



Eficacia y seguridad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis para los síndromes mielodisplásicos: Revisión sistemática de la literatura

William Andrés Prada M.

Andrés M. Acevedo

Epidemiología Clínica Colegio Mayor de Nuestra Sra del Rosario

Marco general del proyecto

- Proyecto de revisión sistemática aceptado para realización
- Grupo “Cochrane Haematological Malignancies Group”

Andrea Will
Managing Editor
Department I of Internal Medicine
University Hospital of Cologne
Kerpener Str. 62
50924 Cologne
Germany

Phone: +49 221 478 96650
Fax: +49 221 478 96654
e-mail: andrea.will@uk-koeln.de



Introducción

La hematopoyesis normal

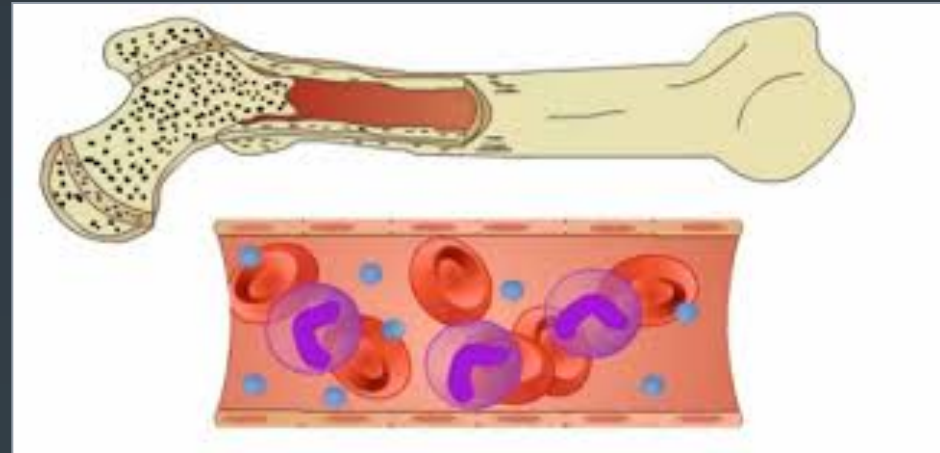
Los Síndromes Mielodisplásicos

- **Enfermedades de las células madre,**
- Producción **ineficaz y displásica** de células sanguíneas en la médula ósea.

Diagnóstico integral y de exclusión

- ¿Causas reversibles de displasia?

Deficiencias, intoxicaciones, infecciones... entre otros



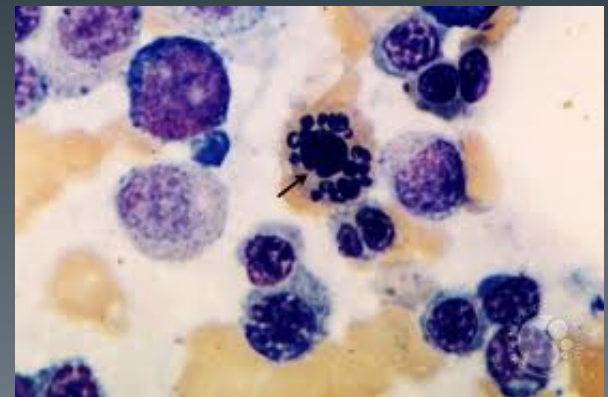
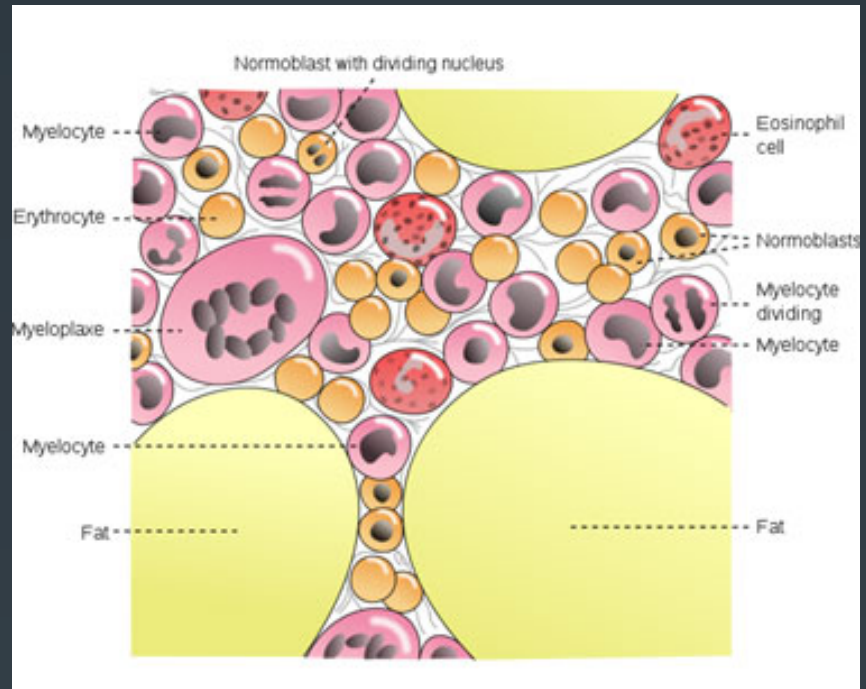
Introducción

- **Cambios morfológicos**

- **Criterios mínimos:** displasia más del 10% de la línea mieloide en médula ósea.

