Universidad de Alcalá
COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **VILLAFUERTE GUTIÉRREZ, PAOLA SANDRA**
D.N.I./PASAPORTE: ******1627Z**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 02/06/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **ANGELA FIGUERA ALVAREZ // JULIO GARCÍA SUÁREZ.**

Sobre el siguiente tema: *REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LAS ANTRACICLINAS COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL[8] de (**no apto, aprobado, notable** y **sobresaliente**): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 2 de junio de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: Melgon Alcaraz de Mar

EL SECRETARIO

Fdo.: José R. CABRERA

EL VOCAL

Fdo.: JOAQUIN MARTINEZ

Con fecha 29 de junio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- [X] Conceder la Mención de "Cum Laude"
- [ ] No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.:

[8] La calificación podrá ser "**no apto**" "**aprobado**" "**notable**" y "**sobresaliente**". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ, PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

"REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LAS ANTRACICLINAS COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA"

Paola Sandra Villafuerte Gutiérrez

Alcalá de Henares, diciembre 2016

TÍTULO

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LAS ANTRACICLINAS COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

Tesis doctoral

Autora: Paola Sandra Villafuerte Gutiérrez

Directores de tesis: Ángela Figuera Álvarez, Julio García Suárez

Doña Ángela Figuera Álvarez, profesora Titular de Hematología y Hemoterapia de la Facultad de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Don Julio García Suárez, profesor asociado del Departamento de Hematología de la Universidad de Alcalá de Henares y Médico Adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

CERTIFICAMOS

Que la Tesis Doctoral realizada bajo nuestra dirección por Dña. Paola Sandra Villafuerte Gutiérrez titulada "**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LAS ANTRACICLINAS COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA"** reúne los criterios de originalidad y rigor científico requeridos.

El presente trabajo ha sido revisada por los que suscriben, encontrándolo apto para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste donde proceda, firman el presente documento en Madrid, a diciembre de dos mil dieciséis.

Dra. Ángela Figuera Álvarez Dr. Julio García Suárez

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Yela y Julio por brindarme generosamente sus conocimientos y experiencia.

A César Henríquez Camacho, Infectólogo del Hospital Fundación Alcorcón por su incondicional ayuda.

A Nieves Plana del Hospital Ramón y Cajalpor ofrecerme sus conocimientos, amistad y ayuda.

A Eulalia Grifol, bibliotecaria del Hospital Fundación Alcorcón por su importante ayuda.

Al Grupo de Neoplasias Hematológicas de la Colaboración Cochrane por su apoyo.

A Ana Aroca por su valiosa ayuda.

DEDICATORIA

A mi familia, en especial a César y Mateo los reyes de mi vida, por su amor y apoyo incondicional. A mi padre que tengo la bendición de aún tenerlo conmigo. Al recuerdo de mi madre.

INDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS ..... A

LITADO DE TABLAS ..... B

LISTADO DE FIGURAS C

RESUMEN 1

ABSTRACT 6

1. INTRODUCCIÓN 10
   1.1. DIAGNOSTICO DE LA LMA 12
   1.2. TRATAMIENTO 17
      1.2.1. DAUNORUBICINA 18
      1.2.2. IDARRUBICINA 19
      1.2.3. ARA-C O ARABINÓSIDO DE CITOSINA 20
      1.2.4. MITOXANTRONE 20
      1.2.5. ACLARUBICINA 21
   1.3. JUSTIFICACIÓN 21
   1.4. HIPÓTESIS 22
   1.5. OBJETIVOS 22

2. MATERIAL Y METODOS 23
   2.1. TIPOS DE ESTUDIOS 24
   2.2. TIPOS DE PARTICIPANTES 24
   2.3. TIPOS DE INTERVENCIONES 24
   2.4. TIPOS DE RESULTADOS 25
      2.4.1. RESULTADO PRIMARIO 25
      2.4.2. RESULTADO SECUNDARIO 25
   2.5. MÉTODOS DE BUSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS 25
   2.6. BUSQUEDA ELECTRÓNICA 25
   2.7. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN Y ANÁLISIS 26
      2.7.1. CLITERIOS DE SELECCIÓN 26
      2.7.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS 26
      2.7.3. DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 27
         2.7.3.1. GENERACIÓN DE LA SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN 27
         2.7.3.2. OCULTAMIENTO DE LA SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN 27
         2.7.3.3. ENMASCARAMIENTO 27
         2.7.3.4. INFORMACIÓN INCOMPLETA (COMPROBACIÓN DE SUSPENSIÓN, ABANDONO Y DESVIACIONES DEL PROTOCOLO) 28
      2.7.4. EXTRACCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN 28
      2.7.5. MEDIDA DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO 28
      2.7.6. DETERMINACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD 29
      2.7.7. SÍNTESIS DE INFORMACIÓN 29
      2.7.8. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS E INVESTIGACIÓN DE HETEROGENEIDAD 29
      2.7.9. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD 30

