluate patterns of clinical practice. The questionnaire was distributed among 850 hematologists registered at the XXII Argentine Congress of Hematology, and 195 (22.9%) were answered; 40.0% report that < 75% of their patients access the karyotype, bone marrow histology and flow cytometry. This access decreases significantly due to low health coverage (OR 6.3), in the adult population (OR 3.8), when the cytogenetic study is derived (OR 3.2) and outside the metropolitan area of Buenos Aires (OR 2.4). The respondents avoid oncological terminologies (77.0%) when introducing the diagnosis and use the international prediction system or its review (74.2%) to stage risk. However, they prioritize age when selecting treatment and pediatricians preferentially recommend the transplantation of hematopoietic precursors. Most of the haematologists have prescribed the recommended treatments, whose suspensions were related to lack of response (62.7%), with reduced participation in clinical trials (8.9%). Therefore, they report heterogeneity in the access to complementary diagnostic tools with differences at the time of indicating a treatment, depending on the age of their patients without apparent limitations in their prescription.

Key words: myelodysplastic syndromes, bone marrow histology, physician practice patterns, health survey

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizadas por la presencia de citopenia(s), hematopoyesis ineficaz y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA)¹. La incidencia varía de 3-5/ 100 000 individuos por año, con un incremento asociado a la edad de 0.5-4.0/1 000 000 en niños a 20/100 000 en mayores de 70 años²⁻⁴. Otras publicaciones han duplicado estos hallazgos⁵ alcanzando un estimado de 103/100 000 en mayores de 64 años⁶. Estos últimos cálculos posicionarían a los SMD entre las diez neoplasias más frecuentes en población adulta mayor⁶. La subestimación reflejada en los registros podría relacionarse a la omisión de casos sintomáticos sin confirmación diagnóstica, a demoras en la derivación a un médico hematólogo o a la denuncia de casos bajo denominaciones no reconocidas⁶⁻⁸.

Los algoritmos de diagnóstico y clasificación propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 requieren de un escenario multidisciplinario: profesionales experimentados en el reconocimiento de los hallazgos displásicos y el recuento de blastos, citogenetistas y biólogos moleculares, al incluirse la presencia de mutaciones en el gen *Splicing Factor 3b Subunit 1 (SF3B1)*¹. El examen histológico de la médula ósea (EHMO) y la determinación del inmunofenotipo mediante citometría de flujo multiparamétrica (IF-CFM) pueden colaborar en el diagnóstico⁹⁻¹¹.

El comportamiento clínico también es heterogéneo: un tercio de los pacientes alcanzan una sobrevida comparable a la esperada para su edad; mientras que, otros fallecen a los pocos meses del diagnóstico por causas asociadas a su falla medular, con o sin evolución a LMA^{1, 12}. Por lo tanto, la determinación del pronóstico y la selección del tratamiento requieren de una cuidadosa estratificación del riesgo^{1, 12}. Los abordajes terapéuticos varían desde cuidados de soporte hasta el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH)¹². Las variables tomadas en consideración incluyen aquellas relacionadas a la gravedad de la enfermedad: profundidad de la(s) citopenia(s), porcentaje de blastos y cariotipo, las cuales componen el esqueleto de los sistemas de predicción, como el Sistema de Puntuación de Pronóstico Internacional (IPSS, por sus siglas del inglés)¹³ o su versión revisada, el IPSS-R¹⁴. Sin embargo, otros factores propios del caso, como la dependencia transfusional, la edad y la presencia de comorbilidades, también son tomados en consideración¹⁵.

La Argentina es un país caracterizado por una distribución heterogénea de su población, de sus recursos económicos y, consiguientemente, del acceso a los servicios de salud¹⁶, lo cual podría afectar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SMD. Basados en la complejidad creciente para arribar al diagnóstico, estimar el riesgo e indicar un tratamiento acorde hemos conducido una encuesta a fin de evaluar la distribución de las

herramientas diagnóstico-terapéuticas con las que cuenta el médico hematólogo.

Materiales y métodos

La encuesta se realizó mediante un cuestionario impreso diseñado por la Subcomisión de SMD de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) y optimizado en base a una prueba piloto en la que participaron 28 médicos hematólogos.

Las 23 preguntas cerradas de opción múltiple incluyeron diversos aspectos concernientes a la práctica profesional en general y, en referencia a los pacientes con SMD, se evaluó el acceso a los métodos diagnósticos, la forma en que la enfermedad se presenta a los pacientes, la elección de sistemas pronósticos y las estrategias terapéuticas (Anexo).

El cuestionario fue distribuido entre los profesionales médicos presentes en el XXII Congreso Argentino de Hematología, 2015, y la participación fue voluntaria y anónima.

Las respuestas válidas fueron analizadas de manera descriptiva y, en caso de comparaciones se aplicaron las pruebas de Chi², el test exacto de Fisher y análisis de regresión logística utilizando el método de entrada. Los resultados fueron expresados en porcentajes relativos, como razón de razones (*Odds Ratio*: OR) con el respectivo intervalo de confianza (IC) 95% y se fijó el nivel de significación en 0.05. Para el análisis se utilizó el programa SPSS v.17 (SPSS, Chicago, EE.UU.) y el *GraphPad Prism* versión 5.00 (GraphPad Software, San Diego, EE.UU.).

Resultados

La tasa de respuesta fue del 22.9%: 195 encuestas obtenidas de 850 hematólogos argentinos inscriptos.

El 55.7% de los encuestados ha atendido pacientes con SMD por más de 10 años con un predominio (78.5%) especializado en población adulta. Dos tercios (66.7%) ejercía en el ámbito público, el 38.7% combinaba sus actividades y un 3.6% atendía únicamente en consultorios particulares. El 34.9% de los hematólogos refirieron que > 75% de sus pacientes poseían cobertura en salud. La mayoría atendían menos de 10 pacientes (84.6%) de bajo riesgo y menos de 5 (79.6%) de alto riesgo (Tabla 1).

