

Accesibilidad de herramientas diagnóstico-terapéuticas para los pacientes con síndromes mielodisplásicos en la República Argentina

Access to diagnostic and therapeutic tools for myelodysplastic syndromes in Argentina

Crisp R^{1#}, Flores G^{2#}, Enrico A^{3#}, Iastrebner M^{4#}, Santos I[#], Rivas M^{5#}, Narbaiz M^{6,7#}, Cismondi V^{8#}, Alfonso G^{1#}, Belli C^{9#}

¹Servicio de Hematología, Hospital Nacional "Prof. A Posadas"

²Servicio de Hematología, Hospital General de Agudos "C. Durand", Buenos Aires.

³Área de Hematología, Hospital Italiano, La Plata.

⁴Servicio de Hematología, Sanatorio "Sagrado Corazón", OSECAC, Buenos Aires.

⁵Hospital Universitario Austral

⁶División Patología, Instituto de Investigaciones Hematológicas (IIEMA)

Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

⁷Servicio de Patología, FUNDALEU

⁸Servicio de Citometría de Flujo, Hospital El Cruce, SAMIC, Florencio Varela

⁹Laboratorio de Genética en Hematología, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

En representación del Grupo Argentino de Estudio de SMD, Subcomisión de SMD, Sociedad Argentina de Hematología.

reneecrisp@gmail.com

Fecha recepción: 06/04/2017

Fecha aprobación: 13/07/2017



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 21 n° 2: 127-138

Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Síndromes mielodisplásicos, Encuesta de salud.

Keywords: Myelodysplastic syndromes, Health survey

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales cuya confirmación diagnóstica requiere de un equipo interdisciplinario para la evaluación clínica, la descripción cito-morfológica y el cariotipo, complementados con el estudio anatomopatológico de la médula ósea y del inmunofenotipo por citometría de flujo. La variabilidad en el curso clínico requiere de la aplicación de sistemas pronósticos

con el fin de poder precisar estrategias terapéuticas adaptadas a riesgo. El objetivo del presente trabajo consistió en relevar, mediante una encuesta, las herramientas diagnóstico-terapéuticas con las que cuenta el médico hematólogo de Argentina. La encuesta fue realizada por 195 hematólogos pertenecientes a todas las regionales de la SAH durante el XXII Congreso Argentino de Hematología. Se evidenció que los estudios complementarios al

diagnóstico son solicitados, aunque la accesibilidad a los mismos difiera entre las regionales y las modalidades de atención. Los sistemas de estratificación de riesgo más utilizados son el IPSS y el IPSS-R. Los factores que el médico considera prioritarios para decidir el tratamiento del paciente difieren para el hematólogo de adultos y el pediátrico. Para el tratamiento de adultos se emplean con mayor frecuencia medidas de soporte, eritropoyetina y azaci-

tidina, mientras que la indicación de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas es más habitual entre los pediatras. La suspensión de los tratamientos se debe principalmente a la falta de respuesta, excepto con la terapia quelante, que presenta igual proporción de efectos adversos. Abordar la realidad argentina permitirá diseñar estrategias colaborativas para lograr el acceso y la equidad para nuestros pacientes.

Summary

Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of clonal hematological diseases which diagnosis requires a multidisciplinary scenario. In addition to clinical manifestations and bone marrow and peripheral blood features, karyotyping is mandatory for the diagnosis. The histopathological analysis of the bone marrow and the immunophenotyping by flow cytometry contribute to the diagnostic confirmation. The prognostic systems have been designed in order to apply therapeutic strategies adapted to risk. The aim of this work is to evaluate results of a survey designed to report on currently available diagnostic and therapeutic tools for hematologists in Argentina. The survey was fulfilled by 195 hematologists belonging to every Regional of the Argentine Society of Hematology, throughout the XXII Argentine Congress of Hematology. Results showed that complementary studies for the diagnosis are

requested by physicians, despite differences either on the availability for diagnostic tests between Regionals or the type of attention. The most commonly used risk stratification systems are IPSS and IPSS-R. Main factors which are taken into consideration by the physician to decide the treatment differ between adult and pediatric hematologists. Support measures, erythropoietin and azacitidine are most frequently used for treatment of adults, whereas the indication for allogeneic stem cell transplantation is more common among pediatricians. Treatment discontinuation is mainly due to lack of response, with the exception of chelation therapy which also presents a similar proportion of adverse effects. Addressing the Argentinean reality will allow us to design collaborative strategies to achieve adequate access and equity to our patients.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales, caracterizadas por hematopoyesis inefectiva, alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA). Afecta principalmente a pacientes de edad avanzada; menos del 5% de los casos se diagnostican en edades pediátricas⁽¹⁻⁵⁾.

La primera clasificación sistemática fue definida por el grupo Franco-Americano-Británico en 1982 en base a criterios morfológicos, porcentaje de blastos, número absoluto de monocitos y presencia de sideroblastos anillados⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó desde el año 2001 el concepto del número de linajes displásicos y el hallazgo de la alteración citogenética 5q^{-(2,3)}. En su última re-

visión resaltó la importancia de los hallazgos morfológicos e incorporó la presencia de mutaciones en el gen *Splicing Factor 3b Subunit 1 (SF3B1)*⁽⁶⁾.