3. RESULTADOS 31
3.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS 32
3.1.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA 32
3.1.2. ESTUDIOS INCLUIDOS 33
3.1.3. TIPOS DE RESULTADOS ESTUDIADOS 38
3.1.4. RIESGOS DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 38
3.1.5. CONFLICTO DE INTERÉS 40
3.1.6. ESTUDIOS EXCLUIDOS 40
3.2. DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS 41
3.2.1. ACLARUBICINA VERSUS DAUNORUBICINA 41
3.2.1.1. REMISIÓN COMPLETA (RC) 41
3.2.1.2. MUERTE DURANTE LA INDUCCIÓN 42
3.2.1.3. MORTALIDAD GLOBAL 43
3.2.1.4. EFECTOS ABVERSOS 44
3.2.1.5. RIESGO DE SESGO 48
3.2.2. DAUNORUBICINA VERSUS MITOXANTRONE 49
3.2.2.1. REMISIÓN COMPLETA 49
3.2.2.2. MUERTE DURANTE LA INDUCCIÓN 51
3.2.2.3. MORTALIDAD GLOBAL 52
3.2.2.4. EFECTOS ABVERSOS 53
3.2.2.5. RIESGO DE SESGO 57
3.2.3. IDARUBICINA VERSUS DAUNORUBICINA 58
3.2.3.1. REMISIÓN COMPLETA (RC) 58
3.2.3.2. MUERTE EN LA INDUCCIÓN 62
3.2.3.3. MORTALIDAD GLOBAL 63
3.2.3.4. EFECTOS ABVERSOS (EA) 64
3.2.3.5. RIESGO DE SESGO 73
3.2.4. IDARUBICINA VERSUS MITOXANTRONE 75
3.2.4.1. REMISIÓN COMPLETA 75
3.2.4.2. MUERTE EN LA INDUCCIÓN 77
3.2.4.3. MORTALIDAD GLOBAL 78
3.2.4.4. EFECTOS ABVERSOS 79
3.2.4.5. RIESGO DE SESGO 83
3.2.5. DAUNORUBICINA 90 VERSUS DAUNORUBICINA 45 84
3.2.5.1. REMISIÓN COMPLETA 84
3.2.5.2. MUERTE EN LA INDUCCIÓN 87
3.2.5.3. MORTALIDAD GLOBAL 87
3.2.5.4. EFECTOS ABVERSOS 88
3.2.5.5. RIESGO DE SESGO 92

4. DISCUSIÓN 93
4.1. LA MEJOR EVIDENCIA EN MEDICINA: REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS 94
4.2. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS DE NUESTRO ESTUDIO 94
4.3. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON OTROS METANÁLISIS 97
4.4. CONCLUSIONES PRÁCTICAS. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE NUESTRO ESTUDIO .. 100

5. CONCLUSIONES 103

6. BIBLIOGRAFÍA 105

7. ANEXOS 115
7.1. LISTADO DE BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS 116

ACR = Aclarubicina

ADN = Acido desoxirribonucleico

Ara – C = Arabinósido de citosina

DNR = Daunorubicina

DNR 45= Daunorubicina 45 mg/m2

DNR 90 = Daunorubicina 90 mg/m2

FAB = French American British

FDA = Food and Drug Administration

FISH = Hibridación in situ por fluorescencia

IC = Intervalo de confianza

IDA = Idarubicina

LMA = Leucemia mieloide aguda

MPO = Mieloperoxidasa

MTZ = Mitoxantrone

OMS = Organización mundial de la salud

RC = Remisión completa

RR = Riesgo relativo

Tabla 1. Características de los estudios del Grupo: ACR vs. DNR 33

Tabla 2. Características de los estudios del Grupo: DNR vs. MTZ 34

Tabla 3. Características de los estudios del Grupo: IDA vs. DNR 35

Tabla 4. Características de los estudios del Grupo. IDA vs. MTZ 36

Tabla 5. Características de los estudios del Grupo. DNR 45 vs. DNR 90 37

Tabla 6. Características de los estudios excluidos 40

Tabla 7. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metanálisis de ACR vs. DNR 48

Tabla 8. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metanálisis de DNR vs MTZ 57

Tabla 9. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metanálisis de IDA VS DNR 73

Tabla 10. Riesgo de sesgo de los estudios del meta-análisis de IDA vs MTZ 83

Tabla 11. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el meta-análisis de DNR 90 vs DNR 45 92