A fin de establecer el diagnóstico el 76.5% solicita el estudio citogenético, la examinación histológica y el IF-CFM de la MO (Tabla 2). Al analizar las 22 respuestas ambiguas sí/no para el requerimiento del estudio citogenético, la mayoría poseía una experiencia ≥ 10 años (68.2%), ejercían en el ámbito público (86.7%) combinando con otras modalidades de atención (42.1%), atendían población adulta (77.3%) con una cobertura asistencial < 51% (68.2%), similar a lo observado para las prácticas restantes.

La examinación histológica resultó como la práctica más accesible y realizada con la mayor frecuencia en el mismo lugar de atención ($p < 0.001$) por patólogos con o sin especialidad. Los hematopatólogos fueron mayoritariamente seleccionados por los médicos de adultos ($p < 0.001$, OR 7.39), en caso de derivación ($p = 0.009$,

TABLA 1.– Características de los hematólogos encuestados

	Todas las respuestas		Excluyendo respuestas múltiples	
	n	%	n	%
Lugar de trabajo (n = 194)				
Institución pública	130	45.5	67	56.3
Institución privada o relacionada a una Obra Social	95	33.2	45	37.8
Consultorio particular	61	21.3	7	5.9
Distribución geográfica (n = 194)				
Área metropolitana ^a	116	59.2	114	59.4
Otras ^b	80	40.8	78	41.2
Experiencia, años (n = 194)				
< 5	56	28.9		
5-9	30	15.5		
10-19	50	25.8		
> 19	58	29.9		
Edad de los pacientes (n = 195)				
Adultos	167	79.9	153	84.5
Pediátricos	42	21.1	28	15.5
Cobertura médico-asistencial de los pacientes (n=195)				
> 75%	68	34.9		
51-75	39	20.0		
25-50	37	19.0		
< 25%	51	26.2		
Número de pacientes con SMD atendidos de acuerdo al riesgo				
IPSS de bajo riesgo (n = 182)				
	ninguno	21	11.5	
	< 5	81	44.5	
	5-10	52	28.6	
	> 10	28	15.4	
IPSS de alto riesgo (n=162)				
	ninguno	26	16.0	
	< 5	103	63.6	
	5-10	24	14.8	
	> 10	9	5.6	

SMD: síndrome mielodisplásico; n: número de respuestas; IPSS: Sistema de Puntuación de Pronóstico Internacional

^aRegional Metropolitana de acuerdo a la organización de la Sociedad Argentina de Hematología (Área de Ciudad Autónoma de Buenos Aires y conurbano bonaerense); ^bOtras incluye; Noroeste (NOA), Noreste (NEA), Centro, Sur, Litoral, Cuyo y misceláneas especificadas como La Plata, entre otras

OR 3.95) y pertenecientes al área metropolitana ($p < 0.001$, OR 3.95).

Los factores que influyeron independientemente en una accesibilidad menor al 75% a los tres estudios complementarios (40.0% de las respuestas) fueron: baja cobertura médico-asistencial (22.1% vs. 49.6%, OR 6.34), población adulta (17.9% vs. 42.5%, OR 3.84), derivación del estudio citogenético (34.2% vs. 47.4%, OR 2.38) y ejercer profesionalmente fuera del área metropolitana (34.2% vs. 47.4%, OR 2.38) (Fig. 1).

El panel completo de estudios moleculares no se realizaba en el país al momento de la encuesta y solo el

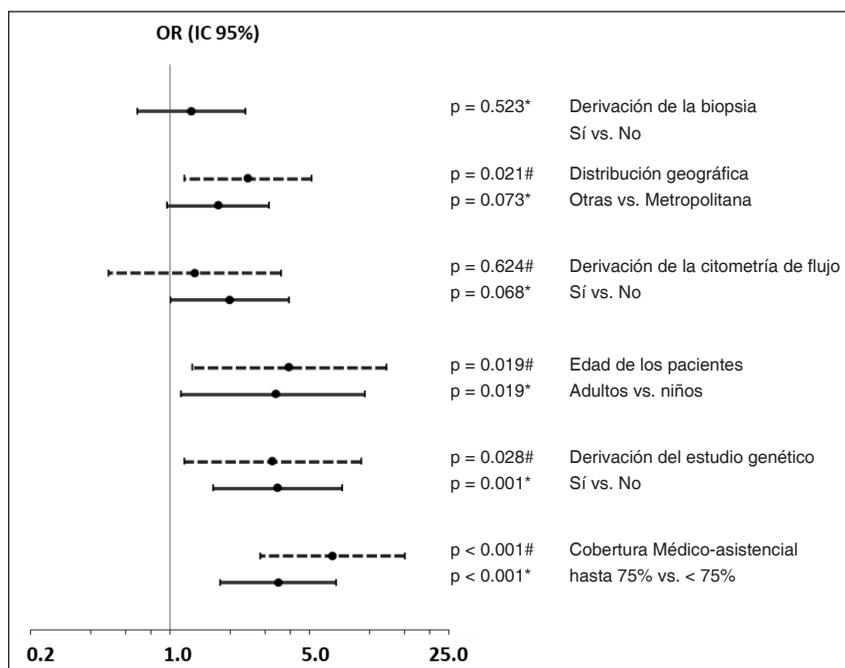
18.0% respondió tener acceso a ciertas determinaciones. Aunque la inclusión de los hallazgos moleculares en los sistemas de predicción de riesgo fue considerada de interés clínico por el 58.2%, el 50.8% percibía que sus pacientes no tendrán acceso en los próximos cinco años y el 40.8% que es solo para investigación o accesible en centros importantes norteamericanos o europeos.