Además de la evaluación clínica y morfológica inicial, tanto de médula ósea (MO) como de sangre periférica (SP) -que en nuestro país es realizada por el médico hematólogo-, el análisis citogenético se considera obligatorio⁽⁷⁻¹⁰⁾. El estudio anatomopatológico de la biopsia de MO (AP-BMO) y el inmunofenotipo por citometría de flujo (IF-CMF) colaboran en la confirmación diagnóstica, aportando una mayor descripción de la arquitectura de la MO o la expresión de un fenotipo aberrante⁽⁷⁾.

La evaluación de riesgo de la enfermedad es otro punto crítico, dada la heterogeneidad en la evolución clínica^(11,12). Se han diseñado diversos sistemas pronósticos con el fin de poder aplicar estrategias tera-

péuticas adaptadas a riesgo, ya que los tratamientos varían desde medidas de soporte hasta el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). Los objetivos del tratamiento en los pacientes de riesgo bajo son mejorar la calidad de vida, disminuir el requerimiento transfusional y el riesgo de transformación a fases más avanzadas. En los de riesgo alto se pretende prolongar la sobrevida intentando modificar el curso natural de la enfermedad, ya sea en su evolución a LMA altamente resistente a la quimioterapia tradicional o a muerte temprana causada por las complicaciones relacionadas a la severidad de las citopenias⁽⁵⁾. El *International Prognostic Scoring System* (IPSS), que es el estándar para la evaluación del riesgo,⁽¹¹⁾ ha sido revisado (IPSS-R), reconociendo limitaciones de la versión original⁽¹²⁾. Otros sistemas, como el *WHO Classification-Based Prognostic Scoring System* (WPSS) o el propio del MD Anderson, proponen parámetros como el requerimiento transfusional⁽¹³⁾, valores de hemoglobina de acuerdo al género⁽¹⁴⁾, el estado funcional o la edad del paciente⁽¹⁵⁾.

El objetivo del presente trabajo consiste en relevar, mediante una encuesta, las herramientas diagnóstico-terapéuticas con las que cuenta el médico hematólogo de la República Argentina frente esta entidad tan heterogénea.

Materiales y métodos

La encuesta se realizó mediante un cuestionario impreso de 23 preguntas cerradas diseñado por la Subcomisión de SMD de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Este cuestionario fue distribuido entre los profesionales médicos presentes en el XXII Congreso Argentino de Hematología (Mar del Plata, 28 de octubre al 1 de noviembre de 2015). La participación fue voluntaria y anónima. Se relevaron aspectos relativos a la experiencia profesional en general, el ámbito de atención y, particularmente en referencia a los pacientes con SMD, el acceso a métodos diagnósticos y terapéuticos. Además fueron evaluadas las preferencias de los profesionales en cuanto a la forma en que la enfermedad es presentada a los pacientes, la elección de sistemas pronósticos, los factores principales que influyen en la indicación de tratamiento y los motivos de su suspensión. Con el objetivo de optimizar la confección del cuestionario final utilizado, se realizó una encuesta piloto previa con la participación volunta-

ria y anónima de 28 médicos hematólogos, cuyos resultados no fueron incluidos en el presente análisis. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.17 (SPSS, Chicago, USA). Se emplearon las pruebas de chi cuadrado y de diferencias de proporciones, fijando el nivel de significación en 0,05.

Resultados

Descripción de la población encuestada

La encuesta fue contestada por 195 hematólogos (21,4% de los médicos que asistieron al Congreso), de los cuales el 78,5% sólo atienden pacientes adultos, el 14,4% sólo pacientes pediátricos y el 7,2% tanto pacientes adultos como pediátricos. Todas las regionales de la SAH estuvieron representadas: el 58,5% de los profesionales pertenecían a la Regional Metropolitana (R-Metropolitana), el 12,8% a la Regional Sur (R-Sur) y menos del 10% para cada una las restantes regiones (**Figura 1**).

En cuanto al ámbito de atención de los profesionales, el 34,5% sólo atiende en hospitales públicos, el 23,2% sólo en sanatorios privados u obras sociales, el 3,6% sólo en consultorio particular y el 38,7% manifiesta más de una modalidad. Considerando las respuestas múltiples, el 67% del total de hematólogos encuestados atiende en el sistema público, el 49% en sanatorios privados/obras sociales y el 31% en consultorio privado. En todas las regionales se dispone de atención mediante el sistema público y el sistema privado/obra social.

El 82,1% de los hematólogos pediatras que respondieron la encuesta desarrollan su actividad en la R-Metropolitana, este porcentaje disminuye a 55,5% para los hematólogos de adultos ($p=0,0152$). La atención pediátrica se desarrolla fundamentalmente en el sector público (sólo público 75,0%, sólo privado/obras sociales 7,1%; $p< 0,001$), mientras que la distribución en cuanto a la modalidad de atención de los hematólogos de adultos es homogénea (sólo público 30,1%, sólo privado/obras sociales 24,8; $p=0,3625$).

Los hematólogos que atienden pacientes adultos y pediátricos (7,2%) desarrollan sus actividades en las regionales Metropolitana, NOA, NEA, Litoral y Sur; cubriendo todas las modalidades de atención.

El 55,7% de los profesionales posee más de 10 años de experiencia en la atención de pacientes con SMD, no hallándose diferencias significativas entre los pediatras y los hematólogos de adultos.

Lo más frecuente es que cada médico asista a menos de cinco pacientes con SMD de bajo riesgo y a menos de cinco de alto riesgo, independientemente de sus años de experiencia. El 34,9% de los hematólogos estima que más de las tres cuartas partes de sus pacientes poseen cobertura médico-asistencial, mientras que para el 26,2% menos de un cuarto de sus pacientes poseen cobertura. Las regiones de Cuyo y NOA son las que declaran un menor porcentaje de cobertura médica de sus pacientes.

