



**Tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico reciente de Mieloma
Múltiple candidatos a trasplante: Network Metaanálisis**

Omar Huang David Escobar Franco

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, MAYO 2020



**Tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico reciente de Mieloma
Múltiple candidatos a trasplante: Network Metaanálisis**

**First line treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma, transplant
eligible: Network Metanalysis**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por
Omar Huang David Escobar Franco**

**Tutor metodológico
Rubén Darío Manrique**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, MAYO 2020

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Autores

Omar Huang David Escobar Franco
Médico cirujano Universidad Nacional de Colombia
Médico Hospitalario de Oncología
Hospital Universitario Nacional de Colombia
Teléfono: 3004131410
e-mail: omar.escobar@urosario.edu.co

Tutor Metodológico

Rubén Darío Manrique Hernández
Director de Investigación e Innovación
Universidad CES
Calle 10 A #22-04 – Medellín – Colombia
Teléfono (+574)4440555 ext. 1640 – 1153
e-mail: rmanrique@ces.edu.co

INSTITUCIONES

- Universidad CES
Calle 10 A No. 22 - 04
Medellín, Colombia
- Universidad del Rosario
Calle 12C No. 6 – 25
Bogotá, Colombia

CONTENIDO

RESUMEN	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	15
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1 Mieloma múltiple	16
2.1.1 Características de la enfermedad.....	17
2.1.2 Tipos de mieloma.....	17
2.2 Evaluación de la Respuesta.....	18
2.3 Tratamientos mieloma múltiple	20
2.3.1 Inmunomoduladores (IMiDs)	20
2.3.2 Inhibidores de Proteosoma.....	21
2.3.3 Anticuerpos monoclonales.....	22
2.3.4 Inhibidos de deacetilasa	23
2.3.6 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	24
2.4 Network metaanálisis.....	24
2.3.1 Método frecuentista.....	27
Network metaanálisis de componentes múltiples.....	27
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
4. OBJETIVOS.....	30
4.1 OBJETIVO GENERAL	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5. METODOLOGÍA.....	31
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	31
5.2 TIPO DE ESTUDIO.....	31
5.3 Fuentes de Información	31
5.4 Criterios de inclusión de los estudios.....	31
5.5 Criterios de Exclusión	33

5.6	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	33
5.7	Selección de los Estudios	39
5.8	CONTROL DE ERRORES Y SEGOS	39
5.9	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	40
5.10	DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	41
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
7.	RESULTADOS	43
7.1	Resultados de la búsqueda.....	43
7.2	Estudios Incluidos	46
7.3	Riesgo de sesgo	49
7.4	Resumen de las intervenciones	51
7.5	Efecto de la tasa de respuesta global (ORR).....	54
7.6.1	Network Metaanálisis de múltiples componentes de ORR	55
7.6.2	Heterogeneidad del modelo para ORR	57
7.6.3	Combinación de Modelo estándar y Modelo aditivo	57
7.5.1	Sesgo de publicación	58
7.6	Análisis de supervivencia global (OS).....	58
7.6.1	Network Metaanálisis de múltiples componentes de OS	60
7.6.2	Heterogeneidad del modelo para OS	61
7.6.1	Sesgo de publicación	61
7.7	Análisis de Enfermedad libre de progresión (PFS)	61
7.7.1	Sesgo de publicación	64
8.	DISCUSIÓN	65
9.	LIMITACIONES	69
10.	CONCLUSIONES	70
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
	ANEXOS	78
	Anexo 1. Búsqueda de Pubmed.....	78
	Anexo 2. Búsqueda de EMBASE	81

ANEXO 3 Net Split Tasa global de respuesta (ORR)	84
ANEXO 4 Net Split Supervivencia Global (OS)	95
ANEXO 5 Net Split Enfermedad Libre de progresin (PFS).....	103

LISTA DE TABLAS

	Pág.
<i>Tabla 1. Estructura de análisis de modelo aditivo de múltiples componentes.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 2. Términos MESH y Decs para búsqueda sistemática en bases de datos utilizada en MEDLINE.</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 3 Términos para búsqueda sistemática en bases de datos utilizada en EMBASE</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 4 Tratamientos segun estudios y año de publicación. Dosis de Esquemas de tratamientos y sus variaciones</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 5 Esquemas de tratamiento y dosis según estudio evaluado.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 6 OR de los componentes de las terapias en primera línea de mieloma (Random Effects Model).....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 7 Componentes de los estudios para tratamiento en primera línea de mieloma múltiple. Modelo de múltiples componentes.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 8 Componentes de los estudios para tratamiento en primera línea de mieloma múltiple. Modelo de múltiples componentes. Enfermedad libre de progresión PFS.....</i>	<i>63</i>

LISTA DE GRAFICOS

	Pág.
<i>Figura 1 Estructura de análisis de Estudios en Network metaanálisis</i>	25
<i>Figura 2 Diagrama de flujo de selección de artículos por cada base de datos</i>	44
<i>Figura 3 Diagrama de flujo PRISMA 2009</i>	45
<i>Figura 4 Riesgo de sesgos o "Risk of bias".....</i>	50
<i>Figura 5 Resumen de la calidad metodológica.....</i>	51
<i>Figura 6 Forestplot OR de tasa de respuesta global comparada contra Placebo + Dexametasona. Modelo de efectos aleatorios.....</i>	55
<i>Figura 7 Network plot tratamiento de primera línea segun tasa de respuesta global ORR</i>	55
<i>Figura 8. Izquierda: Modelo de efectos fijos aleatorios en Network Metaanálisis para tasa de respuesta global. Derecha: Modelo de efectos fijos en Network Metaanálisis para tasa de respuesta global. Ambos comparan placebo y dexametasona (X + d).....</i>	56
<i>Figura 9 comparación de Modelo estándar vs Modelo Aditivo. Izquierda: Modelo inactivando el valor de placebo. Derecha: Comparación con placebo y dexametasona.</i>	57
<i>Figura 10 Funnel plot ORR, sesgo de publicación de los estudios analizados para la tasa de respuesta global.</i>	58
<i>Figura 11 Forestplot supervivencia global NET1 y NET2, Modelos frecuentista con efectos aleatorios.</i>	59
<i>Figura 12 Red #1 de enfermedad libre de progresión</i>	59
<i>Figura 13 Red #2 de enfermedad libre de progresión.....</i>	59
<i>Figura 14 Modelo de efectos fijos en Network Metaanálisis de supervivencia global, comparador Talidomida mas dexametasona.....</i>	60
<i>Figura 15 Funnel plot OS, sesgo de publicación de los estudios analizados para la supervivencia global.....</i>	61
<i>Figura 16 Forest plot network metaanálisis de tratamientos de mieloma múltiple. HR de enfermedad libre de progresión.....</i>	62

Figura 17 Gráficos de red. Enfermedad libre de progresión.....62

Figura 18 Forestplot Modelo aleatorio Network metaanálisis de múltiples componentes de enfermedad libre de progresión (PFS)63

Figura 19 Funnel plot PFS, sesgo de publicación de los estudios analizados para la enfermedad libre de progresión.....64

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, los pacientes con reciente diagnóstico (NDMM) que son candidatos a trasplante autólogo, requieren una terapia de inducción que logre llevar al paciente a la mejor respuesta, enfermedad libre de progresión y supervivencia.

Objetivo: Evaluar la evidencia actual disponible acerca de tratamientos de primera línea en pacientes con reciente diagnóstico de mieloma múltiple elegibles a trasplante autólogo de células progenitoras. Como primer objetivo determinar, comparar directa e indirectamente la enfermedad libre de progresión (PFS) y como segundo objetivo la supervivencia global (OS).

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de Pubmed, EMBASE, Scielo, LILACS y clinicaltril.gov. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple y candidatos a trasplante. Se realizó evaluación de sesgos con base en “*Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*”, el análisis estadístico con el programa R y el paquete “netmeta”.

Resultados: En un total de 15 ECA que incluyeron 7272 participantes. La tasa de respuesta global (ORR) alcanzada con VTD (OR = 2.48, IC 95%: 1.53 – 4.03) y VCD (OR = 3.32, IC 95%: 1.13 – 9.79), demostraron mayor ventaja, al analizar los componentes por separado los medicamentos Bortezomib y Talidomida eran superiores. En cuanto a la supervivencia global (OS) y en enfermedad libre de progresión (PFS) la mayor ventaja se observó con DaraVTD siendo el HR 0.31 (0.11-0.83) y HR 0.15 (0.03-0.26) respectivamente. En cuanto al análisis de los componentes el Daratumumab fue el medicamento que mayor superioridad demostró en los dos desenlaces.

Conclusión/Discusión: La mejor respuesta alcanzada al trasplante fue con VTD y CyBord, sin embargo, por la gran heterogeneidad se requiere hacer una meta-regresión, La supervivencia global se vio beneficiada por con Daratumumab y esquema DaraVTD. La mayoría de los medicamentos tienen una tasa de enfermedad libre de progresión muy buena y probablemente esto se deba a las terapias de mantenimiento más que a la terapia de inducción evaluada. El esquema DaraVTD tiene una gran asociación probablemente por la teoría de superioridad de cuadrupletas sobre tripletas que se está evaluando en el mundo actualmente

Palabras Clave: mieloma múltiple, reciente diagnóstico, trasplante elegible, metaanálisis de múltiples comparaciones

Key words: Multiple Myeloma, newly diagnosis, network metanalysis, induction therapy.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple representa el 1-2 % de todos los cánceres y más del 17% de las neoplasias hematológicas, es la segunda neoplasia hematológica más frecuente después del linfoma; la incidencia anual es aproximadamente de 5 por 100.000, la incidencia en afrodescendientes es dos a tres veces mayor, y al contrario el riesgo es menor en los asiáticos y en los mexicanos; es ligeramente más frecuente en hombres 1.4:1 que en mujeres. Es una enfermedad de adultos mayores, la mediana de edad al diagnóstico es de 66 a 70 años. (1) Teniendo en cuenta la inversión de la pirámide poblacional en la mayoría del mundo, el avance de la tecnología para diagnósticos más tempranos, esta prevalencia va a ir aumentando con el paso de los años.

Los desenlaces óseos como las fracturas y el dolor óseo son severamente discapacitante para el paciente, aumentando el requerimiento de hospitalizaciones, analgésicos y consultas al médico. Una de las consecuencias más severas de la enfermedad es el riesgo de compresión medular y paraplejia secundaria.

Actualmente la selección de combinación de medicamentos para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple está definida por el conocimiento del profesional en Hemato-Oncología y los estudios que conozca, sin embargo, no hay un "Standart of Care" para el tratamiento del paciente con diagnóstico reciente. La NCCN en su versión numero 3.0 da pautas de tratamiento del mieloma múltiple con la evidencia a la fecha 2018. (2) Sin embargo en la última década se han desarrollado la combinación de novedosos medicamentos como anticuerpos monoclonales, inhibidores de deacetilasa entre otros. Y se han generado nuevos ensayos clínicos de combinaciones de agentes quimioterapéuticos usados para el manejo del mieloma múltiple.

El mieloma múltiple es una neoplasia que no tiene cura hasta el momento y la única intervención que ha demostrado tener mayor tiempo libre de progresión es el trasplante de medula ósea o llamado trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Es así como la meta de un paciente con nuevo diagnóstico es ser llevado a trasplante para tener mejores desenlaces en la enfermedad. No en todas las ocasiones esto es posible, usualmente por comorbilidades y por la edad, dado que los pacientes mayores de 65 años es un procedimiento con mayor riesgo. En nuestro país el acceso a este servicio es aún más complejo y la cantidad de centros que lo realizan son muy pocos, y por eso muchas veces se tiene mayor prioridad de los pacientes que tengan mejor respuesta a la terapia de inducción. (3)

Esto es bastante importante porque en estudios previos se ha visto que los pacientes con mejor respuesta al tratamiento tienen mayor tiempo de supervivencia (4). Se han realizado estudios para determinar cuál es el mejor tratamiento en pacientes que recaen o son refractarios al tratamiento, para pacientes que no son elegibles a trasplante (5,6). Pero actualmente en pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple se desconoce cuál

esquema tiene el mejor beneficio. Y la decisión está basada en la experiencia del médico tratante o del centro de trasplante. (7)

El tratamiento con trasplante de medula ósea ha demostrado que los pacientes requieren menor cantidad de medicamentos posteriormente, menor complicaciones y esto figura en mejor costo en utilización de medicamentos y hospitalizaciones. La enfermedad libre de progresión significa beneficios para el sistema de salud y para el paciente, dado que los medicamentos que se usan en recaída o en mieloma refractario son aún más costosos y de difícil acceso que los que se usan en primera línea. (8)

Por lo que es necesario un metaanálisis de tratamientos de inducción al trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple de personas que son candidatas a trasplante, para determinar el esquema que tenga mayores beneficios para estos pacientes que apenas están empezando el tratamiento de una enfermedad incurable. Para tener una mejor evidencia que sustente las decisiones clínicas de los hematólogos cuando consideran uno u otro esquema de tratamiento.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Con este estudio se pretende aclarar qué conjunto de medicamentos tienen mayor evidencia en el tratamiento del mieloma múltiple, no solamente por estudios clínicos, sino la idea es dar también una aproximación a los profesionales de nuestro país según la disponibilidad de medicamentos registrados por el INVIMA para primera línea, y poder llegar a tener evidencia en nuestro país para crear futuras guías en las instituciones nacionales.

Lograr concientizar a todos los profesionales en hematología que la meta primordial en pacientes menores de 65 años ser llevados a trasplante con la mejor respuesta posible para lograr un mayor tiempo sin requerir cambio de tratamiento(9). O según la experiencia del centro de trasplante paciente adulto mayor de 65 años en el mejor estado físico posible (10).

El mieloma múltiple actualmente es una enfermedad de alto costo, crónica, incurable con tasas de supervivencia cada día más altas. Y el costo de su manejo está directamente relacionado con la cantidad de medicamentos usados en ella. Es por ello por lo que se debe evaluar las terapias más efectivas para posteriormente lograr hacer análisis de costo-efectividad e incluir medicamentos en el plan obligatorio de salud del país, disminuyendo las barreras de acceso de los pacientes. Y probablemente lograr reducir los costos de los medicamentos y así el costo directo de la enfermedad.

El adecuado tratamiento de la enfermedad disminuiría los costos indirectos dado por hospitalizaciones incapacidades y consultas a urgencias, un beneficio que también se puede dar al tener claro los mejores desenlaces de la enfermedad.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Mieloma múltiple

Es una proliferación neoplásica de células plasmáticas con una expansión clonal en la médula ósea, llevando a una producción excesiva de proteínas monoclonales (inmunoglobulinas), lo que conlleva muy frecuentemente en destrucción de tejido óseo dando como resultado extensas lesiones osteológicas y disminuyendo la acción osteoblástica dando como resultado osteopenia y fracturas patológicas. (11)

Los Eventos definitorios de Mieloma Múltiple (MDE) según los criterios del grupo de trabajo internacional sobre mieloma de 2014, incluye uno o más de los siguientes:

- Daño en el órgano blanco que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacentes (también llamado criterio CRAB)

Calcio aumentado (calcio sérico > 1 mg / dL por encima del límite superior de lo normal o > 11 mg / dL) se detecta en el 28% de los pacientes al momento del diagnóstico, usualmente el calcio sérico fue ≥ 11 mg / dL (2.75 mmol / litro). El calcio ionizado debe medirse si el paciente tiene un alto nivel de calcio en suero, pero no presenta síntomas de hipercalcemia. La elevación del calcio sérico puede deberse a la unión de la proteína monoclonal con el calcio. (12)

Enfermedad Renal: (aclaramiento de creatinina <40 mL / minuto o creatinina sérica nivel > 2 mg / dL) la concentración de creatinina esta aumentad aun la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico en el 20%, puede ser la manifestación de la enfermedad y dos causas principales de esta insuficiencia renal son la nefropatía por cadena ligera (llamada mieloma renal) y la hipercalcemia. Se puede hacer el posible diagnóstico de nefropatía por fundición de la cadena ligera en el contexto de niveles altos de cadena ligera libre (típicamente > 1500 mg / L), sin embargo, siempre debe realizarse biopsia de riñón para documentar los cambios histológicos dado que dentro de otras causas se incluye la Amiloidosis de cadena ligera concurrente, enfermedad por depósitos de cadenas ligera y daño renal inducido por medicamentos nefrotóxicos. (13)

Anemia (hemoglobina > 2 g / dL por debajo del límite inferior de lo normal o hemoglobina <10 g / dL) normalmente se manifiesta normocítica (volumen corpuscular medio entre 80 y 100 fl), normocrómica; esta anemia está relacionada con el remplazo de medula ósea por células plasmáticas, daño renal por componente monoclonal o puede deberse a dilución en el caso de una proteína M grande, dando como síntomas fatiga y palidez mucocutánea.(14)

B (componente óseo) el dolor óseo es un síntoma muy frecuente, los dolores de espalda y pecho están presentes en el 60% de los pacientes al diagnóstico, la altura del paciente puede reducirse debido al colapso vertebral, o plasmocitomas en las costillas.

≥ 1 de los siguientes biomarcadores de malignidad:

≥ 60% de células plasmáticas clonales en médula ósea (Biopsia de medula ósea)

Quero involucrado a una relación de cadena ligera libre no involucrada de ≥ 100 si el nivel absoluto de cadena ligera involucrada ≥ 100 mg / L (usando citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia)

Es criterio ≥ 1 lesión osteolítica en radiografía esquelética, tomografía computarizada [CT] o tomografía por emisión de positrones / CT [PET / CT]. (2)

2.1.1 Características de la enfermedad

Proteínas monoclonales: el 97% de los pacientes con mieloma múltiple tendrán una proteína monoclonal (M) producida y secretada por las células plasmáticas neoplásicas, esta puede detectarse por electroforesis de proteínas en suero y orina combinada con inmunofijación en suero y orina. Generalmente es un pico estrecho único, en la región gamma, beta o alfa 2 del trasado del densitómetro, o una banda gruesa en el gel de agarosa, y muy ocasionalmente se puede presentar dos picos de proteínas M.

La inmunofijación en suero confirma la presencia de proteína M y clasifica el tipo de mieloma múltiple. las células plasmáticas tienen la capacidad de producir cadenas pesadas más cadenas livianas, cadenas livianas solas o ninguna. En las cadenas livianas existen dos tipos, dentro de ellas Kappa es el isotipo de la cadena ligera más predominante respecto a Lambda de 2:1, con la excepción de que puede ser mayor las cadenas lambda en el mieloma IgD y el mieloma asociado con amiloidosis.

2.1.2 Tipos de mieloma

Patrón típico: la electroforesis de proteínas demostrara una banda o pico en el 82% de los pacientes, la inmunofijación de proteínas séricas aumenta la sensibilidad al 93%, además de la medición de cadenas ligeras en suero o electroforesis de proteínas en orina la sensibilidad aumenta a un 97%. El nivel de una o ambas inmunoglobulinas no secretadas (IgM e IgA en el caso del mieloma IgG) se reducen en un 73% produciendo una hipogammaglobulinemia. En algunos estudios se ha demostrado que la presencia de niveles normales de estas inmunoglobulinas no involucradas mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general independientemente del tratamiento.

Mieloma de cadena ligera: el 20% de los mielomas se caracteriza por solo una cadena ligera en el suero u orina que carece la expresión de cadenas pesada de inmunoglobulina. la proteína sérica total usualmente es normal en estos pacientes

Mieloma no secretor: el 3% de los mielomas múltiples no tienen proteína M en el suero o la orina

Mieloma oligosecretor: menos del 10% de los pacientes tienen ausencia de enfermedad medible en suero u orina mediante los siguientes parámetros: Proteína M en suero <1 g/dL, y Proteína M en orina <200 mg / 24 horas

2.2 Evaluación de la Respuesta

Los pacientes deben ser evaluados al inicio del tratamiento se han creado varios sistemas de puntuación clínica para estimar el pronóstico individual. El grado de anemia, insuficiencia renal y osteólisis fueron los primeros biomarcadores pronósticos relacionados con la enfermedad descritos en MM y todos se incluyeron en el sistema de estadificación de Salmon & Durie. Posteriormente, se descubrió que los niveles de β 2-microglobulina, albúmina y proteína C reactiva, y la actividad proliferativa de las células MM eran factores pronósticos adicionales, el Sistema Internacional de Estadificación (ISS) donde se verifica los niveles de β 2-microglobulina y albúmina reflejan la carga tumoral de los pacientes, la tasa de remodelación, la presencia de insuficiencia renal y el estado nutricional y de rendimiento. Sin embargo, el grupo de MM realizo su versión revisada (R-ISS) para mejorar el rendimiento pronostico adicionando la citogenética de alto riesgo (t (4; 14), t (14; 16) y del17p determinado por hibridación in situ con fluorescencia interfásica FISH) y elevación del lactato deshidrogenasa sérica. **(15)**

En 2011 se agregaron dos nuevas categorías de respuesta de la enfermedad, estas fueron muy buena respuesta parcial y respuesta completa estricta. Esta respuesta se debe calcular previo al inicio de cada ciclo de tratamiento, esto incluye todos los parámetros de suero y orina, en acinetes con inmunoglobulinas intactas y recomienda medir proteína M sérica y urinaria.**(8)**

La respuesta completa estricta debe cumplir los criterios de Respuesta Completa (RC) más la normalización de cadenas livianas libres en suero y demostrar una medula ósea libre de infiltración monoclonal de plasmocitos, por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, además la inmunofijación en suero y orina negativa. La medición de cadena livianas libres en suero permite la evaluación de la respuesta en pacientes con enfermedad oligosecretora con niveles de proteína M en suero y orina no medibles (proteína M en suero <1 g / dL (10 g / L) o proteína M en orina <200 mg / 24 h).**(16)**

La respuesta completa (complete response, CR) debe cumplir los siguientes criterios; Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos y un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea $\leq 5\%$.

La muy buena respuesta parcial (very good partial response, VGPR) consiste en; Componente M detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en electroforesis o una reducción del 90% o mayor del componente monoclonal sérico más un nivel de componente monoclonal en orina < 100 mg/24 horas.

Respuesta parcial (partial response, PR) se ha considerado cuando hay una reducción $\geq 50\%$ del componente monoclonal en suero y reducción del componente monoclonal en orina de 24 horas $\geq 90\%$ o < 200 mg/24 horas. Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible, se requiere una disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de FLC (antes y después) en sustitución del criterio de componente monoclonal. Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible y tampoco la relación de cadenas livianas, se requiere una disminución $\geq 50\%$ de células plasmáticas, si el valor basal fue $\geq 30\%$ en médula ósea, en sustitución del criterio de componente monoclonal. Además, si existían plasmocitomas, se requiere una reducción $\geq 50\%$ de su tamaño.

Enfermedad estable (stable disease, SD) se considera cuando el paciente no cumple criterios de respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial o enfermedad progresiva

Enfermedad en progresión (progressive disease, PD) requiere incremento de $\geq 25\%$ del valor basal en el componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debería ser ≥ 0.5 g/dl) y/o orina (el incremento absoluto debería ser ≥ 200 mg/24h).

Sólo en pacientes sin niveles de proteína monoclonal en suero y orina:

- La diferencia entre el nivel de FLC, un valor absoluto > 10 mg/dl.
- Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea: el valor absoluto deberá ser $\geq 10\%$
- Claro desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos o claro incremento en el tamaño de las lesiones óseas existentes o de los plasmocitomas.
- Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido > 11.5 mg/del o 2.65 mmol/l) que pueda ser atribuido únicamente a la enfermedad

La definición de recaída (Relapse) se aplica a un paciente en respuesta completa que experimenta reaparición de MM, mientras que la progresión se refiere a pacientes con una carga de enfermedad creciente desde el inicio de la enfermedad o persistencia de enfermedad residual (aumento en un pico monoclonal existente o por criterios radiológicos y clínicos). La evaluación adicional es obligatoria antes de iniciar una nueva

línea. **(4)** Existe dos tipos de recaída, la recaída clínica (Clinical Relapse) la cual requiere uno o más de los siguientes: indicadores directos de incremento de la enfermedad (CRAB); desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas; aumento del 50% en el tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas (y al menos 1 cm.) medido seriadamente por la suma de productos de los diámetros de la lesión medida.

Y la recaída desde remisión completa (usada sólo si el endpoint estudiado es Free-Progression disease), uno o más de los siguientes:

- Reaparición de la proteína monoclonal en orina o suero por inmunofijación o electroforesis.
- Desarrollo de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea.
- Aparición de cualquier otro signo de progresión

Estos riesgos determinados previamente al inicio de la enfermedad determinan un factor pronóstico de la enfermedad, pero no han sido hechos para determinar el riesgo posterior a la recaída.

La enfermedad mínima residual se ha considerado medirla dado que desafortunadamente, el mieloma múltiple a menudo recurre debido a las células plasmáticas residuales, resistencia a los medicamentos y / o la persistencia de subclones inactivos resistentes. Se evalúa mediante citometría de flujo multiparamétrica o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a través de la amplificación de un marcador molecular específico del tumor. **(17)**

2.3 Tratamientos mieloma múltiple

Actualmente existen múltiples terapias en el tratamiento del mieloma múltiple, muchas de ellas aprobadas para el tratamiento en paciente con mieloma múltiple recaído, en los últimos 15 años se han desarrollado gran cantidad de estos medicamentos, tales como talidomida, Bortezomib y lenalidomida. En la última década se han desarrollado unos más novedosos como el Carfilzomib, Pomalidomida, Panobinostat, Ixasomib, elotuzumab, Daratumumab, isatuximab y selinexor y así múltiples combinaciones se han desarrollado. Aunque tienen una gran variedad de mecanismos de acción, algunos se desconocen.