- **Al diagnóstico**

- 90% anemia
- 60% anemia severa





Enfoque terapéutico

- El enfoque terapéutico del paciente depende de los **síntomas** y del **puntaje de riesgo**.
- El uso de **Agentes estimulantes** se puede contemplar en:
 - Pacientes de bajo riesgo
 - Pacientes de alto riesgo no candidatos a quimioterapia y pacientes con hermanos HLA diferentes son candidatos a terapia

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)

Opciones terapéuticas SMD- bajo riesgo

Transfusiones

- Tratamiento sintomático
- Duración de efecto corto
- Uso crónico lleva a toxicidad

Factores de crecimiento hematopoyético

- Amplia experiencia en ERC, ICC, AR, cáncer / quimioterapia
- EPO: alfa, beta, darbopoietina SC
- Síntomas de influenza y reacciones adversas

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic
syndromes (Protocol)



Pregunta de Investigación

¿Cuál es la eficacia clínica y la seguridad del uso de cualquier Agente Estimulante de la Eritropoyesis (AEE) en el tratamiento de pacientes adultos con anemia relacionada a SMD en términos de desenlaces centrados en el paciente, según la evidencia disponible en la literatura?

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)

Propósito

▪La presente revisión sistemática de la literatura tuvo como propósito explorar el perfil de eficacia y seguridad de los **agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)** como tratamiento de los **pacientes adultos con síndrome mielodisplásico (SMD) y anemia asociada**, en términos de desenlaces clínicos centrados en el paciente. Además, el grupo de investigación se **propuso evaluar y determinar la calidad de la evidencia** que sustenta el uso de AEE para el tratamiento de los SMD.

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)



Metodología

- Revisión sistemática donde se incluyeron **Estudios Clínicos Aleatorizados** sin discriminar el estado de publicación (abstracts, estudios clínicos en curso) o el idioma.
- No se establecieron límites en cuanto al periodo de seguimiento

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)

P I C O

S

Participantes

- Mayores de 16 años
- Diagnóstico de SMD bajo los criterios de BSH , FAB, OMS
- Diagnóstico de anemia según OMS

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)

P

I

C

O

S



Intervenciones

- Cualquier estimulante de la eritropoyesis

**Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic
syndromes (Protocol)**

P

I

C

O

S



C- Comparadores:

- **Hematínicos orales o parenterales** (hierro y ácido fólico)
- **Transfusiones**
- **Placebo / Tratamiento estándar de soporte**
- **Otros factores estimulantes de colonias** (granulocitos, granulocitos-monocitos)

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)

P I C O

S

O- Desenlaces:

Desenlace Primario:

Supervivencia global: desde el tiempo de aleatorización hasta la muerte del paciente (meses)

Food, Drug Administration. Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)



Desenlaces secundarios

- **Mortalidad asociada al tratamiento:** proporción de pacientes que murieron el grupo de tratamiento y control
- **Evento adverso:** algún resultado médico durante el tratamiento que no necesariamente está relacionado con el medicamento



Desenlaces secundarios

- **Respuesta adversa al medicamento:** dependiente de dosis en profilaxis, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad.
- **Hipertensión arterial:** $\geq 140/90$ mmhg 60 años $150/90$
- **Evento tromboembólico:** obstrucción del flujo sanguíneo por un trombo (TVP, TEP, IAM, ACV, EAP)
- **PRCA:** supresión de eritropoyesis con alteración de leucocitos o plaquetas.



Desenlaces secundarios

- **Calidad de vida:** percepción de las personas según su funcionalidad física, emocional, mental y socialmente.

Holzner B,. Annals of Oncology 2002;13(6):965–73•

Cella D. Seminars in Hematology 1997;34(3 Suppl 2):13–9.

Nordyke RJ, . Health and Quality of Life Outcomes 2006;4:28.



Desenlaces secundarios

- Nivel de HB al final del estudio
- Número total de unidades transfundidas al final del estudio
- Número de pérdidas por eventos adversos

P I C O S

S- Estudios:

- Experimentos clínicos aleatorizados
- Se excluirán estudios cross-over o cuasi-experimentales.
 - Con EPO tenemos efecto carry-over



Ejecución estándar de la RS

- Aplicación de MECIR Standards
- Methodological standards for the reporting of new Cochrane Intervention Reviews (1.1)
- Methodological standards for the conduct of new Cochrane Intervention Reviews (2.3)

Validación por parte del Centro Editorial CHMG



Estrategia de búsqueda

- *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*
- **Trial Search Coordinator:**
 - Cochrane Hematological Malignancies Group (CHMG)
- **Estrategia sistemática de búsqueda guiada**

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes (Protocol)

Fuentes de Búsqueda

Bases de datos de estudios publicados

- CENTRAL
- MEDLINE
- LILACS



The Cochrane Library



Presentaciones en congresos de la especialidad

- ASCO
- ESMO
- ASH
- EHA



Handsearch (búsqueda manual de referencias)

Variable	Definición operativa	Codificación/ Unidad de medida	Naturaleza y Nivel de Medición
ID	Identificador del estudio en la base de datos local	Letra inicial del revisor +número asignado según orden alfabético	Cuantitativa discreta
AUTOR	Apellido y letra inicial del nombre del primer autor del estudio	Apellido + Letra inicial del nombre	Cualitativa Nominal
REF	Referencia de publicación del estudio	Título de la revista, Número y Volumen	Cualitativa Nominal
AÑO	Año de publicación del estudio	Año en números enteros	Cuantitativa discreta
STATUS	Estado actual de la publicación	1: Full-text 2: Abstract 3: No publicado	Cualitativa Nominal
AEE	Agente estimulante de la eritropoyesis utilizado	Nombre de AEE utilizado y dosis	Cualitativa Nominal
CONTROL	Tratamiento de control utilizado	1: Placebo 2: Tratamiento de soporte de la anemia (hematínicos, transfusiones de glóbulos rojos empaquetados (GRE), o ambos) 3: No tratamiento / observación y seguimiento 4: Otro AEE 5: Otro factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF)	Cualitativa Nominal

Variable	Definición operativa	Codificación/ Unidad de medida	Naturaleza y Nivel de Medición
NO ELEGIBILIDAD	Motivo por el cual la referencia que no cumplía criterios de selección	1. No cumple criterios de participantes (adultos con SMD) 2. No cumple con criterios de tratamiento activo ni control (AEE y controles descritos) 3. No cumple con criterios de tipo de estudio (Ensayos clínicos aleatorizados controlados) 4. Estudio con abstract o texto completo no disponible para su consulta 5. Referencia repetida	Cualitativa Nominal