Accesibilidad a las herramientas diagnósticas complementarias

No se observan diferencias en la solicitud de estu-

dios complementarios al diagnóstico: AP-BMO en 84,5%, estudio citogenético en 80,4% e IF-CMF en 78,8%. La accesibilidad a la AP-BMO resulta significativamente mayor siendo realizada principalmente en el lugar de la atención al paciente, mientras que el estudio citogenético y el IF-CMF son derivados a otros centros y/o localidades (**Tabla 1**).

Si se evalúan las encuestas que presentaron respuesta única, se observa que la modalidad de atención no parece tener influencia en la solicitud de los estudios complementarios, a pesar de que a nivel privado hay menor disponibilidad de realizar los estudios en el lugar de atención (**Figura 2**).

Figura 1. Gráfico comparativo de la distribución de los socios y los encuestados en función de la regional en la cual ejercen su actividad (*). En la encuesta realizada las regionales Centro y Sur se encuentran sobrestimadas respecto de la distribución de socios de la SAH ($p < 0,05$). (*) La subdivisión de las regionales corresponde a las establecidas en la SAH al momento del diseño de la encuesta. La categoría "Otras" comprende a aquéllos que no se identificaron con ninguna de las regionales especificadas, desarrollando su actividad en la ciudad de La Plata y su zona de influencia o el conurbano sur.

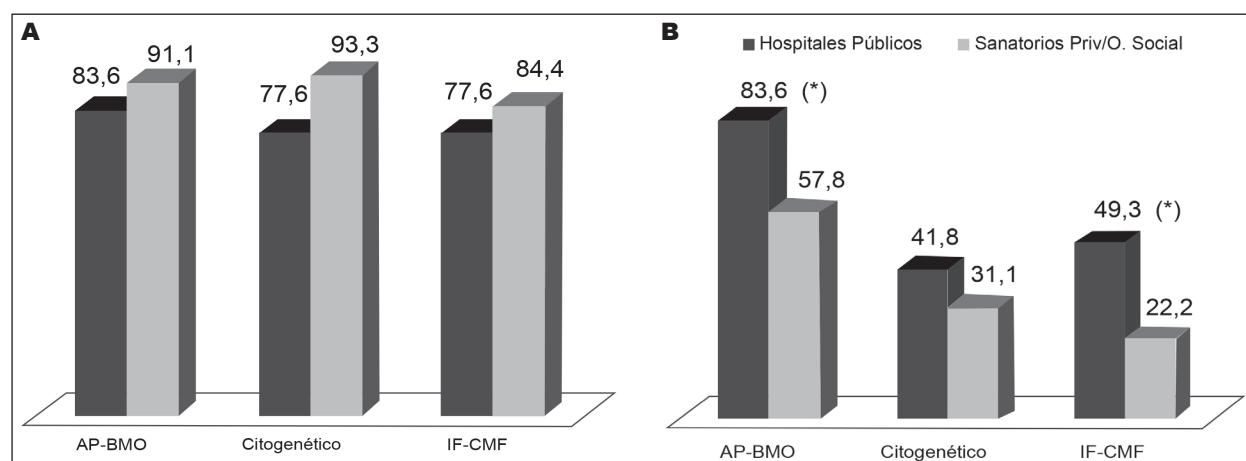
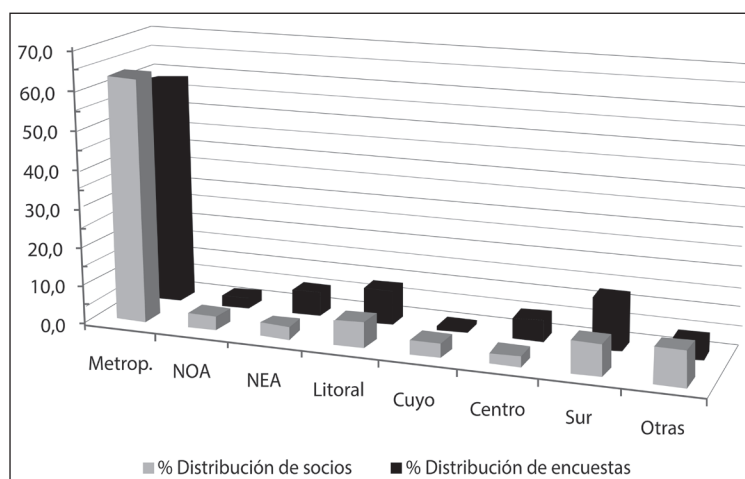


Figura 2. Accesibilidad a las herramientas diagnósticas complementarias según la modalidad de atención. Se evalúan las respuestas de los profesionales que trabajan bajo una única modalidad de atención: no se observan diferencias significativas en cuanto a la solicitud de los estudios, aunque la disponibilidad de la AP-BMO y del IF-CMF en el lugar de atención es significativamente mayor en el sector público. AP-BMO: estudio anatomopatológico de la biopsia de médula ósea. IF-CMF: inmunofenotipo por citometría de flujo.

A) Porcentaje de profesionales que solicitan los estudios al momento del diagnóstico.

B) Disponibilidad de realizar los estudios en el lugar de atención del paciente (*) $p < 0,05$.