2.3.1 Inmunomoduladores (IMiDs)

Se compone de Talidomida, Lenalidomida y Pomalidomida; su mecanismo de acción es la unión con el cereblon y activa cereblon E3 ligasa **(18)**, resultando en una ubiquitinación y degradación de dos factores de transcripción específicos de células B; Proteína de unión a ADN Ikaros (IKZF1) and Ailos (IKZF3). Estos medicamentos pueden inducir daño citotóxico al ADN por medio de radicales libres, tienen acción anti angiogénica, inmunomodulador e inhibición del factor de necrosis tumoral. Todos

estos pacientes requieren de tratamiento antitrombótico profiláctico ya sea con ácido acetilsalicílico o heparinas de bajo peso molecular.

La **talidomida** (Thalomid) se usó hace décadas como un sedante y como un tratamiento para las náuseas matutinas en las mujeres embarazadas. Cuando se descubrió que causaba defectos de nacimiento, fue retirado del mercado. Luego, se introdujo nuevamente al mercado como tratamiento para el mieloma múltiple.(19)

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). (20) En las células hematopoyéticas, lenalidomida unida a cereblon incorpora a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos directos citotóxicos e inmunomoduladores. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple, las células tumorales del linfoma folicular, y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células NK, T y NK T. El mecanismo de acción de lenalidomida también incluye efectos adicionales como sus propiedades antiangiogénicas y proeritropoyéticas. Lenalidomida inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de micro vasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α y IL-6) por los monocitos.(21)

Pomalidomida tiene actividad inmunomodulador y es capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple, inhibiendo la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales(22). Potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer(NK) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) por los monocitos, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.(23)

2.3.2 Inhibidores de Proteosoma

Pertenecen a este grupo el Bortezomib, Carfilzomib e Ixazomib

Bortezomib actúa inhibiendo la actividad quimotripsina del proteosoma. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la

regulación del recambio de determinadas proteínas. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica. Se ha demostrado que Bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por Bortezomib es reversible. La inhibición del proteosoma mediada por Bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF- κ B). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- κ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorigénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis.

Carfilzomib es un tetrapéptido con un grupo epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une de forma selectiva e irreversible a la treonina en el extremo N terminal de los sitios activos del proteosoma 20S, el núcleo proteolítico del proteosoma 26S, y que muestra poca o ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas. Carfilzomib presenta actividad antiproliferativa y proapoptótica en tumores hematológicos. (24)

El **Ixazomib** es un inhibidor del proteosoma oral, altamente selectivo y reversible, que se une e inhibe la actividad tipo quimiotripsina de la subunidad beta5 del proteosoma 20S. (25)

2.3.3 Anticuerpos monoclonales

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 κ que se une a la proteína CD38 que se expresa en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática.

Daratumumab inhibe potentemente el crecimiento *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios *in vitro*, Daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente, induciendo lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos. Existe un subgrupo de células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+Tregs) y células B reguladoras (CD38+Bregs) que disminuyen por lisis celular mediada por Daratumumab. También se sabe que los linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) expresan CD38 en función de la fase de desarrollo y del nivel de activación. (26)

El **isatuximab (Sarclisa)** es otro anticuerpo monoclonal que se adhiere a la proteína CD38 sobre las células del mieloma. Se cree que elimina directamente las células cancerosas y también ayuda al sistema inmunitario a atacarlas. Este medicamento se usa junto con otros tipos de medicamentos contra el mieloma, normalmente después de que al menos dos otros tratamientos hayan sido empleados. Se administra por infusión en una vena (IV).(27)

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 inmunoestimulador humanizado que se dirige específicamente al SLAMF7 (miembro 7 de la Familia de Moléculas de Señalización de la Activación de Linfocitos). El SLAMF7 se expresa en las células de mieloma múltiple, células asesinas naturales (NK), células plasmáticas normales, y otras células del sistema inmune como algunos tipos de células T, monocitos, células B, macrófagos y células dendríticas plasmacitoides, pero no se detecta en los tejidos sólidos o células madre hematopoyéticas. Elotuzumab activa directamente las células asesinas naturales tanto a través de la vía SLAMF7 como de los receptores Fc aumentando la actividad anti-mieloma in vitro. Elotuzumab también se dirige al SLAMF7 de las células de mieloma promueve la muerte de las células de mieloma a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) y de la fagocitosis celular mediada por macrófagos dependientes de anticuerpos (ADCP) mediada por células NK. (28)

2.3.4 Inhibidos de deacetilasa

Panobinostat es un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC). La HDAC cataliza la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de histonas y de algunas otras proteínas. La inhibición de la actividad de HDAC provoca una mayor acetilación de las histonas, una alteración epigenética que resulta en una relajación de la cromatina, que activa la transcripción. Lo que lleva a una acumulación de histonas acetiladas y de otras proteínas, produciendo detención del ciclo celular y/o apoptosis de algunas células transformadas. (29)

2.3.5 Otros agentes quimioterapéuticos

Los agentes de Quimioterapia usados en Mieloma Múltiple son basados en teorías de tratamiento de leucemias, se usa en forma de combinación con otros fármacos: **Melfalán, Ciclofosfamida, Doxorrubicina (Adriamicina), Vincristina, Cisplatino y Etopósido.**

Melfalán a altas dosis se usa en el régimen de acondicionamiento en el trasplante autólogo. (30)

Los corticoesteroides, tales como **dexametasona** y prednisona, son una parte importante del tratamiento del mieloma múltiple. Se pueden usar solos o en

combinación con otros medicamentos como parte del tratamiento. Además, los corticoesteroides se usan para ayudar a reducir las náuseas y los vómitos que la quimioterapia pudiera causar. Cuando se utilizan por mucho tiempo, los corticosteroides también suprimen el sistema inmunitario. Esto aumenta el riesgo de infecciones graves. Los esteroides también pueden debilitar los huesos.

El **selinexor** (Xpovio) es un medicamento conocido como inhibidor de exportación nuclear que funciona bloqueando la proteína XPO1 una proteína que ayuda a transportar otras proteínas desde el núcleo a otras partes de la célula. Cuando la célula del mieloma no puede transportar proteínas de su núcleo, la célula muere. Este medicamento se utiliza con dexametasona generalmente para personas que han sido tratadas con al menos 5 líneas de tratamiento previamente.(31)

2.3.6 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El trasplante autólogo, con dosis altas de quimioterapia, es la terapia estándar en pacientes de nuevo diagnóstico candidatos a Trasplante. El tipo de trasplante más usado en Mieloma Múltiple es el **trasplante Autólogo**; es decir, el uso de células madre propias, tras el tratamiento de acondicionamiento con quimioterapia de alta dosis (Melfalán). (15)

En pocos casos, está indicado el trasplante alogénico utilizando células de donante. Se ha demostrado que el trasplante autólogo prolonga la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. En algunos pacientes, la opción de más de un trasplante puede ser recomendada para controlar adecuadamente la enfermedad. El trasplante autólogo para los pacientes < 65 años sin comorbilidades, se considera un procedimiento de bajo riesgo en centros con experiencia.

2.4 Network metaanálisis

El concepto de metaanálisis en red fue propuesto por Lumley en el año 2002, proporcionó un marco estadístico unificado para la comparación de múltiples tratamientos (32) (NMA, por sus siglas en inglés Network Meta-analysis), también llamada comparaciones mixtas de tratamientos, tiene como objetivos para sintetizar los tamaños del efecto de varios estudios que evalúan múltiples intervenciones o tratamientos; tanto su efecto directo como el indirecto en ausencia de una comparación inmediata. (33) El efecto se puede medir directamente por los estudios y sus intervenciones, sin embargo, dado que en la gran cantidad de casos los tratamientos son tan diversos y no siempre hay gran cantidad de ensayos clínicos con todo tipo de intervenciones; dado que a medida que aumenta el número de intervenciones aumenta exponencialmente el número de combinaciones.

Los supuestos básicos con los que debe contar un estudio de metaanálisis en red son los siguientes:

- Todos los ensayos incluidos deben ser comparables en términos de modificadores de efectos potenciales (por ejemplo, características del ensayo o del paciente) (suposición de similitud).
- No debe haber una heterogeneidad relevante entre los resultados de los ensayos en las comparaciones por pares (suposición de homogeneidad).
- No debe haber discrepancias o inconsistencias relevantes entre la evidencia directa e indirecta (suposición de coherencia).

En el mercado a medida que van creciendo la cantidad de fármacos para una misma patología la comparación directa de este con sus predecesores es limitada, dado que usualmente se compara con la competencia directa de la molécula, el “Standard of Care” u otras posibles combinación de medicamentos, sin embargo estos ensayos clínicos no llevan en muchas ocasiones más de tres medicamentos con los que se pueda realizar una comparación directa, es por eso que en muchas ocasiones se requiere de estudios con menor evidencia para soportar estas comparaciones.(34)

Se puede calcular el tamaño del efecto de manera indirecta entre los grupos de tratamiento al tener en cuenta un mismo tratamiento comparativo entre dos comparaciones directas como se muestra en la siguiente gráfica donde la relación binaria entre dos elementos es transitiva, en donde el tratamiento A y B tiene una comparación directa, al igual que A y C; y gracias a esto se puede determinar el efecto indirecto de B y C.(35)

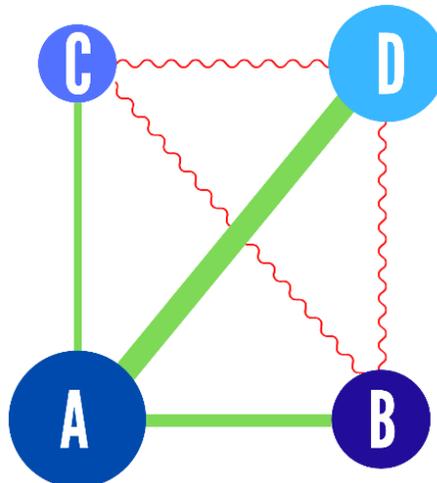


Figura 1 Estructura de análisis de Estudios en Network metaanálisis

La representación gráfica del metaanálisis usualmente el nodo (o círculo) que representa un medicamento o combinación de medicamentos tiene un tamaño dependiendo de la

importancia que se la haya asignado. La línea entre los tratamientos muchas veces también se ve modificada en su calibre por la cantidad de estudios que soportan la relación. Existen dos tipos diferentes de redes dependiendo de cómo muestren la comparación de los tratamientos: de bucles abiertos y de bucles cerrados. **(34,36)**

Dado que se tiene el concepto de que el ensayo clínico controlado y bien diseñados son la mejor evidencia a la hora de tomar decisiones, se considera que este tipo de estudios son los más indicados de tener en cuenta, primero realizando una revisión sistemática de la literatura y revisando la calidad metodológica de estos, es fundamental que en la comparación de los estudios no se pierda la aleatorización para poder realizar las relaciones indirectas correctamente, para esto se debe tener en cuenta los grupos de tratamiento y los de control. Y que no se generen sesgos por la comparación simplista (utilizar a los pacientes del grupo de tratamiento). **(37)**

Se deben comparar los efectos relativos y la razón de probabilidad de los dos grupos se puede por el método Bucher, que se usa para el cálculo de comparaciones indirectas a través de un comparador común **(34)**. Se puede estimarse indirectamente para medidas de efecto absoluto (por ejemplo, diferencias con respecto a las medias, diferencias en el riesgo) con una simple resta **{efecto AB = efecto AC – efecto BC}**, sin embargo para las medidas de efecto relativo (odds ratio, riesgo relativo), debe tenerse en cuenta que esta relación aditiva es válida solo en una escala logarítmica **{ Ln RR_{CB} = Ln RR_{BA} - Ln RR_{CA}}** **(38)**. El intervalo de confianza para el cálculo del efecto por medio de medias relativas es el siguiente:

$$\left[effect_{AB} - Z_{0.975} \times \sqrt{variance_{AB}}; effect_{AB} + Z_{0.975} \times \sqrt{variance_{AB}} \right]$$

Ecuación 1 Determinación matemática de efecto. Keifer et al. 2015

Los network metaanálisis se dividen en dos grandes grupos los basados en método bayesiano y los basados en métodos frecuentistas.

El método bayesiano calcula la probabilidad posterior de que la hipótesis del investigador es verdadera mediante la adición de información a los datos ya conocidos; es un enfoque probabilístico en el que la hipótesis del investigador cambia a medida que hay más información.

Esto permite utilizar información previa del parámetro de interés, está libre de la gran suposición de la muestra, ya que los parámetros se consideran como variables aleatorias a diferencia del método frecuentista que depende de la normalidad de la muestra. En este método es necesario el uso de cadenas de Márkov de simulación de Monte Carlo para calcular del modo inverso la distribución; dado que por el método bayesiano es muy complicado calcular el área bajo la curva y determinar la distribución. **(39)**

2.3.1 Método frecuentista

En cambio, el método frecuentista no tiene en cuenta la información externa a diferencia del método bayesiano, calcula la probabilidad de significancia ya sea por intervalos de confianza o por valor de p , para aceptar o rechazar la hipótesis. Considera tanto la heterogeneidad entre los estudios y la inconsistencia entre los diseños de estudio. **(40)**

Hay varios modelos por el cual se puede presentar el método frecuentista, uno de estos es el modelo de interacción completa que considera cada intervención separada y todos los tratamientos individuales, como resultado obtenemos estimaciones para los efectos netos de los componentes, en comparación con un tratamiento de referencia como el placebo o un medicamento determinado

Network metaanálisis de componentes múltiples

Algunos tratamientos en un metaanálisis de red pueden ser combinaciones de otros tratamientos o tener componentes comunes. La influencia de los componentes individuales se puede evaluar en un modelo de red aditiva suponiendo que el efecto de las combinaciones de tratamiento es la suma de los efectos de sus componentes. Esta función implementa este modelo aditivo de forma frecuente y está especialmente diseñado para redes desconectadas.

La estructura de red describe cómo se combinan los contrastes de tratamiento observados a partir de los componentes y dando como resultado los efectos del tratamiento, que se expresan como combinaciones aditivas de los componentes, nuevamente comparados con la referencia.**(41)** Dado las características del manejo en mieloma múltiple es el más apropiado dado que cada medicamento tiene un efecto aditivo (que se ha descrito como antiinflamatorio) en el tratamiento del mieloma múltiple y las múltiples comparaciones pueden llegar a tener medicamentos en común. Y para esto se debe crear una matriz con las siguientes características:

Tabla 1. Estructura de análisis de modelo aditivo de múltiples componentes

Estudio	Brazo 1	Brazo 2	Efecto del tratamiento	Error estándar
Estudio 1	AB	A	d_1	SE(d_1)
Estudio 2	ABC	AB	d_2	SE(d_2)
Estudio 3	ABC	A	d_3	SE(d_3)
Estudio 4	BC	AB	d_4	SE(d_4)
Estudio 5	A	B	d_5	SE(d_5)
Estudio 6	A	Placebo	d_6	SE(d_6)

Como el supuesto de aditividad crucial puede no ser válido, es importante comprobar si este supuesto es compatible con los datos. Para ello se utiliza la Matriz de sombreros del modelo estándar, que es una matriz de proyección que mapea cada vector en el subespacio. H_a representa la matriz de sombreros

La heterogeneidad estadística Q en condiciones estándar sigue una distribución chi cuadrado con $n_a - k - (n-1)$ grados de libertad, donde n_a es el número de brazos de tratamiento, K es el número de estudios y n es el número de tratamientos. Sin embargo, para los modelos aditivos CNMA, se tiene que $df_a = n_a - k - r$ grados de libertad (r es el rango de la matriz de diseño). **(41)**

Se puede implementar un modelo CNMA de efectos aleatorios que suponga una varianza común entre estudios σ^2 similar.

El modelo aditivo CNMA supone que no hay interacción entre los componentes y que el efecto de la combinación de dos o más componentes del tratamiento es aditivo. Al permitir interacciones entre pares de componentes clínicamente definidos, el modelo aditivo puede extenderse al modelo CNMA de interacción de dos vías, la combinación de componentes puede actuar de forma sinérgica o antagónica proporcionando efectos mayores o menores que la suma de sus efectos, respectivamente

enfoque frecuentista, el modelo de interacción CNMA se implementa fácilmente al agregar columnas adicionales a la matriz de combinación C del modelo aditivo CNMA que representan términos de interés de interacción.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué combinación de agentes quimioterapéuticos es más eficaz en lograr una mejor respuesta, mayor tiempo de supervivencia y enfermedad libre de progresión en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de recientemente diagnosticado, candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas?

Participantes: Pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Intervenciones: Primer tratamiento recibido dirigido a inducción de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Experimental: tripletas o cuadrupletas

Control: tripletas, dupletas, monoterapia o combinación con placebo

Outcome o desenlaces:

Primario: Tasa de respuesta global

Secundarios: Enfermedad libre de progresión y supervivencia global

Tiempo: en los últimos 10 años

Study o tipos de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar cual combinación de agentes quimioterapéuticos es más eficaz en lograr una mejor respuesta, mayor tiempo de sobrevida y enfermedad libre de progresión en el tratamiento del mieloma múltiple de pacientes adultos de recién diagnóstico, candidatos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Describir las intervenciones farmacológicas, esquemas y dosis disponibles en primera línea para el tratamiento de mieloma múltiple, reportadas en la literatura científica.
- b) Comparar la mejor respuesta alcanzada previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante, según el tipo de inducción.
- c) Estimar el impacto de las diferentes terapias farmacológicas en la supervivencia de los pacientes de mieloma múltiple que fueron llevados a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- d) Enumerar las terapias farmacológicas que logren mayor tiempo libre de enfermedad posterior el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Método inductivo asociado a un enfoque cuantitativo basado en la síntesis y la integración la evidencia procedente de los estudios disponibles (ensayos clínicos aleatorizados (ECA)), determinando la fuerza de asociación entre el tratamiento y los desenlaces clínicos que reportan. Dado que no hay conocimiento información previa de la cual determinar estas probabilidades, se considera usar el método frecuentista y no el bayesiano. Se determino la eficacia de los diferentes componentes de los esquemas de tratamiento utilizadas en el mieloma múltiple.

La medición a partir de medidas de asociación relativas como lo son el OR y el HR de cada uno de los estudios para determinar el poder, y el error estándar de cada uno de los estudios y sus intervenciones.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis en red (NM por sus siglas en inglés) y de múltiples comparaciones (MMC), con el grupo de investigadores en hematología del Hospital Universitario Nacional de Colombia

5.3 Fuentes de Información

La revisión se realizó según los parámetros de (*Cochrane Training Handbook*) donde se considera que las bases de datos más importantes son: MEDLINE (a través del portal Pubmed) EMBASE y CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), sin embargo, este último no se tenía acceso a texto completo. Otras fuentes de información con búsqueda manual por patología y criterios dado la escasa cantidad de artículos o falta de motor de búsqueda fueron: *Clinical trials register*, *ISRCTN*, *LILACS* y *Scielo*.

Periodo de tiempo: 1966 a febrero de 2020

5.4 Criterios de inclusión de los estudios

Tipo de estudios

Se aceptaron estudios de tipo ensayo clínico aleatorizado, con o sin cegamiento, en los cuales se describa claramente el procedimiento de aleatorización, publicados entre 1966 y 2020, idiomas inglés y español.

Tipo de participantes

Adultos de ambos sexos, candidatos a trasplante de médula ósea, con diagnóstico reciente de mieloma múltiple y que no hayan recibido ningún tratamiento previo.

- Usualmente se considera menores de 65 años, mayores de esta edad solamente si el centro de trasplante tiene experiencia el paciente carece de comorbilidades**(42)**

Tipo de intervenciones

Combinación de medicamentos como terapia de inducción para tratamiento de mieloma múltiple que incluyan o no placebo como comparador en los estudios.

- Terapia de inducción: Quimioterapia administrada para inducir una remisión. Primer tratamiento que se administra para una enfermedad. Con frecuencia, forma parte de un conjunto estándar de tratamientos, como cirugía seguida de quimioterapia y radiación. Cuando se usa sola, la terapia de inducción es el tratamiento aceptado como el mejor. Si no cura la enfermedad o produce efectos secundarios graves, se puede agregar otro tratamiento o reemplazar por otro. También se llama terapia de primera línea, terapia y tratamiento primarios.**(43)**

Desenlace primario

Tasa de respuesta global (Overall Response rate (ORR))

- La tasa de respuesta global está definida por una respuesta mayor o igual a una respuesta parcial: Partial response, Very good partial response, Complete response o strict complete response.

Desenlace secundario

Supervivencia global (Overall survival).

- Definida como el periodo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente, se determina mediante un Hazard Ratio (o razón de riesgos)

Enfermedad libre de progresión (Progression-free survival (PFS) o Disease-free survival (DFS)).

- Definida como la proporción de pacientes que, transcurrido un periodo de tiempo definido no han empeorado, es decir se mantenían sin progresión (Enfermedad en progresión PD), se determina mediante un Hazard Ratio (o razón de riesgos)

5.5 Criterios de Exclusión

Estudio

Estudios observacionales tales como cohortes o casos y controles, reporte de caso o series de caso. Al igual que revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis.

Participantes

Adultos que su condición no permita ser candidatos a trasplante (Edad o comorbilidades), diagnóstico de smoldering o MGUS (Pacientes sin componente CRAB).

Intervenciones

Haber recibido trasplante de células progenitoras hematopoyéticas terapia de previa, condicionamiento y mantenimiento de trasplante. uso previo de otros agentes antineoplásicos (Recaída o refractarios).

Desenlace

No publicación de desenlace, resultados publicados parcialmente, publicaciones sin resultados a la fecha.

5.6 ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

La estrategia de búsqueda se estableció con las palabras claves tipo MESH y Decs, que identifiquen a la población determinada y las intervenciones descritas como tratamientos posibles hasta la fecha de búsqueda. Para cada base de datos se utilizaron combinación y restricciones según el motor de búsqueda como se ve a continuación en la Tabla 2 y Tabla 3, para PUBMED y EMBASE respectivamente, en cuanto el resto de base de datos (*Clinical trials register*, *ISRCTN*, *LILACS* y *SciELO*) se hizo búsqueda manual con el término mieloma múltiple y se filtraron según criterios de inclusión; el más importante tratamiento en mieloma múltiple de recién diagnóstico.

Tabla 2. Términos MESH y Decs para búsqueda sistemática en bases de datos utilizada en MEDLINE.