MUESTRA	Tamaño de la muestra del estudio	Número de pacientes reclutados en el estudio	Cuantitativa discreta
ELEGIBLE	Determinación de la elegibilidad del estudio de acuerdo con los criterios de selección de la revisión sistemática	1. Estudio elegible 2. Estudio no elegible 3. Estudio incierto	Cualitativa Nominal

Desenlaces de Eficacia y Seguridad Clínica

SURVIVAL	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa en la población por intención a tratar	Mediana de supervivencia en meses para cada brazo de tratamiento activo en la población por intención a tratar	Cuantitativa continua
MORTAL	Pacientes del grupo activo y grupo control quienes presentan muerte por cualquier causa	Número de muertes por cualquier causa reportadas durante el tratamiento en cada brazo.	Cuantitativa discreta
EV_AD	Cualquier evento perjudicial que se puede presentar durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento	Número de eventos adversos reportados durante el tratamiento en cada brazo.	Cuantitativa discreta

Variable	Definición operativa	Codificación/ Unidad de medida	Naturaleza y Nivel de Medición
RE_AD	Cualquier respuesta nociva a un fármaco que ocurre a dosis normalmente usadas para profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una enfermedad o modificación de funciones fisiológicas.	Número de reacciones adversas reportados durante el tratamiento en cada brazo. Eventos de interés: -Hipertensión arterial: PAS >140 mmHg y/o PAD>90 mmHg en múltiples mediciones -Evento tromboembólico: Obstrucción de algún vaso sanguíneo y la circulación sanguínea por un coágulo. -Aplasia pura de células rojas: Supresión de la eritropoyesis con pocas o ninguna anormalidad en la producción leucocitaria o plaquetaria	Cuantitativa discreta
RETIROS	Proporción de retiro de pacientes del estudio debido a eventos adversos y por falta de eficacia	Número de muertes por cualquier causa reportadas durante el tratamiento en cada brazo.	Cuantitativa discreta
CAL_VID	Grado en el cual las personas perciben en ellas mismas la capacidad de función física, emocional y social	Puntaje de las escalas para calidad de vida por anemia: FACT-An , PSQ-An, EORTC QLQ-C3 reportadas durante el tratamiento en cada brazo.	Cuantitativa continua
HB_FINAL	Nivel de hemoglobina Hb alcanzado al final del estudio frente al valor inicial	Nivel de hemoglobina en g/dL con decimales	Cuantitativa Continua Razón
GRE_FINAL	Número de unidades de glóbulos rojos transfundidos al final del estudio	Número de transfusiones de GRE al finalizar el estudio en números enteros	Cuantitativa discreta Razón

Variable	Definición operativa	Codificación/ Unidad de medida	Naturaleza y Nivel de Medición
RTA HEMATOL	Respuesta hematológica obtenida durante el tratamiento de acuerdo a los criterios estándar IWG o según lo reportado en el estudio Respuesta mayor: -Hb <11 g/dL pretratamiento: aumento de la Hb > 2 g/dL; -Pacientes con dependencia transfusional: Logro de la independencia transfusional. Respuesta menor: -Hb <11 g/dL pretratamiento: aumento de la Hb entre 1-2g/dL; -Pacientes con dependencia transfusional: al menos 50% de reducción en los requerimientos transfusionales.	Proporción de pacientes con respuesta hematológica global durante el tratamiento para cada brazo	Cuantitativa discreta Razón

Evaluación del riesgo de sesgo (Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane)

Generación de la secuencia	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables	1: Bajo riesgo 2: Alto riesgo 3: Riesgo poco claro	Cualitativa Nominal
Ocultación de la asignación	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	1: Bajo riesgo 2: Alto riesgo 3: Riesgo poco claro	Cualitativa Nominal

Variable	Definición operativa	Codificación/ Unidad de medida	Naturaleza y Nivel de Medición
Cegamiento de los evaluadores, los participantes y el personal del estudio	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores, los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	1: Bajo riesgo 2: Alto riesgo 3: Riesgo poco claro	Cualitativa Nominal
Datos de resultado incompletos	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron las los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	1: Bajo riesgo 2: Alto riesgo 3: Riesgo poco claro	Cualitativa Nominal
Notificación selectiva de los resultados	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	1: Bajo riesgo 2: Alto riesgo 3: Riesgo poco claro	Cualitativa Nominal
Otras fuentes de sesgo	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se especificaron preguntas/ítems particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ ítem.	1: Bajo riesgo 2: Alto riesgo 3: Riesgo poco claro	Cualitativa Nominal

Cronograma de actividades



ACTIVIDAD	MES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Evaluación del Proyecto	X											
Aprobación por parte del comité Universidad del Rosario -CES		X										
búsqueda de literatura y extracción de estudios			X	X	X	X						
Análisis de estudios clínicos							X	X				
Presentación de Resultados									X	X		
Preparación de Escritos											X	X
Consulta Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic
syndromes (Protocol)**

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó teniendo en cuenta los lineamientos y legislaciones de la Resolución 008430 del INVIMA, debido a que no representa intervenciones directas ni indirectas sobre pacientes, este estudio NO presenta riesgos éticos de lesiones o incidencia de eventos adversos directos sobre los pacientes. Además como se analizaron estudios clínicos publicados, se tuvo precaución sobre la evaluación de los resultados de los mismos y sobre no realizar juicios de valor sobre los resultados y las conclusiones presentadas.

La evaluación del riesgo de sesgo consistió en una consideración de aspectos bien definidos por la Colaboración Cochrane sobre la metodología empleada en los estudios. Por tanto, el concepto emitido por los revisores se basó en criterios internacionalmente definidos y se abogó siempre por el respeto hacia el trabajo y las conclusiones de otros autores en sus estudios.

