



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario



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

**Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes**

Versión 001 para tesis de grado en Epidemiología de Andrés Mauricio Acevedo Melo y  
William Andrés Prada Mancilla



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

## Coordinadores del estudio

### Investigadores Principales

#### **Andrés Mauricio Acevedo Melo, MD.\***

Médico

Estudiante de III Semestre de Epidemiología – Universidad del Rosario

Dirección: Calle 119 #7-75

Teléfono: (+571) 6030303 ext 5227/5228/5503

e-mail: [acevedom.andres@urosario.edu.co](mailto:acevedom.andres@urosario.edu.co)

**(\*) Investigador de Contacto**

#### **William Andrés Prada Mancilla, MD\***

Médico Cirujano

Estudiante de III Semestre de Epidemiología – Universidad del Rosario

Coordinador de Investigación, Grupo de Investigación en Educación Médica y Ciencias de la Salud

Docente y Coordinador de Prácticas de Simulación en Semiología y Reanimación

Facultad de Medicina, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Instructor American Heart Association – BLS & ACLS

Dirección: Calle 12 C # 6 - 25

Teléfono: (+571) 3474570

e-mail: [william.prada@urosario.edu.co](mailto:william.prada@urosario.edu.co)

**(\*) Investigador de Contacto**

### Subinvestigadores

#### **Henry Alberto Becerra, MD.**

Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología

Investigador asociado del Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer (ONCOLGroup)

Dirección 1: Calle 119 No. 7 – 75 Instituto de Oncología

Teléfono: (+571) 6030303 ext 5227/5228/5503

Fax: (+571) 6030303 ext 5228

Celular: (+57) 3125299926

e-mail: [habecerra@hotmail.com](mailto:habecerra@hotmail.com)



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

**Myriam Lucía Rodríguez Neira, MD.**

Médico Internista y Especialista en Hematología Clínica  
Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá  
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes  
Investigador principal del Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Traslacional en Hematología y Cáncer (HEMO-ONCOLGroup)  
Dirección: Calle 119 No. 7 - 75  
Teléfono: (+571) 6030303  
Fax: (+571) 6196317  
e-mail: [myriam.rodriguez2001@gmail.com](mailto:myriam.rodriguez2001@gmail.com)

**Andrés Felipe Cardona, MD MSc PhD.**

Médico Internista, especialista en Oncología Clínica  
Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá  
Epidemiología Clínica  
Investigador principal del Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer (ONCOLGroup)  
Dirección: Calle 119 No. 7 - 75  
Teléfono: (+571) 6030303  
Fax: (+571) 6196317  
e-mail: [a\\_cardonaz@yahoo.com](mailto:a_cardonaz@yahoo.com)

**Instituciones participantes**

Facultad de Medicina Universidad del Rosario – Universidad CES  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá  
Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)  
The Cochrane Collaboration  
Grupo Colombiano para la investigación clínica y traslacional en hematología y cáncer (HEMO-ONCOLGroup)



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

La declaración de conflictos de interés forma parte de la política universal del Internacional Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), disponible en <http://www.icmje.org/>.

A continuación, los autores del protocolo declaran sus conflictos de interés:

AMA: Es actualmente Asesor Médico para el laboratorio Boehringer Ingelheim, el cual no comercializa ningún tipo de Agente Estimulante de la Eritropoyesis.

WAP: Ninguno

HB, Es actualmente Médico de Enlace Científico para el laboratorio Novartis, el cual no comercializa ningún tipo de Agente Estimulante de la Eritropoyesis.

MLR, ninguno

AFC, ninguno

AJM, ninguno



## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	7
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. JUSTIFICACIÓN .....	10
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	11
4. MARCO TEÓRICO .....	12
5. PROPÓSITO E IMPACTO ESPERADO .....	20
6. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS.....	21
6.1 Objetivo general .....	21
6.2 Objetivos específicos .....	21
7. METODOLOGÍA .....	22
7.1 Diseño .....	22
7.2 Fuentes de búsqueda y consulta .....	22
7.3 Criterios de inclusión .....	23
7.4 Criterios de exclusión .....	24
7.5 Hipótesis .....	24
7.6 Manual de codificación de variables .....	25
7.6 Instrumentos .....	30
7.7 Técnicas de recolección y trabajo de campo .....	30
7.8 Control de calidad del dato, sesgo y error .....	31
7.9 Plan de análisis estadístico .....	32
7.9.1 Selección de estudios .....	32
7.9.2 Extracción de datos .....	32
7.9.3 Medidas del efecto del tratamiento .....	32
7.9.4 Unidad de análisis.....	33
7.9.5 Manejo de datos perdidos.....	33



7.9.6	Análisis de heterogeneidad.....	33
7.9.7	Evaluación del riesgo de sesgo .....	34
8	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	34
8.9	Cronograma de actividades .....	34
8.10	Financiación y presupuesto .....	35
9	ASPECTOS ÉTICOS .....	35
10	RESULTADOS .....	37
10.1	PROCESO DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS .....	37
10.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS .....	40
13	BIBLIOGRAFIA.....	75
14	AGRADECIMIENTOS .....	81
	ANEXO 1. Criterios diagnósticos de la Sociedad Británica de Hematología para los síndromes mielodisplásicos (SMD) (12).....	82
	ANEXO 2: Estrategia de búsqueda y palabras clave para la base de datos CENTRAL.....	83
	ANEXO 3: Estrategia de búsqueda y palabras clave para la base de datos MEDLINE .....	85
	ANEXO 4: Estrategia de búsqueda y palabras clave para la base de datos LILACS .....	88
	ANEXO 5. Formato para extracción de datos	



## RESUMEN

### Introducción:

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de las células madre hematopoyéticas caracterizadas por displasia y producción inefectiva de células sanguíneas. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) constituyen una alternativa terapéutica para un grupo de pacientes con síndromes mielodisplásicos.

### Métodos:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios aleatorizados controlados en las bases de datos (MEDLINE, CENTRAL, LILACS) que evaluaron la eficacia y seguridad de los AEE en adultos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico hasta febrero de 2014. No se aplicaron restricciones de idioma, tiempo de seguimiento o estado de publicación. La extracción de datos se enfocó en desenlaces centrados en el paciente (supervivencia global, calidad de vida, respuesta hematológica y seguridad)

### Resultados:

A partir de la búsqueda se encontraron 1071 referencias, de las cuales 98 correspondieron a registros duplicados entre las bases de datos y 26 correspondieron a referencias no accesibles. Por tanto de 947 referencias elegibles, se obtuvieron 12 referencias, correspondiente a 9 estudios que cumplieron criterios de selección. Todos evaluaron algún AEE pero el grupo comparador difirió entre ellos (4 estudios de EPO vs Placebo, 2 estudios de EPO vs EPO+G-CSF, 2 evaluaron el tratamiento secuencial de EPO y G-CSF y 1 EPO vs Cuidados de Soporte). Los desenlaces fueron evaluados en su mayoría a las 12 semanas de tratamiento.

En los estudios seleccionados, ninguno evaluó el desenlace de supervivencia según brazos de tratamiento. 3 de los estudios evaluaron el desenlace de calidad de vida en grupos comparativos diferentes, reportando mejorías no estadísticamente significativas. 7 de los estudios evaluaron la respuesta hematológica reportando resultados divergentes según diversas definiciones de la variable de interés. Los desenlaces de seguridad fueron reportados en 3 de los estudios, ocurriendo en baja proporción y con incidencia similar entre los grupos comparadores y el tratamiento



con AEE. Las evaluaciones de riesgo de sesgo consideraron un estudio con bajo riesgo de sesgo, 4 estudios con riesgo incierto y 4 estudios con riesgo alto de sesgo.

### **Conclusiones:**

La eficacia y seguridad combinada de los AEE en pacientes con SMD no pudo ser establecida ya que estudios clínicos aleatorizados controlados reportados a la fecha en no evaluaron consistentemente dichos desenlaces durante el tiempo bajo tratamiento. Además, la diversidad entre los grupos comparadores de tratamiento ocasionó que no fuera posible analizar de manera combinada los desenlaces de eficacia y seguridad del tratamiento con estos agentes. Los estudios evaluados fueron considerados en su mayoría con riesgo de sesgo incierto o alto. Se sugiere evaluar dichos desenlaces de interés de manera estandarizada en investigaciones futuras en el tema.

**Palabras clave:** Eritropoyetina, Síndromes Mielodisplásicos, Revisión sistemática, Eficacia, Seguridad



## 1. INTRODUCCIÓN

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) constituyen un grupo de agentes terapéuticos capaces de estimular la diferenciación de los precursores hematopoyéticos mieloides hacia la producción de la línea eritroide madura. Su uso se extendió desde la caracterización molecular de la hormona eritropoyetina humana (EPO) en la década de 1980, con lo que se desarrollaron los AEE de administración exógena parenteral para el tratamiento de condiciones asociadas a anemias sintomáticas.

El primer uso terapéutico de estos agentes fue en los casos de anemia crónica por Enfermedad Renal, a lo que le siguió su uso para corregir una diversidad de síndromes anémicos tales como (1):

- Anemia secundaria a enfermedad renal crónica (independiente del requerimiento de diálisis)
- Anemia secundaria al tratamiento con zidovudina en pacientes con infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana)
- Anemia secundaria a tratamiento quimioterapéutico
- Reducción del requerimiento de transfusiones sanguíneas en pacientes candidatos a cirugía no cardíaca no valvular
- Anemia de células falciformes
- Anemia asociada a artritis reumatoide
- Anemia asociada a la prematuridad

Por su parte, los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos clonales y adquiridos, caracterizados por citopenias progresivas en sangre periférica, manifestación de defectos en la maduración eritroide, mieloide, megacariocítica o cualquier combinación de estas líneas (2, 3). En este contexto, se han realizado estudios clínicos para evaluar la utilidad de los AEE, reportando una eficacia clínica y seguridad favorables. En la actualidad, su uso clínico resulta frecuente en el tratamiento de pacientes con SMD, a pesar de que aún no se encuentran autorizados para su uso por entidades regulatorias como la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos de América, ni el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) en nuestro país.



## 2. JUSTIFICACIÓN

Los AEE se utilizan frecuentemente en la práctica clínica para el manejo de la anemia. En el caso puntual de los pacientes con SMD, además tienen utilidad para el manejo de los síntomas asociados a la enfermedad cuando existe anemia crónica. Varios estudios clínicos han evaluado su utilidad clínica reportando eficacia y seguridad favorables (4, 5). También existen revisiones sistemáticas o estudios integrativos publicados que han evaluado en el incremento de los niveles de hemoglobina como parámetro de respuesta clínica con resultados positivos (4, 6, 7). Sin embargo, dichos reportes incluyen reportes de estudios clínicos de diversa metodología y manejo de datos faltantes, lo que lleva a potenciales de riesgos de sesgo sobre los estimadores combinados del efecto.

En el caso de la anemia secundaria al tratamiento por quimioterapia para el cáncer, el uso de AEE se encuentra justificado según beneficios clínicos tales como reducción de los requerimientos transfusionales a repetición mientras el paciente se encuentra en tratamiento, junto con la reducción de los múltiples riesgos infecciosos y reacciones adversas que cada evento transfusional implica. Por otro lado, los beneficios deben sopesar frente a potenciales riesgos a largo plazo tales como eventos tromboembólicos y reducción de la supervivencia (8, 9).

De manera homóloga en el contexto de los SMD, la evaluación de desenlaces a largo plazo representa una inquietud de relevancia clínica, ya que el uso de AEE puede resultar en menor frecuencia de transfusiones a repetición y por ende mejor calidad de vida junto con menores costos por atenciones y hospitalizaciones para el sistema de salud (9, 10). Varios estudios integrativos han sugerido eficacia positiva con el uso de los AEE en pacientes con SMD desde la variable de respuesta hematológica y el requerimiento transfusional (4, 6, 7), pero la evaluación de desenlaces a largo plazo es un aspecto en discusión.

La presente revisión sistemática evaluó la evidencia disponible en eficacia y seguridad de los AEE en pacientes adultos con SMD y anemia asociada, en términos de desenlaces de interés clínico. Los hallazgos de este estudio podrían



facilitar la selección de las alternativas terapéuticas en los pacientes adultos con SMD y anemia concomitante.

### 3. 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?



## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 Descripción de los Síndromes Mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de las células madre hematopoyéticas caracterizados por una producción celular sanguínea displásica e inefectiva, sumada a una alta susceptibilidad de éstas a la apoptosis junto con anormalidades cromosómicas y riesgos variables de progresión maligna a fases leucémicas (11, 12).