Los hematólogos seleccionaron que introducen el diagnóstico de SMD como una falla medular (43.1%) y, en menor medida, como estado preleucémico (17.4%), enfermedad de la sangre (12.8%) y el 5.6% como cáncer/neoplasia. La elección hacia la falla medular se incremen-

TABLA 2.- Solicitud y accesibilidad a los estudios complementarios

	Citogenética (%)	Biopsia (%)	Citometría de flujo (%)
Solicitud de estudios complementarios	N = 194	N = 193	N = 189
Sí	156 (80.4)	163 (84.5)	149 (78.8)
Dependiendo de la cobertura	8 (4.1)	1 (0.5)	10 (5.3)
No	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)
Respuestas combinadas			
Sí/ Dependiendo de la cobertura	8 (4.1)	5 (2.6)	6 (3.2)
Sí/ No	22 (11.3)	23 (11.9)	21 (11.5)
Dependiendo de la cobertura / No	-	-	1 (0.5)
Pacientes que acceden	N = 195	N = 195	N = 195
> 75%	129 (66.2)	177 (90.8)	146 (74.9)
50-75	36 (18.5)	10 (5.1)	24 (12.3)
25-49	17 (8.7)	6 (3.1)	17 (8.7)
< 25	13 (6.7)	2 (1.0)	8 (4.1)
Laboratorio especializado	N = 195	N = 194	N = 195
Accesible en el mismo centro de atención	53 (27.2)	119 (61.3)	52 (26.7)
Derivado a otro centro en la misma ciudad	88 (45.1)	52 (26.8)	86 (44.1)
Derivado a otra ciudad	51 (26.2)	11 (5.7)	52 (26.7)
Respuestas combinadas	3 (1.5)	12 (6.1)	5 (2.5)

N: número de respuestas



Los resultados obtenidos del análisis según el (*) test exacto de Fisher y la (#) regresión logística se muestran en razón de las razones (OR) con su respectivo intervalo de confianza (IC) 95% en escala log^s

Fig. 1.- Factores que influyen en una accesibilidad inferior a 75% a los tres estudios complementarios: análisis citogenético, examinación histológica de la médula ósea e inmunofenotipo mediante citometría de flujo multiparamétrica

ta al 47.2% y las “neoplásicas” al 31% cuando se computan las selecciones múltiples (17.2%). La terminología empleada fue independiente del perfil profesional.

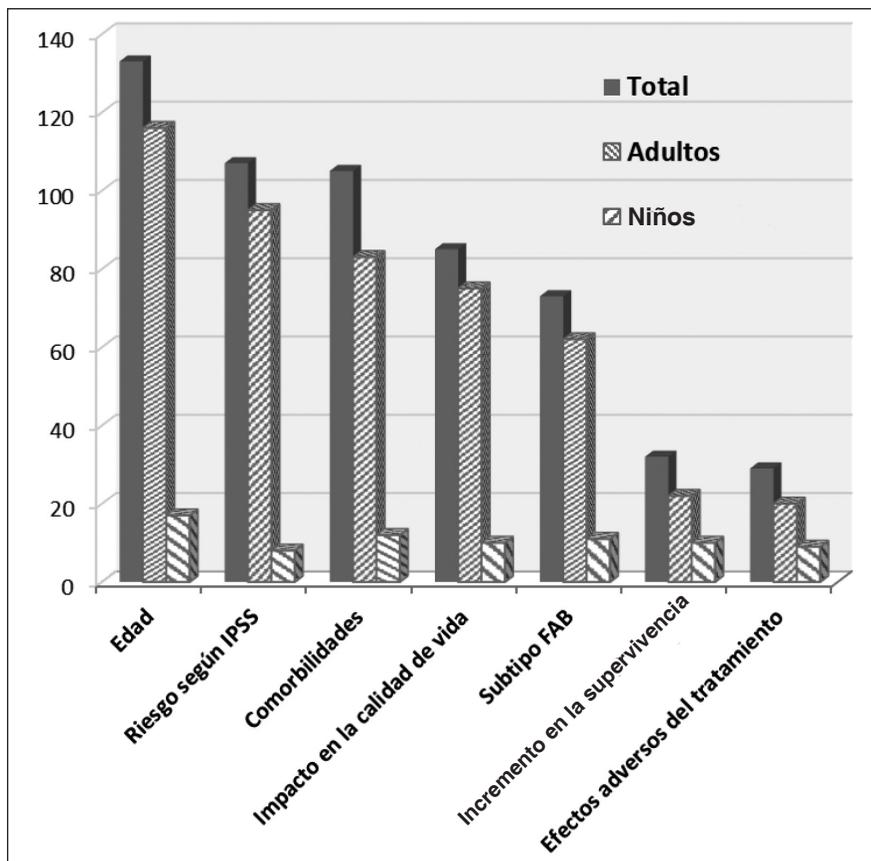
Los sistemas IPSS (33.3%) e IPSS-R (30.6%) fueron preferidos. Sin embargo, el 31.1% aplican múltiples sistemas de predicción y la mayoría priorizan la edad de los pacientes al decidir la estrategia terapéutica. Los demás factores considerados dependieron de la edad ($p = 0.004$): el IPSS y la presencia de comorbilidades resaltan entre los hematólogos de adultos y el perfil fue más homogéneo entre los pediatras (Fig. 2).