Así mismo, los investigadores declararon no tener ningún conflicto de interés para el desarrollo del estudio. por lo mismo los investigadores se comprometieron a realizar la extracción de datos completa sin ningún tipo de influencia externa, por lo cual se desarrolló bajo los requerimientos establecidos por la Colaboración Cochrane.



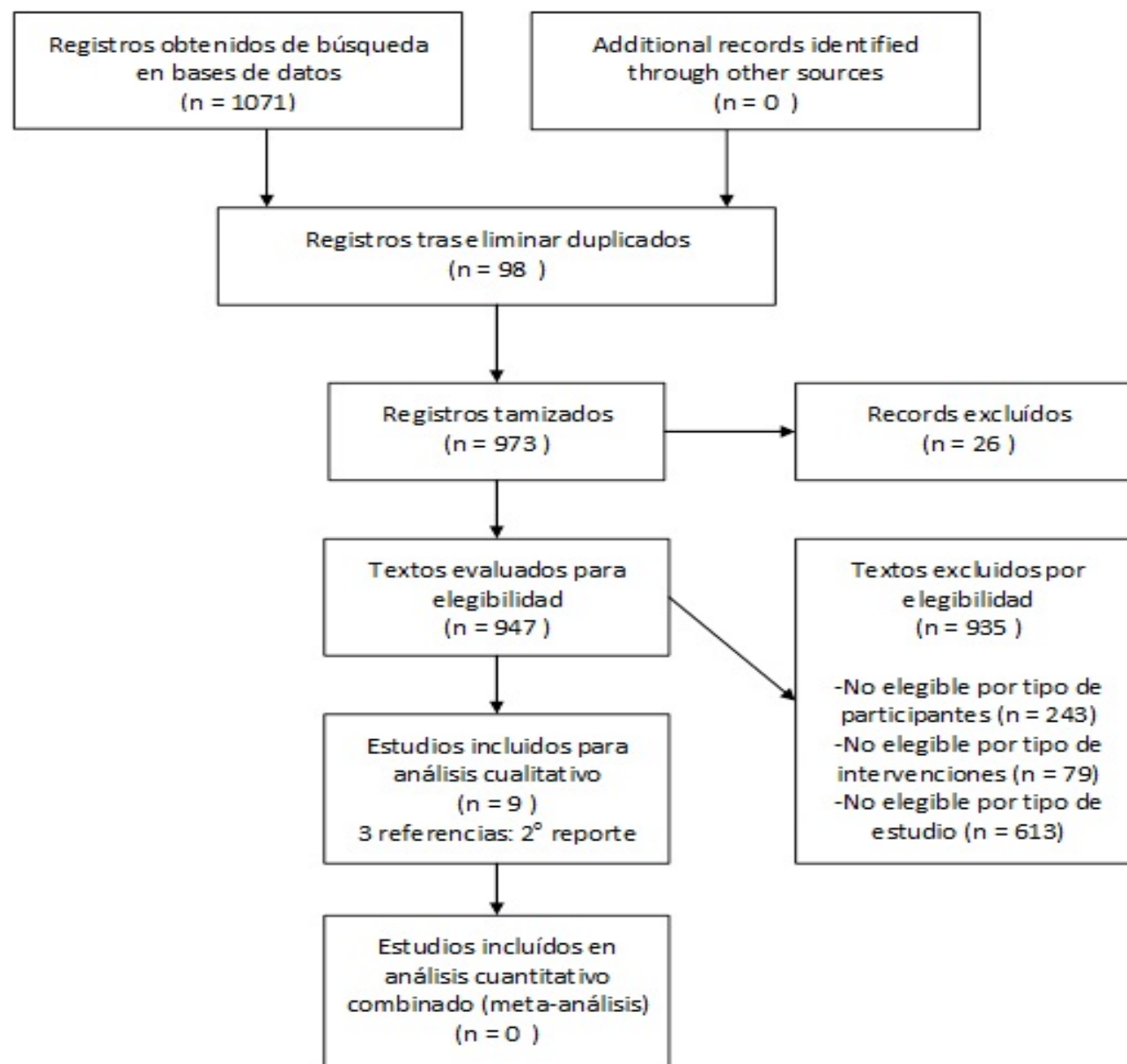
RESULTADOS

Identificación

Tamización

Eligibilidad

Incluidos





Selección de estudios

El método para selección de estudios se realizó según lo planteado por el Manual de Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervención y según lo descrito previamente en la sección de Técnicas de recolección. Los títulos y los abstracts fueron escogidos y revisados por duplicado por los autores para identificar los potenciales estudios elegibles. En caso de haber alguna discrepancia, se optó por conseguir el documento en texto completo siempre que fue posible. De persistir la incertidumbre, se realizó una discusión y consenso para determinar su elegibilidad definitiva.

	ESTUDIO	ICSG 1998	Stein et al 1991	Thompson et al 2000	Nair et al 2006	Greenberg et al 1998
	PARTICIPANTES	n=87, >18 años SMD <5%blastos MO Hb <10 g/dL	n=20, >18años SMD <5%blastos MO Hcto <32 %	n=66, >17 años SMD <5%blastos MO Hb <10g/dL	n=68, SMD >24 a (excluye RAEB)	n=110, >18 años SMD <5%blastos SP, RAEB<20% blastos MO Hcto 30%
	INTERVENCIÓN	rHuEPO 150 U/ kg/día SC por 8 semanas (n=44)	rHuEPO 800 U/kg IV-1200U/ kg-1600 U/kg por 12 semanas (n=8)	A:Epo Alfa SC 150 UI/kg 3 times/wk (n=45)	A:EPO(10,000 units) and G- CSF(150µg (n=55)	A: EPO (Step 1): 50
	COMPARADOR	Placebo (n=33)	Placebo (n=12)	B: Placebo SC (n=33)	B: EPO(10,000 units) (n=13)	B: Supportive care (Step 1): 52
	INTERVENCIÓN	Folato 15 mg/ día + Hierro oral	N/A	A: GM-CSF (0.3-5.0 mg/kg•d)	N/A	G-CSF (Step 2)
DESENLACES	SUPERVIVENCIA	N/R	N/R	N/R	N/R	NO SEPARADO PARA STEP 1
	MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO	N/R	N/R	A:EPO Alfa= 3 B:Placebo= 0	N/R	N/R