Tabla 1. Estudios solicitados al diagnóstico y su accesibilidad (%)

	AP-BMO	Estudio citogenético	IF-CMF
Solicita estudios	84,5	80,4	78,8
Acceso para más del 75% de los pacientes	90,8 (*)	66,2	74,9
Realizado en el lugar de trabajo	65,4 (*)	27,6	27,4
Realizado en otro centro	28,6 (*)	45,8	45,2
Realizado en otra localidad	6,0 (*)	26,6	27,4

(*) $p < 0,05$ vs Estudio citogenético ó IF-CMF

Frecuencia de solicitud de estudios al diagnóstico y características de accesibilidad a los mismos. El estudio anatomopatológico se realiza preferentemente en el lugar de trabajo del médico solicitante y está accesible para más del 75% de los pacientes atendidos. AP-BMO: estudio anatomopatológico de la biopsia de médula ósea. IF-CMF: inmunofenotipo por citometría de flujo.

Se obtienen las mismas conclusiones si se analizan las respuestas de los hematólogos que únicamente atienden pacientes adultos. Dado que la atención pediátrica relevada es predominantemente pública, el análisis efectuado en la subpoblación de pediatras carece de significación estadística.

El estudio AP-BMO es realizado por patólogos generales y por especialistas hemato-patólogos (48% vs 49%). Todas las regionales disponen de centros que realizan el estudio en su lugar de trabajo, pero la accesibilidad es variable, siendo menor para la R-Sur (47,8%) y máxima para la regional Centro (R-Centro) (81,8%) (**Figura 3**); la R-NOA es la única que carecería de especialistas hemato-patólogos. Al analizar el foco de las derivaciones, el 65,1% lo hace preferentemente a especialistas ($p=0,0056$), a quienes también tienen mayor acceso los hematólogos de adultos (hematólogos de adultos 60,8% vs hematólogos pediatras 17,9%, $p=0,0001$).

Al comparar la modalidad de atención, los hematólogos del sistema público poseen un mayor acceso al estudio en su lugar de trabajo, pero el estudio es realizado en menor medida por especialistas hemato-patólogos (sistema público 38,8% vs privado/obra social 72,1%; $P=0,0013$).

El estudio citogenético y el análisis del IF-CMF suelen ser solicitados en proporción similar (80,4% y 78,8% respectivamente); sin embargo, el acceso a los mismos para más del 75% de los pacientes se reduce de manera significativa (66,2% y 74,9%, respectivamente, en comparación al 90,8% recabado para el estudio AP-BMO) (**Tabla 1**). La proporción de accesibilidad al estudio citogenético es variable, siendo menor para la R-Sur, ya que el 68,0% debe derivar las muestras a otra localidad. La realización

del estudio citogenético en el lugar de atención sólo está disponible para el 27,1% de los encuestados, siendo máxima para la R-Centro (54,5%), menor en la R-Metropolitana (33,9%) y declinando para las restantes regionales (**Figura 3**).

Con respecto al estudio del IF-CMF, las R-Metropolitana (97,9%) y R-Sur (100%) son las que más lo solicitan. El acceso al estudio en el lugar de trabajo está favorecido en la R-Metropolitana (33,6%) y R-Centro (36,4%), siendo nula en las R-Cuyo y R-NOA (**Figura 3**).

Los estudios que involucran un panel de mutaciones para SMD están disponibles sólo para el 17,4% de los médicos y el 49,2% no creen que puedan tener acceso a los mismos en los próximos cinco años. El 75,0% de los pediatras piensan que sería de utilidad clínica, pero sólo el 54,2% de los hematólogos de adultos lo consideran así.

Accesibilidad a la terapia adaptada a riesgo

Al informarle el diagnóstico al paciente, la enfermedad es presentada preferentemente como un fallo medular (43,1%) y con menor frecuencia como un estado preleucémico (17,4%), una enfermedad de la sangre (12,8%), cáncer o neoplasia (5,6%) o utilizando una combinación de estas acepciones. Los años de experiencia profesional y la edad del paciente no modifican la elección de la terminología empleada.

Los sistemas de estratificación de riesgo más utilizados son el IPSS (33,3%) y el IPSS-R (30,6%), mientras que el 31,1% de los encuestados emplea múltiples alternativas que incluyen, generalmente, al menos uno de los mencionados. Los factores que el médico considera prioritarios para decidir el tra-

tamiento del paciente dependen de la especialidad. Los pediatras priorizan la edad, el incremento de la sobrevida y los posibles efectos adversos, mientras que los hematólogos de adultos consideran la edad, las comorbilidades y el riesgo IPSS.

Con respecto a las opciones terapéuticas, los médicos informan todas las alternativas (57,9%) o al menos las que considera necesario administrar al momento del diagnóstico (35,4%) y sólo el 3,1%

limitan la información a aquéllas que tiene posibilidad de indicar. Más del 80% de los médicos declaran haber indicado transfusiones de eritrocitos y plaquetas, eritropoyetina y 5-azacitidina (AZA). En menor medida son utilizados la terapia quelante (58,5%), 5-aza-2'-deoxicitidina (DAC) (36,9%), lenalidomida (37,9%), el TACPH (35,9%) y los tratamientos administrados bajo ensayos clínicos (5,6%) (**Tabla 2**).