Para realizar el diagnóstico, se examinan los recuentos y características sanguíneas periféricas para evidenciar citopenias, así como exámenes de la médula ósea para determinar la morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y cambios genéticos moleculares en las células sanguíneas y sus precursores. Los criterios mínimos para el diagnóstico de los SMD incluye un cuadro clínico compatible con hallazgos de morfología displásica en  $\geq 10\%$  de células, en al menos una línea mieloide de la médula ósea. Adicionalmente, es requisito descartar cambios displásicos que pueden ser secundarios a otras condiciones tales como anemia megaloblástica, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo, terapia citotóxica reciente y enfermedades descompensadas, en cuyo caso los cambios displásicos resuelven con el tratamiento de la condición de base (12, 13) (Anexo 1).

Desde 1976, el SMD fue clasificado de acuerdo con los criterios de la clasificación consenso Francesa, Americana, Británica (FAB), de acuerdo a criterios morfológicos y citoquímicos (14). Esta clasificación contempla 5 categorías y permite diferenciar los síndromes mielodisplásicos considerados de alto grado (SMD-a) de aquellos pacientes con Leucemias Mieloides Agudas (LMA) (Tabla 1). En años recientes, la Organización Mundial de la Salud (15) volvió a clasificar estos síndromes en 7 subgrupos ordinales según criterios morfológicos, genéticos y



clínicos; así mismo, disminuyó el límite diagnóstico de LMA a un >20% de blastos en sangre periférica o médula ósea (Tabla 2).

**TABLA 1. Clasificación FAB para los Síndromes Mielodisplásicos(14)**

Subtipo de SMD	Blastos en Sangre Periférica (%)	Blastos en Médula Ósea (%)	Tasa de Transformación Leucémica a 5 años (%)	Supervivencia global (meses)
Anemia refractaria (AR)	≤1	<5	10-20	30-65
Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	≤1	<5	10-35	34-83
Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB)	<5	5-20	>50	8-18
Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t)	≥5	21-29	60-100	4-11
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	<5	≤20	>40	15-32

Los SMD además pueden clasificarse según la existencia de alguna causa subyacente, denominándose secundarios si la condición se encuentra claramente identificable, o primarios en el caso contrario. Los SMD secundarios pueden estar asociados a exposición a noxas previas tales como agentes tóxicos ambientales (por ejemplo, benceno), agentes quimioterapéuticos y dosis altas de radioterapia. Sin embargo, la etiología de los SMD permanecerá desconocida en más del 80% de los pacientes (16).

A pesar de no contar con cifras precisas, los SMD pueden ser una condición médica frecuente. Diversos grupos de trabajo han estimado tasas de incidencia entre 3 a 4 casos por cada 100.000 habitantes/año. Para los Estados Unidos, esta cifra se traduce en cerca de 10.000 nuevos casos cada año. En prevalencia, la información se ha estimado en naciones europeas cerca de 20,7 casos por cada 100.000 habitantes (17).



Aunque la información epidemiológica es variable y muy posiblemente se encuentre subestimada, los registros de enfermedades neoplásicas han permitido identificar frecuencias de la enfermedad con mayor precisión (18). La Tabla 3 ilustra la información epidemiológica reportada en estudios a nivel mundial.



**TABLA 2. Clasificación OMS 2008 para los Síndromes Mielodisplásicos (19)**

Subgrupo de SMD	Hallazgos en MO	Hallazgos en Sangre Periférica	Anormalidades citogenéticas (%)	Supervivencia global (meses)	Riesgo leucémico	Riesgo global
Citopenia refractaria con displasia unilinjaje (CRDU) • Anemia Refractaria (AR) • Neutropenia Refractaria (NR) • Trombocitopenia Refractaria (TR)	<5% blastos, <15% sideroblastos en anillo, displasia únicamente en precursores eritroides	Blastos ausentes o raramente presentes, Anemia, Neutropenia o Trombocitopenia	25	66	2 (a 5 años)	Bajo
Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	<5% blastos, ≥15% sideroblastos en anillo, displasia únicamente en precursores eritroides	Blastos ausentes, Anemia	5-20	69-108	1-2 (de por vida)	Bajo
SMD con delección 5q aislada	<5% blastos, megacariocitos normales o incrementados con núcleos hipobulados, del 5q aislada, sin bastones de Auer	<5% blastos, Anemia, recuento plaquetario normal a incrementado	100	145	Menos del 10% (toda la vida)	Bajo
Citopenia refractaria con displasia multilinjaje (CRDM)	<5% blastos, >15% sideroblastos en anillo, displasia en >10% en dos o más líneas celulares mieloides	Blastos ausentes o raramente presentes, citopenias (bicitopenia o pancitopenia), sin bastones de Auer, monocitos <1 x 10 <sup>9</sup> /L	50	30	10 (a 2 años)	Bajo
Citopenia refractaria con displasia unilinjaje (CRDU) • Anemia Refractaria (AR) • Neutropenia Refractaria (NR) • Trombocitopenia Refractaria (TR)	<5% blastos, <15% sideroblastos en anillo, displasia únicamente en precursores eritroides	Blastos ausentes o raramente presentes, Anemia, Neutropenia o Trombocitopenia	25	66	2 (a 5 años)	Bajo



**TABLA 3. Información epidemiológica en diferentes poblaciones de pacientes con SMD**

Pob.	Japón (20)	Noruega (17, 21)	USA (21)	Francia (22)	Sueci a (23)	Inglaterra/ Gales(24)	Alemania (25)	España (26)
Tasa de incidenci a (100.000 habs/año )	1	2,07-2,71	3,4	3,2	3,6	3,75	4,1	8,07

La condición fisiopatológica más frecuente de los SMD consiste en el compromiso de la línea eritroide; por tanto, la manifestación clínica más común de la condición es la anemia. De acuerdo con la definición de la OMS para anemia en adultos (27), cerca del 90% de los pacientes con SMD presentan anemia al momento del diagnóstico, mientras que la anemia severa (definida como un valor de Hemoglobina < 10 g/dL para ambos sexos), se observa en cerca del 60% de los casos de acuerdo a algunos reportes (28). Por tanto, la anemia es un contribuyente importante a los síntomas que reportan los pacientes con SMD y su manejo se constituye como un objetivo terapéutico clínicamente significativo (29).

#### 4.2 Descripción de la Eritropoyetina (EPO)

La elección de la estrategia terapéutica en los SMD depende de la presencia de los síntomas y se fundamenta en la evaluación individualizada del riesgo de progresión a LMA, según puntajes pronósticos, edad, comorbilidades y estado funcional (30). Actualmente, el puntaje pronóstico más utilizado y de mayor experiencia es el International Prognostic Scoring System (IPSS,(16), Tabla 4), el cual considera el porcentaje de blastos en la médula ósea, número de citopenias periféricas y perfil citogenético para predecir la supervivencia y el potencial de progresión a LMA. El IPSS identifica 4 subgrupos de riesgo: Bajo, Intermedio-1, Intermedio-2 y Alto, que se traducen en supervivencias medianas diferenciales de 5.7, 3.5, 1.2 y 0.4 años, respectivamente (31). Otros esquemas pronósticos de mayor complejidad incorporan nuevos factores de riesgo independientes propuestos pero aún no han sido validados. Según el balance riesgo-beneficio inferido por los puntajes previos, los pacientes se clasifican en bajo riesgo (previo puntaje IPSS grupos de riesgo Bajo



e Intermedio-1) y alto riesgo (categorías de riesgo Intermedio-2 y Alto). En estos últimos, se consideran de elección las terapias de intensidad (tales como quimioterapia de inducción seguida de trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos si existe donante compatible), si la edad y el estado funcional lo permiten con el fin de impactar positivamente en la historia natural de la enfermedad (3)(18).

**TABLA 4. Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional (IPSS, por sus siglas en inglés) para síndromes mielodisplásicos(31)**

Subgrupo IPSS	Puntaje	Supervivencia global (años)	Mediana de tiempo al 25% de evolución a LMA (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio-1	0,5-1,0	3,5	3,3
Intermedio-2	1,5-2,0	1,2	1,1
Alto	2,5-3,5	0,4	0,2

El puntaje se establece al sumar los puntos por cada ítem de acuerdo al porcentaje de blastos en médula ósea (BMO), hallazgos en el cariotipo y número de citopenias en sangre periférica.  
 0=<5% de BMO, cariotipo favorable (normal; -Y; deleción del 5q; deleción del 20q) o 0-1 citopenias  
 0,5=5-10% de BMO, cariotipo intermedio (todas las otras anormalidades) o 2-3 citopenias  
 1,0= cariotipo de pobre pronóstico (>3 anormalidades; cromosoma 7 anormal)  
 1,5= 11-20% de BMO  
 2,0= 21-30% de BMO

Por el contrario, en los pacientes de riesgo Bajo y aquellos que presentan riesgo Alto pero no son candidatos a terapias de alta intensidad o no cuentan con un donante HLA-idéntico, se opta por el tratamiento de soporte y el manejo sintomático de las citopenias (31-33). Las opciones terapéuticas en estos casos contemplan transfusiones combinadas con terapias quelantes del hierro si es necesario, así como un rango de factores de crecimiento hematopoyéticos, los cuales actúan en los precursores hematopoyéticos de la médula ósea para promover la maduración de una o más líneas sanguíneas. El soporte con estos factores de crecimiento puede implicar el uso de agentes que mejoran la calidad de la sangre (multivitamínicos y minerales como el hierro, folato, o ambos) y el número de eritrocitos (también conocidos como hematínicos). Más recientemente, se ha evaluado la terapia con agentes desmetilantes en pacientes que no son candidatos



a terapias de alta intensidad o que han demostrado trombocitopenia o neutropenia significativa, a pesar del mejor tratamiento disponible(12).

Por otro lado, en la literatura médica se han reportado los resultados de estudios de múltiples AEE (medicamentos tanto de marca como biosimilares) para su uso clínico, incluyendo las eritropoyetinas Alfa, Beta, Delta, Épsilon, Gamma, Kappa, Omega, Theta, Zeta, variantes hiperglicosiladas y combinadas con metoxipolietinilglicol (34). Solo tres de ellas se encuentran ampliamente disponibles, la Alfa, la Beta y la darbepoyetina alfa, un análogo hiperglicosilado de la EPO nativa con un incremento de la potencia in vivo y un incremento en la vida media sérica en casi 2 veces frente a la epoyetina Alfa (35).

Todos los AEE se administran de manera subcutánea y han demostrado perfiles de eficacia y seguridad comparables en el tratamiento de la anemia.(4, 6, 8, 36, 37). Los efectos adversos más comunes incluyen síntomas similares a la influenza, artralgias y reacciones cutáneas que se presentan durante la administración de la dosis. También, se ha descrito un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos y algunos casos de aplasia pura de células rojas. Las cifras de presión arterial igualmente deben estar bajo supervisión. La transformación leucémica se ha reportado eventualmente durante el tratamiento con AEE.

### **4.3 ¿Cómo funciona la Eritropoyetina?**

La Eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica endógena que se produce en los riñones y actúa a través de receptores específicos expresados en la membrana de los precursores eritroides, resultando en su proliferación y diferenciación en células rojas maduras (eritrocitos). La ausencia de EPO induce a la apoptosis de los eritroblastos.

Según este concepto, la suplencia exógena de la hormona podría ser de utilidad en el tratamiento de la anemia ocasionada por el SMD. Experimentalmente, algunos estudios clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas de la literatura han concluido que el uso de los AEE en pacientes con SMD ayuda a mejorar indicadores hematológicos tales como el nivel de hemoglobina, la reducción en los requerimientos de transfusión de glóbulos rojos y mejoramiento de la calidad de vida en pacientes con SMD (4, 6, 36).



Se han evaluado también otros factores de crecimiento en estos pacientes, tales como factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, del inglés) y de granulocitos/monocitos (GM-CSF) que promueven la diferenciación granulocítica; así como factores estimulantes de la trombopoyesis que promueve la diferenciación a plaquetas maduras (28, 38). Estos agentes de crecimiento han reportado resultados divergentes en el tratamiento de las citopenias, por lo que su uso actual se realiza de manera individualizada, caso por caso.



## 5. PROPÓSITO E IMPACTO ESPERADO

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.

El impacto esperado de la presente investigación se discriminó en la Tabla 5.