ESTUDIO		ICSG 1998	Stein et al 1991	Thompson et al 2000	Nair et al 2006	Greenberg et al 1998
SEGURIDAD	EVENTOS ADVERSOS	A:EPO= (31,82%) B:Placebo= (42,86%)	A:EPO= 2 B:Placebo= 1	A:EPO Alfa= 45 B:Placebo= 21	N/R	A:EPO= 28 (52,8%) B:Placebo= 8 (14,3%)
	REACCIONES ADVERSAS	N/R	N/R	A:EPO Alfa= 36 B:Placebo= 21	N/R	N/R
	HTA	N/R	A:EPO= 0 B:Placebo= 0	A:EPO Alfa= 0 B:Placebo= 0	N/R	A:EPO= 1 B:Placebo= 0
	TV	A:EPO= 1 B:Placebo= 0	N/R	A:EPO Alfa= 0 B:Placebo= 0	N/R	A:EPO= 0 B:Placebo= 0
	PRCA	N/R	N/R	A:EPO Alfa= 0 B:Placebo= 0	N/R	A:EPO= 0 B:Placebo= 0
	CALIDAD DE VIDA	N/R	N/R	N/R	N/R	A:EPO= FACT-G 84,33 B:Placebo= FACT-G 84,1

	ESTUDIO	ICSG 1998	Stein et al 1991	Thompson et al 2000	Nair et al 2006	Greenberg et al 1998
	HEMOGLOBINA OBTENIDA AL FINAL DEL ESTUDIO	A:EPO= () B:Placebo= ()	A:EPO= HCTO 28% B:Placebo= HCTO 26,75%	A:EPO Alfa= 9,04 B:Placebo= 8,09	N/R	N/R
	TRANSFUSIONE S AL FINAL DEL ESTUDIO	A:EPO= () B:Placebo= ()	A:EPO= 5,63 B:Placebo= 8,42	A:EPO= 7,6 B:Placebo= 9,1	N/R	N/R
	RETIROS POR EA/EFICACIA	A:EPO= 3 B:Placebo= 4	A:EPO= 0 B:Placebo= 0	18	11	A:EPO= 3 B:Placebo= 4
	RESPUESTA HEMATOLÓGICA	A:EPO= 14 (36,8%) B:Placebo= 4 (10,8%)	A:EPO= 1 B:Placebo= 0	A:EPOAlfa= 4 B:Placebo= 1	A: EPO +G-CSF: (65%) B: EPOC: (33%)	A:EPO= 18 (36%) B:Placebo= 5 (9,6%)
	TIEMPO	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	4 meses
	ANÁLISIS	POR PROTOCOLO	INTENCIÓN A TRATAR	INTENCIÓN A TRATAR	NO CLARO	NO CLARO
						CROSSOVER

Selección de estudios: 9

British Journal of Haematology, 1998, 103, 1070–1074

Ann Hematol (2006) 85: 174–180
DOI 10.1007/s00277-005-0044-6

ORIGINAL ARTICLE

Effect
mac
mye

Enric
John / Marc
Esther Maur

Myelodysplastic Syndromes

British Journal of Haematology, 2002, 118, 174–180

Eryl
is h
mye
sing

Health
granu
myelo

Nicole C
Marie-C
Dombre
Vekhoff,

Pr
eryl
fact
bol
w Pr
mye
gle
etin
fact
poi
the
dict
tria

Haematologic
(<http://www.f>

Treatmer
Colony-S
Randomi

Eva Hellströ
Dahl, Ingunn
Löfvenberg,
Öberg, Ande

Treatmer
with or w
prospect
Oncolog

Peter L. Gre
Dewald, Elis
Jacob M. Ro

*Acta
Haematologica*

Acta Haematol 2008;120:104–107
DOI: 10.1159/000166864

Received:
Accepted
Published

Twice-Weekly High-Dose rHuEpo for the Treatment of Anemia in Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndromes

R. Latagliata^a E.N. Oliva^b P. Volpicelli^a I. Carmosino^a M. Breccia^a I. Vincelli^b
C. Alati^b L. Napoleone^a F. Vozella^a F. Nobile^b G. Alimena^a



CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Referencia	Características y Resultados
Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes British J of Haematology (1998)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, seguida por fase abierta de tratamiento. Participantes: n=87 pacientes entre 18 y 80 años de edad con SMD con menos del 5% de blastos en médula ósea. score de 0,1,2 0 , expectativa de vida mayor a 6 meses, con estabilidad clínica mayor a un mes, que dentro de sus paraclínicos tengan un hcto menor a 32% neutrófilos mayor a 500/pl, PLT mayor a 20000/pl, creatinina mayor a 2 mg/dl , calcio menor a 12 mg/dl, coombs negativo Intervenciones: -Grupo Intervención (rh EPO+G-CSF): EPO 150 u/kg/día por 32 semanas -Grupo Control (Monoterapia EPO): EPO (10,000 UI por semana), si disminuía respuesta se aumentaba a 20,000 UI por semana). Por 12 semanas. Desenlaces: Primario: Respuesta hematológica Secundarios: -Calidad de vida -Seguridad Notas: Identificador del estudio : W077