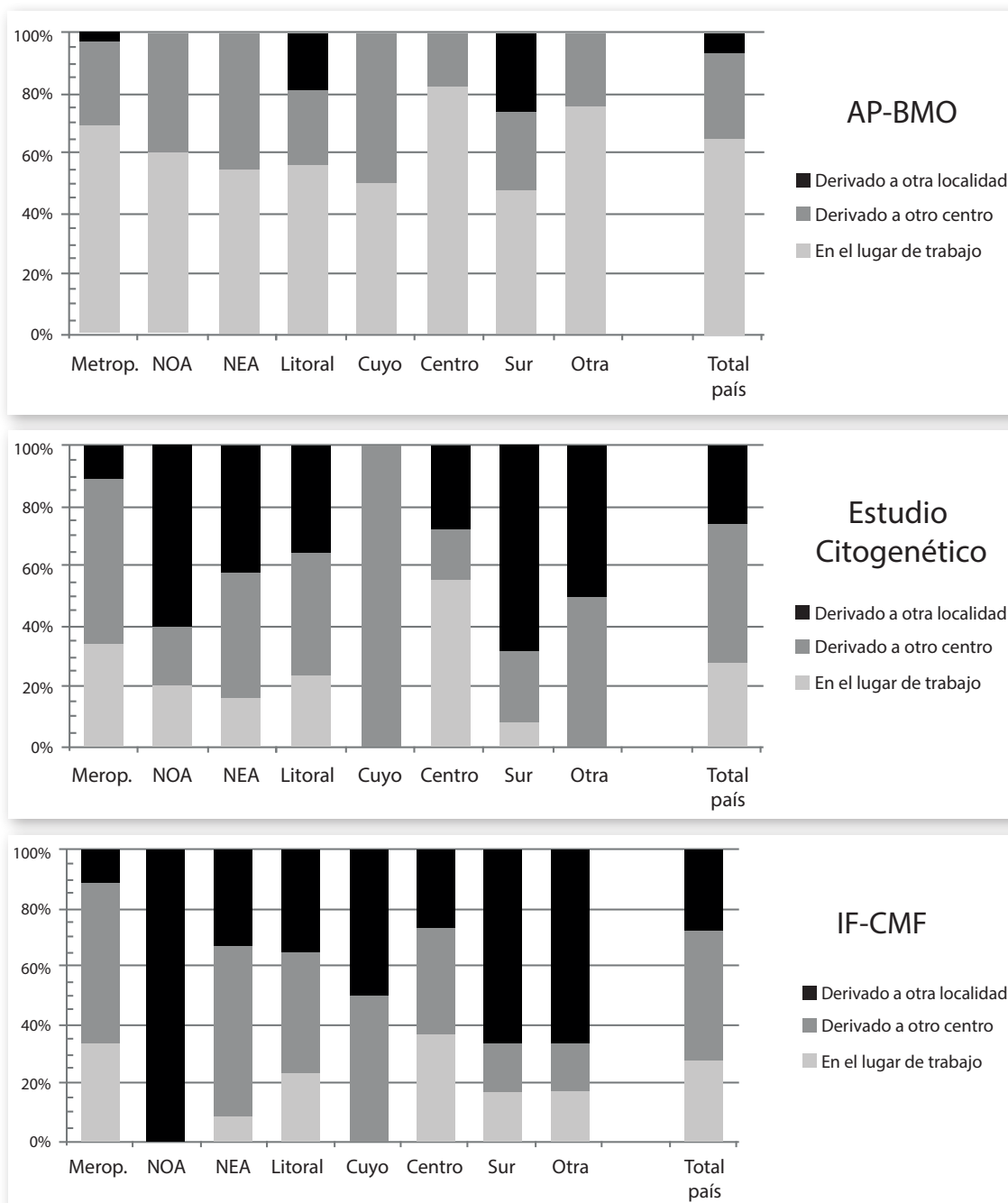


Figura 3: Accesibilidad a las herramientas diagnósticas complementarias de acuerdo a las regionales relevadas. AP-BMO: estudio anátomo-patológico de la biopsia de médula ósea. IF-CMF: inmunofenotipo por citometría de flujo.

Tabla 2. Frecuencia de indicación de tratamientos

¿Ha indicado los siguientes Tratamientos?	Sí		No		No tengo posibilidad		Ns/Nc	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Transfusión glóbulos rojos	188	96,4	-	-	-	-	7	3,6
Transfusión plaquetas	169	86,7	7	3,6	-	-	19	9,7
Manejo neutropenia febril	172	88,2	4	2,1	-	-	19	9,7
Eritropoyetina	163	83,6	6	3,1	-	-	26	13,3
Epo + factores	154	79,0	13	6,7	-	-	28	14,4
Azacitidina	161	82,6	14	7,2	-	-	20	10,3
# Decitabine	72	36,9	48	24,6	2	1,0	73	37,4
# Lenalidomida	74	37,9	62	31,8	1	0,5	58	29,7
# Quelantes	114	58,5	41	21,0	1	0,5	39	20,0
# Trasplante	70	35,9	66	33,8	4	2,1	55	28,2
# Ensayos clínicos	11	5,6	93	47,7	19	9,7	72	36,9

Frecuencia de indicación de tratamientos. # Los tratamientos han sido administrados menos frecuentemente que los no señalados ($p < 0,0001$)

Aunque el manejo habitual de las citopenias no muestra diferencias significativas en relación a la edad de los pacientes, la indicación de TACPH es más habitual entre los pediatras (71,4% vs 30,7%; $p < 0,0001$), mientras que la indicación de otras alternativas terapéuticas como eritropoyetina, eritropoyetina asociada a otros factores de crecimiento, AZA, DAC o lenalidomida es realizada más frecuentemente por los hematólogos de adultos ($p = 0,0001$, $p = 0,0003$; $p = 0,0019$; $p = 0,0002$; $p = 0,0023$, respectivamente).