Population and/or patients	"multiple myeloma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "multiple myeloma/drug therapy"[MeSH Terms] OR "multiple myeloma/therapy"[MeSH Terms] OR "Multiple Myeloma"[MeSH Terms] OR "Plasmacytoma"[MeSH Terms] OR "Multiple Myeloma"[All Fields] OR "Plasmacytoma"[All Fields] OR "plasmacytom*"[All Fields] OR "myelom*"[All Fields] OR "Adult"[MeSH Terms] OR "Middle Aged"[MeSH Terms] OR "Adult"[All Fields] OR "65 years and above"[All Fields] OR "middle age"[All Fields]
-----------------------------------	---

	<p>"newly diagnosed"[All Fields] OR "fist line treatment"[All Fields] OR "fist line chemotherapy"[All Fields] OR "fist line"[All Fields] OR "new"[All Fields] OR "non treated"[All Fields] OR "first diagnosed"[All Fields] OR "first diagnosis"[All Fields]</p> <p>"refractor*"[All Fields] OR "recurr*"[All Fields] OR "relaps*"[All Fields] OR "resist*"[All Fields] OR "fail*"[All Fields] OR "rescue"[All Fields] OR "pretreat"[All Fields] OR "pretreated"[All Fields] OR "pretreating"[All Fields] OR "pretreatment"[All Fields] OR "pretreatments"[All Fields] OR "pre-treated"[All Fields] OR "previously treated"[All Fields] OR "second-line"[All Fields] OR "second-line"[All Fields] OR "2 nd line"[All Fields] OR "third-line"[All Fields] OR "third-line"[All Fields] OR "3 rd line"[All Fields] OR "fourth-line"[All Fields] OR "fourth-line"[All Fields] OR "Recurrence"[MeSH Terms]</p>
Intervention	<p>((("Placebos"[Mesh]) OR ("placebo"[All Fields])) OR ("placebos/administration and dosage"[MeSH Terms])</p> <p>"Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR "Antineoplastic Protocols"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy, Combination"[Mesh]</p> <p>Ac monoclonal</p> <p>"Daratumumab"[Supplementary Concept] OR "Darzalex"[All Fields] OR "HuMax-CD38"[All Fields] OR "Daratumumab"[All Fields] OR "elotuzumab"[All Fields] OR "empliciti"[All Fields] OR "slamf7"[All Fields]</p> <p>"isatuximab"[All Fields] OR "SAR650984"[Supplementary Concept] OR "SAR650984"[All Fields]</p> <p>Terapia inmunomoduladora</p> <p>"Thalidomide"[MeSH] OR "thalidomide"[All Fields] OR "thalomid"[All Fields] OR "immunoprin"[All Fields]</p> <p>"Lenalidomide"[Supplementary Concept] OR "lenalidomide"[All Fields] OR "revlimid"[All Fields] OR "revimid"[All Fields]</p> <p>"Pomalidomide"[Supplementary Concept] OR "pomalidomide"[All Fields] OR "pomalyst" [All Fields] OR "imnovid"[All Fields] OR "actimid"[All Fields]</p> <p>Inhibidores de Proteosoma</p> <p>"Bortezomib"[MeSH] OR "bortezomib"[All Fields] OR "PS-341"[All Fields] OR "PS 341" [All Fields] OR "PS341"[All Fields] OR "velcade"[All Fields] OR "neomib" [All Fields] OR "bortecad"[All Fields] OR "Carfilzomib"[Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[All Fields] OR "kyprolis" [All Fields]</p>

	<p>"ixazomib"[Supplementary Concept] OR "ixazomib"[All Fields] OR "MLN9708" [All Fields] OR "MLN 9708"[All Fields] OR "MLN-9708"[All Fields] OR "ninlaro" [All Fields]</p> <p>"Marizomib"[Supplementary Concept] OR "marizomib"[All Fields] OR "salinosporamide A" [All Fields] OR "NPI-0052"[All Fields] OR "NPI0052"[All Fields] OR "NPI 0052"[All Fields]</p> <p>"oprozomib"[All Fields] OR "ONX 0912"[Supplementary Concept] OR "ONX-0912"[All Fields] OR "ONX 0912" [All Fields] OR "ONX0912"[All Fields]</p>
	<p>Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)</p> <p>"Panobinostat"[Supplementary Concept] OR "Panobinostat"[All Fields] OR "lbh 589"[All Fields] OR "LBH589"[All Fields] OR "lbh 589"[All Fields] OR "farydak"[All Fields]</p> <p>"Vorinostat"[Supplementary Concept] OR "vorinostat"[All Fields] OR "suberanilohydroxamic acid"[All Fields] OR "zolinza"[All Fields]</p> <p>"rocilinstat"[All Fields] OR "ACY-1215"[All Fields] OR "ACY1215"[All Fields] OR "ACY 1215"[All Fields]</p>
	<p>Otras intervenciones</p> <p>"Prednisone"[Mesh] OR "Steroids"[Mesh] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "prednisone"[All Fields] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "corticoides"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields] OR "glucocorticoids"[All Fields] OR ("methylprednisolone"[All Fields]) OR ("methylprednisolone"[MeSH Terms])</p> <p>"Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "Cyclophosphamide"[All Fields] OR "cytoxan"[All Fields] OR "b518"[All Fields] OR "endoxan"[All Fields] OR "neosar"[All Fields] OR "sendoxan"[All Fields]</p> <p>"melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields] OR "phenylalanine mustard"[All Fields]</p> <p>"Doxorubicin"[MeSH Terms] OR "doxorubicine"[All Fields] OR "Anthracyclines"[MeSH Terms] OR ("adriamycin"[All Fields]) ((("vincristine"[MeSH Terms]) OR ("vincristine"[All Fields])) OR ("Vinca Alkaloids"[Mesh])</p> <p>"melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields] OR "phenylalanine mustard"[All Fields]</p> <p>"Doxorubicin"[MeSH Terms] OR "doxorubicine"[All Fields] OR "Anthracyclines"[MeSH Terms] OR ("adriamycin"[All Fields]) ((("vincristine"[MeSH Terms]) OR ("vincristine"[All Fields])) OR ("Vinca Alkaloids"[Mesh])</p>
Type of Study	<p>((((((((("randomized controlled trial*"[Text Word] OR "randomised controlled trial*"[Text Word]) OR "randomized clinical trial*"[Text</p>

	Word]) OR "randomised clinical trial*"[Text Word]) OR "randomized trial*"[Text Word]) OR "randomised trial*"[Text Word]) OR "Random Allocation"[Text Word]) OR "double blind method"[Text Word]) OR "single blind method"[Text Word]) OR (((("singl*"[Text Word] OR "doubl*"[Text Word]) OR "treb*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) AND ("blind*"[Text Word] OR "mask*"[Text Word])))) OR "allocated random*"[Text Word]) OR "random assignment*"[Text Word]) OR "open label trial*"[Text Word]) OR "open label stud*"[Text Word]) OR "open label trial"[Text Word]) OR "non blinded stud*"[Text Word]) OR (("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract]) OR "randomly"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms]) OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms]) OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms]) OR "Random Allocation"[MeSH Terms]) OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]) OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type]) OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type]) OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type]) OR "Multicenter Study"[Publication Type])
Discard studies	"Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Case Reports"[Publication Type] OR "case study"[Title] OR "case studies"[Title] OR "case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case series"[Title] OR "Clinical Trial, Phase I"[Publication Type]
Outcomes	((("progression-free survival"[MeSH Terms]) OR ("disease-free survival"[MeSH Terms])) OR ("survival"[All Fields])) OR ("event free"[All Fields])) OR ("disease free"[All Fields] OR)

Tabla 3 Términos para búsqueda sistemática en bases de datos utilizada en EMBASE

Population and/or patients	('multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma' OR 'plasmacytoma'/exp OR 'extramedullary plasmacytoma' OR 'neoplasms, plasma cell' OR 'plasma cell neoplasm' OR 'plasma cell neoplasms' OR 'plasma cell tumor' OR 'plasma cell tumour' OR 'plasma cytoma' OR 'plasmacytoma' OR 'plasmocytoma' OR 'solitary plasmocytoma') NOT ('cancer resistance'/exp OR 'cancer resistance' OR 'resistance, cancer') NOT ('cancer recurrence'/exp OR 'cancer recidive' OR 'cancer recurrence' OR 'cancer regeneration' OR 'cancer relapse' OR 'recurrent cancer' OR 'recurrent carcinoma') NOT 'recurrent disease'/exp NOT ('relapse'/exp OR 'relapse')
-----------------------------------	---

Intervention	('daratumumab'/exp OR 'daratumumab' OR 'darzalex' OR 'humax cd38' OR 'monoclonal antibody humax cd38' OR 'elotuzumab'/exp OR 'bms 901608' OR 'bms901608' OR 'elotuzumab' OR 'empliciti' OR 'huluc63' OR 'pdl 063' OR 'pdl063' OR 'isatuximab'/exp OR 'isatuximab' OR 'sar 650984' OR 'sar650984' OR 'thalidomide'/exp OR 'alpha (n phthalimido) glutarimide' OR 'beta thalidomide' OR 'contergan' OR 'distaval' OR 'isomin' OR 'k 17' OR 'kedavon' OR 'kevadon' OR 'n (2, 6 dioxopiperid 3 yl) phthalimide' OR 'neurosedin' OR 'neurosedyne' OR 'nsc 66847' OR 'sedalis' OR 'shin naito' OR 'softenon' OR 'synovir' OR 'talimol' OR 'talizer' OR 'telagan' OR 'telargan' OR 'thado' OR 'thalidomid' OR 'thalidomide' OR 'thalidomide celgene' OR 'thalimodide' OR 'thalix' OR 'thalomid' OR 'lenalidomide'/exp OR '3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4` aminoisoindoline 1` one) 1 piperidine 2, 6 dione' OR 'cc 5013' OR 'cc5013' OR 'cdc 501' OR 'cdc 5013' OR 'cdc501' OR 'cdc5013' OR 'enmd 0997' OR 'enmd0997' OR 'imid 3' OR 'imid3' OR 'lenalidomide' OR 'revimid' OR 'revlimid' OR 'pomalidomide'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide' OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione' OR '4 aminothalidomide' OR 'actimid' OR 'cc 4047' OR 'cc4047' OR 'imnovid' OR 'pomalidomide' OR 'pomalyst' OR 'bortezomib'/exp OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR 'bortezomib' OR 'ldp 341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 341' OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'carfilzomib'/exp OR 'alpha [2 (morpholinoacetyl amino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide' OR 'carfilzomib' OR 'kyprolis' OR 'n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide' OR 'pr 171' OR 'pr171' OR 'ixazomib'/exp OR '[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid' OR '[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid' OR 'ixazomib' OR 'mln 2238' OR 'mln2238' OR 'n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycinamide' OR 'salinosporamide a'/exp OR '4 (2 chloroethyl) 1 [(cyclohex 2 en 1 yl) (hydroxy) methyl] 5 methyl 6 oxa 2 azabicyclo [3.2.0] heptane 3, 7 dione' OR 'marizomib' OR 'npi 0052' OR 'npi0052' OR 'salinosporamide a' OR 'oprozomib'/exp OR 'o methyl n (2 methyl 1, 3 thiazole 5
---------------------	--

	<p>carbonyl) seryl o methyl n [1 (2 methyloxiran 2 yl) 1 oxo 3 phenylpropan 2 yl] serinamide' OR 'o methyl n [(2 methyl 5 thiazolyl) carbonyl] seryl o methyl n [1 benzyl 2 (2 methyl 2 oxiranyl) 2 oxoethyl] serinamide' OR 'o methyl n [(2 methyl 5 thiazolyl) carbonyl] seryl o methyl n [2 (2 methyl 2 oxiranyl) 2 oxo 1 (phenylmethyl) ethyl] serinamide' OR 'o methyl n [(2 methylthiazol 5 yl) carbonyl] seryl o methyl n [1 benzyl 2 (2 methyloxiran 2 yl) 2 oxoethyl] serinamide' OR 'onx 0912' OR 'onx0912' OR 'oprozomib' OR 'panobinostat'/exp OR '3 [4 [2 (2 methyl 1h indol 3 yl) ethylaminomethyl] phenyl] 2 propenohydroxamic acid' OR '4 [2 (2 methyl 3 indolyl) ethylaminomethyl] cinnamohydroxamic acid' OR 'farydak' OR 'lbh 589' OR 'lbh 589a' OR 'lbh 589b' OR 'lbh589' OR 'lbh589a' OR 'lbh589b' OR 'n hydroxy 3 [4 [2 (2 methyl 1h indol 3 yl) ethylaminomethyl] phenyl] 2 propenamamide' OR 'nvp lbh 589' OR 'nvp lbh589' OR 'panobinostat' OR 'panobinostat lactate' OR 'panobinostat lactate anhydrous' OR 'vorinostat'/exp OR 'saha' OR 'mk 0683' OR 'mk0683' OR 'n hydroxy n` phenyloctanediamide' OR 'suberoylanilide hydroxamic acid' OR 'vorinostat' OR 'vorinostat msd' OR 'zolinza' OR 'ricolinostat'/exp OR '2 (diphenylamino) n [7 (hydroxyamino) 7 oxoheptyl] 5 pyrimidinecarboxamide' OR '2 (diphenylamino) n [7 (hydroxyamino) 7 oxoheptyl] pyrimidine 5 carboxamide' OR '2 diphenylamino n (7 hydroxyamino 7 oxoheptyl) 5 pyrimidinecarboxamide' OR '2 diphenylamino n (7 hydroxyamino 7 oxoheptyl) pyrimidine 5 carboxamide' OR 'acy 1215' OR 'acy 63' OR 'acy1215' OR 'acy63' OR 'ricolinostat' OR 'rocinostat') AND ('placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')</p>
Type of Study	<p>('controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial, controlled' OR 'controlled clinical comparison' OR 'controlled clinical drug trial' OR 'controlled clinical experiment' OR 'controlled clinical study' OR 'controlled clinical test' OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 3' OR 'phase 3 clinical study' OR 'phase 3 clinical trial' OR 'phase 3 study' OR 'phase 3 trial' OR 'phase iii clinical study' OR 'phase iii clinical trial' OR 'phase iii study' OR 'phase iii trial' OR 'phase 2 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 2' OR 'phase 2 clinical study' OR 'phase 2 clinical trial' OR 'phase 2 study' OR 'phase 2 trial' OR 'phase ii clinical study' OR 'phase ii clinical trial' OR 'phase ii study' OR 'phase ii trial')</p>

Outcomes	('progression free survival'/exp OR 'pfs (progression free survival)' OR 'progression free' OR 'progression free survival' OR 'progression-free survival' OR 'disease free survival'/exp)
-----------------	---

5.7 Selección de los Estudios

La selección de los estudios se realizó por dos investigadores, JM (Juan Carlos Mantilla) y OE (Omar Escobar). Independientemente estos investigadores evaluaron el tipo de estudio, la población, las intervenciones y los desenlaces según títulos y los resúmenes de los estudios elegibles (1113 en total). Los detalles en la selección y exclusión de artículos se dan con más detalle en el apartado de resultados y en la Figura 2.

Después de la selección de artículos independientemente, se comparó títulos en los que haya discrepancia, se llevó un consenso y un desempate con revisor externo. Para todos los artículos que sean excluidos se explica las razones de la exclusión (Diagrama de flujo Figura 3) de acuerdo con the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines (Liberati 2009).

5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Se extrajo en lo posible datos sobre los métodos de diseño del ensayo. Específicamente, ocultamiento de la asignación, método de asignación al azar, adecuación de los procedimientos de cegamiento (quién estaba cegado: participantes, investigadores, analistas de datos, etc.), descripción de retiros y abandonos, y método de análisis de datos (intención-tratamiento (ITT) / por protocolo). Si el número de participantes asignados al azar y analizados fue el mismo, consideraremos el análisis como ITT. También extraer detalles sobre el fármaco, la dosis, la duración promedio del tratamiento, la duración del seguimiento, el número de participantes asignados al azar, el número de participantes excluidos del análisis.

Dos revisores (OE y JM) evaluarán de forma independiente todos los estudios elegibles para su riesgo de sesgo (evaluación de la calidad metodológica) utilizando los métodos sugeridos en el Capítulo 8 del *“Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”* la actualización de la versión 2 (Higgins 2011). Se utilizarán los datos extraídos para evaluar la calidad metodológica (riesgo de sesgo y error aleatorio) de cada ensayo. Se juzgará cada dominio de calidad según la siguiente escala de tres puntos.

- “bajo riesgo” de sesgo: sesgo plausible que probablemente no altere seriamente los resultados si se cumplen todos los criterios)
- “alto riesgo” de sesgo: sesgo plausible que debilita seriamente la confianza en los resultados si uno o más criterios no se cumplen cumplido)

- 'Incierto' (riesgo incierto de sesgo: sesgo plausible que genera dudas sobre los resultados si uno o más criterios se evaluaron como inciertos)

El dominio de riesgo de sesgo incluirá los siguientes sesgos: sesgo de selección, sesgo de rendimiento, sesgo de detección, sesgo deserción y otros. Además de analizar si se realizó análisis por intención de tratar y/o por protocolo, y si hubo o no interrupción del ensayo clínico.

Por medio del paquete “robvis”, se realizó mediante la metodología RoB2 por el cual se creó un gráfico de barras con el comando “rob_summary”, y se realizó el diagrama de luces de semáforo por cada uno de los estudios con sus respectivos dominios, por medio de el comando “rob_traffic_ligth”; estos gráficos se guardaron en formato .tiff.

Para el riesgo de publicación se determinó por medio de grafico de embudo (Funnel plot) y cálculo del test de Egger por cada uno de los desenlaces evaluados.

5.9 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó el procesamiento de datos a través de los programas R versión 3.6.3 y RStudio versión 1.2.1335, por medio de un análisis de múltiples intervenciones a través del método frecuentista con el paquete “netmeta”.

Se extrajo la siguiente información de los artículos: Title, Main Author, Acronym, DOI, ,NCT, Year, N total, mean of Age of two group, percentage of Sex Male, Follow UP(mean) month, Treatment 1, N Treat 1, Treatment Control, N Treat 2, HR Progression-Free Survival (PFS), IC Inf, IC Sup, p value(two sided), HR Overall Survival (OS), IC Inf, IC Sup, p value(two sided). En caso de que el articulo no reportara los resultados, si contaba con registro de ensayo clínico se extrajeron los datos de la página oficial del registro del artículo, o de los artículos que acompañan el estudio. Se descargaron suplementos de ser necesario precisar más información.

Se calculo el logaritmo de la asociación y su error estándar (ya sea con el valor p, o los intervalos de confianza, según lo reportado en el artículo) según los métodos matemáticos del marco teórico. Se corroboro la tasa de respuesta global (ORR) entendida como una respuesta mayor o igual a una respuesta parcial (PR), por medio de los datos de cada estudio con sus respectivos intervalos de confianza y su valor p con el programa EpilInfo®.

Se determino los nombres de los tratamientos posibles mediante el comando “netconnection”, según la cantidad de subredes encontradas se creó diferentes objetos netmeta.

Los resultados de tasa de respuesta global, OOR se graficaron por medio de forestplot con grupo de referencia el grupo placebo. Para el cálculo del efecto de ORR se calculó el LnORR y su respectivo error estándar (seORR). Al igual los desenlaces de supervivencia el efecto de cada tratamiento por medio del logaritmo natural de los Hazard Ratio (HR) del tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global y su respectiva desviación estándar determinada por los intervalos de confianza, al no contar con los errores estándar (seHR) en el artículo se determinó con el valor de P o con el número de eventos de cada grupo según lo descrito en el marco teórico.

El metaanálisis de múltiples componentes se realizó con el comando “discomp”, para evaluar el peso de todos los componentes de los estudios, se evaluó la heterogeneidad con Tau cuadrado y la I^2 de Higgin’s & Thompson’s, si el valor de este último era $\leq 50\%$ se aplicaba el modelo de efecto fijos, de lo contrario el modelo de efectos aleatorios.

Las gráficas de modelos de redes se llevaron al cabo con el comando “netgraph”

Por medio del paquete “meta” y la función “funnel.meta” se realizaron los gráficos de embudo con el logaritmo de OR o HR y el error estándar, con intervalos de confianza de 95% de cada uno de los desenlaces evaluados. Al igual que el cálculo de prueba de Egger.

5.10 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Se Inscribió el proyecto a la plataforma PROSPERO “International Prospective Register of Systematic Reviews”

Se someterá el estudio como artículo indexado a revista de hematología nacional o internacional.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dada la resolución 008430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; se determina que por las características del estudio es catalogado como sin riesgo, ajustado a recomendaciones internacionales de investigación clínica.

Se garantiza que los datos de los estudios analizados, no se han modificaran durante el análisis de los datos.

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés en relación con las intervenciones analizadas.

Los investigadores se comprometen a entregar los resultados sin falsedad o manipulación alguna de los mismos.

7. RESULTADOS

7.1 Resultados de la búsqueda

Después de realizar la búsqueda en base de datos con los respectivos términos del motor de búsqueda. Se encontraron los siguientes resultados: en MEDLINE se encontró 347 artículos, en EMBASE 681 artículos, por medio de un gestor bibliográfico se importaron los resultados y se encontró 218 archivos duplicados los cuales se eliminaron, obteniendo un total de 810. En cuanto a las páginas de registros de ensayos clínicos dado que el motor de búsqueda no permite búsquedas compuestas con conectores booleanos, se generó la búsqueda por patología. En cuanto a Scielo y LILACS se encontró dos artículos de los cuales ninguna era ensayo clínico aleatorizado.

Para un total de 1113 citaciones. Se agregaron 10 artículos encontrados de otras fuentes (Google académico) que se encontraron durante la búsqueda del marco teórico, se excluyeron manualmente 18 publicaciones duplicadas.

Se excluyeron 979 estudios a partir de la revisión de títulos y resúmenes dado por las siguientes características: 308 artículos eran de carácter descriptivo u observacional y no tenían intervención; también se excluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis. 494 publicaciones tenían población que era inelegible una de las principales características era que eran pacientes con recaída o resistencia a múltiples tratamientos, otros pacientes por la edad o sus comorbilidades no eran elegibles a trasplante. La intervención no era del interés ya sea por comparación contra trasplante o evaluaban el acondicionamiento o el mantenimiento de los pacientes en 144 de los artículos revisados. Y 33 tenían múltiples causas de exclusión la principal fue que no había los desenlaces deseados, sin embargo, hubo algunos con dificultades de acceso por el idioma (3).

Dando como resultado para revisión en texto completo 126 estudios. De estos se excluyeron 111 por las siguientes razones: 78 por tipo de estudio requerido; por tipo de diseño del estudio fueron 54 con una sola combinación de medicamentos como comparación (Single-Arm), 24 tenían un tipo de estudio que no eran del interés como cohortes, estudios secundarios y posters de resultados de estudios sin artículo completo. 7 artículos tenían pacientes no candidatos a trasplante ya sea por la edad o por su comorbilidad, dieciséis estudios evaluaban los desenlaces del mantenimiento o el acondicionamiento durante el trasplante. Y por último 14 de los artículos tenían una publicación que se consideró inapropiada o la información de los desenlaces era incompleta.

Con un total de 15 artículos incluidos en el metaanálisis en red como se muestra en el diagrama de flujo PRISMA. **(Figura. 2 y 3)**

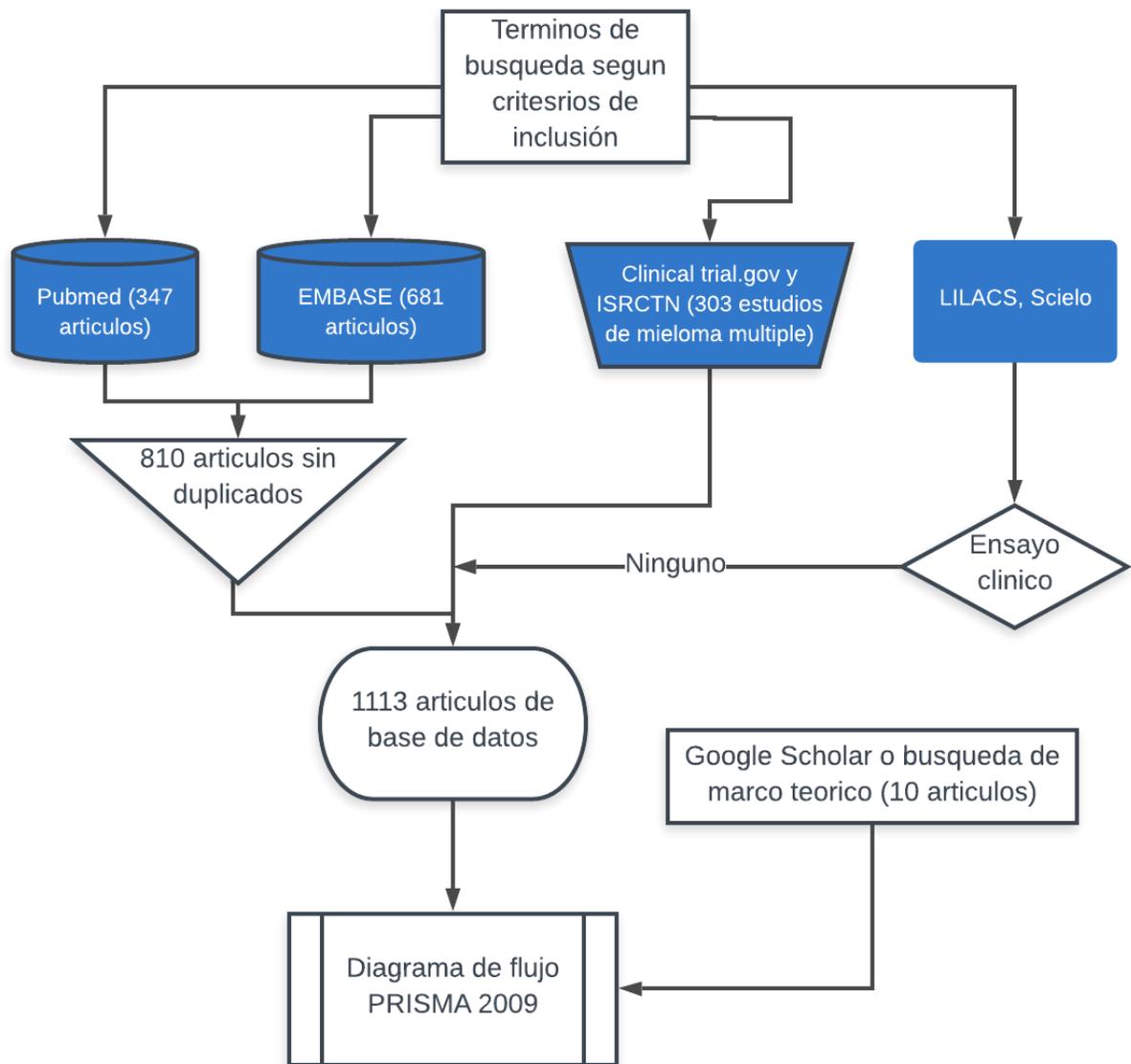


Figura 2 Diagrama de flujo de selección de artículos por cada base de datos



PRISMA 2009 Flow Diagram

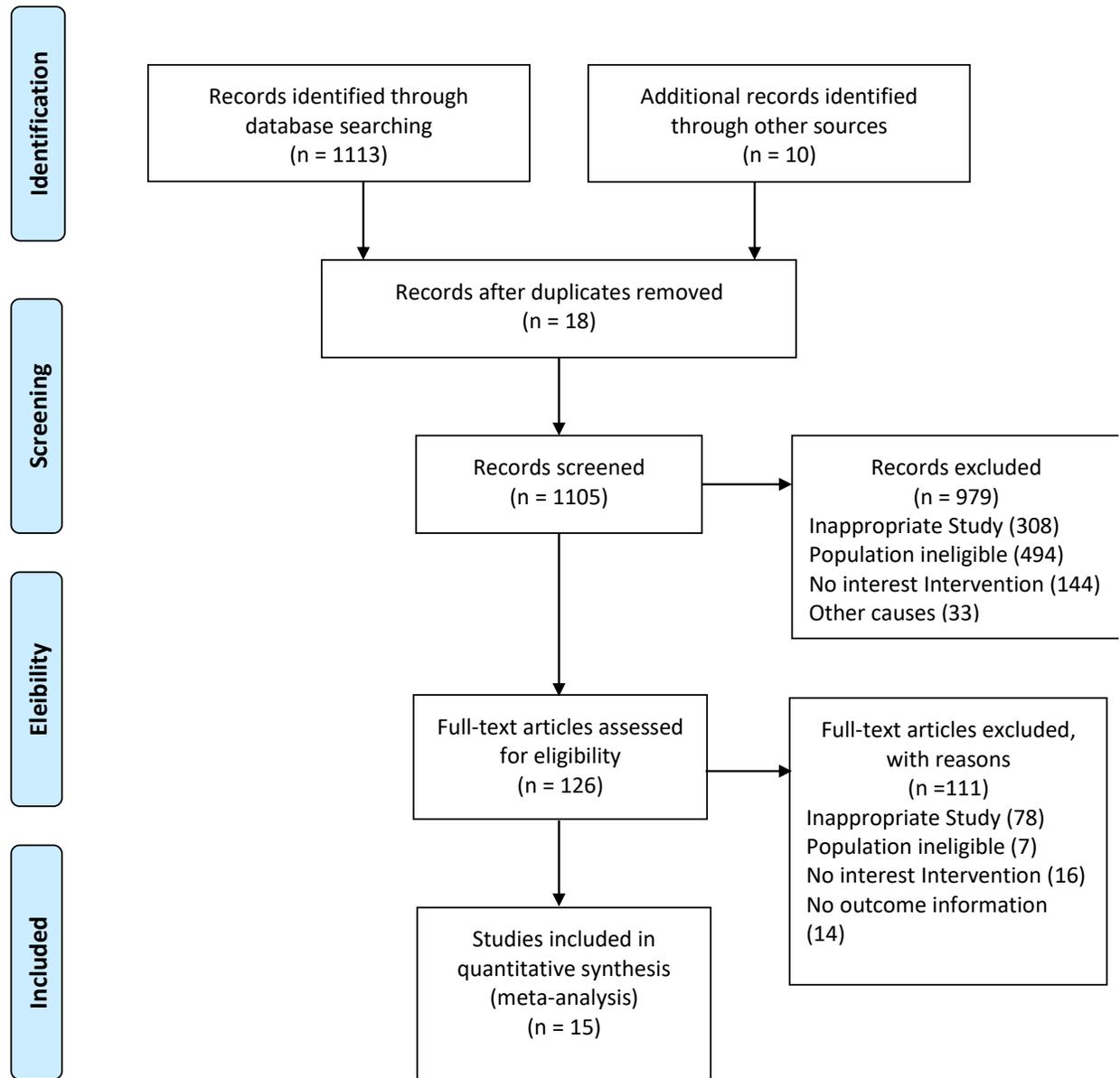


Figura 3 Diagrama de flujo PRISMA 2009

7.2 Estudios Incluidos

Se incluyeron 15 (ECA) ensayos clínicos aleatorizados **(30,44–57)** comparando dos tratamientos al menos de mieloma múltiple, solamente uno de ellos era doble ciego con placebo en el grupo control en su diseño **(54)**. Dentro de estos estudios se evaluaron los medicamentos usados y sus dosis, se asignó una letra para cada medicamento para el análisis de componentes múltiples y se asignó la combinación de letras mayúsculas con las cuales es conocidos los protocolos internacionalmente para no generar confusión.