Referencia	Características y Resultados
Balleari et al Annals of Hematology (2006)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos en un solo centro Participantes: n=30 pacientes mayores de 18 años de edad con SMD de bajo riesgo sin tratamiento previo con expectativa de vida de más de 6 meses con hemoglobina menor de 10 mg/dl, creatinina menor de 1.3 y paraclínicos infecciosos negativos con prueba de coombs negativo Intervenciones: -Grupo control (rhEPO): 10000 ui sc tres veces a la semana por un mínimo de 8 semanas -Grupo intervención (EPO más factores estimulantes de colonias de granulocitos): dosis mixta de 300 mg sc de una a dos veces por semana mínimo 8 semanas Desenlaces: respuesta hematológica a factores de crecimiento hematopoyéticos. impacto de la terapia en calidad de vida. Notas: Identificador del estudio : w007



Referencia	Características y Resultados
Bowen et al Blood (2010)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, primera fase de tratamiento en bolo seguido de tratamiento en mantenimiento Participantes: n=21, Pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico con menos de 10% de blastos. Intervenciones: -Grupo Intervención (Bolo EPO+ Bolo G-CSF seguido de EPO+G-CSF): EPO (18,000 IU, SC) en dosis única junto con 263 mcg seguida de EPO 9000 UI 3 veces por semana, durante 1-4 semanas y escalamiento a 18 000 UI 3 veces por semana y titulación de G-CSF(150µg) 3 veces por semana. -Grupo Control (Placebos seguidos de EPO+G-CSF): Placebo en igual cantidad seguido de EPO 9000 UI 3 veces por semana, durante 1-4 semanas y escalamiento a 18 000 UI 3 veces por semana y titulación de G-CSF(150µg) 3 veces por semana. Desenlaces: -Respuesta hematológica Notas: Identificador del estudio : W-122

Referencia	Características y Resultados
Casadevall et al Blood (2004)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos. Participantes: n=60, Pacientes >18 años con diagnóstico de SMD (RA, RARS, RAEB con <10% de blastos en biopsia de médula ósea) según clasificación FAB, anemia por Hb <100 g/L por al menos 2 meses , niveles de EPO <500 mU/mL. Se excluían pacientes con otras enfermedades significativas, quimioterapia o tratamiento previo con AEE. Intervenciones: -Grupo Intervención (rHuEPO+rHuG-CSF): rHuEPO (20 000 UI, 3 veces por semana, SC) junto con rHuG-CSF (105 ug 3 veces por semana, SC) -Grupo Control: Estándar de cuidado de soporte, incluyendo transfusión de GRE para Hb >8 y terapia de quelación del hierro. Desenlaces: Primario: -Respuesta hematológica Secundarios: -Calidad de vida -Costos -Seguridad Notas: Identificador del estudio : W170

Referencia	Características y Resultados
Greenberg et al British J Haematology (2008)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño entrecruzado, con una primera fase en monoterapia, seguida de tratamiento combinado y escalamiento de dosis Participantes: n=110, Pacientes con diagnóstico de SMD (RA, RARS, RAEB), Hematocrito pretransfusional >30% y adecuado estado funcional. Se excluyeron pacientes con otras enfermedades de consideración clínica. Intervenciones: PASO 1: TERAPIA ALEATORIZADA POR 4 MESES (EPO Y PASO 2: CAMBIO DE TERAPIA EN CASO DE NO RESPUESTA PASO 3: ADICIÓN DE G-CSF EN CASO DE NO RESPUESTA PASO 4: INCREMENTO DE DOSIS DE EPO Y G-CSF -Grupo Intervención (EPO, PASO 1): Estándar de cuidado de soporte -Grupo (EPO, PASO 1): Estándar de cuidado de soporte con EPO 150 U/kg cada día SC por 4 meses. Segmento aleatorizado con duración de 4 semanas, en caso de no respuesta, se añadía G-CSF (1 ug/kg per day). Desenlaces: Primario: -Respuesta hematológica Secundarios: -Supervivencia -Toxicidad -Calidad de Vida -Progresión a leucemia aguda Notas: Identificador del estudio : W364

Referencia	Características y Resultados
H e l l s t r o m - Lindberg et al Blood et al (1998)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, con una primera fase en monoterapia, seguida de tratamiento combinado. Participantes: n=56, Pacientes con diagnóstico de SMD (RA, RARS, RAEB), anemia sintomática con Hb menor de 100 g/L o anemia dependiente de transfusiones. Se excluyeron los pacientes que presentaban sangrados activos o trombocitopenia dependiente de transfusiones. Intervenciones: -Grupo Intervención (EPO): Epoetin beta a dos dosis (5,000 to 10 000 U/d) por 4 semanas seguida de G-CSF+Epoetin beta G-CSF (30-75-150 µg/d, SC + 5,000-10 000 U/d, SC) por 12 semanas. -Grupo Control (G-CSF): G-CSF (30-75-150 µg/d, SC) por 8 semanas, seguida de G-CSF+EPO CSF (30-75-150 µg/d, SC + 5,000-10 000 U/d, SC) por 10 semanas. Hasta 18 semanas de seguimiento, mínimo tiempo de 6 semanas para evaluar respuesta. Tiempo de reporte no disponible para el final de la primera fase. Desenlaces: Primario: -Respuesta hematológica Secundarios: -Supervivencia -Seguridad -Retiros prematuros por seguridad o falta de eficacia -Progresión a leucemia aguda Notas: Identificador del estudio : H028

Referencia	Características y Resultados
Nair et al Blood (2006)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, seguida por fase abierta de tratamiento. Participantes: n=68, Pacientes con diagnóstico de SMD según criterios OMS y que tuvieran otra opción de tratamiento alternativo por comorbilidades, estado funcional o no disponibilidad de donante. Intervenciones: -Grupo Intervención (Combinación EPO+G-CSF): EPO (10,000 IU) una vez por semana and G-CSF(150µg) en días alternos. -Grupo Control (Monoterapia EPO): EPO (10,000 UI por semana), si disminuía respuesta se aumentaba a 20,000 UI por semana). Por 12 semanas. Desenlaces: Primario: -Respuesta hematológica Secundarios: -Retiros prematuros por seguridad o falta de eficacia -Progresión a leucemia aguda Notas: Identificador del estudio : H294