La mayoría de los médicos esperan a administrar 4 a 6 ciclos de medicación para decidir si el tratamiento con AZA, DAC o lenalidomida ha sido o no de utilidad para alcanzar una respuesta adecuada. La suspensión del tratamiento se debe principalmente a la falta de respuesta, siendo significativamente mayor con la administración de eritropoyetina (sola o asociada a otros factores estimulantes) que con las nuevas terapias ($p < 0,0001$); la presencia de efectos adversos es significativamente superior en estas últimas (**Tabla 3**).

Tabla 3. Motivo de la suspensión de los tratamientos

	Respuestas válidas	Falta de respuesta		Efectos adversos		Pérdida de respuesta		Otros motivos	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%
Epo	142	117	82,4	2	1,4	20	14,1	3	2,1
Epo + factores	135	112	83,0	0	0,0	21	15,6	2	1,5
AZA	128	67	52,3	24	18,8	33	25,8	4	3,1
DAC	56	28	50,0	13	23,2	15	26,8	0	0,0
LEN	58	30	51,7	13	22,4	13	22,4	2	3,4
Quelantes	75	37	49,3	27	36,0	5	6,7	6	8,0

Se consideran como respuestas válidas la de los profesionales que efectivamente emplearon los tratamientos mencionados.

Epo:eritropoyetina // AZA:5-azacitidina // DAC:5-aza-2'-deoxicitidina // LEN:lenalidomida

Con respecto al uso de terapias quelantes, el tiempo para la evaluación de la respuesta es más heterogéneo, con una suspensión asociada tanto a la falta de respuesta (49,3%) como a una mayor presencia de efectos adversos (36,0%). Otros motivos de suspensión se vinculan a la falta de entrega de los medicamentos y a los altos costos de los mismos.

Discusión

Podríamos estimar, teniendo en cuenta una incidencia de 3-5/100000 habitantes/año según la OMS, que en el año 2001 se podrían haber diagnosticado 1450 pacientes con SMD y 1605 en el año 2010, de acuerdo a los datos relevados por el INDEC⁽¹⁶⁾. Otras publicaciones refieren una incidencia de 7-10,2/100000 habitantes/año y sugieren que también podría estar subestimada por omisión en la denuncia del caso al no haber confirmación diagnóstica, por lo cual el número podría ser aún mayor⁽¹⁷⁾. Además, la incidencia aumenta a más de 20/100000 habitantes en mayores de 70 años. Si bien no tenemos datos de la incidencia de pacientes con SMD en la República Argentina, está en funcionamiento el Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas (RAEH) desarrollado por la SAH, que nos permite tener un relevamiento de las características de nuestra población⁽¹⁸⁾. Al no ser obligatorio ni sistemático, se estima que se estarían incluyendo menos del 5% del total de los pacientes diagnosticados por año.

Arribar a un diagnóstico de SMD requiere de la experiencia del hematólogo en cuanto a la descripción morfológica de las alteraciones displásicas en MO y en SP. El pre-requisito esencial en estos pacientes es que presenten citopenia(s) constante(s) y que se excluyan otras enfermedades como causa primaria. Los criterios decisivos incluyen la presencia de displasia, el porcentaje de blastos o la presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes. El hallazgo de un fenotipo aberrante mediante IF-CMF figura dentro de los co-criterios diagnósticos⁽⁷⁾.

Conforme a lo enunciado, en nuestro país los hematólogos solicitan tanto el estudio AP-BMO, como el estudio citogenético y el IF-CMF, como herramientas que aportan información complementaria para el diagnóstico. Tanto la evaluación morfológica del aspirado como de la biopsia están sujetas a una alta subjetividad, particularmente en pacientes con bajo riesgo sin exceso de blastos⁽¹⁹⁻²¹⁾. Existe una clara preferencia por solicitar el estudio AP-BMO a he-

matopatólogos especializados entre los hematólogos de adultos y es mayor en los que poseen más años de experiencia. La evaluación de la biopsia no sólo colabora en el esclarecimiento de diagnósticos diferenciales, sino que también aporta hallazgos asociados a pronóstico, como el grado de mielofibrosis o la presencia células CD34+ aisladas o en acúmulos⁽²²⁾. El estudio citogenético no sólo es un criterio diagnóstico, sino que también es el único parámetro consistentemente validado que ha sido incluido en todos los sistemas de predicción de riesgo^(7,11-15). De acuerdo a los datos recabados, sólo el 66,2% de los hematólogos ha respondido que más del 75% de sus pacientes tienen acceso a este estudio (**Tabla 1**). Además se observa que, a diferencia de la accesibilidad del estudio anatomopatológico, la mayoría lo debe derivar, ya sea a otro centro de su misma ciudad o a otra localidad. Esta diferencia se acentúa en las regionales fuera del área metropolitana (**Figura 3**). El estudio citogenético requiere de células viables y con capacidad de dividirse en cultivo a fin de obtener un buen índice mitótico y metafases de buena calidad. El traslado de las muestras afecta la obtención del resultado citogenético. Se observa que no se modifica la intención de la solicitud del estudio de acuerdo a la cobertura que posea el paciente (**Figura 2**), debido probablemente a la importancia del resultado. De acuerdo a los datos evaluables de nuestro registro, el estudio fue solicitado en el 95% (518/544) de los casos evaluables, dando lugar a un resultado satisfactorio en el 94% (489/518) de los pacientes. Este alto porcentaje de cariotipos evaluables puede reflejar en parte que los centros participantes pertenecen a las R-Metropolitana y R-Centro, con mayor acceso al estudio en el lugar de atención del paciente.