**TABLA 5. IMPACTO ESPERADO DE LA INVESTIGACIÓN**

<b>Impacto esperado</b>	<b>Plazo</b>	<b>Indicador verificable</b>
Determinación del perfil de eficacia y seguridad de los AEE en el tratamiento de los pacientes adultos con SMD, en términos de desenlaces centrados en el paciente con el propósito de orientar a la toma de decisiones clínicas con base a estimadores del efecto que contemplen la evidencia científica disponible.	Inmediato	Estimadores del efecto resumen para los desenlaces de supervivencia global, calidad de vida, respuesta hematológica, requerimientos transfusionales y perfil de seguridad (eventos y reacciones adversas).
Orientación a los lectores y clínicos sobre la cantidad y calidad de la evidencia en eficacia y seguridad del uso clínico de los AEE en el tratamiento de los pacientes adultos con SMD.	Inmediato	Determinación del número de ensayos clínicos aleatorizados controlados con estimación del riesgo de sesgo en esta indicación para esta patología.
Identificación de vacíos en la evidencia de uso de AEE en el tratamiento de los pacientes adultos con SMD.	Mediano-Largo	Recomendaciones de vacíos en el conocimiento para futuras investigaciones y estudios clínicos en esta indicación para esta patología.



## 6. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia clínica y seguridad del uso de cualquier Agente Estimulante de la Eritropoyesis (AEE) en el tratamiento de la anemia relacionada con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) en pacientes adultos en términos de desenlaces centrados en el paciente (supervivencia global, calidad de vida, respuesta hematológica, requerimientos transfusionales y perfil de seguridad) mediante búsqueda sistemática de la literatura y técnicas integrativas.

### 6.2 Objetivos específicos

**6.2.1** Describir las características y resultados generales de la evidencia disponible (estudios clínicos aleatorizados controlados) que han evaluado la eficacia clínica y seguridad del uso de cualquier AEE en el tratamiento de la anemia relacionada con SMD en pacientes adultos.

**6.2.2** Describir la calidad de los estudios clínicos aleatorizados que hayan evaluado la eficacia y seguridad del uso de AEE en el tratamiento de pacientes adultos con SMD, mediante la Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

**6.2.2** Explorar la relación riesgo beneficio del uso de AEE en el tratamiento de pacientes adultos con SMD, en todo el grupo y en subgrupos pronósticos en caso ser discriminados en los estudios clínicos incluidos.



## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 Diseño

Estudio de tipo integrativo que incorporó una revisión sistemática de la literatura para evaluar el perfil de eficacia clínica y seguridad del uso de cualquier Agente Estimulante de la Eritropoyesis (AEE) para el tratamiento de la anemia relacionada con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) en pacientes adultos en términos de desenlaces centrados en el paciente (supervivencia global, la calidad de vida, la respuesta hematológica, requerimientos transfusionales y eventos adversos).

### 7.2 Fuentes de búsqueda y consulta

Se buscaron e incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados, independiente de su estado de publicación (los estudios pueden ser o no publicados en forma de artículo, un resumen, o una carta al editor), idioma y país. No se aplicaron límites respecto al período de seguimiento.

Las palabras clave y la estrategia de búsqueda por base de datos fueron construidas y ejecutadas con el soporte del Coordinador de Búsquedas de Estudios Clínicos del Cochrane Haematological Malignancies Group (Ina Monsef). Las fuentes y bases de datos consultadas y sus respectivas estrategias fueron las siguientes:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): última edición en la Librería Cochrane a Febrero de 2014 (Estrategia de búsqueda disponible en el Anexo 2)
- MEDLINE: Desde 1989 hasta Febrero de 2014 (Estrategia de búsqueda disponible en el Anexo 3)
- LILACS: Desde 1989 hasta Febrero de 2014 (Estrategia de búsqueda disponible en el Anexo 4)

Se aclara que en los registros de CENTRAL se incluyen los registros de los resúmenes presentados en las conferencias de las sociedades de hematooncología tales como la American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH), European Hematology Association (EHA) y European Society for Medical Oncology (ESMO).



Por último se revisaron las referencias de los estudios clínicos seleccionados para identificar reportes adicionales que no hubieran sido contemplados en estas fuentes.

### 7.3 Criterios de inclusión

7.3.1 Estudios clínicos aleatorizados, sin restricción de tiempo, idioma, país ni estado de publicación.

7.3.2 Estudios con Pacientes mayores 16 años de edad con diagnóstico de SMD: **SMD:** El diagnóstico de SMD se basó en los criterios de la Sociedad Británica de Hematología (Anexo 1) y se clasifica de acuerdo con los criterios FAB (Tabla 1) y los criterios de la OMS, o ambos (Tabla 2).

No se aplicaron restricciones sobre la naturaleza del SMD (subtipos primarios o secundarios) para la inclusión de los ensayos en el estudio. En caso de que los subtipos sean discriminados, evaluaremos los resultados por separado en el análisis de subgrupos.

7.3.3 Diagnóstico de Anemia: El diagnóstico de la anemia se basó en los criterios de la OMS: Valor de Hemoglobina  $<13\text{g/dL}$  en hombres  $\geq 15$  años de edad; Valor de Hemoglobina  $<12\text{g/dL}$  en mujeres no embarazadas  $\geq 15$  años de edad (27).

7.3.4 Estudios clínicos en los que al menos uno de los brazos de tratamiento implica algún Agente Estimulante de la Eritropoyesis (AEE), administrado por vía intravenosa o subcutánea, en cualquier dosis durante cualquier tiempo de tratamiento.

7.3.5 Estudios clínicos en los que el comparador es alguno de los siguientes tratamientos:

- Placebo
- Tratamiento de soporte de la anemia (hematínicos, transfusiones de glóbulos rojos empaquetados (GRE), o ambos)
- No tratamiento/observación y seguimiento
- Otro AEE
- Otro factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF)



Los tratamientos adicionales deben suministrarse en ambos brazos de tratamiento, activo y control, de igual forma para que el estudio sea incluido.

## 7.4 Criterios de exclusión

7.4.1 Se excluyeron aquellos estudios en donde la población de pacientes con SMD de alto grado (evidencia de blastos en MO mayor del 10%) o Leucemia Mieloide Aguda sumen más del 20% del total de los pacientes reclutados.

7.4.2 Se excluyeron estudios aleatorizados con diseño cruzado (“cross-over”) en los que no se discrimine el efecto individual de la terapia con un AEE durante un segmento del estudio.

## 7.5 Hipótesis

**Hipótesis nula:** La incidencia de los desenlaces centrados en el paciente (supervivencia global, calidad de vida, respuesta hematológica, requerimientos transfusionales y eventos adversos) es igual en los pacientes adultos con diagnóstico de SMD y anemia asociada que reciben algún Agente Estimulante de la Eritropoyesis, que quienes no lo reciben.

**Hipótesis alterna:** La incidencia de los desenlaces centrados en el paciente (supervivencia global, calidad de vida, respuesta hematológica, requerimientos transfusionales y eventos adversos) es diferente en los pacientes adultos con diagnóstico de SMD y anemia asociada que reciben algún Agente Estimulante de la Eritropoyesis, que quienes no lo reciben.



## 7.6 Manual de codificación de variables

**TABLA 6. VARIABLES RECOLECTADAS EN EL ESTUDIO**

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
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



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
<b>Desenlaces de Eficacia y Seguridad Clínica</b>			
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 anomalía 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
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Codificación/ Unidad de medida</b>	<b>Naturaleza y Nivel de Medición</b>
RTA_HEMATOL	<p>Respuesta hematológica obtenida durante el tratamiento de acuerdo a los criterios estándar IWG o según lo reportado en el estudio (16)</p> <p><b>Respuesta mayor:</b> -Hb &lt;11 g/dL pretratamiento: aumento de la Hb &gt; 2 g/dL; - Pacientes con dependencia transfusional: Logro de la independencia transfusional.</p> <p><b>Respuesta menor:</b> -Hb &lt;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.</p>	Proporción de pacientes con respuesta hematológica global durante el tratamiento para cada brazo	Cuantitativa discreta Razón
<b>Evaluación del riesgo de sesgo (Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane) (39)</b>			
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
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Codificación/ Unidad de medida</b>	<b>Naturaleza y Nivel de Medición</b>
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 abordado 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

## 7.6 Instrumentos

Las referencias obtenidas de la búsqueda sistemática en las bases de datos fueron almacenadas y organizadas por orden alfabético en un programa de gestión de referencias (ENDNOTE Versión 7X, Thomson Reuters, Nueva York, EEUU) y fueron tabuladas para selección, extracción y análisis de datos en una Hoja de Cálculo de Microsoft Excel (Versión 2013, Microsoft Corporation, Washington, EEUU). Los estudios seleccionados fueron obtenidos en texto completo mediante acceso directo a los artículos a través de la base de datos de origen, o se obtuvo su acceso a través de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario. La información de los desenlaces de interés para esta revisión, así como la evaluación del riesgo de sesgo fueron obtenidas y consignadas por cada investigador en el Formato de Extracción de Datos de la Rama Iberoamericana de la Colaboración Cochrane, siendo este adaptado para los desenlaces de interés de esta revisión sistemática (Anexo 5)

## 7.7 Técnicas de recolección y trabajo de campo

La búsqueda y selección de estudios estuvo a cargo de dos de los investigadores del estudio (AA y WP), quienes revisaron el título y resumen de cada referencia para determinar elegibilidad. En una primera instancia, todas las referencias fueron organizadas en orden alfabético con el fin de determinar la presencia de registros



duplicados por solapamiento entre las bases de datos consultadas. En simultánea, se aplicó la herramienta de identificación de referencias duplicadas de ENDNOTE X7 y se cotejó la información con la provista por orden alfabético. Una vez identificadas, se dejó un único registro para cada referencia para elegibilidad. Aquellas referencias que constituían actualizaciones o registros bibliográficos diferentes en relación al mismo estudio fueron registradas de manera independiente y consideradas en simultáneo sobre el formato de extracción de datos por cada estudio.

En los casos de incertidumbre sobre la elegibilidad, se procedió a ubicar el texto completo de la referencia cuando éste se encontró disponible. Si dicho documento no se encontraba o el texto completo evidenciaba un estudio que no cumpliera los criterios de selección de esta revisión sistemática, se procedió a discusión y consenso entre los dos investigadores con un tercer autor (HB).

Los resultados de la búsqueda y selección de referencias fueron consolidados en la base de datos de recolección, y sus resultados fueron reportados de acuerdo a los criterios de calidad para estudios de revisiones sistemáticas y metanálisis PRISMA.

## 7.8 Control de calidad del dato, sesgo y error

En la base de datos de registro de las referencias, se procedió a crear variables duplicadas para cotejar cada registro de elegibilidad por separado. Además, se registraron por cada estudio los motivos por los cuales era o no elegible dicha referencia.

Respecto del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se determinó la calidad del estudio mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo (39), una herramienta que comprende de seis dominios específicos de riesgo de sesgo en estudios clínicos aleatorizados controlados: 1) Generación de la secuencia aleatoria; 2) Ocultamiento de la asignación; 3) Cegamiento de los participantes, el personal del estudio y el evaluador de los resultados; 4) Datos de resultados incompletos; 5) Notificación selectiva de los resultados y 6) otros sesgos potenciales.

Sobre la base de esta herramienta, los revisores (AMA, WAP) determinaron para cada estudio el "Riesgo de sesgo". En caso de no contar con suficiente información en el texto completo o sus anexos para determinar el riesgo de sesgo, se procedió



a contactar a los autores del estudio vía correo electrónico solicitando ampliación de la información. Al final para cada estudio se determinó un riesgo global de sesgo de acuerdo con los dominios y calificaciones descritas en la Tabla de Variables #6, según las categorías 'bajo riesgo' de sesgo, "incierto" (riesgo de sesgo incierto) o "alto riesgo" de sesgo.

## 7.9 Plan de análisis estadístico

### 7.9.1 Selección de estudios

El método para selección de estudios se realizó según lo planteado por el Manual de Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervención (39), y según lo descrito previamente en la sección de Técnicas de recolección. Los títulos y los resúmenes 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.

### 7.9.2 Extracción de datos

Se implementó el Formato de elegibilidad y Extracción de Datos ya descrito (anexo 6), el cual incluyó información sobre: Datos del revisor encargado, información bibliográfica de la referencia y el estudio, criterios de elegibilidad, características de los participantes (edad, género, país), diseño del estudio, criterios y grupos diagnósticos para el síndrome mielodisplásico (según criterios OMS), tipo de AEE e intervenciones de control utilizados, cointervenciones, duración de intervención y dosis, desenlaces de interés para esta revisión sistemática. La información fue completada en este formato. En caso de incertidumbre o de datos incompletos reportados, se procedió a contactar al autor principal de cada estudio vía correo electrónico.