Cinco estudios tenían como comparador la VAD (Vincristina, Adriamicina y dexametasona) dado la posible confusión del medicamento Vincristina y en estudio internacionales el Bortezomib que se conoce como Velcade®: se consideró asignar a estos tratamientos con las siglas ViAD. En cuatro de los ensayos clínicos aleatorizados el grupo experimental fue VTA (Bortezomib, Talidomida y dexametasona), dos tenían como VAD (Bortezomib, Adriamicina y dexametasona) y los demás comparadores y grupos experimentales tenían un estudio, dentro de los estudios que se compararon contra VAD se evaluaron ZD (Idarrubicina + dexametasona) **(44)**, T-VAD (Talidomida, vincristina, Adriamicina y dexametasona) **(57)**, TAD (Talidomida, Adriamicina y dexametasona) **(30)**, VD (Bortezomib y dexametasona) **(46)**, VAD (Bortezomib, Adriamicina y dexametasona) **(45)**. Solo un estudio comparo TD (talidomida y dexametasona) contra placebo y dexametasona.**(54) (Tabla 2)**

Solo un estudio comparo en el manejo anti-mieloma un anticuerpo monoclonal anti CD38 (Daratumumab), se usó como inhibidor de proteosoma el Bortezomib en 10 de los 15 estudios. No se usó otros inhibidores de proteosoma como Carfilzomib, y dentro del uso de corticoides solo un ensayo clínico uso prednisolona, sin embargo, en la mayoría de los esquemas se usó la dexametasona en presentación oral. En el grupo de moduladores de la respuesta inflamatoria 8 estudios tenían en el protocolo Talidomida, y solamente uno tenía como comparador la lenalidomida que es de segunda generación. Otros medicamentos antineoplásicos que se usaron fue la ciclofosfamida, la doxorubicina (Adriamicina), Idarrubicina, el Melfalán y vincristina.

Tabla 4 Tratamientos según estudios y año de publicación. Dosis de Esquemas de tratamientos y sus variaciones

Tratamiento	Estudio	Año	Esquema
CTD	Morgan	2012	CICLOFOSFAMIDA (oral) 500 mg/semanal. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día incrementar a 200 mg/día según tolerancia DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1-4 y 12-15

CVDA	Morgan	2012	CICLOSFAMIDA (oral) 500 mg/semanal. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día, los días del 1-4. DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² /día, en infusión por 4 días. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1-4 y 12-15.
DaraVTD	Moreau	2019	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/día los días 1, 4, 8, y 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día todos los días del ciclo. DEXAMETASONA (oral o intravenosa) 40 mg/día para el ciclo 1 y 2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23, para los ciclos 3 y 4 iniciar con 40 mg/día los días del 1-2 y los días 8, 9, 15, y 16 se da dosis de 20 mg/día DARATUMUMAB (intravenoso) 16 mg/kg 1 vez por semana para los ciclos 1 y 2; y cada 15 días para los ciclos 3 y 4.
MP	San Miguel	2008	MELFALÁN (intravenosa) 9 mg/m ² los días del 1-4. PREDNISOLONA (intravenosa) 60mg/m ² los días del 1 – 4
PlaceD	Rajkumar	2014	PLACEBO (idéntico a la administración de talidomida). DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día, administrar los días 1-4, 9-12, y 17-20.
RD	Durie	2017	LENALIDOMIDA (oral) 25 mg una vez al día por los días 1– 21. DEXAMETASONA (oral) 40 mg los días 1, 8, 15, y 22.
TAD	Lokhorst	2009	TALIDOMIDA (oral) 200 a 400 mg DOXORRUBICINA (intravenosa) 9mg/m ² , en infusión rápida los días del 1-4. DEXAMETASONA (oral) 40 mg los días 1-4, 9-12, y 17-20.
TD	Rajkumar	2014	TALIDOMIDA (oral) 50 mg /día, escalar a 100 mg/día hasta el día 15, al iniciar el 2 ciclo se da 200mg /día desde el 1 día. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día, administrar los días 1-4, 9-12 y 17-20.
	Cavo	2010	TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día por los primeros 14 días y 200 mg/día después de tratamiento. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día durante los días 1-4 y después del 8 –11 día.
TVAD	Zervas	2007	TALIDOMIDA (oral) 200 mg/día, antes de acostarse durante cada ciclo VINCRISTINA (intravenosa) 2 mg/día en infusión continua al día. DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA (intravenosa) 40mg/m ² durante 60-min en infusión continua al día. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día durante los días 1–4, 9–12 y 17–20.
	Chen	2011	TALIDOMIDA (oral) dosis inicial 100 mg/día, incrementar 50 mg/día cada semana al máximo de tolerancia de 200 mg/día. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día los días del 1-4. DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² por día, en infusión continua los días del 1– 4. DEXAMETASONA (oral) 40 mg los días 1–4, 9–12 y 17–20.

VAD (Velcade)	Mai	2015	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3mg/m ² los días 1, 4, 8 y 11; DOXORRUBICINA Pegilada (intravenosa) 9mg/m ² los días 1–4. DEXAMETASONA (oral) 20mg los días 1–4, 9–12 y 17–20 (240mg/ciclo, repetir a los 28 días)
	Sonneveld	2011	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3mg/m ² por día, en los días 1, 4, 8, y 11. DOXORRUBICINA (oral) 9 mg/m ² , por los días 1-4. DEXAMETASONA (oral) 40mg/día, por los días 1-4, 9 -12, y 17 - 20, cada 28 días.
VCD (CyBord)	Mai	2015	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3mg/m ² los días 1, 4, 8 y 11. CICLOSFOFAMIDA (intravenosa) 900mg/m ² el primer día. DEXAMETASONA (oral) 40mg/día los días 1–2, 4–5, 8–9 y 11–12 (320mg/ciclo, repetir cada 21 días).
VD	Harousseau	2010	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, y 11 DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1-4 (todos los ciclos) y los días 9-12 (ciclo 1 y 2)
	Moreau	2011	
VAD (Vincristina)	Cook	2004	DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² por día, en infusión continua los días del 1– 4. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día los días 1–4, por vía a central. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día por 4 días para el primer ciclo y los días 8–11 y 15–18
	Harousseau	2010	
	Lokhorst	2009	
	Sonneveld	2011	
	Zervas	2007	
VMP	San Miguel	2008	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg /m ² , en bolo los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, y 32 durante los ciclos 1 - 4 y los ciclos 1, 8, 22, y 29 durante los ciclos 5 – 9. MELFALÁN (intravenosa) 9 mg/m ² los días del 1-4. PREDNISOLONA (intravenosa) 60 mg/m ² los días del 1-4.
VRD	Durie	2017	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, y 11. LENALIDOMINA (oral) 25 mg una vez al día los días 1–14. DEXAMETASONA (oral) 20 mg oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12.
VTD	Cavo	2010	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, y 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día por los primeros 14 días y 200 mg/día después de tratamiento. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día durante los días 1-4 y después del 8–11 día.
	Chen	2011	
	Ludwig	2013	
	Moreau	2011	
	Moreau	2019	

VTDC	Ludwig	2013	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día los días 1–21 DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1–4, y 9–12. CICLOFOSFAMIDA (oral) 400 mg/m ² los días 1 y 8.
ZD	Cook	2004	IDARRUBICINA (oral) 10 mg/m ² /día los días 1 al 4. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día por 4 días. Para el primer ciclo 1 y después los días 8–11 y 15–18

Con publicaciones desde el año 2004 hasta el 2019 solamente un autor resalta como principal de dos artículos, aunque varios de ellos colaboran en otros artículos. 5 ensayos clínicos describían el registro en base de datos de Europa (*IRSC* y *EudraCT*) y 7 describían el registro en *Clinicaltrial.gov*, el resto no artículos no lo describían y no se encontró en la búsqueda en registros de base de datos la descripción del estudio original. Es de aclarar que algunos de los estudios tenían varias publicaciones y por ende se consideraron como repetidas, sin embargo, se leyeron ambas publicaciones para determinar los desenlaces deseados.

Respecto a las dosis de los medicamentos solamente un estudio considero modificar las dosis de corticoide.

7.3 Riesgo de sesgo

Se uso la “*Cochrane Collaboration’s tool*” por medio del paquete “*robvis*” en R y por medio del método “ROB2” para estudios de ensayos clínicos aleatorizados, se resume en la siguiente ilustración “riesgo de sesgos” con un diagrama de barras.

Como se observa en la gráfica el mayor sesgo es el sesgo de rendimiento evaluado por el cegamiento de los participantes y el personal que intervino durante el estudio, también se evaluó con el cegamiento de las medidas de los desenlaces, lo cual también evalúa el sesgo de detección. Los cuales fueron los más notorios durante la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados.

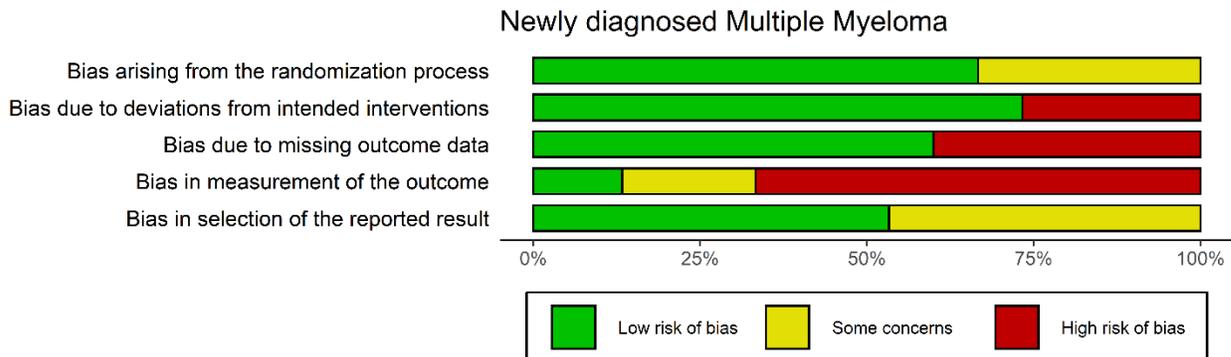


Figura 4 Riesgo de sesgos o "Risk of bias"

7.3.1 Asignación

Es de llamar la atención que solo una tercera parte (5/15) de los artículos la generación de la secuencia de aleatorización fue claramente descrita y se considera que tiene un bajo riesgo de sesgo de selección, en cambio sus dos terceras partes (10/15) no era claro el riesgo porque no describían el procedimiento completamente. En cuanto a un cegamiento adecuado, solamente 1 de 15 y se considera que tienen un bajo riesgo de sesgo de selección (54).

7.3.2 Cegamiento

El efecto de la asignación de la intervención puede determinar el sesgo de rendimiento de tal manera que solamente un artículo reporto el método de doble cegamiento por lo que se consideró bajo riesgo de sesgo de rendimiento (54), los demás 14/15 eran "Open-label" por lo cual se consideró que requerían de otras consideraciones. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se mantuvo la proporción de 1:1 de la aleatorización propuesta.

7.3.3 Datos de los desenlaces incompletos

Los retiros y abandonos (sesgo de deserción) se describieron en (2/15) de los ensayos y se considera que tienen un bajo riesgo de sesgo de deserción (48,54). (3/15) estudios consideraron tenía algunas consideraciones y el riesgo no era claro (44,46,49), y el resto (10/15) de estudios tenían un alto riesgo de sesgo de deserción. Solo 4 de los artículos no era claro si se realizó el análisis por intención de tratar ("Intention to treat"), por lo tanto, se consideró que los otros 11 artículos tenían un bajo riesgo de sesgo de deserción.

7.3.4 Informe Selectivo

Se evaluaron los estudios incluidos para la integridad de la presentación de informes tanto para los beneficios como para los daños relacionados con el tratamiento. El 53% (8/15) de los estudios incluidos informaron los beneficios y los daños de las

intervenciones en la forma especificada en la sección de métodos de las publicaciones de ensayos, por lo que se consideraron bajo riesgo de sesgo. Es importante tener en cuenta que no tuvimos acceso a los protocolos de los ensayos y, por lo tanto, no pudimos evaluar las publicaciones de los ensayos para el informe selectivo de los resultados. En general, el en los estudios incluidos, por lo que se consideró que requería de otras consideraciones dado que no era claro.

Newly Diagnosed Multiple Myeloma		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Cavo	+	+	+	X	+	+
	Chen	-	X	X	X	-	X
	Cook	-	X	+	-	+	-
	Durie	+	+	+	-	+	+
	Harcouseanu	+	+	X	-	-	-
	Lothorst	-	+	+	X	+	X
	Ludwig	+	+	+	X	+	+
	Mai	+	+	X	X	-	X
	Morenu	+	*	*	X	+	*
	Morgan	+	+	+	X	+	-
	Rajkumar	+	+	+	+	-	+
	San Miguel	-	+	+	+	-	-
	Sonneveld	+	X	X	X	+	X
	Zervas	-	+	X	X	-	X

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
High
Some concerns
Low

Figura 5 Resumen de la calidad metodológica

7.4 Resumen de las intervenciones

En total de los 15 (30,44–57) ECA con un total de 7276 participantes (3652 en grupo de intervención y 3624 en los grupos control) en todos los ECA guardaban la proporción de 1:1. Con una edad media de los pacientes de 59.45 para la intervención y 59.65 en grupos control, 56.79% de los pacientes de género masculino.

El grupo control de cada estudio estaba definido por el autor por el conjunto de tratamiento que se usaba regularmente según la época. Es así como el grupo de intervención se considera que era el fármaco novedoso para la fecha de publicación. Es de aclarar que solo un estudio utilizó placebo, este se consideró como grupo control y comparador de los demás tratamientos.

Dentro de los Estudios se evaluó el ISS (International Staging System) que nos da una idea acerca del pronóstico del mieloma múltiple; en promedio el 38% en cada estudio estaban en ISS I y ISS II, y el 24% tenían ISS III siendo menor esta proporción de pacientes que puede ser resultado de una mayor fragilidad con este estadio. El promedio de seguimiento (Follow-up) fue de 37 meses.

El número de tratamientos fue de 18, y el número de comparaciones en parejas fue de 15 y ninguno de los estudios tenía más de dos brazos, teniendo en cuenta todos los tratamientos se generaron subredes. Se enumeran las intervenciones que se compararon en cada uno de los estudios, los regímenes de tratamiento y sus dosis (Tabla 2).

Tabla 5 Esquemas de tratamiento y dosis según estudio evaluado

Autor Principal	Acrónimo	Año de Publicación	Esquema de tratamiento Intervención	Esquema tratamiento Control
Cavo	GIMEMA	2010	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, y 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día por los primeros 14 días y 200 mg/día después de tratamiento. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día durante los días 1-4 y después del 8–11 día.	TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día por los primeros 14 días y 200 mg/día después de tratamiento. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día durante los días 1-4 y después del 8 –11 día.
Chen		2011	TALIDOMIDA (oral) dosis inicial 100 mg/día, incrementar 50 mg/día cada semana al máximo de tolerancia de 200 mg/día. BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² en bolo, los días del 1-4 y 8-11. DEXAMETASONA (oral) 20 mg/día los días 1-4 y 8-11, por un mínimo de 4 ciclos y máximo 8 ciclos.	TALIDOMIDA (oral) dosis inicial 100 mg/día, incrementar 50 mg/día cada semana al máximo de tolerancia de 200 mg/día. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día los días del 1-4. DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² por día, en infusión continua los días del 1– 4. DEXAMETASONA (oral) 40 mg los días 1–4, 9–12 y 17–20.
Cook	WOS MM1	2004	IDARRUBICINA (oral) 10 mg/m ² /día los días 1 al 4. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día por 4 días. Para el primer ciclo 1 y después los días 8–11 y 15–18	DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² por día, en infusión continua los días del 1– 4. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día los días 1–4, por vía a central. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día por 4 días para el primer ciclo y los días 8–11 y 15–18
Durie	SWOG S0777	2017	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, y 11. LENALIDOMINA (oral) 25 mg una vez al día los días 1–14. DEXAMETASONA (oral) 20 mg oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12.	LENALIDOMIDA (oral) 25 mg una vez al día por los días 1–21. DEXAMETASONA (oral) 40 mg los días 1, 8, 15, y 22.

Harousseu	IFM	2010	BORTEZOMIB (intravenoso) 1.3mg/m ² los días 1,4,8, y 11. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/ día del 1 al 4 y los días del 9 al 12 día.	DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² por día, en infusión continua los días del 1– 4. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día los días 1–4, por vía a central. DEXAMETASONA (oral) 40mg/día, del 1 al 4 día, del 9 al 12 día y del 17 al 20 día.
Lokhorst	HOVON-50	2009	TALIDOMIDA (oral) 200 a 400 mg DOXORRUBICINA (intravenosa) 9mg/m ² , en infusión rápida los días del 1-4. DEXAMETASONA (oral) 40 mg los días 1-4, 9-12, y 17-20.	DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² por día, en infusión continua los días del 1– 4. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día los días 1–4, por vía a central. DEXAMETASONA (oral) 40mg/día, del 1 al 4 día, del 9 al 12 día y del 17 al 20 día.
Ludwig		2013	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² ; los días del 1, 4, 8, 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg, los días 1-21 DEXAMETASONA (oral) 40 mg los días, 1–4, y del 9–12.	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día los días 1–21 DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1–4, y 9–12. CICLOFOSFAMIDA (oral) 400 mg/m ² los días 1 y 8.
Mai	MM5	2015	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3mg/m ² los días 1, 4, 8 y 11; DOXORRUBICINA (intravenosa) 9mg/m ² los días 1–4. DEXAMETASONA (oral) 20mg los días 1–4, 9–12 y 17–20 (240mg/ciclo, repetir a los 28 días)	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3mg/m ² los días 1, 4, 8 y 11. CICLOFOSFAMIDA (intravenosa) 900mg/m ² el primer día. DEXAMETASONA (oral) 40mg/día los días 1–2, 4–5, 8–9 y 11–12 (320mg/ciclo, repetir cada 21 días).
Moreau	IFM 2007-02 Eudract 2007-005204-40	2011	BORTEZOMIB (intravenosa) 1 mg/m ² los días 1, 4, 8 y 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1-4 (primer ciclo) y los días 9-12 (primero y segundo ciclo)	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1, 4, 8, y 11 DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1-4 (todos los ciclos) y los días 9-12 (ciclo 1 y 2)
Moreau	CASSIOPEIA	2019	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/día los días 1, 4, 8, y 11. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día todos los días del ciclo. DEXAMETASONA (oral o intravenosa) 40 mg/día para el ciclo 1 y 2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23, para los ciclos 3 y 4 iniciar con 40 mg/día los días del 1-2 y los días 8, 9, 15, y 16 se da dosis de 20 mg/día DARATUMUMAB (intravenoso) 16 mg/kg 1 vez por semana para los ciclos 1 y 2; y cada 15 días para los ciclos 3 y 4.	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg/m ² los días 1 y 4, en la primera semana y los días 8 y 11 de la segunda semana de cada ciclo. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día todos días del ciclo DEXAMETASONA (oral o intravenosa) 40 mg/día para el ciclo 1 y 2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23, para los ciclos 3 y 4 iniciar con 40 mg/día los días del 1-2 y los días 8, 9, 15, y 16 se da dosis de 20 mg/día.
Morgan	Myeloma IX	2012	CICLOFOSFAMIDA (oral) 500 mg/semanal. TALIDOMIDA (oral) 100 mg/día incrementar a 200 mg/día según tolerancia DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1-4 y 12-15	CICLOFOSFAMIDA (oral) 500 mg/semanal. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día, los días del 1-4. DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² /día, en infusión por 4 días. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día los días 1-4 y 12-15.

Rajkumar		2014	TALIDOMIDA (oral) 50 mg/día, escalar a 100 mg/día hasta el día 15, al iniciar el 2 ciclo se da 200mg/día desde el 1 día. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día, administrar los días 1-4,9-12 y 17-20.	PLACEBO (idéntico a la administración de talidomida). DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día, administrar los días 1-4, 9-12, y 17-20.
San Miguel		2008	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3 mg /m ² , en bolo los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, y 32 durante los ciclos 1 - 4 y los ciclos 1, 8, 22, y 29 durante los ciclos 5 – 9. MELFALÁN (intravenosa) 9 mg/m ² los días del 1-4. PREDNISOLONA (intravenosa) 60 mg/m ² los días del 1-4.	MELFALÁN (intravenosa) 9 mg/m ² los días del 1-4. PREDNISOLONA (intravenosa) 60mg/m ² los días del 1 – 4
Sonneveld	HOVON65/ GMMG- HD4	2011	BORTEZOMIB (intravenosa) 1.3mg/m ² por día, en los días 1, 4, 8, y 11. DOXORRUBICINA (oral) 9 mg/m ² , por los días 1 -4. DEXAMETASONA (oral) 40mg/día, por los días 1-4, 9 -12, y 17 - 20, cada 28 días.	DOXORRUBICINA (intravenosa) 9 mg/m ² por día, en infusión continua los días del 1– 4. VINCRISTINA (intravenosa) 0.4 mg/día los días 1–4, por vía a central. DEXAMETASONA (oral) 40mg/día, del 1 al 4 día, del 9 al 12 día y del 17 al 20 día, cada 28 días.
Zervas		2007	TALIDOMIDA (oral) 200 mg/día, antes de acostarse durante cada ciclo VINCRISTINA (intravenosa) 2 mg/día en infusión continua al día. DOXORRUBICINA (intravenosa) 40mg/m ² durante 60-min en infusión continua al día. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día durante los días 1–4, 9–12 y 17–20.	VINCRISTINA (intravenosa) 2 mg /día en infusión continua al día. los días del 1-4. DOXORRUBICINA (intravenosa) 40mg/m ² en infusión continua durante 60 min al día. DEXAMETASONA (oral) 40 mg/día durante los días 1–4, 9–12 y 17–20.

7.5 Efecto de la tasa de respuesta global (ORR)

Se logro extraer de 11 (30,44–46,48–53,55,57) ECA datos de la tasa de respuesta global para un total de 5012 participantes. Durante la evaluación se observó 4 subredes las cuales se dividieron en dos grupos para análisis por el método frecuentista. Se separaron los estudios MP vs VMP (san miguel 2008), CTD vs CVAD (Morgan 2012), RD vs VRD (Durie 2017) como segunda red, dado que estos estudios tenían una intervención única que no tenía otras comparaciones. En el *odds ratio* (OR) se observa una clara ventaja de VTD 2.48 (1.53 - 4.03) y VCD 3.32 (1.13 - 9.79) sobre el resto de las terapias en comparación con Placebo + Dexametasona, por medio del modelo de efectos aleatorios como se muestra en la (Figura 5).