La mayoría de los profesionales informan a sus pacientes todas las estrategias terapéuticas (59.9%) o, al menos, las que consideran necesario administrar (36.5%), y solo un 3.1% restringe la información a aquellas que tiene la oportunidad de indicar. En la Figura 3 se observa que más del 90% ha indicado transfusiones de glóbulos rojos (TGR) y de plaquetas, eritropoyetina (EPO) y 5-azacitidina (AZA). La terapia quelante de hierro (73.1%), 5-aza-2'-deoxicitidina (DAC) (59.0%), lenalidomida (LEN) (54.0%), trasplante de células progenitoras hematopoyé-

ticas (TCPH) (50.0%) y ensayos clínicos (8.9%) fueron seleccionados en menor medida.

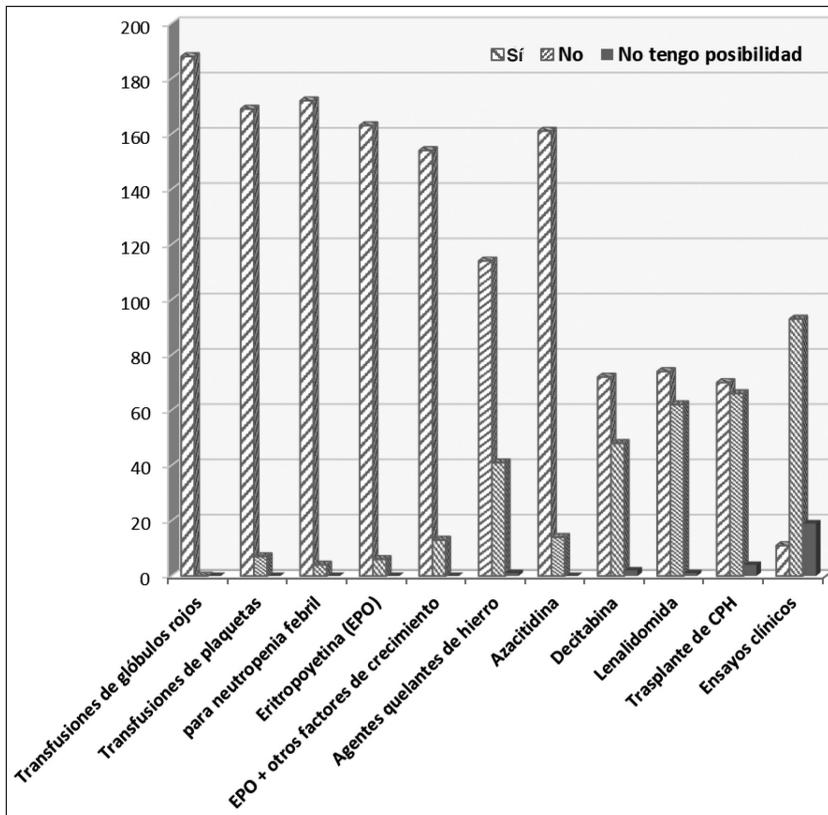
Las indicaciones de tratamiento variaron de acuerdo a la edad de los pacientes: EPO \pm factores de crecimiento, AZA, DAC y LEN fueron seleccionados con menor frecuencia por los pediatras ($p = 0.002$, $p = 0.048$, $p = 0.067$, $p = 0.007$ y $p = 0.022$, respectivamente) en quienes resalta el TCPH (90.9% vs. 43.9%, $p < 0.001$).

La mayoría de los hematólogos respondieron que administran de 4 a 6 ciclos de AZA (68.3%), DAC (77.3%) o LEN (56.0%), o más ciclos (25.2%, 14.3% y 14.3%, respectivamente), antes de decidir que no se alcanza una respuesta adecuada. Según el criterio general de los encuestados, la suspensión del tratamiento se relaciona a una falta de respuesta (62.7%) la cual fue mayoritariamente elegida frente a la utilización de EPO (80.0%) \pm factores de crecimiento (82.5%). La presencia de efectos adversos y la pérdida de la respuesta fueron similares en relación a la utilización de AZA, DAC o LEN, mientras que, la presencia de efectos adversos fue mayor frente a la terapia quelante (36.5%) (Fig. 4).



IPSS: Sistema de Puntuación de Pronóstico Internacional; FAB: clasificación según el grupo Franco-Americano-Británico

Fig. 2.– Factores priorizados al seleccionar un tratamiento en síndromes mielodisplásicos



EPO: eritropoyetina; CPH: células precursoras hematopoyéticas

Fig. 3.- Indicación de tratamientos en síndromes mielodisplásicos. EPO: Eritropoyetina; CPH: Células precursoras hematopoyéticas