### 7.9.3 Medidas del efecto del tratamiento

La evidencia fue analizada separadamente para cada par de intervenciones, según



fueron encontradas en los estudios, de acuerdo con los grupos control descritos previamente en los criterios de inclusión.

Para los desenlaces categóricos dicotómicos (mortalidad relacionada al tratamiento, seguridad, retiros del estudio, respuesta hematológica), se presentaron los resultados mediante el estimador de Riesgo Relativo por parejas de comparación AEE-Control con una confianza del 95% a dos colas.

Para los datos de puntajes de calidad de vida, niveles de Hb obtenidos, número de transfusiones de GRE al final del estudio, los datos fueron analizados como variables continuas y se presentaron como diferencias de medias con un intervalo de confianza del 95%.

Para el desenlace de supervivencia, éste fue analizado como una variable de tiempo al evento, por lo cual el efecto del tratamiento se determinó mediante el análisis de medianas de tiempo al evento, del cual se calculó el “hazard ratio” (HR) y su intervalo de confianza con un 95%.

#### **7.9.4 Unidad de análisis**

La unidad de análisis fue cada estudio. Se recolectaron y analizaron con medidas de asociación simples para cada estudio.

#### **7.9.5 Manejo de datos perdidos.**

En caso de datos perdidos o no reportados respecto de los participantes o en los desenlaces reportados, se procedió en primera instancia a ubicar reportes adicionales de los estudios de acuerdo con posibles actualizaciones posteriores. En caso de no existir, se procedió a contactar a los autores de contacto de los estudios como primera medida. Si esto no resultaba posible o no se obtuvo respuesta del autor, se excluyeron los datos incompletos. Para todos los resultados enfocó la extracción de los datos de cada estudio a partir del análisis por intención a tratar.

#### **7.9.6 Análisis de heterogeneidad**

Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios, se planeó realizar una inspección gráfica inicial mediante un forest plot. Adicionalmente, se planeó calcular el



estadístico I2 para cuantificar la heterogeneidad, en este modelo se consideró heterogeneidad con un índice I2 >50%.

### 7.9.7 Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación de posibles sesgos en los estudios clínicos seleccionados se realizó mediante la Herramienta de la Evaluación de Riesgo de Sesgo de la Colaboración Cochrane. En caso de ser necesario, se contactó a los autores para tratar de completar la información y evaluar la potencial ocurrencia de sesgos. Cuando esto no era posible, se propuso analizar el impacto de cada estudio incluido en los resultados del análisis. Adicionalmente, se propuso utilizar analizar gráficamente el funnel plot y para determinar variabilidad entre los estudios descritos, según las técnicas del Manual Cochrane.

## 8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 8.9 Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	MES												
	Meses	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	X



## 8.10 Financiación y presupuesto

Para el presente proyecto se consideró que los gastos generales, el presupuesto del personal, y los honorarios serían asumidos por parte de los investigadores.

## 9 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 presentaría bajo 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 tanto, los investigadores se comprometieron a realizar la extracción de datos completa sin ningún tipo de influencia externa, por lo cual se



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

desarrolló bajo los requerimientos establecidos por la Colaboración Cochrane.



## 10 RESULTADOS

A partir de la búsqueda sistemática con la estrategia utilizada a febrero de 2014, se obtuvieron 1071 referencias que fueron evaluadas por 2 investigadores (AA y WP), con la siguiente distribución por base de datos examinada:

Base de datos	Número de Referencias encontradas
CENTRAL/MEDLINE	703
LILACS	368
TOTAL	1071

Adicionalmente, la búsqueda de referencias en otras fuentes de consulta revelaron los siguientes resultados:

- Búsqueda manual en referencias de otros estudios clínicos: 0

### 10.1 PROCESO DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

El siguiente diagrama de calidad para revisiones sistemáticas y metanálisis PRISMA consolida los resultados del proceso de evaluación y selección de artículos elegibles.

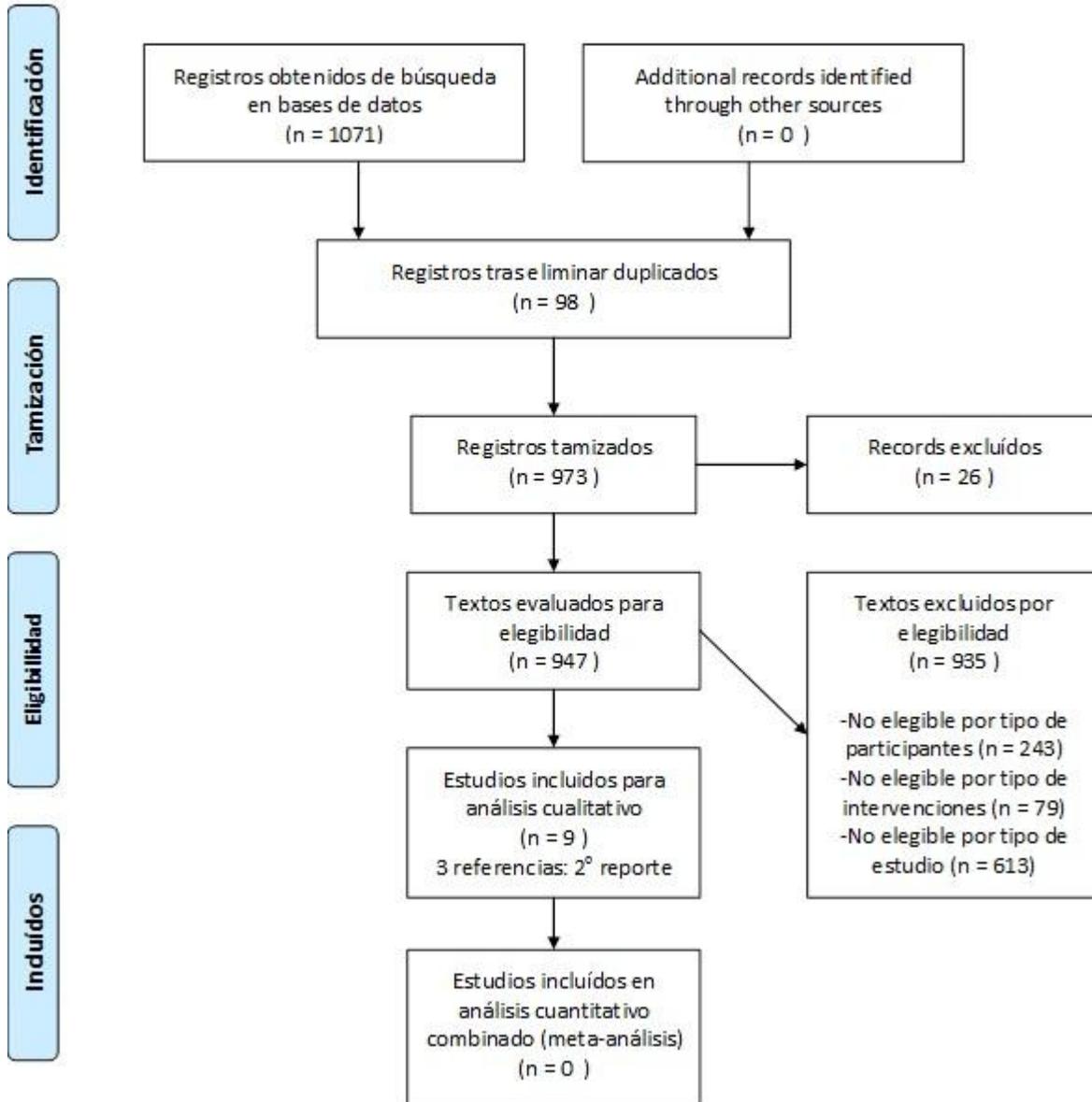


Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

## FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO “PRISMA” PARA EL PROCESO DE SELECCIÓN Y ELEGIBILIDAD DE LAS REFERENCIAS





## 10.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

De lo planteado en la sección de selección de estudios se obtuvo un total de 9 estudios clínicos aleatorizados que cumplieron con los criterios de selección de esta revisión sistemática. Las características generales de dichos estudios se discriminan en la Tabla 7.

**TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS TRAS LA BÚSQUDA SISTEMÁTICA EN BASES DE DATOS**

Referencia	Características y Resultados
Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes British J of Haematology (40)	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, seguida por fase abierta de tratamiento.</p> <p><b>Participantes:</b> 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 hematocrito 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</p> <p><b>Intervenciones:</b> -Grupo Intervención (rhEPO+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.</p> <p><b>Desenlaces:</b> <b>Primario:</b> Respuesta hematológica <b>Secundarios:</b> -Calidad de vida -Seguridad</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : W077</p>



Referencia	Características y Resultados
<p>Balleari et al Annals of Hematology (2006)(41)</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos en un solo centro</p> <p><b>Participantes:</b> 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</p> <p><b>Intervenciones:</b> -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</p> <p><b>Desenlaces:</b> Respuesta hematológica a factores de crecimiento hematopoyéticos. Impacto de la terapia en calidad de vida.</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : w007</p>



<b>Referencia</b>	<b>Características y Resultados</b>
Bowen et al Blood (2004) (42)	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, primera fase de tratamiento en bolo seguido de tratamiento en mantenimiento</p> <p><b>Participantes:</b> n=21, Pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico con menos de 10% de blastos.</p> <p><b>Intervenciones:</b> -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.</p> <p><b>Desenlaces:</b> -Respuesta hematológica</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : W-122</p>



Referencia	Características y Resultados
Casadevall et al Blood (2004) (9)	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos.</p> <p><b>Participantes:</b> <b>n=60,</b> Pacientes &gt;18 años con diagnóstico de SMD (RA, RARS, RAEB con &lt;10% de blastos en biopsia de médula ósea) según clasificación FAB, anemia por Hb &lt;100 g/L por al menos 2 meses, niveles de EPO &lt;500 mU/mL. Se excluían pacientes con otras enfermedades significativas, quimioterapia o tratamiento previo con AEE.</p> <p><b>Intervenciones:</b> -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 &gt;8 y terapia de quelación del hierro.</p> <p><b>Desenlaces:</b> <b>Primario:</b> -Respuesta hematológica <b>Secundarios:</b> -Calidad de vida -Costos -Seguridad</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : W170</p>



Referencia	Características y Resultados
<p>Greenberg et al British J Haematology (2008) (43)</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño entrecruzado, con una primera fase en monoterapia, seguida de tratamiento combinado y escalamiento de dosis</p> <p><b>Participantes:</b> <b>n=110</b>, Pacientes con diagnóstico de SMD (RA, RARS, RAEB), Hematocrito pretransfusional &gt;30% y adecuado estado funcional. Se excluyeron pacientes con otras enfermedades de consideración clínica.</p> <p><b>Intervenciones:</b> <b>PASO 1: TERAPIA ALEATORIZADA POR 4 MESES (EPO Y MEJOR TERAPIA DISPONIBLE)</b> <b>PASO 2: CAMBIO DE TERAPIA EN CASO DE NO RESPUESTA</b> <b>PASO 3: ADICIÓN DE G-CSF EN CASO DE NO RESPUESTA</b> <b>PASO 4: INCREMENTO DE DOSIS DE EPO Y G-CSF</b> -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 por día).</p> <p><b>Desenlaces:</b> <b>Primario:</b> -Respuesta hematológica <b>Secundarios:</b> -Supervivencia -Toxicidad -Calidad de Vida -Progresión a leucemia aguda</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : W364</p>



Referencia	Características y Resultados
<p>Hellstrom-Lindberg et al Blood et al (1998)(44)</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, con una primera fase en monoterapia, seguida de tratamiento combinado.</p> <p><b>Participantes:</b> <b>n=56</b>, 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.</p> <p><b>Intervenciones:</b> -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.</p> <p>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.</p> <p><b>Desenlaces:</b> <b>Primario:</b> -Respuesta hematológica <b>Secundarios:</b> -Supervivencia -Seguridad -Retiros prematuros por seguridad o falta de eficacia -Progresión a leucemia aguda</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : H028</p>