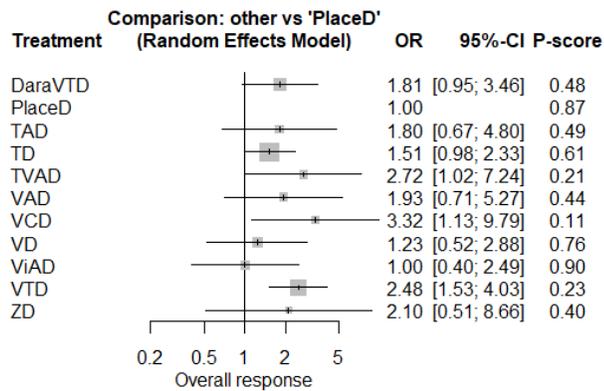


Figura 6 Forestplot OR de tasa de respuesta global comparada contra Placebo + Dexametasona. Modelo de efectos aleatorios

Al igual que como se muestra en el gráfico de red el grosor de la unión de VTD es la que tiene mayor efecto en comparación con los otros tratamientos, teniendo en cuenta lo efectos directos. (Figura. 7)

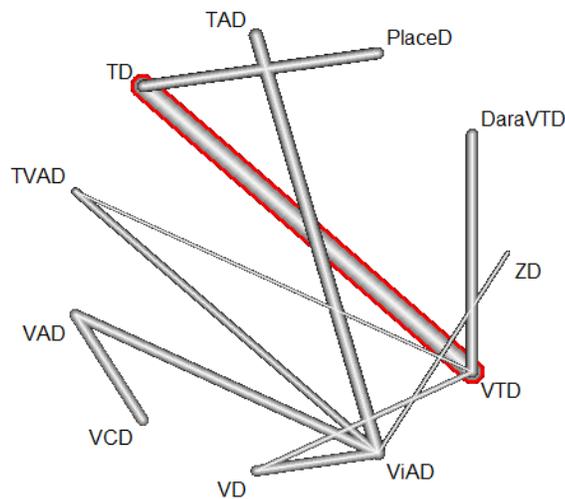


Figura 7 Network plot tratamiento de primera línea segun tasa de respuesta global ORR

7.6.1 Network Metaanálisis de múltiples componentes de ORR

Se observo que hay 12 componentes dentro de los tratamientos, de esta combinación dio como resultado dos modelos tanto con modelo de efectos aleatorios y modelo de efectos fijos sin embargo dado la alta heterogeneidad de los artículos se determinó evaluar el modelo de efectos aleatorios como se muestra en las siguientes figuras.

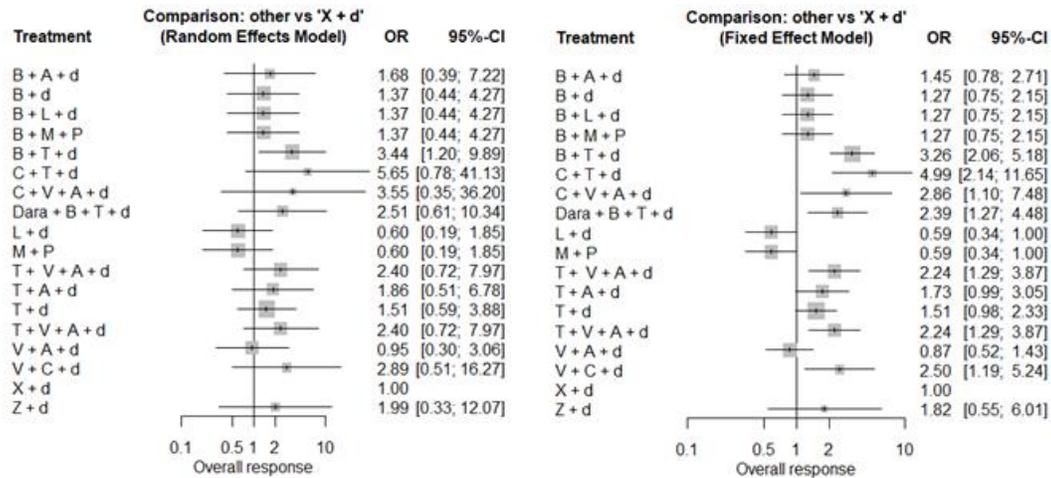


Figura 8. Izquierda: Modelo de efectos fijos aleatorios en Network Metaanálisis para tasa de respuesta global. Derecha: Modelo de efectos fijos en Network Metaanálisis para tasa de respuesta global. Ambos comparan placebo y dexametasona (X + d)

Los resultados favorecen en el modelo de efectos fijos a VTD, CTD, CVAD, DaraVTD, T-VAD y VCD sobre los regímenes VAD, VD, VRD, BMP, TAD, TD y ZD. Y LD junto con MP se comportaron muy similar que placebo y dexametasona que era el grupo comparador. Sin embargo, es claro que en el modelo de efectos aleatorios el tratamiento que sobresale es VTD.

Cuando se analizan los múltiples componentes se logran extraer el efecto posible de cada uno de los componentes (Tabla 3), donde podemos observar que los que tienen mejor evidencia son el Bortezomib y la Talidomida.

Tabla 6 OR de los componentes de las terapias en primera línea de mieloma (Random Effects Model).

	OR	IC inf	IC sup	valor p
Adriamicina	1.23	0.51	2.99	0.6479
Bortezomib	2.27	1.41	3.66	0.0007
Ciclofosfamida	3.73	0.65	21.43	0.1394
dexametasona	1	1	1	0.0592
Daratumumab	0.73	0.29	1.87	0.5132
Lenalidomida	1	1	1	0.0001
Melfalán	1	1	1	0
Talidomida	2.52	1.36	4.66	0.0032
Vincristina	1.29	0.58	2.84	0.5311
Placebo	1.67	0.54	5.13	0.3741
Idarrubicina	3.32	0.7	15.79	0.1319

7.6.2 Heterogeneidad del modelo para ORR

En cuanto a la heterogeneidad de los estudios en el modelo aditivo de múltiples componentes se calcula un Q de 29.84 con un valor de $p < 0.0001$ dado que la $P > 0.10$ se *Rechaza la hipótesis de homogeneidad* y se considera que si hay heterogeneidad en los estudios. Al igual que Tau cuadrado (t^2) demuestra varianza entre estudios =0.1824.

La I de Higgins la cual demuestra una Heterogeneidad de 79.9% [59.0%; 90.1%] que demuestra una heterogeneidad de los estudios sustancial, por lo cual se consideró el modelo de efectos aleatorios.

7.6.3 Combinación de Modelo estándar y Modelo aditivo

Al comparar las diferencias por modelos de efectos aleatorios tanto de con el método estándar, como en el método de múltiples componentes se llevó a la misma conclusión antes provista, teniendo en cuenta que el modelo estándar. En la cual VTD tiene una larga ventaja sobre los otros tratamientos en comparación con placebo y dexametasona.

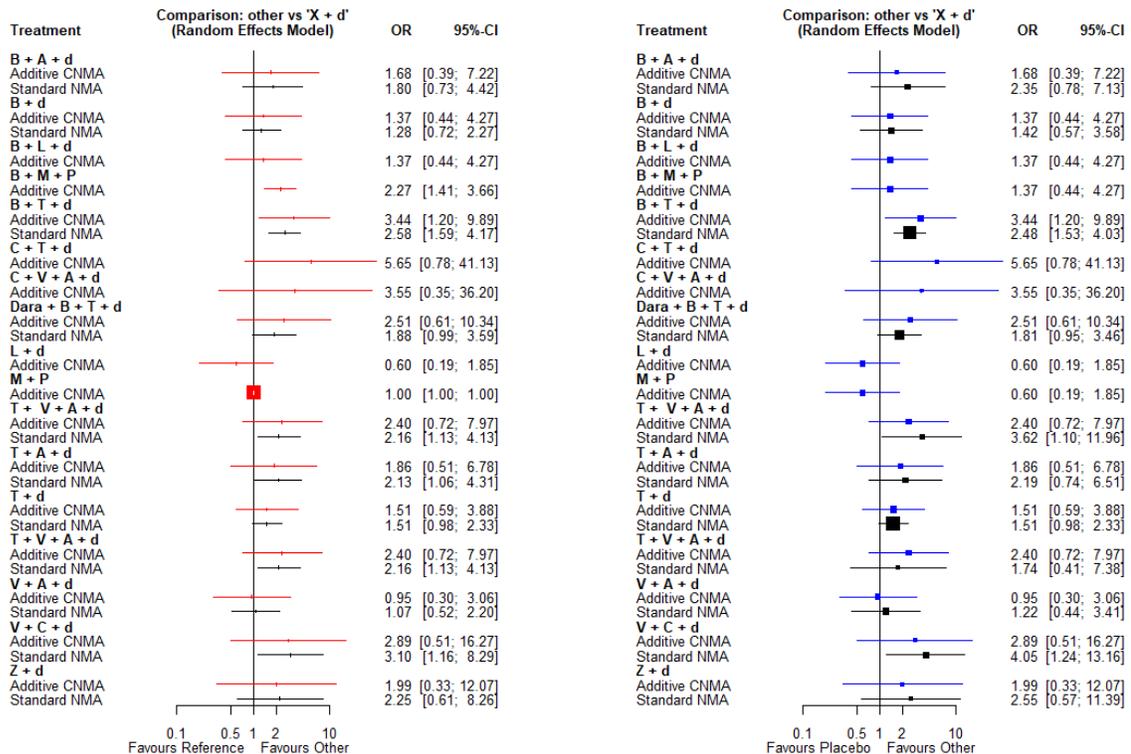


Figura 9 comparación de Modelo estándar vs Modelo Aditivo. Izquierda: Modelo inactivando el valor de placebo. Derecha: Comparación con placebo y dexametasona.

Para determinar el impacto de cada medicamento dentro de la red se generó un “net Split” del modelo, con los siguientes graficas de red. (Anexo C)

7.5.1 Sesgo de publicación

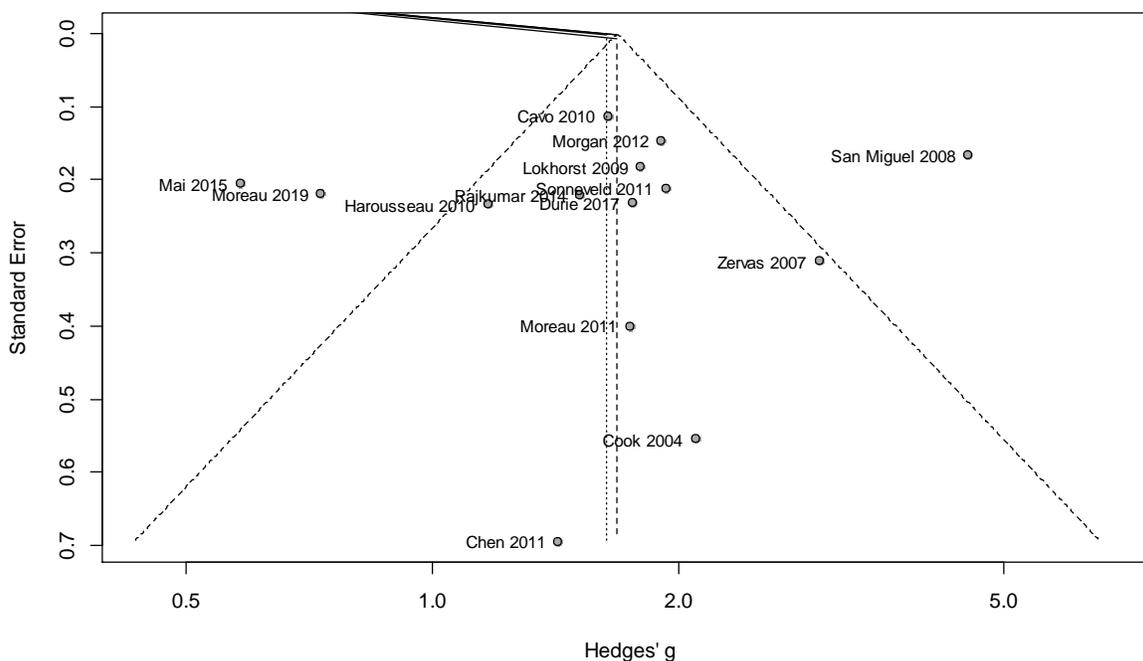


Figura 10 Funnel plot ORR, sesgo de publicación de los estudios analizados para la tasa de respuesta global.

Test de Egger con una p mayor de 0.5 se considera que los estudios tienen bajo sesgo de publicación. Y la ordenada (o intercepto) permece en 0.

	Intercept	ConfidenceInterval	t	p
Egger's test	-0.601	-4.129-2.927	-0.33	0.7468

7.6 Análisis de supervivencia global (OS)

Se logro extraer de 8 ECA (30,44–46,50,52,53,56) con resultados de supervivencia global (Overall survival), un total de 3977 participantes. Durante la evaluación se observó 2 subredes las cuales se dividieron en dos grupos para análisis por el método frecuentista. El efecto *Hazard Ratio* (HR) de cada una de las intervenciones se comparó por medio del modelo de efectos aleatorios como se muestra en la siguiente figura, el comparador fue Vincristina, Adriamicina y dexametasona para la primera red y Talidomida más dexametasona la segunda red.

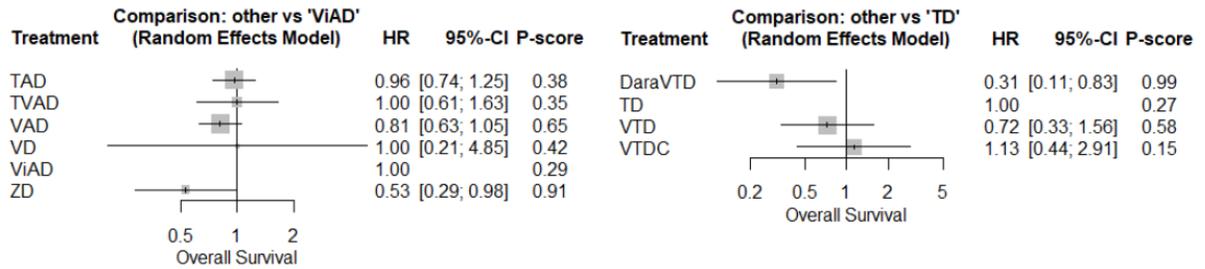


Figura 11 Forestplot supervivencia global NET1 y NET2, Modelos frecuentista con efectos aleatorios.

En la cual se observa una clara ventaja de DaraVTD para la supervivencia global con un HR de 0.31 con intervalos de confianza del 95% (0.11 - 0.83).

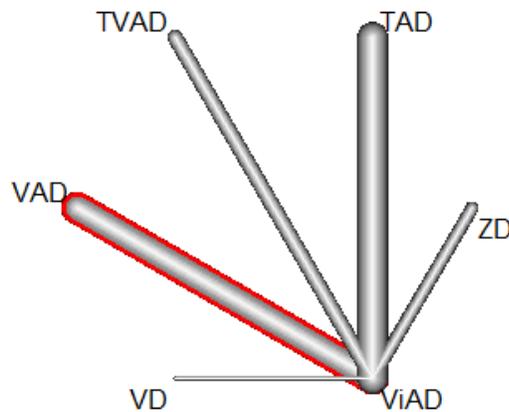


Figura 12 Red #1 de enfermedad libre de progresión

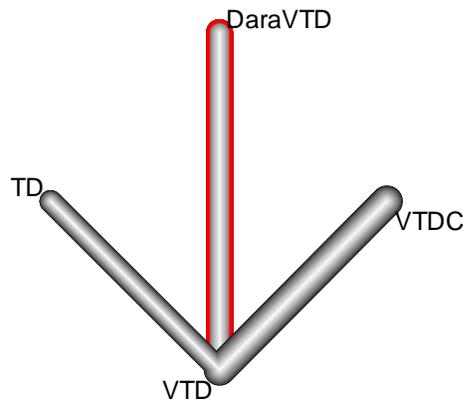


Figura 13 Red #2 de enfermedad libre de progresión

7.6.1 Network Metaanálisis de múltiples componentes de OS

De los 8 estudios se obtuvo 10 tratamientos, 8 componentes dentro de los tratamientos, dos subredes y 8 comparaciones de parejas, con poca heterogeneidad

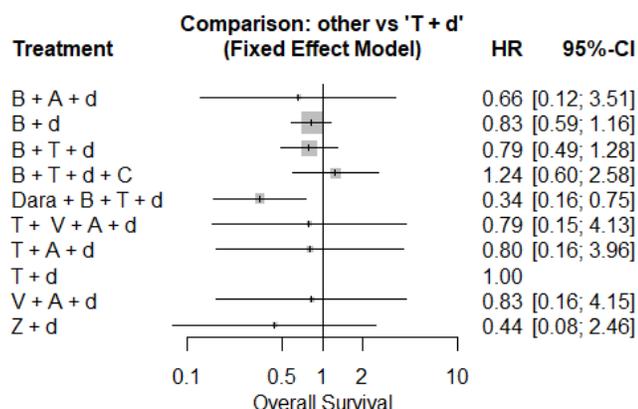


Figura 14 Modelo de efectos fijos en Network Metaanálisis de supervivencia global, comparador Talidomida mas dexametasona.

Cuando se evaluaron los múltiples componentes el tratamiento con mejor HR fue DaraVTD con 0.34 con IC 95% de (0.16 – 0.75) en comparación con Talidomida y dexametasona.

Y al evaluar los componentes por separados el Daratumumab tiene un HR de 0.43 con intervalos de confianza al 95% de 0.23 el inferior y 0.80 el superior con un valor p de 0.008 teniendo como comparador la dexametasona. (Tabla 4)

Tabla 7 Componentes de los estudios para tratamiento en primera línea de mieloma múltiple. Modelo de múltiples componentes

Medicamento	HR	95%-CI	z	p
Adriamicina	0.8	[0.16; 3.96]	-0.27	0.786
Bortezomib	0.79	[0.49; 1.28]	-0.95	0.344
Ciclofosfamida	1.57	[0.90; 2.72]	1.6	0.1091
Dexametasona	1		--	--
Daratumumab	0.43	[0.23; 0.80]	-2.65	0.008
Talidomida	0.96	[0.63; 1.47]	-0.18	0.8559
Vincristina	0.99	[0.63; 1.57]	-0.04	0.9666
Idarrubicina	0.42	[0.07; 2.44]	-0.96	0.3346

7.6.2 Heterogeneidad del modelo para OS

En cuanto a la heterogeneidad de los estudios en el modelo aditivo de múltiples componentes se calcula un Q de 0.10 con un valor de p 0.7519 dado que la $P < 0.10$ se *Acepta hipótesis de homogeneidad* y se considera que si hay homogeneidad de los estudios. Al igual que Tau cuadrado =0 y la I de Higgins de 0%.

Para medir la importancia de los estudios individuales en el metaanálisis de redes mediante la reducción de la precisión si el estudio se elimina / ignora de la red al net Split de cada uno de los modelos se pueden identificar con el net Split del (ANEXO 4)

7.6.1 Sesgo de publicación

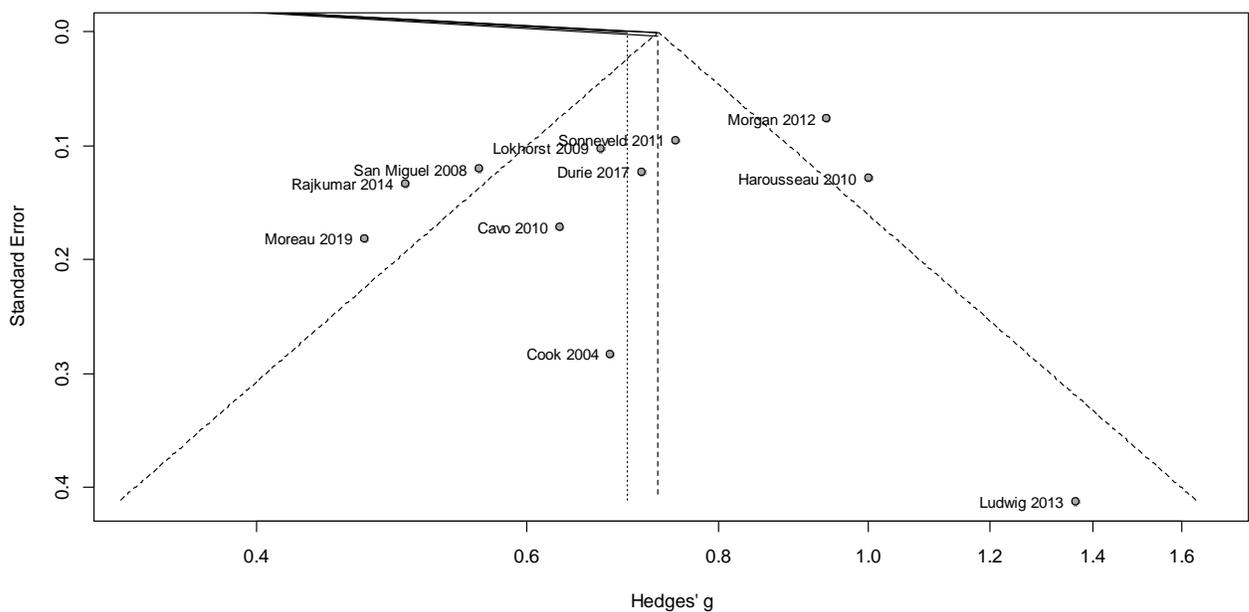


Figura 15 Funnel plot OS, sesgo de publicación de los estudios analizados para la supervivencia global

Test de Egger con una p mayor de 0.5 se considera que los estudios tienen bajo riesgo sesgo de publicación.

	Intercept	ConfidenceInterval	t	p
Egger's test	-1.454	-4.786-1.878	-0.87	0.4067

7.7 Análisis de Enfermedad libre de progresión (PFS)

Se logro extraer de 8 (30,44-46,50,52,53,56) ECA con resultados de enfermedad libre de progresión (Progression-Free Survival), un total de 4033 participantes. Durante la evaluación se observó 2 subredes las cuales se dividieron en dos grupos para análisis

por el método frecuentista. El efecto *Hazard Ratio* (HR) de cada una de las intervenciones se comparó por medio del modelo de efectos aleatorios como se muestra en la siguiente figura, el comparador fue Vincristina, Adriamicina y dexametasona para la primera red y placebo más dexametasona para la segunda red, se observa una superioridad de DaraVTD HR 0.15 (0.03-0.26), VTDC HR 0.23 (0.09-0.58), VTD HR 0.31 (0.21-0.48), TD HR 0.5 (0.39-0.65), TAD 0.67 (0.55-0.82) y VAD 0.75 (0.62 – 0.9) como se observa en la (Figura 14).

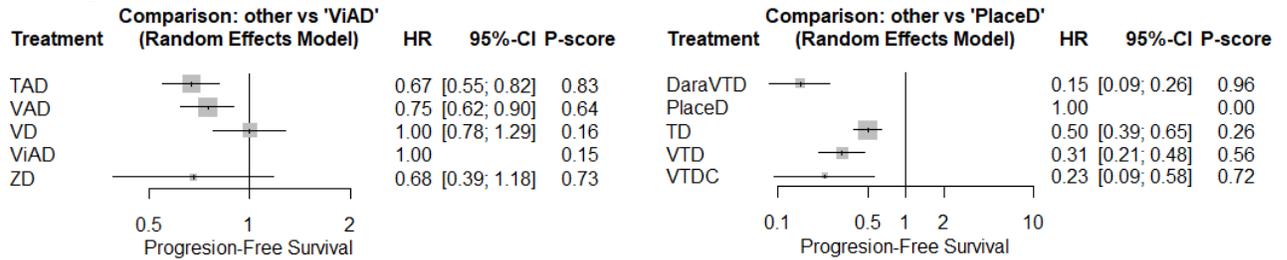


Figura 16 Forest plot network metaanálisis de tratamientos de mieloma múltiple. HR de enfermedad libre de progresión

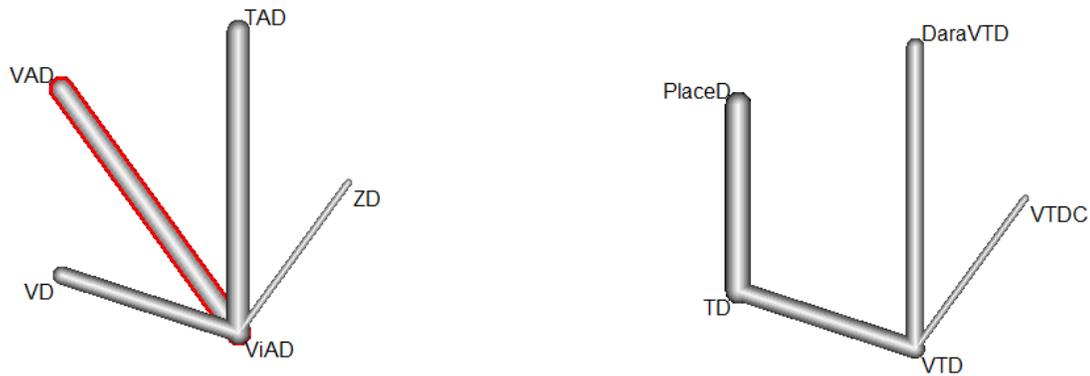


Figura 17 Gráficos de red. Enfermedad libre de progresión

7.7.1 Network Metaanálisis de múltiples componentes de PFS

De los 8 estudios se obtuvo 10 tratamientos, 8 componentes dentro de los tratamientos, dos subredes y 8 comparaciones de parejas.