La utilidad del análisis del IF-CMF se encuentra en pleno debate y está siendo recomendado como una herramienta a integrar el panel diagnóstico de los SMD⁽²³⁾. Con una limitación de acceso similar a la de los estudios citogenéticos y un acceso significativamente menor en el sector privado, según los resultados de la presente encuesta, posiblemente cada vez tenga más adherencia ante la posibilidad de un resultado rápido, estandarizado y de valor pronóstico. El avance tecnológico de los últimos cinco años ha permitido detectar un panel de mutaciones relevante en esta patología^(24,25). Su utilidad en el establecimiento de diagnóstico es controvertida, ya que la

mayoría pueden encontrarse en población normal sin evidencia de enfermedad neoplásica⁽²⁶⁾. Consecuentemente, la interpretación de la presencia de mutaciones en *SF3B1* debería realizarse en el contexto de la presencia de más del 5% de sideroblastos en anillo⁽⁶⁾. Aunque todavía no ha sido consensuada la utilidad de los hallazgos moleculares en el establecimiento de pronóstico, la mayoría de los encuestados cree que sería relevante en la práctica clínica; no obstante, la mitad considera que no podrá acceder a esta tecnología. Hasta nuestro conocimiento, el panel específico para SMD no está disponible en nuestro país; por lo tanto, el 17% de los encuestados que respondió tener acceso puede haber interpretado el acceso a mutaciones en *JAK2* y *CALR*⁽²⁷⁾ relevantes en los síndromes mieloproliferativos, o en *FLT3*, de valor pronóstico en LMA⁽²⁸⁾.

Aunque los SMD han sido reconocidos como “cáncer” e incluido en el *International Classification of Diseases for Oncology*, publicado por la OMS en el año 2000⁽²⁹⁾ y el tratamiento está cubierto en el Plan Médico Obligatorio (PMO) como tal desde el año 2012, sólo un 5,6% utilizan el término cáncer o neoplasia al presentar la enfermedad a sus pacientes y un 17,4% apelan al término de “pre-leucemia” infiriendo un riesgo potencial de progresión. El hecho de que la mayoría de los hematólogos prefieran presentar la enfermedad como una falla medular o como una enfermedad de la sangre puede deberse a que la mayoría de los pacientes de nuestra población (76,3%) son diagnosticados como de “bajo riesgo”, con una supervivencia media que supera los 8 años^(18,30,31). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la terminología empleada influye sobre la percepción que el paciente tiene de su enfermedad repercutiendo probablemente en su autocuidado.

La mayoría de los hematólogos informa a sus pacientes todas las opciones terapéuticas disponibles de acuerdo con las guías nacionales e internacionales, y sólo una minoría las que considera necesario administrar. La disponibilidad de los diferentes medicamentos incluidos en el PMO para el tratamiento de estos pacientes no sería una limitante en nuestro medio. Como se dijo anteriormente, el tratamiento de estos pacientes se basa en estrategias adaptadas al riesgo individual y los factores pueden dividirse en los inherentes al paciente y los relacionados a la enfermedad. Conforme a ello y a que la mediana de edad de nuestra población es 66-72 años^(18,30), los

hematólogos de adultos priorizan la edad, las comorbilidades y el riesgo establecido por el IPSS al momento de indicar un tratamiento. Cabe destacar que los dos primeros parámetros priorizados están asociados al paciente y no están incluidos en los sistemas de predicción mayoritariamente utilizados por el 60% de los hematólogos, como el IPSS⁽¹¹⁾ o su versión revisada⁽¹²⁾. Sólo un 5,5% utiliza el sistema pronóstico del MD Anderson que incluye la edad y el estado funcional⁽¹⁵⁾.

Debido a que la profundidad de las citopenias requiere intervención clínica, los tratamientos más frecuentemente suministrados son las transfusiones de eritrocitos o plaquetas. Dado que un elevado índice de transfusiones de glóbulos rojos (>20-40) lleva a la sobrecarga de hierro⁽⁷⁾, el tratamiento con quelantes ha sido indicado por casi el 60% de los encuestados. La eritropoyetina también es ampliamente utilizada, aunque se observa una alta tasa de suspensión asociada a falta de respuesta. Según nuestras guías de tratamiento, estos pacientes suelen recibir agentes hipometilantes, y la información recabada indica que el 82,6% declara haber utilizado AZA y menos de la mitad DAC (36,9%). La lenalidomida ha sido indicada por el 37,9% de los encuestados, aunque este dato no guardaría relación con la frecuencia del 5% pacientes con 5q- de nuestro país^(30,32). Tampoco la indicación de TACPH (35,9%), ya que, según los datos registrados en el RAEH, sólo se trasplanta un 6% de nuestra población de pacientes⁽³³⁾. El TACPH es la única opción curativa en estos pacientes, aunque asociada a una alta morbi-mortalidad y el límite de edad en nuestro medio no suele superar los 65 años⁽³³⁾. Por ende, no es una opción terapéutica para la mayoría de los pacientes. Según las guías internacionales, a los pacientes de alto riesgo no candidatos a un TACPH se les podría ofrecer algún ensayo clínico, pero esta opción está disponible sólo para el 5,6% de los encuestados (**Tabla 2**).

Aunque el número de cuestionarios relevados entre los hematólogos pediatras es significativamente inferior, se observa una centralización en el hospital público y en el área metropolitana (64,3%), con mayor acceso a las herramientas diagnósticas como el estudio citogenético y una preferencia por tratamientos que impacten en la expectativa de vida como el TACPH.