Referencia	Características y Resultados
<p>Nair et al Blood (2006) (45)</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos, seguida por fase abierta de tratamiento.</p> <p><b>Participantes:</b> <b>n=68</b>, 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.</p> <p><b>Intervenciones:</b> -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.</p> <p><b>Desenlaces:</b> <b>Primario:</b> -Respuesta hematológica <b>Secundarios:</b> -Retiros prematuros por seguridad o falta de eficacia -Progresión a leucemia aguda</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : H294</p>



Referencia	Características y Resultados
<p><b>Ref:</b> Stein et al; Blood (1991) (46)</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos.</p> <p><b>Participantes:</b> <b>n=20</b>, Pacientes &gt;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.</p> <p><b>Intervenciones:</b> -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.</p> <p><b>Desenlaces:</b> <b>Primario:</b> -Respuesta hematológica <b>Secundarios:</b> -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</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : A173</p>
Referencia	Características y Resultados



<p>Thompson et al; Blood (1991) (47)</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio clínico aleatorizado, diseño de grupos paralelos.</p> <p><b>Participantes: n=66,</b> Pacientes &gt;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 &gt;20% blastos en Médula Ósea o &gt;5% blastos en sangre periférica.</p> <p><b>Intervenciones:</b> -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.</p> <p><b>Desenlaces:</b> <b>Primario:</b> -Nivel de hemoglobina al final del estudio -GRE transfundidos y proporción de pacientes transfundidos al final del estudio -Mortalidad durante el estudio</p> <p><b>Secundarios:</b> -Respuesta hematológica -Seguridad -Retiros prematuros por seguridad o falta de eficacia -Progresión a leucemia aguda</p> <p><b>Notas:</b> Identificador del estudio : A214</p>
--	--



### 10.3 RESULTADOS Y EXTRACCIÓN CUANTITATIVA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

**TABLA 8. ESTUDIOS SELECCIONADOS CON RESULTADOS REPORTADOS PARA LAS VARIABLES DE INTERES EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

ESTUDIO	ICSG 1998(40)	Stein et al 1991(46)	Thompson et al 2000(47)	Nair et al 2006(45)	Greenberg et al 2009(43)	Casadevall et al 2004(9)	Hellstrom et al 1998(44)	Bowen et al 2010(42)	Balleari et al 2006(41)
TIPO DE PUBLICACION	TEXTO COMPLETO	TEXTO COMPLETO	TEXTO COMPLETO	RESUMEN	TEXTO COMPLETO	TEXTO COMPLETO	TEXTO COMPLETO	RESUMEN	TEXTO COMPLETO
PARTICIPANTES	n=87, >18años SMD <5%blastos MO Hb <10 g/dL	n=20, >18años SMD <5%blastos MO Hcto <32 %	n=66, >17años SMD <5%blastos MO Hb <10g/dL	n=68, SMD >24 a (excluye RAEB)	n=110, >18año SMD <5%blastos SP, RAEB<20% blastos MO Hcto 30%	n=60, >18años SMD <10% blastos MO, HB <10g/dL	n=56, >18años SMD (RA, RARS, RAEB) HB <10g/dL	n=21, SMD >10% de Blastos Edad no reportada	n=30, >18% edad SMD de bajo riesgo (IPSS <1) HB <10 g/dL
INTERVENCION	rHuEPO 150 U/kg/día SC por 8 semanas (n=44)	rHuEPO 800U/kg IV- 1200U/kg- 1600U/kg por 12 semanas (n=8)	A:EpoAlfa SC 150 IU/kg 3 times/wk (n=45)	A:EPO(10,000 units) and G-CSF(150µg (n=55)	A: EPO (Step 1) (n=57)	A: rHuEPO + rHuG-CSF (n=30)	A: Epoetin beta→G-CSF+Epoetin beta (SD): (n=28)	A: Bolo EPO+Bolo G-CSF→EPO+G-CSF (n=21)	A: rHEPO (10000 IU 3 veces por semana) x 8 semanas (n=15)



ESTUDIO	ICSG 1998(40)	Stein et al 1991(46)	Thompson et al 2000(47)	Nair et al 2006(45)	Greenberg et al 2009(43)	Casadevall et al 2004(9)	Hellstrom et al 1998(44)	Bowen et al 2010(42)	Balleari et al 2006(41)
<b>COMPARADOR</b>	Placebo (n=33)	Placebo (n=12)	B: Placebo SC (n=33)	B: EPO(10,000 units) (n=13)	B: Supportive care (Step 1) (n=53)	B: Supportive care (n=30)	B: G-CSF→G-CSF+Epoetin beta (SD): (n=28)	B: Placebo→EPO +G-CSF (n=11)	B: rHEPO (10000 U 3 tiw)+G-CSF 300mg SC 1-2 tiw por 8 semanas (n=15)
<b>COINTERVENCIÓN</b>	Folato 15mg/día + Hierro oral	N/A	A: GM-CSF (0.3-5.0 mg/kg•d)	N/A	G-CSF (Step 2)	N/A	G-CSF (30-75-150 µg/d) SC	G-CSF (150µg) 3 veces por semana	N/A
<b>SUPERVIVENCIA</b>	N/R	N/R	N/R	N/R	NO REPORTA PARA STEP1	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO</b>	N/R	N/R	A:EPOAlfa= 3 B:Placebo= 0	N/R	N/R	A: EPO+G-CSF: 3 B: BSC: 2	N/R	N/R	A: rHEPO: (40%) B: rHEPO+G-CSF: (73,3%)
<b>CALIDAD DE VIDA</b>	N/R	N/R	N/R	N/R	A:EPO= FACT-G 84,33 B:Placebo= FACT-G 84,1	A: EPO+G-CSF (FACT-An): 111.8 B: BSC (FACT-An): 114.4 Valor p>0.2 (Test Fisher)	N/R	N/R	A: rHEPO: FACT-An (n=7) B: rHEPO+G-CSF: FACT-An (n=11)



ESTUDIO	ICSG 1998(40)	Stein et al 1991(46)	Thompson et al 2000(47)	Nair et al 2006(45)	Greenberg et al 2009(43)	Casadevall et al 2004(9)	Hellstrom et al 1998(44)	Bowen et al 2010(42)	Balleari et al 2006(41)
<b>HEMOGLOBINA OBTENIDA AL FINAL DEL ESTUDIO</b>	N/R	A:EPO= HCTO 28% B:Placebo= HCTO 26,75%	A:EPOAlfa= 9,04 B:Placebo= 8,09	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>TRANSFUSIONES AL FINAL DEL ESTUDIO</b>	N/R	A:EPO= 5,63 B:Placebo= 8,42	A:EPO= 7,6 B:Placebo= 9,1	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>RETIROS POR EA/EFICACIA</b>	A:EPO= 3 B:Placebo= 4	A:EPO= 0 B:Placebo= 0	18	11	A:EPO= 3 B:Placebo= 4	N/R	N/R	N/R	n=8 (40%)
<b>RESPUESTA HEMATOLOGICA</b>	A:EPO= 14 (36,8%) B:Placebo= 4 (10,8%) NO REPORTA RR (p=0.007* CMH)	A:EPO= 1 B:Placebo= 0 NO REPORTA RR	A:EPOAlfa= 4 B:Placebo= 1 NO REPORTA RR (P=NS)	A: EPO+G-CSF: (65%) B: EPOC: (33%) NO REPORTA RR	A:EPO= 18 (36%) B:Placebo= 5 (9,6%) NO REPORTA RR, (P=0.002)	A: EPO+G-CSF: 10 (42%) B: BSC: 0 (0%) NO REPORTA RR, (P=0.01)	A:Epoetin beta→G-CSF+Epoetin beta (SD):9(39%) B: G-CSF→G-CSF+Epoetin beta(SD): 9(38%) NO REPORTA RR	N/R NO REPORTA RR	A: rHEPO: (40%) B: rHEPO+G-CSF: (73,3%) NO REPORTA RR
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	A:EPO= (31,82%) B:Placebo= (42,86%)	A:EPO= 2 B:Placebo= 1	A:EPOAlfa= 45 B:Placebo= 21	N/R	A:EPO= 28 (52,8%) B:Placebo= 8 (14,3%)	N/R	N/R	N/R	N/R



ESTUDIO	ICSG 1998(40)	Stein et al 1991(46)	Thompson et al 2000(47)	Nair et al 2006(45)	Greenberg et al 2009(43)	Casadevall et al 2004(9)	Hellstrom et al 1998(44)	Bowen et al 2010(42)	Balleari et al 2006(41)
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	N/R	N/R	A:EPOAlfa= 36 B:Placebo= 21	N/R	N/R	A: EPO+G-CSF: 0 B: BSC: 0	N/R	N/R	N/R
<b>HTA</b>	N/R	A:EPO= 0 B:Placebo= 0	A:EPOAlfa= 0 B:Placebo= 0	N/R	A:EPO= 1 B:Placebo= 0	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>TV</b>	A:EPO= 1 B:Placebo= 0	N/R	A:EPOAlfa= 0 B:Placebo= 0	N/R	A:EPO= 0 B:Placebo= 0	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>PRCA</b>	N/R	N/R	A:EPOAlfa= 0 B:Placebo= 0	N/R	A:EPO= 0 B:Placebo= 0	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>TIEMPO</b>	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	4 meses	12 semanas	12 semanas	12 semanas	16 semanas
<b>ANALISIS</b>	POR PROTOCOLO	INTENCION A TRATAR	INTENCION A TRATAR	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO

N/A: No aplica, N/R: No reportado



Hospital Universitario  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Especialización en Epidemiología  
Universidad del Rosario



## 10.4 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

A continuación se discriminó la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios seleccionados. Se reportó cada ítem de la Herramienta para Evaluación del Riesgo de Sesgo de la Colaboración Cochrane y se discriminó un Riesgo de Sesgo de resumen global para cada estudio con base en la calificación obtenida en cada dominio y la información provista por los autores de contacto, en caso de haber obtenido respuesta a la consulta por parte del equipo investigador.

**TABLA 9. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS PARA ESTA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes British J of Haematology (1998) (40)	<b>¿Generación de secuencia?</b> Se menciona un método aleatorio pero no se describen los pasos mediante el cual éste se llevó a cabo.	Incierto
	<b>¿Ocultación de la asignación?</b> No se proveen detalles mediante los cuales la asignación fue sostenida al paciente una vez asignada la intervención.	Incierto
	<b>¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio?</b> 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
	<b>¿Datos de resultado incompletos?</b> 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
	<b>¿Notificación selectiva de resultados?</b> 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
<b>Conclusión global:</b> Riesgo de sesgo incierto		



Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Balleari et al Annals of Hematology (2006)(41)	<b>¿Generación de secuencia?</b> Se describe una asignación aleatoria del tratamiento, pero no se otorga información adicional sobre la metodología de asignación.	Incierto
	<b>¿Ocultación de la asignación?</b> No se provee información sobre la forma en la cual se mantuvo la asignación aleatoria	Incierto
	<b>¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio?</b> No se describe en ninguna parte del documento que el estudio hubiera sido cegado a las intervenciones.	Incierto
	<b>¿Datos de resultado incompletos?</b> 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
	<b>¿Notificación selectiva de resultados?</b> 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
<b>Conclusión global:</b> Alto riesgo de sesgo		



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



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



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



Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Hellstrom-Lindberg et al Blood et al (1998) (44)	<p><b>¿Generación de secuencia?</b> Se describe la asignación aleatoria de los pacientes, pero no se proveen los métodos utilizados para dicha asignación.</p>	Incierto
	<p><b>¿Ocultación de la asignación?</b> No se describen métodos para ocultar la asignación aleatoria de los participantes a los brazos de tratamiento.</p>	Incierto
	<p><b>¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio?</b> No se describen métodos de cegamiento de los participantes, personal ni investigadores en el estudio.</p>	Incierto
	<p><b>¿Datos de resultado incompletos?</b> En el protocolo se plantea 56 pacientes y se realiza el análisis sobre 50 de ellos.</p>	Incierto
	<p><b>¿Notificación selectiva de resultados?</b> 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.</p>	Alto riesgo
<p><b>Conclusión:</b> Alto Riesgo de sesgo</p>		



Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Nair et al Blood (2006) (45)	<b>¿Generación de secuencia?</b> Se describe una asignación aleatoria del tratamiento, pero no se otorga información adicional sobre la metodología de asignación.	Incierto
	<b>¿Ocultación de la asignación?</b> No se provee información sobre la forma en la cual se mantuvo la asignación aleatoria	Incierto
	<b>¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio?</b> 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
	<b>¿Datos de resultado incompletos?</b> Se excluyeron pacientes del análisis completo.	Alto riesgo
	<b>¿Notificación selectiva de resultados?</b> No se describen los desenlaces propósito del estudio y se reportan parcialmente los resultados por brazos de tratamiento.	Alto riesgo
<b>Conclusión global:</b> Alto riesgo de sesgo		



Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Stein et al Blood (1991) (46)	<p><b>¿Adecuada generación de secuencia?</b> Asignación aleatoria según lo reportado por los autores en el artículo. El autor de contacto respondió indicando que la técnica de aleatorización fue centralizada.</p>	Bajo riesgo
	<p><b>¿Ocultación de la asignación?</b> 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.</p>	Bajo riesgo
	<p><b>¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio?</b> No se reporta en texto. El autor de contacto indicó que los 3 integrantes estuvieron cegados de la asignación del tratamiento.</p>	Bajo riesgo
	<p><b>¿Datos de resultado incompletos?</b> Se reportan los resultados de todos los pacientes incluidos en la aleatorización.</p>	Bajo riesgo
	<p><b>¿Notificación selectiva de resultados?</b> 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.</p>	Bajo riesgo
<p><b>Conclusión global:</b> Bajo riesgo de sesgo.</p>		



Referencia	Descripción	Evaluación del autor
Thompson et al Blood (1991) (47)	<b>¿Adecuada generación de secuencia?</b> Se describe asignación aleatoria del tratamiento, pero no se suministra información específica de los métodos.	Incierto
	<b>¿Ocultación de la asignación?</b> No se describen los métodos para conservar la ocultación de la asignación.	Incierto
	<b>¿Cegamiento de los participantes, investigadores y personal del estudio?</b> 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
	<b>¿Datos de desenlaces incompletos?</b> Se reportan la totalidad de los desenlaces para todos los pacientes aleatorizados en el estudio.	Bajo riesgo
	<b>¿Reporte selectivo?</b> 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
<b>Conclusión global:</b> Riesgo poco claro de sesgo.		



## 10.5 SÍNTESIS DE LA EVALUACIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

**TABLA 10. ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS Y CONSIDERACIONES CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS DE LA EVIDENCIA SEGÚN DESENLACE DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS
<b>Supervivencia global</b>	Ningún estudio	No fue posible establecer la eficacia de los AEE debido a que ningún estudio evaluó la supervivencia en los brazos de tratamiento.
<b>Calidad de vida</b>	3 estudios <b><u>EPO vs Placebo</u></b> -Greenberg et al, 1998  -Casadevall et al, 2004  -Balleari et al, 2006	<p>EPO: FACT-G=84,33 puntos Placebo: FACT-G: 84,1 puntos</p> <p>EPO+G-CSF: FACT-An=111,8 Cuidado de soporte: FACT-An=114,4</p> <p>EPO: FACT-An: Media no reportada EPO+G-CSF: FACT-An: Media no reportada</p> <p><b><u>Calidad de la evidencia</u></b> Los tres estudios presentaron riesgo alto a incierto de sesgo en la evaluación de calidad</p> <p><b>CONCLUSION:</b> Los tres estudios presentaron grupos comparativos diferentes con escalas de calidad de vida diferentes por lo que estos datos no son susceptibles combinarse.</p>



DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS n (%) por brazo de tratamiento
Respuesta hematológica,	7 estudios <b><u>EPO vs Placebo</u></b> -ICSG et al 1998	EPO= 14 Placebo=4
	-Stein et al, 1991	EPO =1 Placebo=0
	-Thomson et al, 2000	EPOalfa=4 Placebo=1
	-Greenberg et al, 1988	EPO= 18 (36%) Placebo: 5 (9,6%)
	<b><u>EPO vs EPO+G-CSF</u></b> -Nair et al, 2006	EPO+G-CSF=65% EPO= 33%
	-Bealleari et al, 2006	EPO+G-CSF=73,3% EPO= 40%



DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS n (%) por brazo de tratamiento
	<p><b><u>EPO+G-CSF vs Estandar</u></b> -Casadevall et al, 2004</p> <p><b><u>EPO-&gt;G-CSF vs G-CSF-&gt;EPO</u></b> Hellstrom et al, 1998</p>	<p>EPO+G-CSF=10 (42%) Estandar de cuidado=0 (0%)</p> <p>EPO-&gt; G-CSF=9 (39%) G-CSF-&gt;EPO= 9 (38%)</p> <p><b><u>Calidad de la evidencia</u></b> Los siete estudios presentaron diverso riesgo de sesgo (alto, incierto y bajo ), por lo cual la evidencia que sustenta estos resultados es divergente.</p> <p><b>CONCLUSION:</b> Los estudios incluidos determinaron la respuesta hematológica utilizando diversidad de criterios de respuesta, lo cual dificultó su combinación cuantitativa en un único estimador de riesgo. Por otro lado, las comparaciones entre tratamientos fueron varias y solo EPO vs Placebo y EPO vs EPO+G-CSF contó con más de dos estudios que evaluaran su eficacia.</p>



DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS n (%) por brazo de tratamiento
<b>Requerimientos transfusionales al final del estudio</b>	2 estudios <u><b>EPO vs Placebo</b></u> -Stein et al, 1991  -Thompson et al, 2000	EPO=5,63 Placebo=8,42  EPOAlfa=9,04 Placebo=8,09  <u><b>Calidad de la evidencia</b></u> Los dos estudios presentaron diverso riesgo de sesgo (incierto y bajo), por lo cual la evidencia que sustenta estos resultados puede ser divergente. <b>CONCLUSION:</b> Los requerimientos transfusionales fueron heterogéneos en los dos estudios, lo cual dificultó su combinación cuantitativa en un solo estimador.



DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS n (%) por brazo de tratamiento
<p><b>Hemoglobina al final de estudio</b></p>	<p>2 estudios <b>EPO vs Placebo</b> --Stein et al, 1991  -Thompson et al, 2000</p>	<p>EPO=HCTO=28% Placebo=8,42 HCTO=26,75%</p> <p>EPOAlfa=HB=7,6 Placebo=HB=9,1</p> <p><b><u>Calidad de la evidencia</u></b> Los dos estudios presentaron diverso riesgo de sesgo (incierto y bajo), por lo cual la evidencia que sustenta estos resultados puede ser divergente.</p> <p><b>CONCLUSION:</b> El aumento de las cifras de hemoglobina fue reportado en diversas unidades entre estos dos estudios, lo cual dificultó su combinación cuantitativa.</p>



DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS n (%) por brazo de tratamiento
<b>Eventos adversos</b>	4 estudios <b>EPO vs Placebo</b> -ICSG et al, 1998  - Stein et al, 1991  -Thompson et al, 2000  -Greenberg et al, 1998	EPO=31,82% Placebo=42,86%  EPO=2 Placebo=1  EPOAlfa=45 Placebo=21  EPOAlfa=28 (52,8%) Placebo=8 (14,3%)  <b>Calidad de la evidencia</b> Los cuatro estudios presentaron diverso riesgo de sesgo (incierto y bajo), por lo cual la evidencia que sustenta estos resultados puede ser divergente.  <b>CONCLUSION:</b> La ocurrencia de cualquier evento adverso difirió en buena proporción entre los estudios seleccionados, lo cual dificultó su combinación cuantitativa en un solo estimador.



DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS n (%) por brazo de tratamiento
<p><b>Reacciones adversas</b></p>	<p>2 estudios <b><u>EPO vs Estándar de Cuidado</u></b> - Stein et al, 1991  -Casadevall et al, 2004</p>	<p>EPO=2 Placebo=1  EPO+G-CSF=0 Estándar de cuidado=0  <b><u>Calidad de la evidencia</u></b> Los dos estudios presentaron diverso riesgo de sesgo (incierto y bajo), por lo cual la evidencia que sustenta estos resultados puede ser divergente.  <b>CONCLUSION:</b> La ocurrencia de cualquier reacción adversa difirió en buena proporción entre los estudios seleccionados, lo cual dificultó su combinación cuantitativa en un solo estimador.</p>



DESENLACE	NUMERO DE ESTUDIOS QUE REPORTARON EL DESENLACE	RESULTADOS n (%) por brazo de tratamiento
<b>Retiros por falta de eficacia</b>	3 estudios <b><u>EPO vs Placebo</u></b> -ICSG et al, 1998  - Stein et al, 1991  -Greenberg et al, 1998	EPO=3 Placebo=4  EPO=0 Placebo=0  EPO=3 Placebo=4  <b><u>Calidad de la evidencia</u></b> Los tres estudios presentaron diverso riesgo de sesgo (incierto y bajo), por lo cual la evidencia que sustenta estos resultados puede ser divergente.  <b>CONCLUSION:</b> La ocurrencia de retiros por falta de eficacia fue un evento de baja ocurrencia por grupos de tratamiento, lo cual dificultó su combinación en estimadores cuantitativos del riesgo.



## 11 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática de la literatura se enfocó en la ubicación de evidencia clínica de diseño aleatorizado controlado con el fin de determinar el perfil de eficacia y seguridad de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis en el Tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos en pacientes adultos. Por tanto, la evidencia se obtuvo de estudios clínicos con adecuado diseño y nivel de evidencia para responder a la pregunta de investigación.

La aplicación de criterios de selección a las referencias exploradas arrojó como resultado un total de 9 estudios clínicos distribuidos en 12 referencias (tres como actualización o publicación posterior) en las bases de datos evaluadas. Dichos estudios se caracterizaron en su mayoría por evaluar los desenlaces de interés en población adulta con Síndromes Mielodisplásicos de bajo grado (definida por blastos >10% en Médula ósea o en Sangre Periférica). Según las guías clínicas de manejo para esta condición (12) se ha establecido como terapia de elección para los pacientes con bajo riesgo de progresión de la enfermedad y aquellos quienes no cuentan con otras alternativas terapéuticas, la opción de manejo mediante factores de crecimiento hematopoyético como una opción para manejar los fenómenos fisiopatológicos y síntomas asociados a las citopenias.

En el caso de los pacientes con anemia asociada a Síndromes Mielodisplásicos, estudios han caracterizado que dicha condición puede ser explicada a partir de una baja concentración de eritropoyetina endógena en el organismo (REF), lo cual contribuye a la falta de estimulación de los precursores mieloides hematopoyéticos hacia la diferenciación de la línea eritroide madura. Una opción terapéutica, racional y fisiopatológicamente baja en este contexto lo representa la suplencia exógena de estos factores hormonales, lo que contribuiría a la estimulación y diferenciación celular y por tanto a resolver la(s) citopenia(s) causales de síntomas en el paciente. Sin embargo, es claro el carácter de manejo sintomático de esta terapia, ya que se considera el trasplante alogénico de células hematopoyéticas como la única opción curativa de esta enfermedad, capaz de modificar su curso natural.



Debido a la intensidad y agresividad de dicho tratamiento en el contexto de pacientes frágiles que usualmente sufren de SMD, resulta esta opción contraindicada en la mayoría de los casos y por tanto las terapias de manejo paliativo cobran un papel fundamental.

La terapia con AEE en el contexto de los SMD es por tanto una terapia crónica y de larga duración, de la cual si bien son esperables beneficios en el corto plazo tales como mejoría de indicadores paraclínicos como los niveles de hemoglobina, reducción de requerimientos transfusionales y mejoría del control de síntomas asociados a la anemia, también las implicaciones clínicas de su uso en el corto plazo permanecen como un interrogante. Meta-análisis ejecutados en pacientes con cáncer y anemia asociada a quimioterapia, el uso de los AEE se encuentran limitados a los pacientes en tratamiento antineoplásico activo únicamente, y no se encuentran recomendados como terapia indefinida a largo plazo, ya que se han descrito efectos promotores del crecimiento celular de manera paralela a la estimulación hematopoyética.

A partir de la búsqueda se encontraron 1071 referencias, de las cuales 98 correspondieron a registros duplicados entre las bases de datos y 26 correspondieron a referencias no accesibles. Por tanto de 947 referencias elegibles, se obtuvieron 12 referencias, correspondiente a 9 estudios que cumplieron criterios de selección. Todos evaluaron algún AEE pero el grupo comparador difirió entre ellos (4 estudios de EPO vs Placebo, 2 estudios de EPO vs EPO+G-CSF, 2 evaluaron el tratamiento secuencial de EPO y G-CSF y 1 EPO vs Cuidados de Soporte). Los desenlaces fueron evaluados en su mayoría a las 12 semanas de tratamiento.