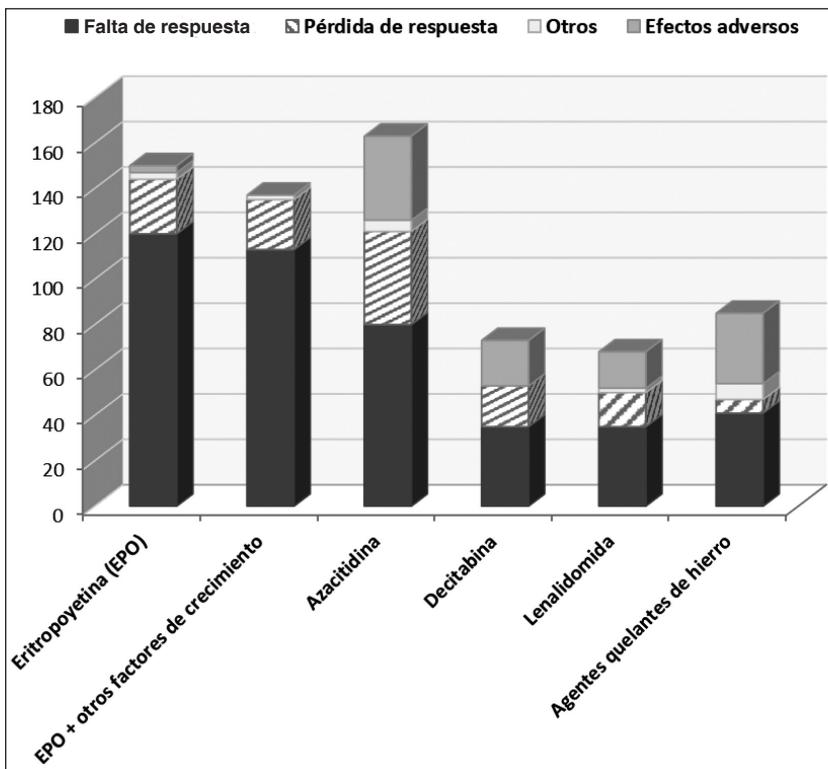


Fig. 4.- Percepción de las causas de suspensión de tratamiento en síndromes mielodisplásicos

Discusión

Ciertas características clínicas y diversos factores de riesgo, incluyendo la validación de sistemas de predicción y el resultado del TCPH, han sido previamente descritos en diversas series locales de pacientes con SMD¹⁷⁻²⁰. El presente estudio explora los patrones de práctica clínica en una muestra representativa de hematólogos activamente involucrados en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, tanto en adultos como en niños.

La evaluación morfológica de la sangre periférica y de la MO en pacientes con sospecha de SMD se encuentra dentro de las incumbencias de los médicos hematólogos en la Argentina y ellos indican estudios complementarios conforme a las recomendaciones vigentes^{1, 9, 12, 21}. En otros países esta práctica es realizada por patólogos²², quienes en nuestro medio, examinan la biopsia de MO colaborando con información relevante para el diagnóstico y pronóstico⁹⁻¹⁰. Este estudio es muy solicitado por los encuestados, similar a lo relevado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.²³. La alta accesibilidad estaría directamente relacionada con su disponibilidad en el centro de atención, realizada por especialistas en la mitad de los casos. Según patólogos encuestados previamente, solo un tercio confiaba en su habilidad para distinguir un SMD de otros desórdenes hematológicos, y sus falencias abarcaban aspectos de formación y práctica, las cuales se reducían entre los hematopatólogos²². De acuerdo a los datos relevados, estos especialistas se encuentran mayoritariamente centralizados y son preferidos por los hematólogos de adultos en sus derivaciones.

La información acerca de las preferencias en cuanto al IF-CFM es limitada. Según el estudio anteriormente mencionado, el análisis de los blastos y de granulocitos sería solicitado solo por un sexto de los patólogos²². Este porcentaje fue ampliamente superado en la presente encuesta y la mayoría de los pacientes accedería, aunque requieran derivación. Esta técnica ha ido ganando adeptos y algunos grupos proponen integrarla en los algoritmos de la OMS¹¹. El cariotipo es muy demandado ya que es esencial para el establecimiento del diagnóstico y la selección de terapias adaptadas a riesgo^{13-15, 21}. El porcentaje de pacientes estudiados varía en las diferentes series entre 50%-90%^{13, 14, 17-19, 23-25} y disminuye significativamente en los mayores de 75 años en el registro germano²³. La encuesta describe que su disponibilidad es significativamente inferior al de la biopsia y que es mayoritariamente derivado, dificultando la interpretación multidisciplinaria e integral de los resultados. En un análisis previo se describió una fuerte centralización de hematólogos, reflejando la distribución de las regionales en la SAH, con un acceso heterogéneo de las herramientas necesarias²⁶. En el presente estudio, gracias al abordaje multivariado, pudo confirmarse que ejercer por fuera del área metropolitana limita el acceso a las tres herramientas complementa-

rias. Además, esta disponibilidad se vio negativamente afectada por una baja cobertura médico-asistencial, la necesidad de derivar el estudio citogenético y atender pacientes adultos. Por ende, la conjunción de estos factores independientes disminuye el acceso al diagnóstico adecuado y a la estratificación de riesgo apropiada.

Los hematólogos prefieren, al igual que en estudios previos^{7, 27-29}, evitar las palabras cáncer/ neoplasia o leucemia cuando introducen el concepto de SMD a sus pacientes. Consecuentemente, éstos y sus cuidadores han referido que la información recibida es insuficiente o inadecuada²⁹, que entienden poco de la enfermedad²⁷⁻²⁹ y un tercio desconoce su riesgo de progresión leucémica³⁰. Esta introducción optimista puede impactar en la adherencia a las consultas, a estudios rutinarios y al tratamiento, si lo hubiera. Una definición no neoplásica se traduce en consecuencias prácticas como falta de reclamo por cobertura y en la calidad del dato de los registros⁷. Este alto porcentaje podría reflejar que la mayoría de los casos que atienden los encuestados son de bajo riesgo, conforme a las series publicadas por nuestro grupo¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, el bajo riesgo requiere monitoreo, con una supervivencia media de 2-6 años y causas de muerte mayoritariamente asociadas^{13-14, 17-19}. Por otro lado, las terminologías "neoplásicas" se incrementan al incluir las respuestas múltiples, lo cual podría interpretarse en elecciones alternativas de terminologías dependientes de las características de los pacientes.