Referencia	Características y Resultados
Ref: Stein et al; Blood (1991)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos. Participantes: n=20, Pacientes >18 años con diagnóstico de SMD con menos del 5% de blastos en biopsia de médula ósea, expectativa de vida mayor a 6 meses, clínicamente estable por más 1 mes y con adecuado estado funcional, excluidos si tenían cualquier otra enfermedad clínicamente significativa. Intervenciones: -Grupo Intervención (rhEPO): rhEPO 800 U/kg IV 2x semana por 4 semanas, luego rhEPO 1200 U/kg IV 2x semana por 4 semanas, : rhEPO 1600 U/kg IV 2x semana por 4 semanas, hasta completar 12 semanas. -Grupo Control: Placebo volumen equivalente. Desenlaces: Primario: -Respuesta hematológica Secundarios: -Nivel de hematocrito al final del estudio -GRE transfundidos al final del estudio -Mortalidad durante el estudio -Seguridad -Retiros prematuros por seguridad o falta de eficacia -Progresión a leucemia aguda Notas: Identificador del estudio : A173

Referencia	Características y Resultados
Thompson et al; Blood (1991)	Métodos: Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos. Participantes: n=66, Pacientes >17 años con diagnóstico de SMD (RA, RARS, RAEB), anémicos y neutropénicos, independiente de transfusiones en los últimos 4 meses, que no hubieran recibido quimioterapia 30 días antes del estudio y con adecuado estado funcional, excluidos si tenían cualquier otra enfermedad clínicamente significativa o cáncer. Excluidos si tenían >20% blastos en Médula Ósea o >5% blastos en sangre periférica. Intervenciones: -Grupo Intervención (GM-CSF+Epo Alfa): GM-CSF (0.3-5.0 mg/kg•d) + epoetin alfa (150 IU/kg 3 veces/semana) -Grupo Control (GM-CSF+Placebo): GM-CSF (0.3-5.0 mg/kg•d) + placebo (3 veces/semana). Tratamiento por 12 semanas. Desenlaces: Primario: -Nivel de hemoglobina al final del estudio -GRE transfundidos y proporción de pacientes transfundidos al final del estudio -Mortalidad durante el estudio Secundarios: -Respuesta hematológica -Seguridad -Retiros prematuros por seguridad o falta de eficacia -Progresión a leucemia aguda Notas: Identificador del estudio : A214



EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGOS

Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic
syndromes (Protocol)

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes British J of Haematology (1998) (40)	¿Generación de secuencia? Se menciona un método aleatorio pero no se describen los pasos mediante el cual éste se llevó a cabo.	Incierto
	¿Ocultación de la asignación? No se proveen detalles mediante los cuales la asignación fue sostenida al paciente una vez asignada la intervención.	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? Se describe que se implementó un estudio doble ciego durante la primera fase del tratamiento, luego el estudio fue llevado a fase abierta, pero no se indica cómo se realizó y mantuvo dicho cegamiento.	Incierto
	¿Datos de resultado incompletos? Se realizó un análisis por protocolo de los pacientes que ingresaron a la fase doble ciega. El número de pacientes estuvo balanceado en ambos brazos de tratamiento.	Incierto
	¿Notificación selectiva de resultados? No estuvo el protocolo disponible. Se plantearon los desenlaces en Materiales y Métodos y éstos fueron reportados en la sección de resultados por grupo de tratamiento.	Bajo riesgo

Conclusión global: Riesgo de sesgo incierto

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Balleari et al of Annals of Hematology (2006)(41)	¿Generación de secuencia? Se describe una asignación aleatoria del tratamiento, pero no se otorga información adicional sobre la metodología de asignación.	Incierto
	¿Ocultación de la asignación? No se provee información sobre la forma en la cual se mantuvo la asignación aleatoria	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? No se describe en ninguna parte del documento que el estudio hubiera sido cegado a las intervenciones.	Incierto
	¿Datos de resultado incompletos? Se reportaron los resultados de la variable principal en la totalidad de la población. Para las otras variables, la proporción de pacientes sin dato fue del 18/30.	Alto riesgo
	¿Notificación selectiva de resultados? No estuvo disponible el protocolo del estudio. Se reportaron los resultados de la variable principal en la totalidad de la población. Para el resto de variables, no se reportaron numéricamente por grupo de tratamiento.	Alto riesgo

Conclusión global: Alto riesgo de sesgo

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Bowen et al Blood (2010)(42)	¿Generación de secuencia? Se describe una asignación aleatoria del tratamiento, pero no se otorga información adicional sobre la metodología de asignación.	Incierto
	¿Ocultación de la asignación? No se provee información sobre la forma en la cual se mantuvo la asignación aleatoria	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? No se especificó una metodología de cegamiento de los participantes y es probable que la decisión de respuesta y cruce de los pacientes se tomara con base en esta información.	Alto riesgo
	¿Datos de resultado incompletos? Se excluyeron pacientes del análisis completo. De los pacientes aleatorizados, solo se reportan los desenlaces de 15 pacientes.	Alto riesgo
	¿Notificación selectiva de resultados? No se definieron los objetivos del tratamiento y se reportan desenlaces de laboratorio que no permiten evaluar eficacia como desenlace.	Alto riesgo
Conclusión global: Alto riesgo de sesgo		

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Casadevall et al Blood (2004)(9)	¿Generación de secuencia? Se describe que se realizó un procedimiento aleatorio y que éste se centralizó y realizó por bloques de a 4.	Bajo riesgo
	¿Ocultación de la asignación? No se proveen métodos para describir la conciliación de la asignación	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? No se describe en ninguna parte del documento que el estudio hubiera sido cegado a las intervenciones.	Incierto
	¿Datos de resultado incompletos? El análisis fue realizado por intención a tratar, con pérdidas balanceadas en ambos grupos.	Bajo riesgo
	¿Notificación selectiva de resultados? No se encuentra el protocolo disponible. Los desenlaces planteados en Materiales y Métodos son los mismos reportados en Resultados	Incierto

Conclusión global: Riesgo de sesgo incierto.