De acuerdo con los resultados reportados por los estudios clínicos seleccionados de esta revisión sistemática, se puede determinar que los desenlaces a largo plazo centrados en el paciente se encuentran aún pendientes por explorar. El tiempo de seguimiento reportado de evaluación de desenlaces en estos estudios fue de 12 semanas como mínimo, aunque los seguimientos a largo plazo no estuvieron disponibles. Por tal motivo, la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los AEE a largo plazo en el contexto de pacientes con Síndromes Mielodisplásicos debe ser



explorar en mayor grado por estudios clínicos futuros, a la luz de desenlaces reportados con criterios estándar (12) que permitan asegurar la comparabilidad de las respuestas obtenidas.

En el caso de los desenlaces a corto plazo contemplados por esta revisión sistemática, fue evidente que la definición de la respuesta hematológica, así como la lectura e interpretación clínica de los cambios en los parámetros clínicos y paraclínicos es divergente y casi dependiente de cada estudio evaluado. Por tal motivo, los desenlaces no pudieron ser comparados directamente y tampoco pudieron ser considerados para una combinación mediante técnicas meta-analíticas.

En el caso de los desenlaces de seguridad, se reportaron por lo general bajas tasas de eventos adversos, posiblemente explicadas a partir de los cortos tiempos de seguimiento reportados en los estudios clínicos. Investigaciones futuras deberán considerar tiempos de seguimiento a largo plazo para establecer los aspectos definitivos del perfil de seguridad de los AEE en esta indicación. De acuerdo con los resultados reportados por la mayoría de los estudios seleccionados, la incidencia de eventos adversos es similar a los tratamientos comparadores. Sin embargo, se requiere de mayor evidencia de alto grado para establecer el perfil definitivo de seguridad a largo plazo.

Las evaluaciones del riesgo de sesgo también representaron un hallazgo de esta revisión sistemática, ya que en varios de los estudios incluidos, el planteamiento y reporte consistente de los desenlaces primarios y secundarios evaluados. Las evaluaciones de riesgo de sesgo consideraron un estudio con bajo riesgo de sesgo, 4 estudios con riesgo incierto y 4 estudios con riesgo alto de sesgo. Lo anterior implica un riesgo considerable de sesgos en los estudios evaluados, aspecto que incide directamente sobre los desenlaces reportados por los estudios. En revisiones sistemáticas previas este aspecto no había sido considerado ni evaluado, por tanto los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo.



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

## 12 RECOMENDACIONES FINALES

La eficacia y seguridad combinada de los AEE en pacientes con SMD no pudo ser establecida ya que estudios clínicos aleatorizados controlados reportados a la fecha en no evaluaron consistentemente dichos desenlaces durante el tiempo bajo tratamiento. Además, la diversidad entre los grupos comparadores de tratamiento ocasionó que no fuera posible analizar de manera combinada los desenlaces de eficacia y seguridad del tratamiento con estos agentes. Los estudios evaluados fueron considerados en su mayoría con riesgo de sesgo incierto o alto. Se sugiere evaluar dichos desenlaces de interés de manera estandarizada en investigaciones futuras en el tema.



## 13 BIBLIOGRAFIA

1. Erythropoetin (electronic version) [Internet]. 2015 [cited 28/feb/2015]. Available from: URL address (<http://www.micromedexsolutions.com/>)
2. Janssen JW, Buschle M, Layton M, Drexler HG, Lyons J, van den Berghe H, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. *Blood*. 1989;73(1):248-54.
3. Greenberg PL. Biologic nature of the myelodysplastic syndromes. *Acta haematologica*. 1987;78 Suppl 1:94-9.
4. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008;87(7):527-36.
5. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood*. 1996;87(10):4076-81.
6. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Proteins in Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2007;12(10):1264-73.
7. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*. 1995;89(1):67-71.
8. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood*. 2008;111(1):25-41.



9. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004;104(2):321-7.
10. Clark O, Faleiros EJ. Cost of the treatment of myelodysplastic syndrome in Brazil. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(1):31-4.
11. Albitar M, Manshouri T, Shen Y, Liu D, Beran M, Kantarjian HM, et al. Myelodysplastic syndrome is not merely "preleukemia". *Blood*. 2002;100(3):791-8.
12. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003;120(2):187-200.
13. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v158-61.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
15. Vardiman JW BR, Arber DA. Introduction and overview of the classification of myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editor. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*: WHO Press; 2008.
16. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96(12):3671-4.
17. Schoonen W, Aagnes B, Bray F, Hansen S, Fryzek J, Weiderpass E. P011 Incidence of myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML) in Norway 1993–2006. *Leukemia research*. 2009;33:S64.
18. Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(1):57-63.



19. Vardiman J, Brunning R, Arber DA, et al. Introduction and overview of the classification of myeloid neoplasms. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al., editors. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: WHO Press; 2008. p. 18.
20. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(2):287-94.
21. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007;109(8):1536-42.
22. Maynadie M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Petrella T, Caillot D, et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer.* 1996;74(2):288-90.
23. Radlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol.* 1995;54(3):153-6.
24. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol.* 1997;15(4):173-89.
25. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82(2):358-67.
26. Iglesias Gallego M, Sastre Moral JL, Gayoso Diz P, Garcia Costa A, Ros Forteza S, Mayan Santos JM. Incidence and characteristics of myelodysplastic syndromes in Ourense (Spain) between 1994-1998. *Haematologica.* 2003;88(10):1197-9.
27. de Benoist B ME, Egli I, Cogswell M. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005. Geneva: World Health Organization, 2008.
28. Hellstrom-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2008;22(2):75-91.
29. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003;120(6):1037-46.



30. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, De Castro CM, Deeg HJ, et al. Myelodysplastic Syndromes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011;9(1):30-56.
31. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
32. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
33. Fey MF, Dreyling M, Group EGW. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v158-61.
34. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet*. 2006;368(9539):947-53.
35. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp Hematol*. 2008;36(12):1573-84.
36. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007303.
37. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006; (3). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003407/frame.html>.
38. Hutzschenreuter F, Skoetz N, Monsef I, Kreuzer K-A, Engert A, Bauer K. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (9). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD009310/frame.html>.



39. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 ed: The Cochrane Collaboration; 2011.
40. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic S, Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, Barosi G, Guarzone R, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1998;103(4):1070-4.
41. Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol.* 2006;85(3):174-80.
42. Bowen D, Hyslop A, Keenan N, Groves M, Culligan D, Johnson P, et al. Prediction of Response to Recombinant Erythropoietin Plus Granulocyte-Colony Stimulating Factor Following a Single Subcutaneous Bolus in Patients with Myelodysplastic Syndromes; a Randomised Placebo Controlled Study. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104(11):1435-.
43. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood.* 2009;114(12):2393-400.
44. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood.* 1998;92(1):68-75.
45. Nair V, Mishra DK, Sharma A, Das SN, Kotwal J, Mukerjee B, et al. Erythropoietin (EPO) and Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCS-F) Based Therapy in Patients with Low Risk MDS: A Single Centre Experience from India. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006;108(11):4869-.
46. Stein RS, Abels RI, Krantz SB. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1991;78(7):1658-63.



47. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS Study Group. *Blood*. 2000;95(4):1175-9.
48. Acevedo Andrés M, Rodríguez Myriam L, Becerra Henry A, Cardona Andrés F, Martí-Carvajal Arturo J. Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012; (7). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009995/abstract>.



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

## 14 AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al grupo docente de Epidemiología de la Universidad del Rosario y al Grupo de Desórdenes Hematológicos Malignos de la Colaboración Cochrane por su asistencia en el diseño del presente protocolo.



## ANEXO 1. Criterios diagnósticos de la Sociedad Británica de Hematología para los síndromes mielodisplásicos (SMD) (12)

El diagnóstico y la clasificación de los SMD dependen de criterios morfológicos sobre el examen de las células sanguíneas periféricas y la médula ósea. El diagnóstico debe distinguir los SMD de las condiciones reactivas causantes de hematopoyesis displásica y de otras fuentes de desórdenes mieloides clonales. Como mínimo se aplican criterios de evaluación clínica y paraclínica para establecer el diagnóstico definitivo de SMD.

Componente	Características
Historial clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previa exposición a quimioterapia/radioterapia</li> <li>• Historia familiar de SMD/LMA</li> <li>• Infecciones, sangrado o petequias recurrentes</li> </ul>
Examen físico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palidez, infecciones, petequias</li> <li>• Esplenomegalia</li> </ul>
Recuento sanguíneo completo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrocitosis, citopenias, neutrofilia, monocitosis, trombocitosis</li> </ul>
Extendido de sangre periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características displásicas (neutrófilos de pseudo-Pelger, sideroblastos en anillo, micromegacariocitos, incremento del número de blastos.</li> </ul>
Niveles de ferritina sérica, vitamina B12 y ácido fólico	
Examen de la médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirado de médula ósea</li> <li>• Biopsia de médula ósea</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Análisis citogenético en médula ósea</li> </ul>
Exclusión de causas reactivas de displasia	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anemia megaloblástica</li> <li>● Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</li> <li>● Alcoholismo</li> <li>● Terapia citotóxica reciente</li> <li>● Enfermedad intercurrente severa</li> </ul>

## ANEXO 2: Estrategia de búsqueda y palabras clave para la base de datos CENTRAL

### # Búsqueda

- #1 MeSH descriptor Hematinics explode all trees
- #2 (hematini\* or haematini\*)
- #3 ((hematopo\*eti\* or haematopo\*eti\*) NEAR/2 agent\*)
- #4 (eryt\*ropo\* NEAR/2 stimulat\* NEAR/2 agent\*)
- #5 esa\*
- #6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
- #7 MeSH descriptor Receptors, Erythropoietin explode all trees
- #8 MeSH descriptor Erythropoietin explode all trees
- #9 MeSH descriptor Erythropoietin, Recombinant explode all trees
- #10 MeSH descriptor Epoetin Alfa explode all trees
- #11 epoe\*
- #12 eryt\*ropo\*
- #13 eritropo\*
- #14 epoie\*
- #15 (epo\*etin\* NEAR/2 (alfa or alpha or beta))
- #16 (recombinant\* NEAR/2 erythropo\*eti\*)
- #17 (hematopo\*etin\* or hemopo\*etin\*)
- #18 (haematopo\*etin\* or haemopo\*etin\*)
- #19 (amg 114 or amg114)
- #20 cepo\*
- #21 (hematide\* or haematide\*)
- #22 procit\*
- #23 neorecormon\*
- #24 eprex\*



- #25 (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)
- #26 ((darbepoetin\* or darbepoietin\*) NEAR/2 (alfa or alpha))
- #27 darbepo\*
- #28 NOVEL ERYTHROPO\* STIMULATING PROTEIN
- #29 darb\*
- #30 aranesp\*
- #31 nesp\*
- #32 biopoin\*
- #33 dynepo\*
- #34 epoade\*
- #35 epoconn\*
- #36 recormo\*
- #37 marogen\*
- #38 retacrit\*
- #39 silapo\*
- #40 silapo\*
- #41 (#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40)
- #42 (#6 OR #25 OR #41)
- #43 MeSH descriptor Myelodysplastic Syndromes explode all trees
- #44 (myeloplasti\* or myelodysplasti\* or dysmyelopoietic\* or mielodispl\*)
- #45 myelodysplasi\*
- #46 (marrow NEAR/2 dysplas\*)
- #47 mds\*
- #48 MeSH descriptor Preleukemia explode all trees
- #49 preleuka\*
- #50 MeSH descriptor Anemia, Refractory explode all trees
- #51 ((refrakta\*r\* or refrakt\*) NEAR/3 (anem\* or anaem\*))
- #52 ((refractor\* or refrakt\*) NEAR/3 (cytopen\* or zytopen\*))
- #53 raeb\*
- #54 rars\*
- #55 MeSH descriptor Anemia, Refractory, with Excess of Blasts explode all trees
- #56 ((smo\*ldering\* or smoldering\*) NEAR/3 leuka\*)



#57 raem\*

#58 MeSH descriptor Anemia, Sideroblastic explode all trees

#59 (sideroblasti\* NEAR/3 (anem\* or anaem\*))

#60 (#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52  
OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR

#57 OR #58 OR #59)

#61 (#42 AND #60)

### ANEXO 3: Estrategia de búsqueda y palabras clave para la base de datos MEDLINE

#### # búsqueda

1 exp Hematinics/

2 (hematini\$ or haematini\$).tw,kf,ot.

3 ((hematopo?eti\$ or haematopo?eti\$) adj2 agent\$).tw,kf,ot.