La heterogeneidad clínica de la enfermedad requiere de una cuidadosa estratificación de riesgo a fin de aplicar los algoritmos terapéuticos^{12, 21}. La mayoría de los encuestados eligen el IPSS¹³ o el IPSS-R¹⁴, basados en parámetros relacionados a la enfermedad. Sin embargo, priorizan características de los enfermos, como la edad o las comorbilidades, al indicar un tratamiento, lo cual explicaría el uso combinado de diversos sistemas. Los hallazgos moleculares colaboran en la caracterización biológica y, aunque no hay consenso, en la predicción de riesgo y respuesta al tratamiento³¹⁻³². El panel completo por técnicas de nueva generación no estaba disponible en nuestro medio al momento de la encuesta y la mayoría de los encuestados consideraron que no podrán acceder en los próximos cinco años o que son de acceso restringido al primer mundo, limitando la aplicabilidad de sistemas de predicción basados en hallazgos moleculares.

La mayoría de los encuestados introducen todas las alternativas terapéuticas y un tercio las que consideran administrar. Esta última opción ha sido descrita como la preferida por pacientes y sus cuidadores a fin de evitar la sobrecarga de información³³. El requerimiento de transfusiones de plaquetas o glóbulos rojos (GR) se incrementa del 6 al 20% en los de bajo riesgo hasta el 33-67% de los de riesgo alto²⁵, con una incidencia acumulada a los 3 años del 45% en pacientes mayores de 66 años³⁴. Ambas opciones son ampliamente indicadas por los hematólogos

a fin de enfrentar la(s) citopenia(s) sintomática(s). Los enfermos dependientes de transfusiones de GR poseen un riesgo incrementado de sobrecarga de hierro cuyo tratamiento con agentes quelantes ha sido indicado por tres cuartos de los participantes, asociado con la mayor tasa de interrupción por efectos adversos, coincidente con una encuesta previa³⁵. La eritropoyetina (EPO) \pm factores de crecimiento también fue considerablemente seleccionada, como fuera anteriormente descrito^{25,27}, en gran parte para población adulta y asociada a la menor tasa de respuesta como causa de suspensión.

La lenalidomida, disponible desde 2008 y recomendada para casos de bajo riesgo con la alteración citogenética del (5q)^{12, 21}, ha sido indicada por la mitad de los encuestados cuya mayor causa de interrupción fue la falta de respuesta. Entre los agentes hipometilantes, los hematólogos han prescrito más frecuentemente AZA, disponible desde 2007, que decitabina (DAC), desde 2008, y ambos también asociados a falta de respuesta como mayor causa de suspensión. Estos agentes fueron elegidos previamente como primera opción para todo paciente de alto riesgo, seguidos por el TCPH para pacientes candidatos³⁶. Su uso también se recomienda en casos de bajo riesgo, dependientes de transfusiones y resistentes a EPO^{12, 21}.

El TCPH es la única opción con potencial curativo y fue preferentemente elegida por los pediatras. Su menor indicación por los encuestados especializados en adultos puede estar asociada a la edad de los casos, con una mediana de 70 años¹⁷⁻¹⁹, y a la importancia que adjudicaron a las comorbilidades al seleccionar un tratamiento. Aunque el 44% refiere haber indicado un trasplante, en nuestra experiencia, solo el 6% de los pacientes accedieron¹⁸ con un límite de edad de 65 años²⁰. Esta baja tasa concuerda con datos de encuestas previas donde solo el 4% de los enfermos lo reconocieron como opción o habían sido evaluados para el procedimiento^{7, 25, 28}. Además, las complicaciones asociadas pueden influir en el bajo interés por este tratamiento²⁸, lo que sugeriría que el mismo pueda no ser ofrecido a pacientes candidatos⁷.

En la última década se ha avanzado en el conocimiento de la biología de la enfermedad, pero sin nuevas opciones terapéuticas. De acuerdo a nuestros resultados es posible especular que los encuestados evitan la palabra cáncer/leucemia a fin de disminuir los niveles de ansiedad de sus enfermos, quienes poseen poca o ninguna opción curativa y son, frecuentemente, adultos mayores y de bajo riesgo¹⁷⁻¹⁹. Pacientes que conocen su riesgo de evolución participarían de ensayos clínicos hipotéticos³⁰. Sin embargo, una minoría de los encuestados ha ofrecido estos ensayos, a diferencia de otros contextos⁶.

Por ende, los hematólogos refieren dificultades en el acceso a las herramientas diagnósticas complementarias y diferencias al momento de seleccionar una estrategia terapéutica dependiendo de la edad, sin limitaciones

aparentes para prescribir los tratamientos recomendados y con acceso limitado en la participación de ensayos clínicos.

Agradecimientos: A los miembros del Grupo de Estudio de SMD de la SAH por su participación en la distribución del cuestionario y en la discusión de los resultados.

Este trabajo no fue específicamente subsidiado. Sin embargo, los autores reciben subsidios de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica [C.B. y M.G.F., PID 0044 y C.B., PICT 0480] y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas [C.B., PIP 0056].

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-405.
2. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, et al. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003; 121: 758-67.
3. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 82: 358-67.
4. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87: 743-5.
5. De Roos AJ, Deeg HJ, Onstad L, et al. Incidence of myelodysplastic syndromes within a nonprofit healthcare system in western Washington state, 2005-2006. *Am J Hematol* 2010; 85: 765-70.
6. McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer* 2014; 120: 1686-94.
7. Steensma DP, Komrokji RS, Stone RM, et al. Disparity in perceptions of disease characteristics, treatment effectiveness, and factors influencing treatment adherence between physicians and patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2014; 120: 1670-6.
8. Shammo JM, Foran JM, Houk A, et al. An examination of educational gaps in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes. *Cancer Control* 2011; 18: 65-74.
9. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007; 31: 727-36.
10. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 754-62.
11. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European Leukemia Net Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia* 2014; 28: 1793-8.
12. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015; 90: 831-41.
13. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International Scor-