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Greenberg et al British J Haematology (2008)(43)	¿Generación de secuencia? Se especifica una metodología aleatoria pero no se detallan los métodos mediante los cuales cada intervención fue asignada a los brazos de tratamiento.	Incierto
	¿Ocultación de la asignación? No se proveen detalles sobre la forma en la cual la asignación de mantuvo oculta del grupo.	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? No se describen métodos de cegamiento de los participantes, personal ni investigadores en el estudio.	Incierto
	¿Datos de resultado incompletos? Las pérdidas fueron balanceadas en ambos grupos. No se evidencia análisis por intención de tratamiento	Incierto
	¿Notificación selectiva de resultados? Se reportan los resultados de eficacia en cada intervalo de tratamiento. No estuvo disponible el protocolo del estudio	Incierto

Conclusión global: Riesgo de sesgo incierto

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Hellstrom-Lindberg et al Blood et al (1998) (44)	¿Generación de secuencia? Se describe la asignación aleatoria de los pacientes, pero no se proveen los métodos utilizados para dicha asignación.	Incierto
	¿Ocultación de la asignación? No se describen métodos para ocultar la asignación aleatoria de los participantes a los brazos de tratamiento.	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? No se describen métodos de cegamiento de los participantes, personal ni investigadores en el estudio.	Incierto
	¿Datos de resultado incompletos? En el protocolo se plantea 56 pacientes y se realiza el análisis sobre 50 de ellos.	Incierto
	¿Notificación selectiva de resultados? Se reportan los desenlaces obtenidos para cada brazo de tratamiento en variables y subgrupos de análisis, las cuales no se encontraban originalmente planteadas en la sección de Materiales y Métodos.	Alto riesgo

Conclusión: Alto Riesgo de sesgo

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Nair et al Blood (2006) (45)	¿Generación de secuencia? Se describe una asignación aleatoria del tratamiento, pero no se otorga información adicional sobre la metodología de asignación.	Incierto
	¿Ocultación de la asignación? No se provee información sobre la forma en la cual se mantuvo la asignación aleatoria	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? No se especificó una metodología de cegamiento de los participantes y es probable que la decisión de respuesta y cruce de los pacientes se tomara con base en esta información.	Alto riesgo
	¿Datos de resultado incompletos? Se excluyeron pacientes del análisis completo.	Alto riesgo
	¿Notificación selectiva de resultados? No se describen los desenlaces propósito del estudio y se reportan parcialmente los resultados por brazos de tratamiento.	Alto riesgo

Conclusión global: Alto riesgo de sesgo

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Stein et al Blood (1991) (46)	¿Adecuada generación de secuencia? Asignación aleatoria según lo reportado por los autores en el artículo. El autor de contacto respondió indicando que la técnica de aleatorización fue centralizada.	Bajo riesgo
	¿Ocultación de la asignación? No se reporta en el texto. El autor de contacto estableció que el tratamiento era enviado al paciente sin ningún tipo de identificación de placebo versus tratamiento activo.	Bajo riesgo
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? No se reporta en texto. El autor de contacto indicó que los 3 integrantes estuvieron cegados de la asignación del tratamiento.	Bajo riesgo
	¿Datos de resultado incompletos? Se reportan los resultados de todos los pacientes incluidos en la aleatorización.	Bajo riesgo
	¿Notificación selectiva de resultados? Los desenlaces reportados en la investigación se encuentran definidos en la sección de Materiales y Métodos, y son aquellos que se reportan consecuentemente con los objetivos del estudio.	Bajo riesgo

Conclusión global: Bajo riesgo de sesgo.

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Thompson et al Blood (1991) (47)	¿Adecuada generación de secuencia? Se describe asignación aleatoria del tratamiento, pero no se suministra información específica de los métodos.	Incierto
	¿Ocultación de la asignación? No se describen los métodos para conservar la ocultación de la asignación.	Incierto
	¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio? Se describe una metodología doble ciega de la asignación de los tratamientos, pero no se discriminan según participantes, tampoco se establece cómo se mantuvo dicho cegamiento a largo plazo.	Incierto
	¿Datos de desenlaces incompletos? Se reportan la totalidad de los desenlaces para todos los pacientes aleatorizados en el estudio.	Bajo riesgo
	¿Reporte selectivo? El protocolo no estuvo disponible. Sin embargo, aquellos desenlaces planteados en la sección de Materiales y Métodos se reportaron en la sección de Resultados.	Incierto

Conclusión global: Riesgo poco claro de sesgo.

CONCLUSIONES

- Ningún estudio evaluó Supervivencia
- La mayoría de estudios (7) evaluaron Respuesta Hematológica con criterios diferentes, Esto hace que no sea posible metanalizar los datos
- Solo tres estudios evaluaron la calidad de vida, no encontraron diferencias significativas, utilizaron diferentes escalas en diferentes grupos de tratamiento
- Desenlaces de seguridad, incidencias pequeñas dificultad para comparar
- Evaluaciones del riesgo de sesgo: 4 estudios inciertos, 4 alto riesgo, 1 riesgo bajo
- **CONCLUSION:** Se requiere mayor evidencia a largo plazo sobre desenlaces centrados en el paciente, evaluados por criterios estandarizados para pacientes con SMD de bajo grado en tratamiento con EPOI.



¡Gracias!

¿Preguntas?

**Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic
syndromes (Protocol)**