4 (eryt?ropo\$ adj2 stimulat\$ adj2 agent\$).tw,kf,ot.

5 esa.tw,kf,ot.

6 or/1-5

7 RECEPTORS, ERYTHROPOIETIN/

8 exp ERYTHROPOIETIN/

9 exp ERYTHROPOIETIN, RECOMBINANT/

10 exp EPOETIN ALFA/

11 epoe\$.tw,kf,ot,nm.

12 eryt?ropo\$.tw,kf,ot,nm.

13 eritropo\$.tw,kf,ot.

14 epoie\$.tw,kf,ot,nm.

15 (epo?etin\$ adj2 (alfa or alpha or beta)).tw,kf,ot,nm.

16 (recombinant\$ adj2 erythropo?eti\$).tw,kf,ot,nm.

17 (hematopo?etin\$ or hemopo?etin\$).tw,kf,ot.

18 (haematopo?etin\$ or haemopo?etin\$).tw,kf,ot.

19 (amg 114 or amg114).tw,kf,ot.

20 cepo.tw,kf,ot.

21 (hematide\$ or haematide\$).tw,kf,ot,nm.



- 22 procit\$.tw,kf,ot.
- 23 neorecormon\$.tw,kf,ot.
- 24 eprex\$.tw,kf,ot.
- 25 or/7-24
- 26 ((darbepoetin\$ or darbepoietin\$) adj2 (alfa or alpha)).tw,kf,ot,nm
- 27 darbepo?eti\$.tw,kf,ot.
- 28 NOVEL ERYTHROPOIESIS\$ STIMULATING PROTEIN\$.tw,kf,ot.
- 29 darb\$.tw,kf,ot.
- 30 aranesp\$.tw,kf,ot.
- 31 nesp\$.tw,kf,ot.
- 32 biopoin\$.tw,kf,ot.
- 33 dynepo\$.tw,kf,ot.
- 34 epoade\$.tw,kf,ot.
- 35 epoconn\$.tw,kf,ot.
- 36 recormo\$.tw,kf,ot.
- 37 marogen\$.tw,kf,ot.
- 38 retacrit\$.tw,kf,ot.
- 39 silapo\$.tw,kf,ot.
- 40 tyb\$.tw,kf,ot.
- 41 or/26-40
- 42 6 or 25 or 41
- 43 exp Myelodysplastic Syndromes/  
44 (myeloplasti\$ or myelodysplasti\$ or dysmyelopoietic\$ or mielodispl?sic\$).tw,kf,ot
- 45 myelodysplasi\$.tw,kf,ot.
- 46 (marrow adj2 dysplas\$).tw,kf,ot.
- 47 mds.tw,kf,ot.
- 48 Preleukemia/  
49 preleuka?m\$.tw,kf,ot.
- 50 exp Anemia, Refractory/  
51 ((refrakta?r\$ or refract\$) adj3 (anem\$ or anaem\$)).tw,kf,ot.
- 52 ((refractor\$ or refrakt\$) adj3 (cytopen\$ or zytopen\$)).tw,kf,ot
- 53 raeb\$.tw,kf,ot.
- 54 rars\$.tw,kf,ot.
- 55 "Anemia, Refractory, with Excess of Blasts"/



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario

56 ((smo?ldering\$ or smoldering\$) adj3 leuka?m\$).tw,kf,ot.

57 raem\$.tw,kf,ot.

58 exp Anemia, Sideroblastic/

59 (sideroblasti\$ adj3 (anem\$ or anaem\$)).tw,kf,ot.

60 or/43-59

61 42 and 60

62 randomized controlled trial.pt.

63 controlled clinical trial.pt.

64 randomized.ab.

65 placebo.ab.

66 drug therapy.fs.

67 randomly.ab.

68 trial.ab.

69 groups.ab.

70 or/62-69

71 humans.sh.

72 70 and 71

73 61 and 72

**key:** adj: adjacent, tw: text word, kf: keyword heading word, nm: name of substance, ot: original title, pt: publication type, ab: abstract; fs: floating subheading; sh: medical subject heading word.



## ANEXO 4: Estrategia de búsqueda y palabras clave para la base de datos LILACS

### Part I:

Myelodyspl\$ OR mielodispl\$ OR preleukem\$ OR preleukaem\$ OR preleucem\$ OR preleucaem\$ OR mds\$ OR sdm\$ [Palabras] and ((Pt randomized controlled trial OR Pt controlled clinical trial OR Mh randomized controlled trials OR Mh random allocation OR Mh double-blind method OR Mh single-blind method) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Pt clinical trial OR Ex E05.318.760.535\$ OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh placebos OR Tw placebo\$ OR (Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$) OR Mh research design) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Ct comparative study OR Ex E05.337\$ OR Mh follow-up studies OR Mh prospective studies OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$) ANDNOT (Ct animal ANDNOT (Ct human and Ct animal))) [Palabras]

### Part II:

Síndromes Mielodisplásicos [Descriptor de asunto] and ((Pt randomized controlled trial OR Pt controlled clinical trial OR Mh randomized controlled trials OR Mh random allocation OR Mh double-blind method OR Mh single-blind method) AND NOT (Ct



animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Pt clinical trial OR Ex E05.318.760.535\$ OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh placebos OR Tw placebo\$ OR (Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$) OR Mh research design) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Ct comparative study OR Ex E05.337\$ OR Mh follow-up studies OR Mh prospective studies OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal))) [Palabras]

## ANEXO 5.FORMATO DE ELEGIBILIDAD DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE (48)

### Erythropoiesis-stimulating agents for myelodysplastic syndromes

#### Part one: reviewer and study information

Study ID:

Review author name (First-Last names):

Member of the Venezuelan branch of the Iberoamerican Cochrane Network (yes/no):

Date of completion of this form:

Title of the study:

Language of publication:

Type of report (e.g. full paper/abstract/unpublished):

First author	Journal/conference proceedings etc	Year

#### Part two: study eligibility

RCT/Quasi/CCT (delete as appropriate)	Relevant participants (adult patients with MDS and anemia)	Relevant interventions (1 group received an ESA)	Relevant outcomes (study evaluated QoL, survival, safety and/or erythroid response)
Yes / No / Unclear	Yes / No / Unclear	Yes / No / Unclear	Yes / No* / Unclear

\* Issue relates to selective reporting – when authors may have taken measurements for particular outcomes, but not reported these within the paper(s). Review authors should



**contact trialists for information on possible non-reported outcomes & reasons for exclusion from publication. Study should be listed in 'Studies awaiting assessment' until clarified. If no clarification is received after three attempts, study should then be excluded.**

Do not proceed if any of the above answers are 'No'. If study to be included in 'Excluded studies' section of the review, record below the information (author year) to be inserted into 'Table of excluded studies'.

--

**Freehand space for comments on study design and treatment:**

--

**Part three: references to trial**

Check other references identified in searches. If there are further references to this trial link the papers now and list below. All references to a trial should be linked under one Study ID in RevMan.

Code each paper	Author(s)	Journal/Conference Proceedings etc	Year
	<i>The paper listed above</i>		
	<i>Further papers</i>		

**Part four: participants and trial characteristics**

Participant characteristics	
	Further details
Age (mean, median, range, etc)	
Sex of participants (numbers / %, etc)	
Country	
Other	
Inclusion criteria: how and where, were participants enrolled, describe any participant risk factors, what criteria were used to diagnose MDS?	
Exclusion criteria: were specific groups of people excluded?	
MDS subgroups (RCUD, RARS, RCMD, RAEB-1, RAEB-2, MDSdel(5q), MDSUn)	
Baseline IPSS (Low, Intermediate-1, Intermediate-2, High)	



Total number of randomized participants	
Total available for analysis	
<b>Trial characteristics</b>	
	Further details
Date of trial conduction (range)	
Single center / multicenter	
Country / Countries	
Funders of the trial	
How was participant eligibility defined?	
How many people were randomized?	
Number of participants in each intervention group	
Number of participants who received intended treatment	
Number of participants who were analyzed	
Drug treatment(s) used	
Dose / frequency of administration	
Duration of treatment (state weeks / months, etc, if cross-over trial give length of time in each arm)	
Median (range) length of follow-up reported in this paper (state weeks, months or years or if not stated)	
Time-points when measurements were <u>taken</u> during the study	
Time-points <u>reported</u> in the study	
Time-points <u>you</u> are using in RevMan	
Trial design (e.g. parallel / cross-over*)	
Other	
<b>Intervention group characteristics</b>	
	Further details
Name of ESA	



Dosage	
Administration route	
Time to administration	
Duration of therapy	
Number of participants assigned to this arm	

If RCT included a combination:

<b>Intervention characteristics</b>	
	Further details
Name of co-intervention	
Dosage	
Administration route	
Time to administration	
Duration of therapy	

<b>Control group characteristics</b>	
	Further details
Description of control intervention	
Dosage	
Administration route	
Time to administration	
Duration of therapy	
Number of participants assigned to this arm	

**Part five: types of outcomes**

**Data extraction**

<b>Outcomes relevant to your review</b>	
Copy and paste from 'Types of outcome measures'	
	Reported in paper (circle)



Overall survival	Yes / No
Treatment-related/on-study mortality	Yes / No
Quality of life	Yes / No
Hemoglobin (Hb) level at the end of the study	Yes / No
Mean of total RBC units transfused at the end of the study	Yes / No
Safety of adverse events	Yes / No
Safety (adverse drug reaction)	Yes / No
Number of withdrawals due to adverse events and to lack of efficacy	Yes / No

<b>For Dichotomous data</b>			
Code of paper	Outcomes	Intervention group (n) n = number of participants, not number of events	Control group (n) n = number of participants, not number of events
<b>A</b>	Treatment-related/on-study mortality		
	Safety of adverse events		
	Safety (adverse drug reaction)		
	Withdrawals due to adverse events and to lack of efficacy		

**Other information which you feel is relevant to the results**

Indicate if: any data were obtained from the primary author; if results were estimated from graphs etc; or calculated by you using a formula (this should be stated and the formula given). In general if results not reported in paper(s) are obtained this should be made clear here to be cited in review.

<b>For continuous data</b>			
Code of paper	Outcomes	Intervention group (n) n = number of participants, (SMD ± ED) or (MD ± ED), respectively	Control group (n) n = number of participants (SMD ± ED) or (MD ± ED)
<b>A</b>	Hemoglobin (Hb) level at the end of the study.		



	Mean total number of RBC units transfused at the end of the study.		
	Quality of life		
<b>For time-to-event data</b>			
Code of paper	Outcomes	Intervention group (n) HR 95% CI or median plus P value log HR plus SELog HR	Control group (n) HR 95% CI or median plus P value log HR plus SELog HR
<b>A</b>	Overall survival		
<b>Part six: methodologic quality</b>			
<b>Allocation of intervention</b>			
State here method used to generate allocation and reasons for grading			Grade (circle)
			Adequate (random)
			Inadequate (e.g. alternate)
			Unclear
<b>Concealment of allocation</b>			
<b>Process used to prevent foreknowledge of group assignment in an RCT, which should be seen as distinct from blinding</b>			
State here method used to conceal allocation and reasons for grading			Grade (circle)
			Adequate
			Inadequate
			Unclear
<b>Blinding</b>			
Person responsible for participants care			Yes / No
Participant			Yes / No
Outcome assessor			Yes / No
Other (please specify)			Yes / No
<b>Intention-to-treat</b>			



An intention-to-treat analysis is one in which all the participants in a trial are analyzed according to the intervention to which they were allocated, whether they received it or not.

All participants entering trial	
15% or fewer excluded	
More than 15% excluded	
Not analyzed as 'intention-to-treat'	
Unclear	

<b>Free selective reporting</b>	
State here method used to generate allocation and reasons for grading	Grade (circle)
	Adequate
	Inadequate
	Unclear

**Were withdrawals described? Yes ? No ? not clear ?**  
Discuss if appropriate

**Part seven: contact to study authors**

**Is further information required from the authors? (yes/no)**

**Freehand space for writing actions such as contact with study authors and changes (include name, position, affiliation, contact e-mail)**

**Part eight: references to other trials**

Did this report include any references to published reports of potentially eligible trials not already identified for this review?

First author	Journal / conference	Year of publication

Did this report include any references to unpublished data from potentially eligible trials not already identified for this review? If yes, give list contact name and details

--



Hospital Universitario  
Especialización en Epidemiología  
Fundación Santa Fe de Bogotá



Universidad del Rosario