Aunque no habría diferencias significativas en el acceso a las herramientas terapéuticas, las terapias son

adaptadas a riesgo cuya estimación se basa -entre otros parámetros- en la disponibilidad del cariotipo. La accesibilidad a las herramientas diagnósticas en los propios centros de atención o en la misma localidad es diferente según la regional. El último Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 muestra que el 63,9% de los habitantes de nuestro país posee cobertura médico-asistencial⁽¹⁶⁾. De acuerdo al Censo, las R-Metropolitana (66,3%) y R-Centro (67,1%) poseen altos índices de cobertura, y la presente encuesta revela que, además, poseen una mayor accesibilidad/disponibilidad a las herramientas diagnóstico terapéuticas, al menos en la misma localidad. Aunque los habitantes de la R-Sur están dentro de los que poseen los mayores índices de cobertura (66,4%), la mayoría de los estudios deben ser derivados para su realización a otras ciudades. Las R-NEA (50,9%), R-NOA (44,2%) y R-Cuyo (39,0%) son las que presentan mayor porcentaje de habitantes sin cobertura, los cuales deben ser asistidos en los hospitales públicos. La tarea de mejorar la satisfacción de los pacientes y de los hematólogos frente al manejo de los SMD se presenta como un desafío ya desde el momento de poder confirmar y expresar el diagnóstico⁽³⁴⁾. En estos últimos 5 años se ha avanzado en el conocimiento de la biología de la enfermedad gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación masiva^(24,25), en la incorporación del IF-CMF como herramienta complementaria y en la redefinición de los sistemas pronósticos. Sin embargo, en los últimos 10 años poco se ha logrado en el desarrollo y aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes con SMD.

Consideramos que abordar la realidad argentina en relación a las disponibilidades diagnósticas y terapéuticas para pacientes con SMD permitirá agudizar la capacidad diagnóstica y la accesibilidad a los tratamientos, contribuyendo a una mejora en la calidad de atención de nuestros pacientes.

Declaración de conflictos de interés:

Narbaiz M: Ha recibido honorarios de parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Enrico A:** Ha recibido honorarios de parte de Novartis y Bristol por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Iastrebnier M:** Ha recibido honorarios de parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Bennett J, Catovsky D, Daniel M y col. Proposals for the classification of the myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51:189-199.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press: Lyon 2001.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press: Lyon 2008.
4. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1872-1885.
5. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2015; 90: 831-841.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127:2391-2405.
7. Valent P, Horny HP, Bennett J y col. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res.* 2007; 31: 727-736.
8. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014; 89: 97-108.
9. Sociedad Argentina de Hematología. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento.* www.sah.org.ar
10. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). *Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica.* *Haematologica/edición española.* 2012; 97 (Supl. 5).
11. Greenberg P, Cox C, LeBeau M y col. International International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89: 2079-2088.

12. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J y col. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120: 2454-2465.
13. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A y col. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J ClinOncol*. 2007; 25: 3503-10.
14. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C y col. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011; 96: 1433-1440.
15. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F y col. Proposal for a New Risk Model in Myelodysplastic Syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113: 1351-1361.
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. Talleres Gráficos Prix, Buenos Aires 2012.
17. De Roos AJ, Deeg HJ, Onstad L y col. Incidence of myelodysplastic syndromes within a nonprofit healthcare system in western Washington state, 2005-2006. *Am J Hematol*. 2010; 85:765-770.
18. Flores G, Basquiera A, Kornblihtt L y col. Datos epidemiológicos y pronósticos del Registro Argentino de Síndromes Mielodisplásicos (SMD). *Hematología*. 2016; 20: 27 – 34.
19. Senent L, Arenillas L, Luño E, Ruiz JC, Sanz G, Florensa L. Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2013; 98: 568-575.
20. Font P, Loscertales J, Soto C y col. Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5 % bone marrow blasts: unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2 % blasts. *Ann Hematol*. 2015; 94: 565-573.
21. Parmentier S, Schetelig J, Lorenz K y col. Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. *Haematologica*. 2012; 97: 723-730.
22. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E y col. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J ClinOncol*. 2009; 27:754-762.
23. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P y col. 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; 28:1793-1798.
24. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O y col. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2011; 364:2496-2506.
25. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L y col. Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013; 122: 3616-3627.
26. Steensma D, Bejar R, Jaiswal S y col. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126 :9-16.
27. Al Assaf C, Van Obbergh F, Billiet J y col. Analysis of phenotype and outcome in essential thrombocythemia with CALR or JAK2 mutations. *Haematologica*. 2015;100:893-897.
28. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *ASH Education Book*. 2013; 2013:220-226.
29. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugarathan S y col (Eds). *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 3*. Geneva World Health Organization. 2000.
30. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y y col. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *Am J Hematol*. 2015;90:851-858.
31. Arbelbide J. Experiencia Argentina en síndromes mielodisplásicos. *Hematología*. 2016; 20:8-15.

32. Flores MG, Gonzalez JS, Nucifora E y col. Síndrome Mielodisplásico (SMD) con alteración del 5q. Característica y Evolución. *Hematología*. 2013, 17:145.
33. Basquiera A, Rivas M, Remaggi G y col. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndrome: Experience of the Argentinean Group of Bone Marrow Transplantation (GATMO). *Hematology*. 2016; 21:162-169.
34. Smith BD. Myelodysplastic Syndromes: Challenges to Improving Patient and Caregiver Satisfaction. *Am J Med*. 2012; 125: S26–S30.