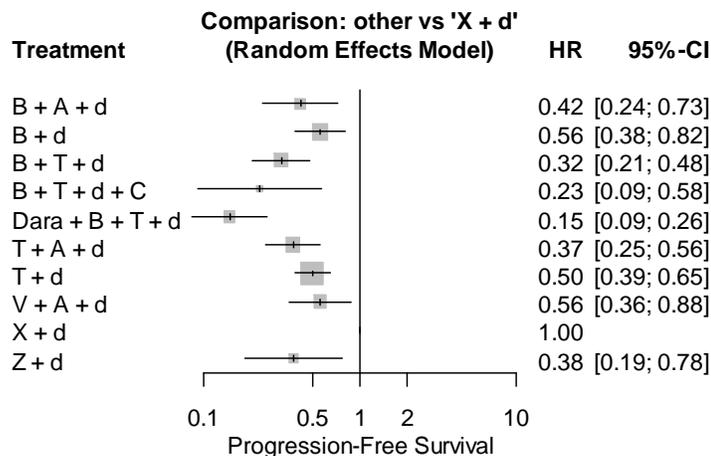


Figura 18 Forestplot Modelo aleatorio Network metaanálisis de múltiples componentes de enfermedad libre de progresión (PFS)

Cuando se evaluaron los múltiples componentes el tratamiento el HR más alto fue DaraVTD con 0.15 con IC 95% de (0.09 – 0.26) en comparación con placebo y dexametasona, seguido por VTDC, VTD, TAD, VAD.

Tabla 8 Componentes de los estudios para tratamiento en primera línea de mieloma múltiple. Modelo de múltiples componentes. Enfermedad libre de progresión PFS

	HR	95%-CI	z	p
Adriamicina	0.75	[0.55; 1.03]	-1.8	0.0716
Bortezomib	0.63	[0.45; 0.88]	-2.7	0.0069
Ciclofosfamida	0.73	[0.33; 1.64]	-0.75	0.4506
dexametasona	1	[1.00; 1.00]	2.2	0.028
Daratumumab	0.47	[0.33; 0.67]	-4.18	< 0.0001
Talidomida	0.56	[0.37; 0.87]	-2.6	0.0092
Vincristina	0.84	[0.57; 1.23]	-0.89	0.3731
Placebo	1.13	[0.68; 1.87]	0.46	0.6461
Idarrubicina	0.43	[0.21; 0.86]	-2.39	0.0167

Y al evaluar los componentes por separados el Daratumumab tiene HR de 0.47 con intervalos de confianza al 95% de 0.33 el inferior y 0.67 el superior con un valor p de < 0.0001, Bortezomib (HR 0.63 IC95% 0.45 – 0.88), Talidomida (HR 0.56 IC95% 0.37 – 0.87) e Idarrubicina (HR 0.43 IC95% 0.21 – 0.86). (Tabla 5)

7.7.2 Heterogeneidad del modelo para PFS

En cuanto a la heterogeneidad de los estudios en el modelo aditivo de múltiples componentes, el valor Q fue 0.00 sin embargo no se logró calcular el valor p por lo que

al evaluar la *hipótesis de homogeneidad* se considera que no hay homogeneidad de los estudios.

Para medir la importancia de los estudios individuales en el metaanálisis de redes mediante la reducción de la precisión si el estudio se elimina / ignora de la red al net Split de cada uno de los modelos se pueden identificar con el net Split del (ANEXO 5)

7.7.1 Sesgo de publicación

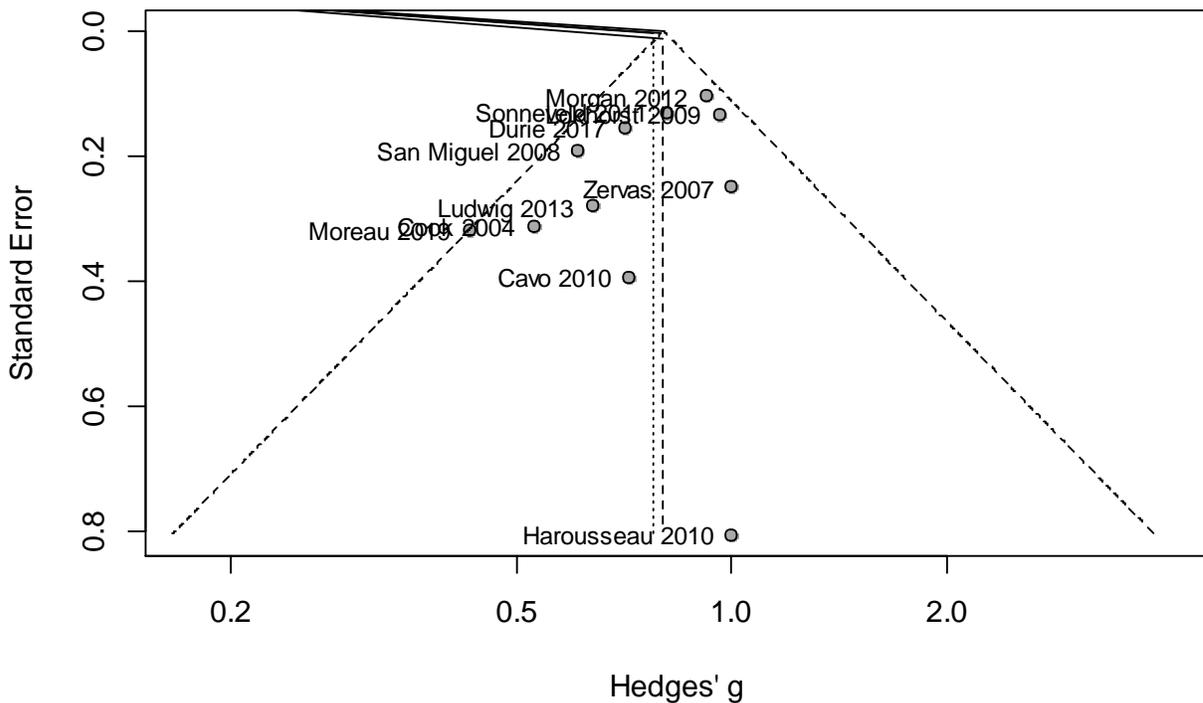


Figura 19 Funnel plot PFS, sesgo de publicación de los estudios analizados para la enfermedad libre de progresión.

Test de Egger con una p mayor de 0.5 se considera que los estudios tienen bajo riesgo sesgo de publicación.

	Intercept	ConfidenceInterval	t	p
Egger's test	-1.268	-2.64-0.104	-1.783	0.10821

8. DISCUSIÓN

En la última década se ha comprobado en varios estudios que el uso de tripletas es claramente mejor que las dupletas, encontrando mayor beneficio al tratar la enfermedad mediante otros mecanismos de acción, con diferentes medicamentos en el mismo esquema(58). Uno de las ultimas conjeturas a demostrar en este tiempo, es demostrar que la cuádrupleta es superior(10). Sin embargo, es de llamar la atención que muchos de estos estudios son realizados en recaída o refractariedad de la enfermedad, como lo muestran otros metaanálisis(4,59). Desde la introducción de los inhibidores de proteosoma claramente se ha visto un mayor tiempo de sobrevida de la enfermedad, el comportamiento de la enfermedad no es solo de alto costo sino es una enfermedad crónica(60).

La edad usual de los candidatos para el trasplante de células progenitoras, usualmente son menores de 65 años (61), sin embargo en algunos estudios que se evaluaron, se encontró pacientes de hasta 75 años debido a que no cursaban con ninguna otra comorbilidad importante (62) , como se evidencio en el estudio de San Miguel (48) con un promedio de edad de 71 años, tanto para el grupo control como experimental, así mismo se evidencian estudios con pacientes más jóvenes con un promedio de 55 años(46) . Es importante recalcar que mientras tengan los pacientes una menor cantidad de enfermedades concomitantes, lleva a un menor riesgo de complicaciones durante el acondicionamiento y el trasplante, conjunto a la experiencia del grupo de Médicos tratantes.

Otras de las características que se evalúan tanto en supervivencia global como en enfermedad libre de progresión es en que estadio se encuentra el paciente, el sistema de estadiaje internacional (ISS) da un pronóstico de supervivencia(63), en los estudios evaluados en primera línea de paciente candidato a trasplante se observó una proporción similar de pacientes en estadio I y II, y menor cantidad en estadio III, posiblemente al tener un estadio más alto de la enfermedad por un mayor compromiso, la cantidad de personas candidatas a trasplante son menores, es algo que puede intervenir en un mayor tiempo de respuesta a los tratamientos.

Uno de los tratamientos que ha demostrado más tiempo a la recaída, es el trasplante autólogo de células progenitoras(64), una de las metas de los pacientes que son elegibles es ser llevado al procedimiento con la mejor respuesta posible, para ello se debe evaluar la tasa de respuesta global dada por una respuesta parcial (PR) o mejor. Sin embargo, en algunos estudios son más estrictos y desean una respuesta igual o mayor a una muy buena respuesta parcial (VGPR) y el tipo de inducción que se le administra al paciente debe tener la meta de lograr la mejor respuesta posible.

En nuestro metaanálisis encontramos como se ha descrito una superioridad a los esquemas basados en inhibidor de proteosoma y dexametasona como lo son VTD

Bortezomib, talidomida y dexametasona (OR = 2.48, IC 95%: 1.53 – 4.03) y VCD Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (OR = 3.32, IC 95%: 1.13 – 9.79) durante el metaanálisis convencional de método frecuentista; en el análisis de múltiples componentes se evidencio que el beneficio de estos tratamientos esta dado por el Bortezomib (OR = 2.27, IC 95%: 1.41 – 3.66) y la talidomida (OR = 2.52, IC 95%: 1.36 – 4.66), confiriéndole una peso aun mayor a la combinación de ellos en el esquema VTD.

Respecto a la heterogeneidad, muy pocos estudios tienen comparaciones similares es por eso por lo que probablemente se requiere hacer una meta-regresión y evaluar que otras causas posibles tenga esta heterogeneidad de moderada a alta (I^2 de 79.9% IC95% [59.0%; 90.1%]) en el estudio del ORR, sin embargo, en los modelos de OS y PFS tienen una homogeneidad muy buena.

Es de llamar la atención que en nuestro país el Invima para la talidomida solo este aprobado en segunda y tercera línea asociado a Doxorubicina y Melfalán, probablemente por ser una terapia de aproximadamente 30 años que ha sido el estándar en nuestro país y no se ha evaluado el uso de esta en primera línea; por supuesto también hay medicamentos más novedosos de la misma familia como la lenalidomida y Pomalidomida(65), sin embargo, este último no tiene estudios en primera línea. Cabe aclarar que en nuestro país la talidomida tiene usos de salud pública y su formulación debe ser regulado por el ministerio de salud.

Gracias al trasplante autólogo y a las nuevas terapias compuestas por un inhibidor de proteosoma, inmunomoduladores, y corticoides se ha logrado extender la sobrevida en mieloma múltiple hasta 14 años(7). Siendo el trasplante uno de los más importantes en el tiempo libre de recaída hasta el momento. Este beneficio hacia los pacientes consiste en mejorar el uso de la diversidad de terapias anti-mieloma, dado que un paciente controlado con una terapia durante el mayor tiempo ha demostrado menor cantidad de recaídas(4), llevándolo así a requerir menos cambios de esquemas de tratamiento.

En cuanto a la supervivencia global (OS) en los tratamientos evaluados en la última década incluyendo las más novedosas como los anticuerpos monoclonales anti CD38 como lo fue Daratumumab(26), el cual demostró una mayor supervivencia global en el esquema DaraVTD de los pacientes con un HR = 0.31, IC95%: 0.11 - 0.83. sin embargo, este efecto se pudo ver reflejado por el esquema VTD ya propuesto, por lo que en el análisis de múltiples componentes fue igualmente superior (HR = 0.43 IC95%: 0.23 – 0.80 valor p de 0.008) con un modelo de network metaanálisis con poca heterogeneidad.

En cuanto a la enfermedad libre de progresión es un desenlace determinante para la cantidad de esquemas que va a recibir el paciente, su importancia radica que la expansión clonal del miolema múltiple hace que las mutaciones por las cuales se hace resistente a los medicamentos pueden cambiar a través del tiempo y dejando cada vez menos tratamientos disponibles, sin embargo en el análisis de múltiples componentes

realizado se observó que los tratamientos DaraVTD (HR = 0.15 IC95%: 0.03 - 0.26), VTDC (HR = 0.23 IC95%: 0.09-0.58), VTD (HR = 0.32 IC95%: 0.21-0.48), TAD (HR = 0.37 IC95%: 0.25 - 0.56), TD (HR = 0.5 IC95%: 0.39 - 0.65), VAD (HR = 0.42 IC95%: 0.24 – 0.73), ZD (HR = 0.38 IC95%: 0.19 – 0.78) y VD (HR = 0.56 IC95%: 0.38 – 0.82) aunque tienen diferencias en la superioridad, todos fueron igualmente beneficiosos para el paciente. Al parecer este desencadenante, aunque fue estudiado y determinado para el tratamiento de inducción, probablemente tenga mayor importancia en la terapia de mantenimiento posterior al trasplante. Es por eso por lo que se debe considerar dar alguno de estos tratamientos al paciente, y dentro de ellos como se observó la mayor ventaja la poseen las tripletas contra las dupletas. Si es posible como se demuestra por su Hazard Ratio muy superior el DaraVTD tiene una respuesta muy buena para los pacientes en primera línea previamente al trasplante, lo que demuestra una superioridad para las cuadrupletas. Sin embargo; en nuestro país no tiene aprobación por INVIMA en primera línea. Pero en un futuro al igual que otros anticuerpos monoclonales que se encuentran en fase de recolección serán un buen complemento para la terapia anti-mieloma.

Respecto a los medicamentos con mejor enfermedad libre de progresión por componentes separados fue en orden de menor HR a mayor; Daratumumab (HR = 0.47 IC95%: 0.33 – 0.67 $p < 0.0001$), Bortezomib (HR = 0.63 IC95% 0.45 – 0.88), Talidomida (HR = 0.56 IC95% 0.37 – 0.87) e Idarubicina (HR = 0.43 IC95% 0.21 – 0.86), este último valdría la pena tenerlo en cuenta, aunque no ha demostrado una gran ventaja respecto al ORR y al OS actualmente se ha visto menor uso dado sus eventos adversos pero pudiera ser una opción como primera terapia de inducción al trasplante.

Posiblemente esto es debido a que todos los pacientes de los estudios evaluados fueron llevados a trasplante y esta es la intervención que actualmente tiene más evidencia en enfermedad libre de progresión. También se debe evaluar si es el mantenimiento muestra en realidad una diferencia en el tiempo hasta la progresión.

Podemos entonces concluir que el tratamiento de inducción con mayor beneficio es con inmunomoduladores tipo lenalidomida y con inhibidores de proteosoma tipo Bortezomib, que claramente las tripletas son mucho mejores que las dupletas y que las cuadrupletas con el uso asociado de Daratumumab son las que llevan mayor tiempo de supervivencia. Para el clínico es importante evaluar si el paciente tiene algún riesgo de iniciar alguno de estos medicamentos, de lo contrario serían los más aconsejables como primera línea en el mieloma múltiple de reciente diagnóstico.

Aunque el costo de estos medicamentos puede llegar a ser elevado el adecuado control de la enfermedad disminuiría los gastos indirectos de los pacientes, mejorando los desenlaces óseos, discapacidad, y hospitalizaciones. Dando un beneficio económico a largo plazo un acceso más fácil a estos tratamientos, se deben realizar estudios de costo-efectividad para considerar incluirlos en el plan de beneficios de salud de Colombia, y

aun algunos no tienen el aval por el INVIMA en primera línea de tratamiento, aunque haya estudios que lo avalen.

Actualmente se están realizando varios estudios clínicos con novedosos medicamentos, y sin lugar a duda esta revisión dentro de unos años requeriría una actualización con los resultados de esos ECA, A la fecha no se dispone de ninguna otra evidencia para definir que tratamiento es el óptimo para estos pacientes.

Dado la poca cantidad de Ensayos clínicos aleatorizados disponibles a la fecha con resultados, la combinación de medicamentos es relativamente poca y al pasar el tiempo nuevos medicamentos son implementados para el tratamiento de esta enfermedad, gracias a los avances en el conocimiento del Mieloma múltiples y sus posibles dianas de acción. Todo esto conlleva que los ensayos clínicos no tengan un estándar de comparación y las múltiples comparaciones lleven a uno y otro estudio con diferentes esquemas lo cual no permite como fue evidente en este estudio que haya más de 1 estudio con la misma comparación pudiendo dar más poder al efecto y al análisis estadístico de estos.

9. LIMITACIONES

No se logró realizar una búsqueda en CENTRAL de Cochrane dado el acceso a la información, posiblemente pudo contribuir un poco más a la solidez de la búsqueda.

Gran cantidad de artículos tienen publicaciones de los desenlaces parciales, algunas, aunque lo tiene en su registro de ensayo clínico como desenlaces a considerar; no son claros los resultados en la publicación ni su presentación es objetiva. Algunos solo reportan el tiempo medio de supervivencia, otros la cantidad de eventos y el valor p. aunque existen parámetros para desarrollar publicaciones, existe aún sesgos de reportes selectivos de los resultados que pueden estar asociados a los patrocinadores de los estudios. Sin embargo, no se encontró sesgo de publicación evidente.

Algunos estudios tienen publicación únicamente en poster de congresos o como abstracts de revistas; con resultados parciales, o si bien están completos no se pueden extraer una completa caracterización de los participantes y solamente creer en sus resultados, llevando a mayor riesgo de sesgo a la hora de interpretar los resultados.

Otra de las limitaciones a la hora de escoger los estudios es que muy pocos tienen doble cegamiento, aunque se considera que dado la complejidad de los eventos adversos de los medicamentos sería muy difícil ocultarlos quizás es de notar que en muchos estudios existen riesgo de sesgos de selección.

10. CONCLUSIONES

- Hasta el momento la evidencia disponible recomienda las siguientes intervenciones para el tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico candidatos a trasplante son:
 - Adriamicina
 - Bortezomib
 - Ciclofosfamida
 - Dexametasona
 - Daratumumab
 - Lenalidomida
 - Melfalán
 - Talidomida
 - Vincristina
 - Idarrubicina
- La tasa de respuesta global (ORR) alcanzada con VTD y VDC (o Cybord) son las mejores alcanzadas sin embargo hay gran heterogeneidad en los estudios y se requiere una meta-regresión.
- El Bortezomib y la talidomida son los medicamentos con superior tasa de respuesta global (ORR).
- El Daratumumab tiene la mejor tasa de supervivencia global (OS) tanto sola como en combinación (DaraVTD) en forma de cuadrupleta.
- La enfermedad libre de progresión (PFS) es buena con la mayoría de los esquemas evaluados, posiblemente esto es debido a que todos fueron llevados a trasplante.
- Algunos medicamentos como Daratumumab, talidomida y Bortezomib tienen una ventaja mayor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* diciembre de 2016;43(6):676–81.
2. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* enero de 2018;16(1):11–20.
3. Harousseau J-L, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood.* el 11 de noviembre de 2010;116(19):3743–50.
4. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* el 20 de abril de 2017;35(12):1312–9.
5. Blommestein H.M., van Beurden-Tan C.H.Y., Franken M.G., Uyl-De Groot C.A., Sonneveld P., Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: A network meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(5):1026–35.
6. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* el 2 de enero de 2017;58(1):153–61.
7. Jagannath S., Abonour R., Durie B.G., Shah J.J., Narang M., Terebelo H.R., et al. Impact of post-autologous stem cell transplant (ASCT) maintenance therapy on outcomes in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) using the large prospective community-based Connect MM registry. *J Clin Oncol [Internet].* 2017;35(15). Disponible en:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617436004>
8. Bruno B. Multiple myeloma. New drugs and transplant: Before, during and after. *Haematologica.* 2011;96((Bruno B.) Divisione di Ematologia dell'Università di Torino, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, Torino, Italy):264–5.
9. Cao Y., Wan N., Liang Z., Xie J., Wang S., Lin T., et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell

Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(8):e478–88.

10. Bhutani M., Usmani S.Z. Quadruplets come of age for newly diagnosed multiple myeloma. *The Lancet.* 2020;395(10218):94–6.
11. Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* marzo de 2009;23(3):449–56.
12. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O’Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica.* noviembre de 2018;103(11):1772–84.
13. Jackson G.H., Morgan G.J., Davies F.E., Wu P., Gregory W.M., Bell S.E., et al. Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results. *Br J Haematol.* 2014;166(1):109–17.
14. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* agosto de 2017;33(3):225–36.
15. Cavo M., Rajkumar S.V., Palumbo A., Moreau P., Orłowski R., Bladé J., et al. International myeloma working group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117(23):6063–73.
16. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood.* el 17 de marzo de 2011;117(11):3025–31.
17. Gormley N.J., Farrell A.T., Pazdur R. Minimal residual disease as a potential surrogate end point—lingering questions. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):18–20.
18. Broyl A., Kuiper R., Van Duin M., Van Der Holt B., El Jarari L., Bertsch U., et al. Relation between cereblon expression and survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with thalidomide. *Blood [Internet].* 2012;120(21). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70964163>
19. Broyl A., Kuiper R., Van Duin M., Van Der Holt B., El Jarari L., Bertsch U., et al. High cereblon expression is associated with better survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with thalidomide maintenance. *Blood.* 2013;121(4):624–7.

20. Baz R, Patel M, Finley-Oliver E, Lebovic D, Hussein MA, Miller KC, et al. Single agent lenalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. junio de 2010;51(6):1015–9.
21. revlimid-epar-product-information_es.pdf.
22. Jagannath S., Hofmeister C., Baz R., Siegel D.S., Vij R., Chen C., et al. The efficacy and safety of pomalidomide with or without low-dose dexamethasone is not impacted by age in patients with advanced relapsed and refractory multiple myeloma: MM-002 subgroup analysis. *Haematologica*. 2013;98((Jagannath S.) Mount Sinai Medical Center, New York, United States):325–6.
23. pomalidomida ficha tecnica.pdf.
24. Avet-Loiseau H., Fonseca R., Siegel D., Dimopoulos M.A., Spicka I., Masszi T., et al. Efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: Subgroup analysis from the phase 3 study aspire (NCT01080391). *Blood*. 2015;126(23):731.
25. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng W-J, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. el 14 de diciembre de 2017;130(24):2610–8.
26. Baker H. Daratumumab improves survival in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e480.
27. Vij R., Martin T., Richter J., Cole C., Atanackovic D., Zonder J., et al. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 MAB) in relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*. 2016;101((Vij R.) Washington University, School of Medicine, St. Louis, MO, United States):82–3.
28. Dimopoulos M., Lonial S., White D., Moreau P., Palumbo A., San Miguel J., et al. ELOQUENT-2: Extended safety and efficacy follow-up of the phase 3, randomized, openlabel study of elotuzumab in combination with lenalidomide/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2016;173((Dimopoulos M.) Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, Greece):6–7.
29. Gertz M.A. Panobinostat in multiple myeloma. *Lancet Haematol*. 2016;3(12):e552–3.
30. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin,

dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. el 11 de febrero de 2010;115(6):1113–20.

31. Chari A., Vogl D.T., Gavriatopoulou M., Nooka A.K., Yee A.J., Huff C.A., et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381(8):727–38.
32. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. el 30 de agosto de 2002;21(16):2313–24.
33. Fau-Fuentes C, Nabzo S, Nasabun V. Metaanálisis en red. *Rev Mex Oftalmol [Internet]*. el 30 de enero de 2019 [citado el 10 de marzo de 2020];92(3). Disponible en: http://www.rmo.com.mx/frame_esp.php?id=47
34. Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Aten Primaria*. diciembre de 2014;46(10):573–81.
35. Molina Arias M. El metaanálisis de pruebas diagnósticas. *Pediatría Aten Primaria*. septiembre de 2015;17(67):281–5.
36. Chung H, Lumley T. Graphical exploration of network meta-analysis data: the use of multidimensional scaling. *Clin Trials J Soc Clin Trials*. agosto de 2008;5(4):301–7.
37. Catalá-López F, Hutton B, Moher D. La propiedad transitiva en los ensayos clínicos controlados: si B es mejor que A y C es mejor que B, ¿C será mejor que A? *Rev Esp Cardiol*. agosto de 2014;67(8):597–602.
38. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet]*. el 20 de noviembre de 2015 [citado el 10 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0803>
39. Stamey JD, Seaman JW, Young DM. Bayesian sample-size determination for inference on two binomial populations with no gold standard classifier. *Stat Med*. el 15 de octubre de 2005;24(19):2963–76.
40. Shim SR, Kim S-J, Lee J, Rücker G. Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiol Health*. el 8 de abril de 2019;41:e2019013.
41. Rücker G, Petropoulou M, Schwarzer G. Network meta-analysis of multicomponent interventions. *Biom J [Internet]*. el 25 de abril de 2019 [citado el 20 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bimj.201800167>
42. Rosiñol L., Rosiñol L., Oriol A., Teruel A.I., Hernández D., Blanchard M.J., et al. Pretransplant induction with VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) significantly

improves PFS: Long-term results of the randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15((Rosiñol L.; Rosiñol L.; Cibeira M.T.; Bladé J.) Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain):e49–50.

43. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [citado el 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
44. Cook G, Clark RE, Morris TCM, Robertson M, Lucie NP, Anderson S, et al. A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* septiembre de 2004;126(6):792–8.
45. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *J Clin Oncol.* el 20 de agosto de 2012;30(24):2946–55.
46. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol.* el 20 de octubre de 2010;28(30):4621–9.
47. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* el 24 de noviembre de 2011;118(22):5752–8.
48. Miguel JFS, Khuageva NK, Shpilberg O, Petrucci MT, Dmoszynska A, Schots R, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2008;12.
49. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* febrero de 2017;389(10068):519–27.
50. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet.* diciembre de 2010;376(9758):2075–85.

51. Chen R, Tu Y, Cao Y, Liu L, Liang Y. Bortezomib-Dexamethasone or Vincristine-Doxorubicin-Dexamethasone as Induction Therapy Followed by Thalidomide as Maintenance Therapy in Untreated Multiple Myeloma Patients. *J Int Med Res.* octubre de 2011;39(5):1975–84.
52. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* julio de 2019;394(10192):29–38.
53. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica.* el 1 de marzo de 2012;97(3):442–50.
54. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone As Initial Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* el 1 de mayo de 2008;26(13):2171–7.
55. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* agosto de 2015;29(8):1721–9.
56. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, et al. Randomized Phase II Study of Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone With or Without Cyclophosphamide As Induction Therapy in Previously Untreated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* el 10 de enero de 2013;31(2):247–55.
57. Zervas K, Mihou D, Katodritou E, Pouli A, Mitsouli CH, Anagnostopoulos A, et al. VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek myeloma study group. *Ann Oncol.* agosto de 2007;18(8):1369–75.
58. Lonial S. IMiD-based triplet therapy for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15((Lonial S.) Emory University, School of Medicine, Atlanta, United States):e29.
59. Buchberger M., Rochau U., Vukicevic D., Willenbacher W., Chaimani A., Efthimiou O., et al. Comparative effectiveness of treatment strategies for multiple myeloma in elderly patients: A network meta-analysis. *Value Health.* 2016;19(7):A710.

60. Hungria V.T.D.M., Crusoé E.D.Q., Bittencourt R.I., Maiolino A., Magalhães R.J.P., Sobrinho J.D.N., et al. New proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(1):76–83.
61. Devine H, Verina D. Young Adults with Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* el 1 de agosto de 2017;33(3):316–31.
62. Boyle E.M., Facon T., Mateos M.V., Palumbo A. Treatment of Elderly Patients with Multiple Myeloma. *Hematol Malig.* 2018;(9783319255842):61–71.
63. Huang J., Phillips S., Rawling K., Cornell R. ISS stage and response to prior therapy are more important than maintenance therapy choice in post-transplantation multiple myeloma outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52((Huang J.; Phillips S.; Rawling K.; Cornell R.) Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, United States):384–5.
64. Luoma S, Anttila P, Säily M, Lundan T, Heiskanen J, Siitonen T, et al. RVD induction and autologous stem cell transplantation followed by lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma: a phase 2 study of the Finnish Myeloma Group. *Ann Hematol.* diciembre de 2019;98(12):2781–92.
65. Baz R., Martin III T.G., Alsina M., Shain K.H., Cho H.J., Wolf J.L., et al. Pomalidomide (POM) dexamethasone (D) with or without oral weekly cyclophosphamide (CY) for lenalidomide refractory multiple myeloma (LRMM): A multicenter randomized phase II trial. *Blood [Internet].* 2013;122(21). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L7126674>

ANEXOS

Anexo 1. Búsqueda de Pubmed

Search, Query, Items found, Time

#33,"Search (((#6) AND #28) AND #31) AND #32",347,20:22:16

#32,"Search (((("progression-free survival"[MeSH Terms]) OR ("disease-free survival"[MeSH Terms])) OR ("survival"[All Fields])) OR ("event free"[All Fields]) OR ("disease free"[All Fields]))",1210729,20:21:11

#31,"Search (#29) NOT #30",1469568,20:19:18

#30,"Search ("Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Case Reports"[Publication Type] OR "case study"[Title] OR "case studies"[Title] OR "case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case series"[Title] OR "Clinical Trial, Phase I"[Publication Type])",3769123,20:18:55

#29,"Search (((((((((((((((("randomized controlled trial*"[Text Word] OR "randomised controlled trial*"[Text Word]) OR "randomized clinical trial*"[Text Word]) OR "randomised clinical trial*"[Text Word]) OR "randomized trial*"[Text Word]) OR "randomised trial*"[Text Word]) OR "Random Allocation"[Text Word]) OR "double blind method"[Text Word]) OR "single blind method"[Text Word]) OR (((("singl*"[Text Word] OR "doubl*"[Text Word]) OR "treb*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) AND ("blind*"[Text Word] OR "mask*"[Text Word]))) OR "allocated random*"[Text Word]) OR "random assignment*"[Text Word]) OR "open label trial*"[Text Word]) OR "open label stud*"[Text Word]) OR "open label trial*"[Text Word]) OR "non blinded stud*"[Text Word]) OR (("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract]) OR "randomly"[Title/Abstract])) OR (((((((((((("Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms]) OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms]) OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms]) OR "Random Allocation"[MeSH Terms]) OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Controlled Clinical

Trial"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "Multicenter Study"[Publication Type]))",1542297,20:17:55

#28,"Search (#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 OR #25 OR #26 OR #27)",2633265,20:17:08

#27,"Search (((("vincristine"[MeSH Terms] OR ("vincristine"[All Fields])) OR ("Vinca Alkaloids"[Mesh]))",43992,20:16:28

#26,"Search ("Doxorubicin"[MeSH Terms] OR "doxorubicine"[All Fields] OR "Anthracyclines"[MeSH Terms] OR ("adriamycin"[All Fields]))",72876,20:16:19

#25,"Search ("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields] OR "phenylalanine mustard"[All Fields])",10881,20:16:07

#24,"Search ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "Cyclophosphamide"[All Fields] OR "cytoxan"[All Fields] OR "b518"[All Fields] OR "endoxan"[All Fields] OR "neosar"[All Fields] OR "sendoxan"[All Fields])",73144,20:15:53

#23,"Search ("Prednisone"[Mesh] OR "Steroids"[Mesh] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "prednisone"[All Fields] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "corticoides"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields] OR "glucocorticoids"[All Fields] OR ("methylprednisolone"[All Fields] OR ("methylprednisolone"[MeSH Terms]))",928629,20:15:43

#22,"Search ("rocilinostat"[All Fields] OR "ACY-1215"[All Fields] OR "ACY1215"[All Fields] OR "ACY 1215"[All Fields])",61,20:14:56

#21,"Search ("Vorinostat"[Supplementary Concept] OR "vorinostat"[All Fields] OR "suberanilohydroxamic acid"[All Fields] OR "zolinza"[All Fields])",2323,20:14:38

#20,"Search ("Panobinostat"[Supplementary Concept] OR "Panobinostat"[All Fields] OR "lbh 589"[All Fields] OR "LBH589"[All Fields] OR "lbh 589"[All Fields] OR "farydak"[All Fields])",855,20:14:31

#19,"Search ("oprozomib"[All Fields] OR "ONX 0912"[Supplementary Concept] OR "ONX-0912"[All Fields] OR "ONX 0912" [All Fields] OR "ONX0912"[All Fields])",71,20:13:51

#18,"Search ("Marizomib"[Supplementary Concept] OR "marizomib"[All Fields] OR "salinosporamide A" [All Fields] OR "NPI-0052"[All Fields] OR "NPI0052"[All Fields] OR "NPI 0052"[All Fields])",182,20:13:09

#17,"Search ("Ixazomib"[Supplementary Concept] OR "ixazomib"[All Fields] OR "MLN9708" [All Fields] OR "MLN 9708"[All Fields] OR "MLN-9708"[All Fields] OR "ninlaro" [All Fields])",330,20:12:45

#16,"Search ("Carfilzomib"[Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[All Fields] OR "kyprolis" [All Fields])",914,20:11:49

#15,"Search ("Bortezomib"[MeSH] OR "bortezomib"[All Fields] OR "PS-341"[All Fields] OR "PS 341" [All Fields] OR "PS341"[All Fields] OR "velcade"[All Fields] OR "neomib" [All Fields] OR "bortecad"[All Fields])",8755,20:11:24

#14,"Search ("Pomalidomide"[Supplementary Concept] OR "pomalidomide"[All Fields] OR "pomalyst" [All Fields] OR "imnovid"[All Fields] OR "actimid"[All Fields])",706,20:09:47

#13,"Search ("Lenalidomide"[Supplementary Concept] OR "lenalidomide"[All Fields] OR "revlimid"[All Fields] OR "revimid"[All Fields])",4435,20:09:33

#12,"Search ("Thalidomide"[MeSH] OR "thalidomide"[All Fields] OR "thalomid"[All Fields] OR "immunoprin"[All Fields])",11271,20:08:48

#11,"Search ("isatuximab"[All Fields] OR "SAR650984"[Supplementary Concept] OR "SAR650984"[All Fields])",55,20:08:33

#10,"Search ("elotuzumab"[All Fields] OR "empliciti"[All Fields] OR "slamf7"[All Fields])",354,20:08:17

#9,"Search ("Daratumumab"[Supplementary Concept] OR "Darzalex"[All Fields] OR "HuMax-CD38"[All Fields] OR "Daratumumab"[All Fields])",536,20:08:02

#8,"Search (("Placebos"[Mesh] OR "placebo"[All Fields]) OR ("placebos/administration and dosage"[MeSH Terms]))",224524,20:07:34

#7,"Search ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR "Antineoplastic Protocols"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents"[Mesh] OR "Drug Therapy"[Mesh] OR "Drug Therapy, Combination"[Mesh])",1633850,20:07:15

#6,"Search (#5) NOT #4",3232,20:06:30

#5,"Search ((#1) AND #2) AND #3",3565,19:57:14

#4,"Search ("refractor"[All Fields] OR "recurr"[All Fields] OR "relaps"[All Fields] OR "resist"[All Fields] OR "fail"[All Fields] OR "rescue"[All Fields] OR "pretreat"[All Fields] OR "pretreated"[All Fields] OR "pretreating"[All Fields] OR "pretreatment"[All Fields] OR "pretreatments"[All Fields] OR "pre-treated"[All Fields] OR "previously treated"[All Fields] OR "second-line"[All Fields] OR "second-line"[All Fields] OR "2 nd line"[All Fields] OR "third-line"[All Fields] OR "third-line"[All Fields] OR "3 rd line"[All Fields] OR "fourth-line"[All Fields] OR "fourth-line"[All Fields] OR "Recurrence"[MeSH Terms])",601953,19:55:33

#3,"Search ("newly diagnosed"[All Fields] OR "fist line treatment"[All Fields] OR "fist line chemotherapy"[All Fields] OR "fist line"[All Fields] OR "new"[All Fields] OR "non treated"[All Fields] OR "first diagnosed"[All Fields] OR "first diagnosis"[All Fields])",3446814,19:55:13

#2,"Search ("Adult"[MeSH Terms] OR "Middle Aged"[MeSH Terms] OR "Adult"[All Fields] OR "65 years and above"[All Fields] OR "middle age"[All Fields])",7508420,19:54:12

#1,"Search ("multiple myeloma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "multiple myeloma/drug therapy"[MeSH Terms] OR "multiple myeloma/therapy"[MeSH Terms] OR "Multiple Myeloma"[MeSH Terms] OR "Plasmacytoma"[MeSH Terms] OR "Multiple Myeloma"[All Fields] OR "Plasmacytoma"[All Fields] OR "plasmacytom"[All Fields] OR "myelom"[All Fields])",58282,19:54:02

Anexo 2. Búsqueda de EMBASE

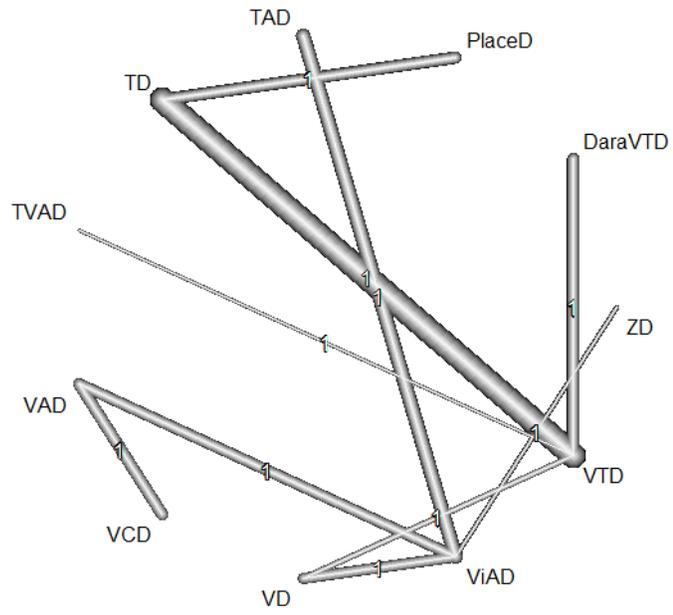
('multiple myeloma'/exp OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'multiple myeloma' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma, multiple' OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma' OR 'plasmacytoma'/exp OR 'extramedullary plasmacytoma' OR 'neoplasms, plasma cell' OR 'plasma cell neoplasm' OR 'plasma cell neoplasms' OR 'plasma cell tumor' OR 'plasma cell tumour' OR 'plasma cytoma' OR 'plasmacytoma' OR 'plasmocytoma' OR 'solitary plasmocytoma') NOT ('cancer resistance'/exp OR 'cancer resistance' OR 'resistance, cancer') NOT ('cancer recurrence'/exp OR 'cancer recidive' OR 'cancer recurrence' OR 'cancer regeneration' OR 'cancer relapse' OR 'recurrent cancer' OR 'recurrent carcinoma') NOT 'recurrent disease'/exp NOT ('relapse'/exp OR 'relapse') AND ('daratumumab'/exp OR 'daratumumab' OR 'darzalex' OR 'humax cd38' OR 'monoclonal antibody humax cd38' OR 'elotuzumab'/exp OR 'bms 901608' OR 'bms901608' OR 'elotuzumab' OR 'empliciti' OR 'huluc63' OR 'pdl 063' OR 'pdl063' OR 'isatuximab'/exp OR 'isatuximab' OR 'sar 650984' OR 'sar650984' OR 'thalidomide'/exp OR 'alpha (n phthalimido) glutarimide' OR 'beta thalidomide' OR 'contergan' OR 'distaval' OR 'isomin' OR 'k 17' OR 'kedavon' OR 'kevadon' OR 'n (2, 6 dioxopiperid 3 yl) phthalimide' OR 'neurosedin' OR 'neurosedyne' OR 'nsc 66847' OR 'sedalis' OR 'shin naito' OR 'softenon' OR 'synovir' OR 'talimol' OR 'talizer' OR 'telagan' OR 'telargan' OR 'thado' OR 'thalidomid' OR 'thalidomide' OR 'thalidomide celgene' OR 'thalimodide' OR 'thalix' OR 'thalomid' OR 'lenalidomide'/exp OR '3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 aminoisoindoline 1` one) 1 piperidine 2, 6 dione' OR 'cc 5013' OR 'cc5013' OR 'cdc 501' OR 'cdc 5013' OR 'cdc501' OR 'cdc5013' OR 'enmd 0997' OR 'enmd0997' OR 'imid 3' OR 'imid3' OR 'lenalidomide' OR 'revimid' OR 'revlimid' OR 'pomalidomide'/exp OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1, 3 dioxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 amino 1, 3 dioxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 amino n (2, 6 dioxo 3 piperidyl) phthalimide' OR '4 amino 2 (2, 6 dioxo 3 piperidyl) isoindoline 1, 3 dione' OR '4 aminothalidomide' OR 'actimid' OR 'cc 4047' OR 'cc4047' OR 'imnovid' OR 'pomalidomide' OR 'pomalyst' OR 'bortezomib'/exp OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR 'bortezomib' OR 'ldp

341' OR 'ldp341' OR 'mg 341' OR 'mg341' OR 'mln 341' OR 'mln341' OR 'n [1 benzyl 2
 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide' OR 'ps 341'
 OR 'ps341' OR 'velcade' OR 'carfilzomib'/exp OR 'alpha [2 (morpholinoacetylamino) 4
 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl]
 phenylalaninamide' OR 'carfilzomib' OR 'kyprolis' OR 'n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2
 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl)
 amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide' OR 'pr 171' OR 'pr171' OR
 'ixazomib'/exp OR '[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid'
 OR '[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid' OR 'ixazomib'
 OR 'mln 2238' OR 'mln2238' OR 'n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1
 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycinamide' OR 'salinosporamide a'/exp OR '4 (2
 chloroethyl) 1 [(cyclohex 2 en 1 yl) (hydroxy) methyl] 5 methyl 6 oxa 2 azabicyclo [3.2.0]
 heptane 3, 7 dione' OR 'marizomib' OR 'npi 0052' OR 'npi0052' OR 'salinosporamide a'
 OR 'oprozomib'/exp OR 'o methyl n (2 methyl 1, 3 thiazole 5 carbonyl) seryl o methyl n
 [1 (2 methyloxiran 2 yl) 1 oxo 3 phenylpropan 2 yl] serinamide' OR 'o methyl n [(2
 methyl 5 thiazolyl) carbonyl] seryl o methyl n [1 benzyl 2 (2 methyl 2 oxiranyl) 2 oxoethyl]
 serinamide' OR 'o methyl n [(2 methyl 5 thiazolyl) carbonyl] seryl o methyl n [2 (2 methyl
 2 oxiranyl) 2 oxo 1 (phenylmethyl) ethyl] serinamide' OR 'o methyl n [(2 methylthiazol 5
 yl) carbonyl] seryl o methyl n [1 benzyl 2 (2 methyloxiran 2 yl) 2 oxoethyl] serinamide'
 OR 'onx 0912' OR 'onx0912' OR 'oprozomib' OR 'panobinostat'/exp OR '3 [4 [2 (2 methyl
 1h indol 3 yl) ethylaminomethyl] phenyl] 2 propenohydroxamic acid' OR '4 [2 (2 methyl 3
 indolyl) ethylaminomethyl] cinnamohydroxamic acid' OR 'farydak' OR 'lbh 589' OR 'lbh
 589a' OR 'lbh 589b' OR 'lbh589' OR 'lbh589a' OR 'lbh589b' OR 'n hydroxy 3 [4 [2 (2
 methyl 1h indol 3 yl) ethylaminomethyl] phenyl] 2 propenamide' OR 'nvp lbh 589' OR
 'nvp lbh589' OR 'panobinostat' OR 'panobinostat lactate' OR 'panobinostat lactate
 anhydrous' OR 'vorinostat'/exp OR 'saha' OR 'mk 0683' OR 'mk0683' OR 'n hydroxy n'
 phenyloctanediamide' OR 'suberoylanilide hydroxamic acid' OR 'vorinostat' OR
 'vorinostat msd' OR 'zolinza' OR 'ricolinostat'/exp OR '2 (diphenylamino) n [7
 (hydroxyamino) 7 oxoheptyl] 5 pyrimidinecarboxamide' OR '2 (diphenylamino) n [7
 (hydroxyamino) 7 oxoheptyl] pyrimidine 5 carboxamide' OR '2 diphenylamino n (7
 hydroxyamino 7 oxoheptyl) 5 pyrimidinecarboxamide' OR '2 diphenylamino n (7
 hydroxyamino 7 oxoheptyl) pyrimidine 5 carboxamide' OR 'acy 1215' OR 'acy 63' OR
 'acy1215' OR 'acy63' OR 'ricolinostat' OR 'rocilinostat') AND ('placebo'/exp OR 'placebo'
 OR 'placebo gel' OR 'placebos') AND ('progression free survival'/exp OR 'pfs
 (progression free survival)' OR 'progression free' OR 'progression free survival' OR
 'progression-free survival' OR 'disease free survival'/exp) AND ('controlled clinical
 trial'/exp OR 'clinical trial, controlled' OR 'controlled clinical comparison' OR 'controlled
 clinical drug trial' OR 'controlled clinical experiment' OR 'controlled clinical study' OR
 'controlled clinical test' OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized controlled trial'/exp
 OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised
 controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR
 'trial, randomized controlled' OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 3' OR
 'phase 3 clinical study' OR 'phase 3 clinical trial' OR 'phase 3 study' OR 'phase 3 trial'

OR 'phase iii clinical study' OR 'phase iii clinical trial' OR 'phase iii study' OR 'phase iii trial' OR 'phase 2 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 2' OR 'phase 2 clinical study' OR 'phase 2 clinical trial' OR 'phase 2 study' OR 'phase 2 trial' OR 'phase ii clinical study' OR 'phase ii clinical trial' OR 'phase ii study' OR 'phase ii trial')

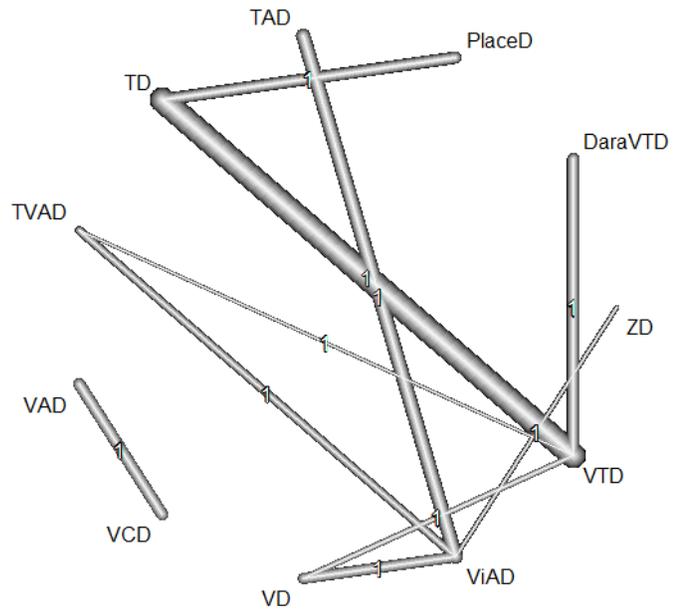
ANEXO 3 Net Split Tasa global de respuesta (ORR)

Study removed: Zervas 2007



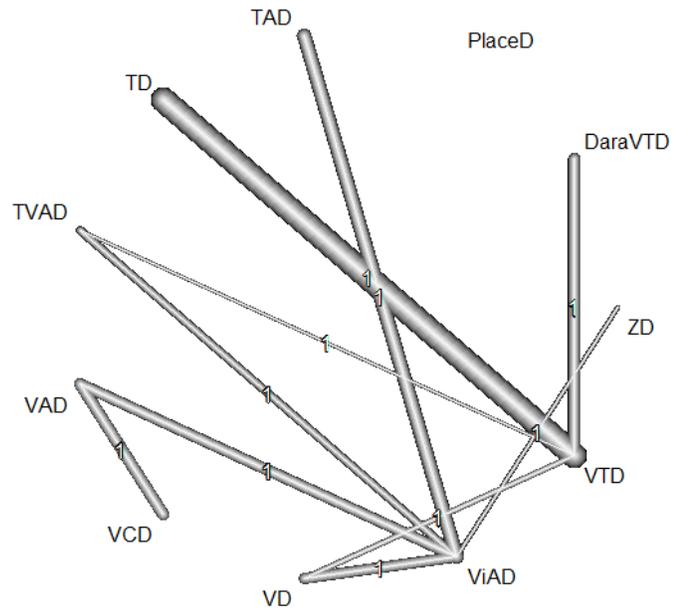
Comparison: 'TVAD:ViAD'

Study removed: Sonneveld 2011



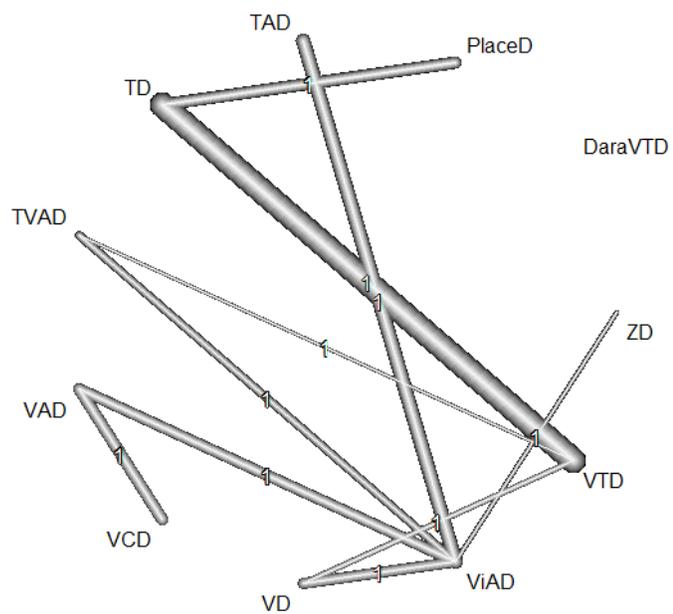
Comparison: "VAD:ViAD"