- ing System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
14. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454-65.
 15. Germing U, Kündgen A. Prognostic scoring systems in MDS. *Leuk Res* 2012; 36: 1463-9.
 16. INDEC. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Censo Del Bicentenario Resultados Definitivos. Serie B N° 2, Buenos Aires: Talleres Gráficos Prix, 2012.
 17. Belli CB, Bestach Y, Giunta M, et al. Application of the revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes in Argentinean patients. *Ann Hematol* 2014; 93: 705-7.
 18. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *Am J Hematol* 2015; 90: 851-8.
 19. Enrico A, Bestach Y, Flores MG, et al. Influence of acute myeloid leukemia progression on the prognosis of 831 patients with myelodysplastic syndromes from the Argentine database. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 743-2.
 20. Basquiera AL, Rivas MM, Remaggi G, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndrome: Experience of the Argentinean Group of Bone Marrow Transplantation (GATMO). *Hematology* 2016; 21: 162-9.
 21. Alfonso G, Arbelbide J, Basquiera AL, et al. Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición neoplasias mieloproliferativas/ síndromes mielodisplásicos. En: Sociedad Argentina de Hematología, eds. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología, 2017 ed. Buenos Aires: Estudio Sigma SRL, 2017, p 611-38.
 22. Glauser TA, Sagatys EM, Williamson JC, et al. Current pathology practices in and barriers to MDS diagnosis. *Leuk Res* 2013; 37: 1656-61.
 23. Gattermann N, Kündgen A, Kellermann L, et al. The impact of age on the diagnosis and therapy of myelodysplastic syndromes: results from a retrospective multicenter analysis in Germany. *Eur J Haematol* 2013; 91: 473-82.
 24. Craig BM, Rollison DE, List AF, Cogle CR. Diagnostic testing, treatment, cost of care, and survival among registered and non-registered patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2011; 35: 1453-6.
 25. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1542-51.
 26. Crisp R, Flores MG, Enrico A, et al. Accesibilidad de herramientas diagnóstico-terapéuticas para los pacientes con síndromes mielodisplásicos en la República Argentina. *Hematología* 2017; 21: 127-38.
 27. Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, et al. Perceptions of disease state, treatment outcomes, and prognosis among patients with myelodysplastic syndromes: results from an Internet-based survey. *Oncologist* 2011; 16: 904-11.
 28. Smith BD. Myelodysplastic syndromes: challenges to improving patient and caregiver satisfaction. *Am J Med* 2012; 125: S26-30.
 29. Besson C, Rannou S, Elmaaroufi H, et al. Disclosure of myelodysplastic syndrome diagnosis: improving patients' understanding and experience. *Eur J Haematol* 2013; 90: 151-6.
 30. Ousseine YM, Butow PN, Julian-Reynier C, et al. Awareness of acute myeloid leukaemia risk induced by diagnosis of a myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2016; 46: 79-84.
 31. Reinig E, Yang F, Traer E, et al. Targeted next-generation sequencing in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia aids diagnosis in challenging cases and identifies frequent spliceosome mutations in transformed acute myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol* 2016; 145: 497-506.
 32. Visconte V, Tabarrokhi A, Gerace CJ, et al. Screening for SF3B1 mutations is a useful tool to differentiate between acquired clonal and non-clonal sideroblastic anemia. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1888-90.
 33. Mancini J, Butow PN, Julian-Reynier C, et al. Question prompt list responds to information needs of myelodysplastic syndromes patients and caregivers. *Leuk Res* 2015; 39: 599-605.
 34. Lindquist KJ, Danese MD, et al. Health care utilization and mortality among elderly patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2011; 22: 1181-8.
 35. Giagounidis A, Leto di Priolo S, et al. A European survey on the detection and management of iron overload in transfusion-dependent patients with MDS. *Ann Hematol* 2011; 90: 667-73.
 36. Sohn SK, Moon JH, Lee YJ, et al. Survey of experts on therapeutic policies and proposals for the optimal timing for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome-refractory anemia. *Blood Res* 2016; 51: 44-9.

Anexo - Cuestionario**1-¿Cuánto hace que atiende pacientes con diagnóstico de SMD?**

- Menos de 5 años
- Entre 5 y 9 años
- Entre 10 y 19 años
- Más de 20 años

2- Usted atiende pacientes (respuesta de opción múltiple)

- Pediátricos
- Adultos

3- Usted ejerce su profesión en: (Según las respectivas Regionales de la SAH)

- Regional Metropolitana
- Regional Noroeste (NOA)
- Regional Noreste (NEA)
- Regional Litoral y Norte de Bs As
- Regional Cuyana (Cuyo)
- Regional Centro
- Grupo Hematológico del Sur

4- Usted ejerce su profesión en el ámbito: (respuesta de opción múltiple)

- Hospital Público
- Hospital o Sanatorio Privado / Obra Social
- Consultorio Particular

5- ¿Sus pacientes poseen cobertura médico-asistencial?

- Menos del 25%
- Entre 25 y 50%
- Entre 51 y 75%
- Más del 75%

6- ¿Qué cantidad de pacientes atiende actualmente con diagnóstico de SMD?

- | | | | | |
|-------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Riesgo bajo | <input type="checkbox"/> Ninguno | <input type="checkbox"/> < 5 | <input type="checkbox"/> 5-10 | <input type="checkbox"/> > 10 |
| Riesgo alto | <input type="checkbox"/> Ninguno | <input type="checkbox"/> < 5 | <input type="checkbox"/> 5-10 | <input type="checkbox"/> > 10 |

7- A fin de establecer diagnóstico/ pronóstico de los pacientes, Usted solicita:

- | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|
| Estudio citogenético | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Depende de la cobertura | <input type="checkbox"/> No |
| Estudio anátomo-patológico | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Depende de la cobertura | <input type="checkbox"/> No |
| Estudio por citometría de flujo | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> Depende de la cobertura | <input type="checkbox"/> No |

8- ¿Sus pacientes poseen acceso al estudio citogenético?