Study removed: Rajkumar 2014



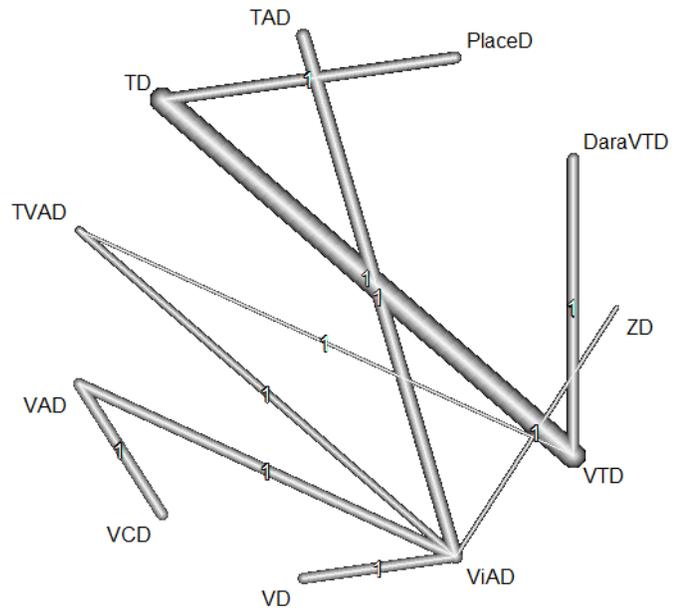
Comparison: 'PlaceD:TD'

Study removed: Moreau 2019



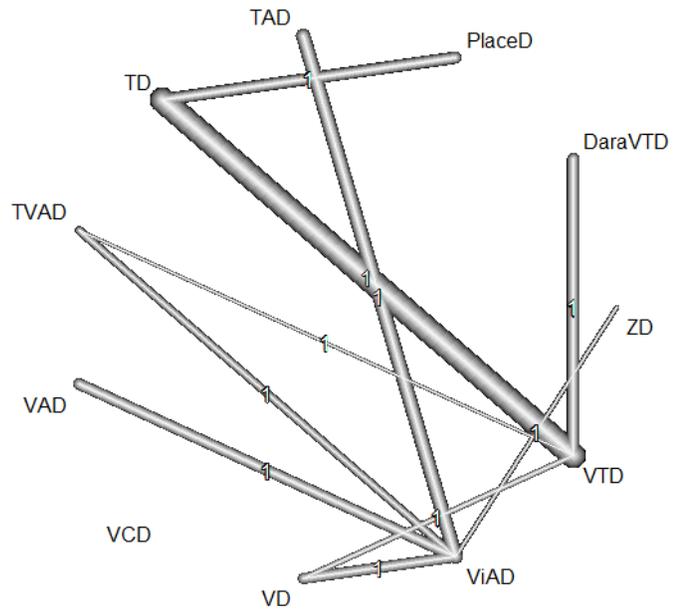
Comparison: 'DaraVTD:VTD'

Study removed: Moreau 2011



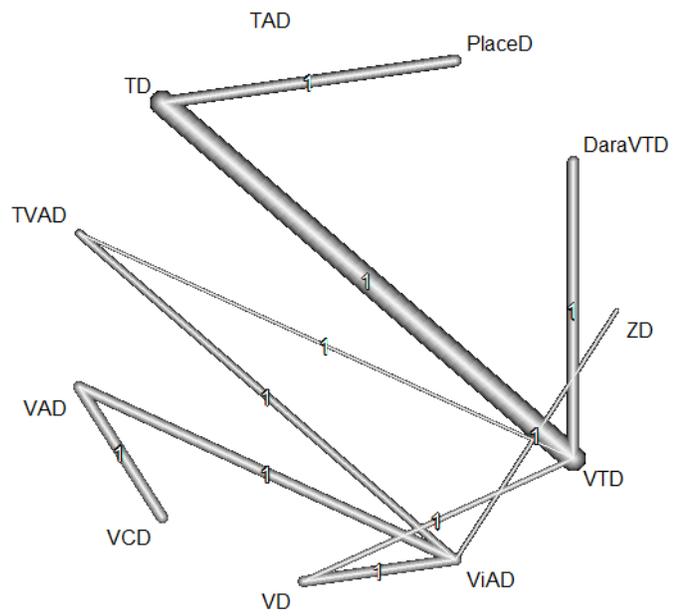
Comparison: 'VD:VTD'

Study removed: Mai 2015



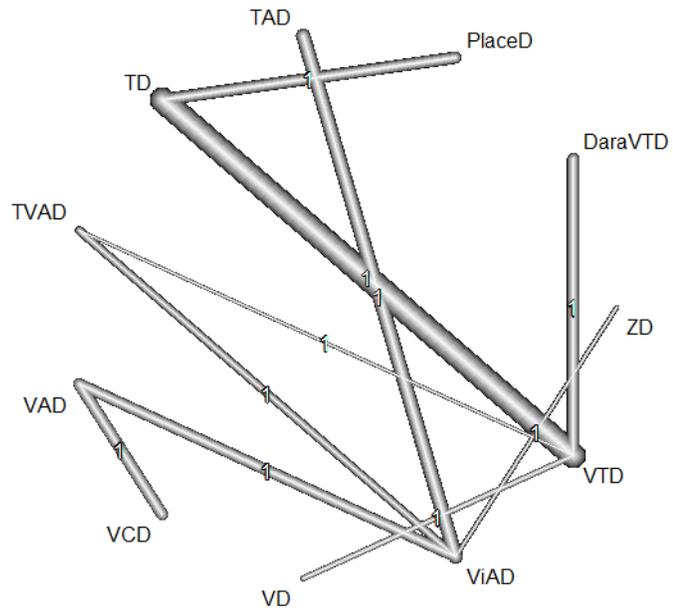
Comparison: 'VAD:VCD'

Study removed: Lokhorst 2009



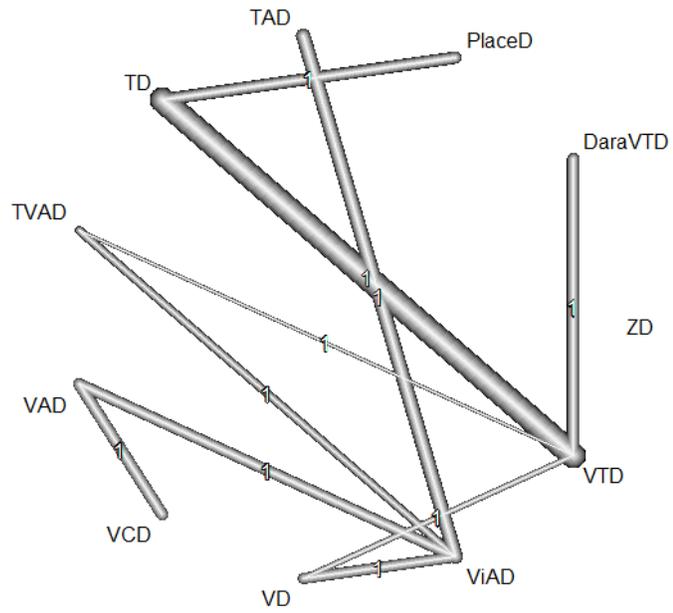
Comparison: 'TAD:ViAD'

Study removed: Harousseau 2010



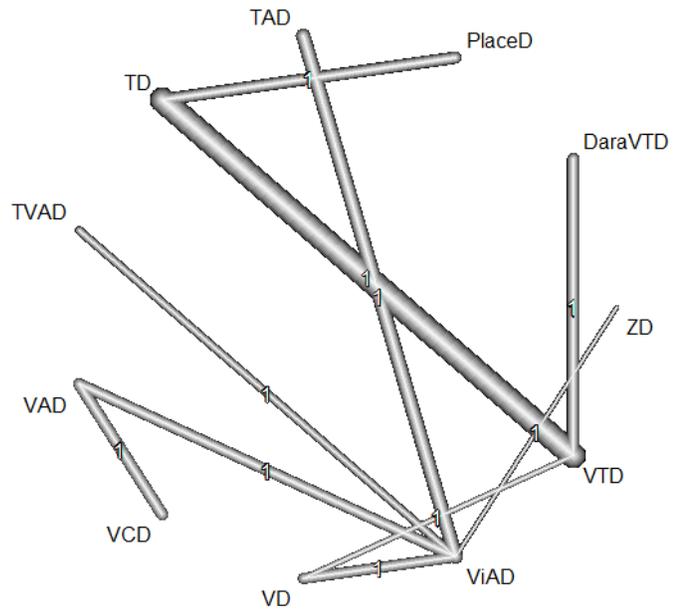
Comparison: 'VD:ViAD'

Study removed: Cook 2004



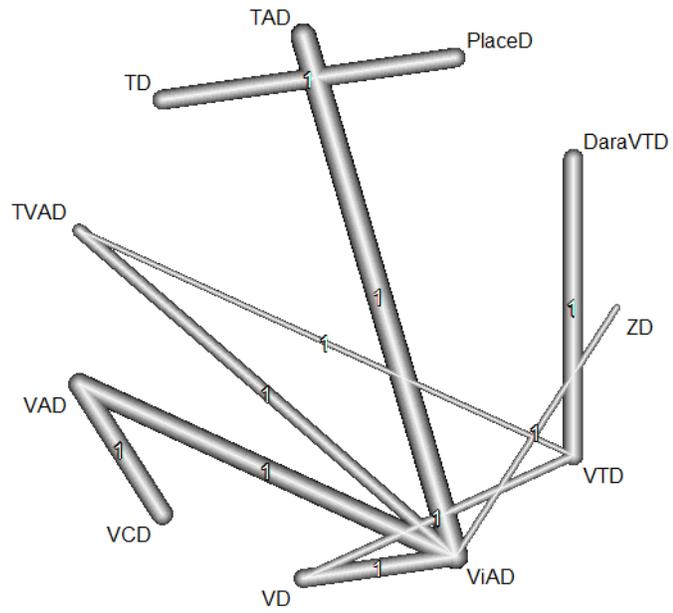
Comparison: 'ViAD:ZD'

Study removed: Chen 2011



Comparison: 'TVAD:VTD'

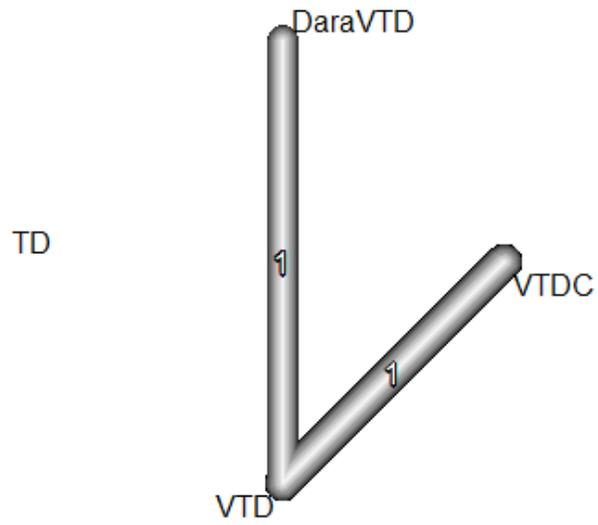
Study removed: Cavo 2010



Comparison: 'TD:VTD'

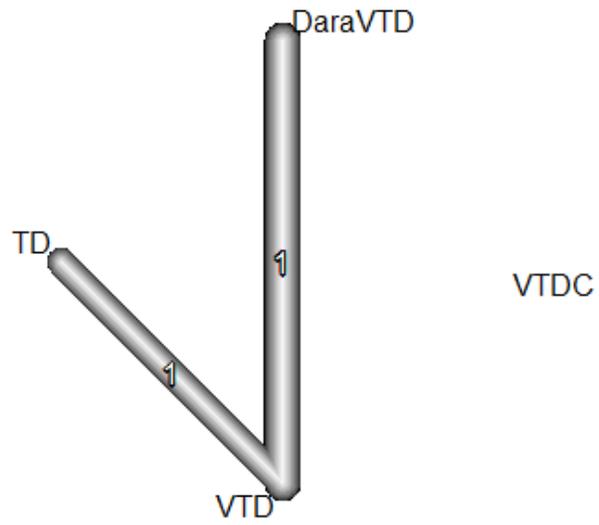
ANEXO 4 Net Split Supervivencia Global (OS)

Study removed: Cavo 2010



Comparison: 'TD:VTD'

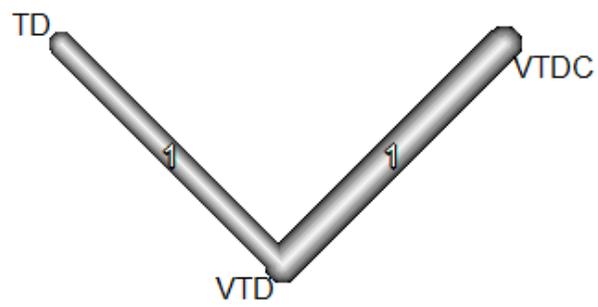
Study removed: Ludwig 2013



Comparison: 'VTD:VTDC'

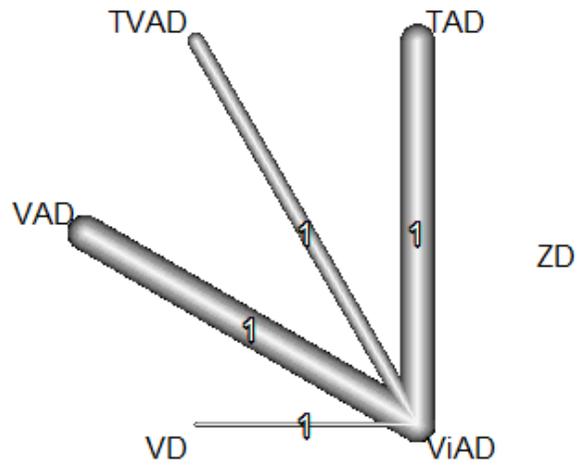
Study removed: Moreau 2019

DaraVTD



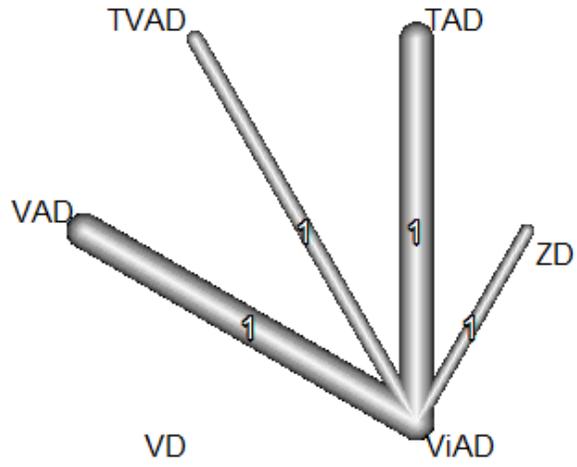
Comparison: 'DaraVTD:VTD'

Study removed: Cook 2004



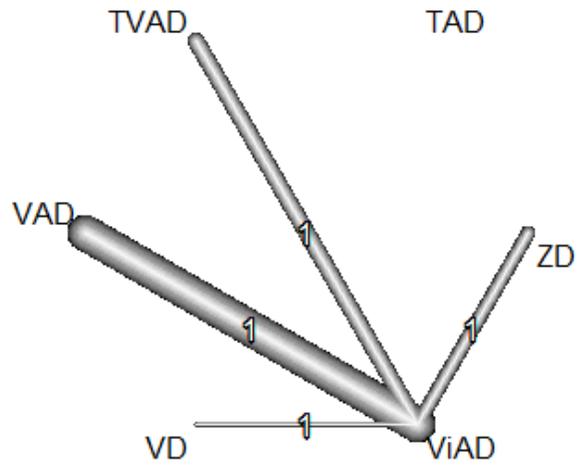
Comparison: 'ViAD:ZD'

Study removed: Harousseau 2010



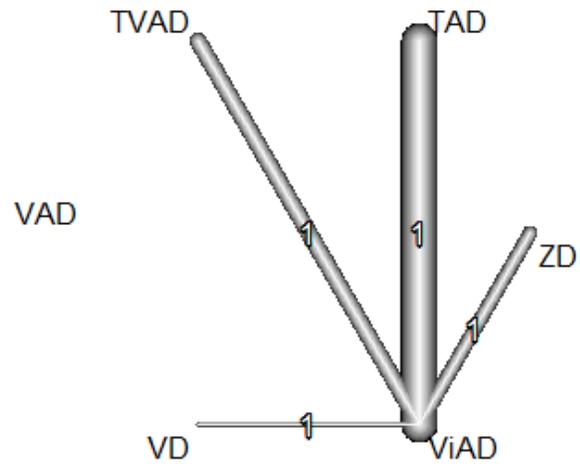
Comparison: 'VD:ViAD'

Study removed: Lokhorst 2009



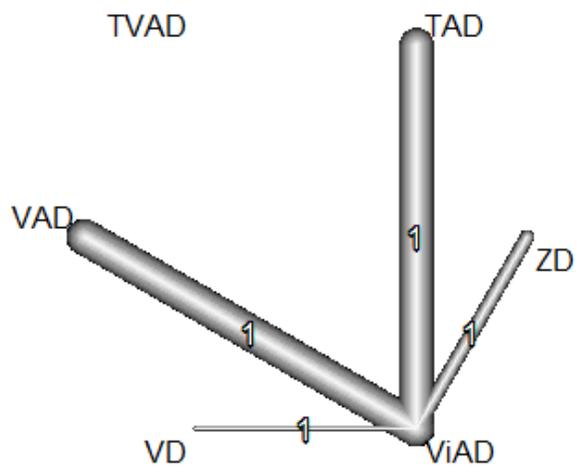
Comparison: 'TAD:ViAD'

Study removed: Sonneveld 2011



Comparison: 'VAD:ViAD'

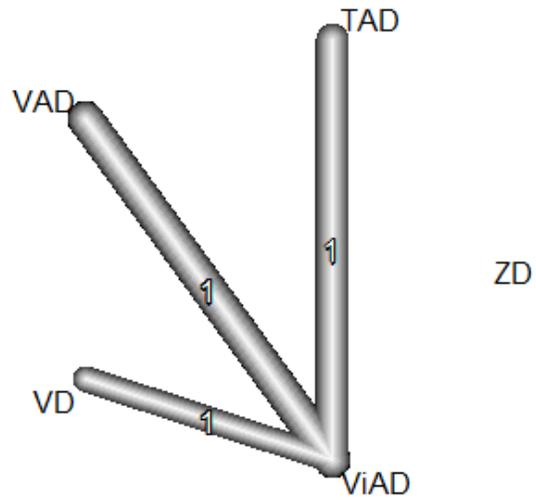
Study removed: Zervas 2007



Comparison: 'TVAD:ViAD'

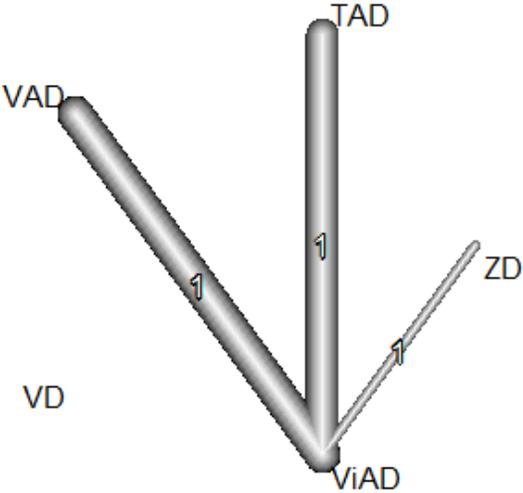
ANEXO 5 Net Split Enfermedad Libre de progresin (PFS)

Study removed: Cook 2004



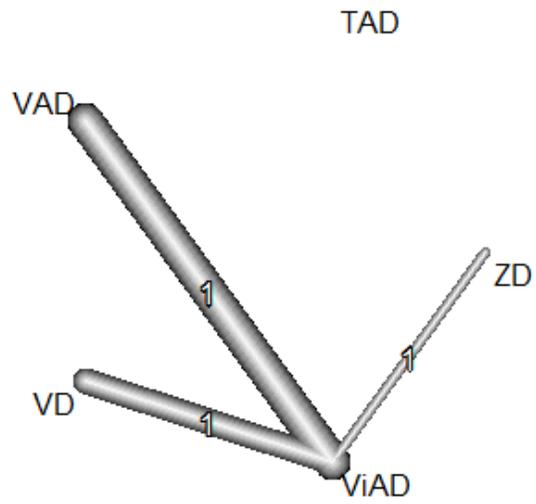
Comparison: 'ViAD:ZD'

Study removed: Harousseau 2010



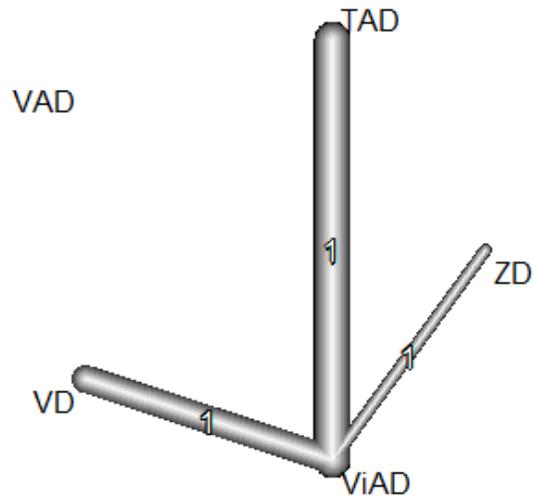
Comparison: 'VD:ViAD'

Study removed: Lokhorst 2009



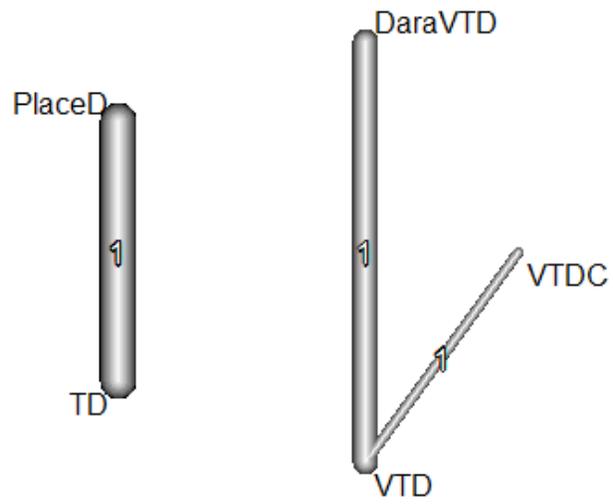
Comparison: 'TAD:ViAD'

Study removed: Sonneveld 2011



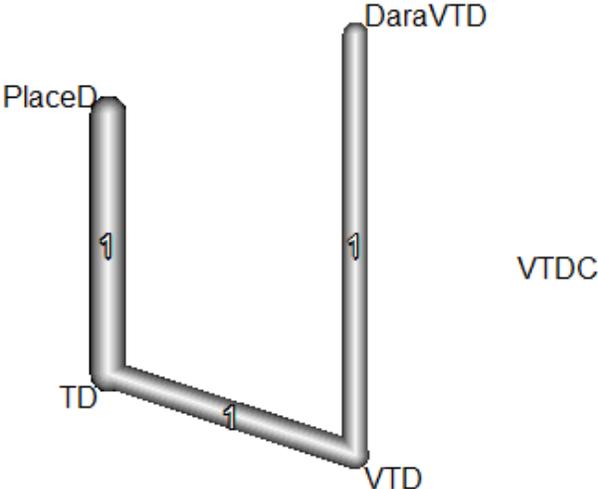
Comparison: 'VAD:ViAD'

Study removed: Cook 2004



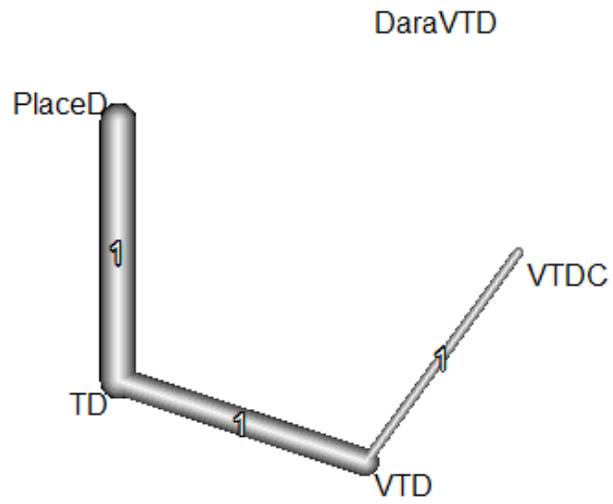
Comparison: 'TD:VTD'

Study removed: Harousseau 2010



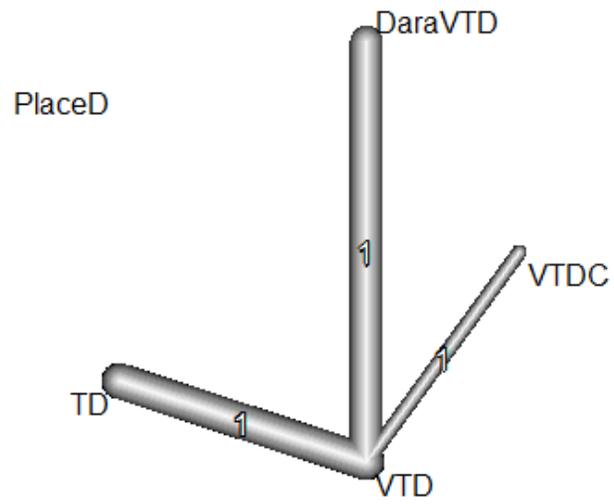
Comparison: 'VTD:VTDC'

Study removed: Lokhorst 2009



Comparison: 'DaraVTD:VTD'

Study removed: Sonneveld 2011



Comparison: 'PlaceD:TD'