- Menos del 25%
- Entre 25 y 50%
- Entre 51 y 75%
- Más del 75%

9- ¿El estudio citogenético se realiza en su lugar de trabajo?

- Sí
- No, lo derivo a un centro de mi localidad
- No, lo derivo a otra localidad

10- ¿Sus pacientes poseen acceso al estudio anátomo-patológico?

- Menos del 25%
- Entre 25 y 50%
- Entre 51 y 75%
- Más del 75%

11- El estudio anátomo-patológico es realizado por:

- Patólogo general
- Hematopatólogo

12- ¿El estudio anátomo-patológico se realiza en su lugar de trabajo?

- Sí
- No, lo derivo a un centro de mi localidad
- No, lo derivo a otra localidad

13- ¿Sus pacientes poseen acceso al estudio por citometría de flujo?

- Menos del 25%
- Entre 25 y 50%
- Entre 51 y 75%
- Más del 75%

14- ¿El estudio por citometría de flujo se realiza en su lugar de trabajo?

- Sí
- No, lo derivo a un centro de mi localidad
- No, lo derivo a otra localidad

15- Elija un score que a su entender representa mejor la evolución de sus pacientes

- IPSS
- IPSS-R
- MD Anderson

- WPSS (*WHO Classification*)
- WPSS-R
- Otro: especifique.....
- Múltiples, ya que ninguno cumple todas mis expectativas

16- ¿Qué opina de los sistemas pronósticos o clasificaciones que incluyan un panel de mutaciones?

- Sería de utilidad en la práctica clínica diaria
- Me parece que es sólo para investigación, no aplicable en la práctica clínica diaria
- Me parece que sólo lo podrían aplicar los grandes centros de USA y Europa

17- ¿Podría solicitar el estudio de un panel de mutaciones para SMD (*ASXL1, NRAS, TP53, SRSF2, SF3B1, TET2, etc*)?

- Sí, lo tengo disponible
- No, pero lo tendré disponible en 1- 5 años
- No creo que pueda tener acceso

18- Al informarle el diagnóstico a su paciente, usted presenta la enfermedad como:

- Cáncer / neoplasia
- Falla medular
- Pre-leucemia
- Enfermedad de la sangre
- Anemia

19- Al diagnóstico, ¿informa a sus pacientes todas las alternativas terapéuticas?

- Sí (Epo/ Epo + factores/ AZA/ DAC/ LEN/ trasplante)
- No
- Sólo la que considero necesario administrar
- Sólo las que tengo oportunidad de indicar

20- Priorice 3 factores que considere los más importantes a tener en cuenta a la hora de decidir un tratamiento

- Edad del paciente
- Comorbilidades
- Riesgo IPSS
- Subtipo de SMD
- Efectos adversos del tratamiento
- Impacto en la calidad de vida del paciente
- Incremento de la sobrevida

21- ¿Ha indicado alguno de los siguientes tratamientos en sus pacientes?

- | | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| Transfusiones de glóbulos rojos | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Transfusiones de plaquetas | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Manejo de neutropenia febril | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Epo | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Epo + factores | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Azacitidina (AZA) | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Decitabine (DAC) | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Lenalidomida (LEN) | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Quelantes | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Trasplante | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |
| Ensayos clínicos | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> No tengo posibilidad |

22- ¿Cuántos ciclos aplica de los siguientes tratamientos antes de decidir que no se alcanza una respuesta adecuada?

- | | | | | |
|-----------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| AZA | <input type="checkbox"/> <4 | <input type="checkbox"/> 4-6 | <input type="checkbox"/> 7-8 | <input type="checkbox"/> > 8 |
| DAC | <input type="checkbox"/> <4 | <input type="checkbox"/> 4-6 | <input type="checkbox"/> 7-8 | <input type="checkbox"/> > 8 |
| LEN | <input type="checkbox"/> <4 | <input type="checkbox"/> 4-6 | <input type="checkbox"/> 7-8 | <input type="checkbox"/> > 8 |
| Quelantes | <input type="checkbox"/> < 4 meses | <input type="checkbox"/> 4-6 meses | <input type="checkbox"/> 7-8 meses | <input type="checkbox"/> > 8 meses |

23- La suspensión del tratamiento, a su criterio, guarda mayor relación (en general) con:

- | | | | | |
|--------------|---|---|---|--------------------------------------|
| Epo | <input type="checkbox"/> Falta de respuesta | <input type="checkbox"/> Efectos adversos | <input type="checkbox"/> Pérdida de respuesta | <input type="checkbox"/> Otro: |
| Epo+factores | <input type="checkbox"/> Falta de respuesta | <input type="checkbox"/> Efectos adversos | <input type="checkbox"/> Pérdida de respuesta | <input type="checkbox"/> Otro: |
| AZA | <input type="checkbox"/> Falta de respuesta | <input type="checkbox"/> Efectos adversos | <input type="checkbox"/> Pérdida de respuesta | <input type="checkbox"/> Otro: |
| DAC | <input type="checkbox"/> Falta de respuesta | <input type="checkbox"/> Efectos adversos | <input type="checkbox"/> Pérdida de respuesta | <input type="checkbox"/> Otro: |
| LEN | <input type="checkbox"/> Falta de respuesta | <input type="checkbox"/> Efectos adversos | <input type="checkbox"/> Pérdida de respuesta | <input type="checkbox"/> Otro: |
| Quelantes | <input type="checkbox"/> Falta de respuesta | <input type="checkbox"/> Efectos adversos | <input type="checkbox"/> Pérdida de respuesta | <input type="checkbox"/> Otro: |