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios 32

Figura 2. Riesgos de sesgos de los estudios incluidos en el Metanálisis 39

Figura 3. Riesgo de sesgos de cada estudio incluido en el Metanálisis 39

Figura 4. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Remisión completa 41

Figura 5. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Remisión completa. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 42

Figura 6. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Muerte durante la inducción 42

Figura 7. Comparación ACR vs. DNR variable resultado: Muerte en la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 43

Figura 8. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Mortalidad global 43

Figura 9. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 44

Figura 10. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Diarrea 45

Figura 11. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Diarrea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 45

Figura 12. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Insuficiencia renal 46

Figura 13. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Insuficiencia renal. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 46

Figura 14. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Toxicidad hepática 46

Figura 15. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Toxicidad hepática. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 47

Figura 16. Comparación ACR vs. DNR, variable resultado: Insuficiencia cardiaca 47

Figura 17. ACR vs. DNR, variable resultado: Insuficiencia cardiaca. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 48

Figura 18. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Remisión completa 49

Figura 19. Comparación DNR vs MTZ, variable resultado: Remisión completa. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 50

Figura 20. Comparación DNR vs MTZ, variable resultados: Remisión completa. Análisis de subgrupo por edad 51

Figura 21. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Muerte durante la inducción 52

Figura 22. Comparación DNR vs MTZ, variable resultado: Muerte durante la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 52

Figura 23. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Mortalidad global 53

Figura 24. Comparación DNR vs MTZ, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 53

Figura 25. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Toxicidad cardiaca 54

Figura 26. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Toxicidad cardiaca. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 54

Figura 27. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Eventos pulmonares 55

Figura 28. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Eventos pulmonares. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 55

Figura 29. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Náuseas y vómitos 55

Figura 30. Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Náuseas y vómitos. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 56

Figura 31. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Remisión completa 59

Figura 32. Comparación IDA vs DNR, variable resultado: Remisión completa. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 59

Figura 33. Comparación IDA vs DNR, variable resultado: RC Análisis de subgrupo según edad 60

Figura 34. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: RC. Análisis de subgrupo por riesgo citogenético 61

Figura 35. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Muerte durante la inducción..... 62

Figura 36. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado. Muerte durante la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 63

Figura 37. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mortalidad global 63

Figura 38. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 64

Figura 39. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mucositis 65

Figura 40. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mucositis. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 65

Figura 41. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Cardiotoxicidad 66

Figura 42. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Cardiotoxicidad. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 66

Figura 43. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Náuseas/vómitos 66

Figura 44. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Náusea/vómito. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 67

Figura 45. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Alopecia 67

Figura 46. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Alopecia. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 67

Figura 47. Comparación IDA vs DNR, variable resultado: Diarrea 68

Figura 48. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Diarrea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 68

Figura 49. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad hepática 69

Figura 50. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad hepática. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 69

Figura 51. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad renal 69

Figura 52. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad renal. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 70

Figura 53. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad cutánea 70

Figura 54. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad cutánea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 70

Figura 55. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Sangrado 71

Figura 56. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: hemorragia. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 71

Figura 57. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Sepsis 71

Figura 58. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: sepsis. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 72

Figura 59. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Infección 72

Figura 60. Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Infección. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 72

Figura 61. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Remisión completa 75

Figura 62. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: RC. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 75

Figura 63. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: RC. Subgrupos por edad 76

Figura 64. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Muerte durante la inducción 77

Figura 65. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Muerte en la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 77

Figura 66. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Mortalidad global 78

Figura 67. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado:Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 78

Figura 68. Comparación IDA vs MTZ, variable resultado: Mucositis 79

Figura 69. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Mucositis. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 79

Figura 70. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Cardiotoxicidad 80

Figura 71. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Cardiotoxicidad. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 80

Figura 72. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Diarrea 81

Figura 73. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Diarrea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 81

Figura 74. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Náuseas/vómitos 81

Figura 75. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Náuseas/vómitos. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 82

Figura 76. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Toxicidad renal 82

Figura 77. Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado. Toxicidad renal. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 82

Figura 78. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Remisión completa 84

Figura 79. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: RC. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 84

Figura 80. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: RC. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 85

Figura 81. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: RC. Análisis de subgrupo por riesgo citogenético 86

Figura 82. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Muerte durante la inducción 87

Figura 83. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Muerte en la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 87

Figura 84. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Mortalidad global 88

Figura 85. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio 88

Figura 86. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Cardiotoxicidad 89

Figura 87. Comparación DNR 90. vs DNR 45, variable resultado: Cardiotoxicidad. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio 89

Figura 88. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Hemorragia 89

Figura 89. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Hemorragia. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio 90

Figura 90. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Toxicidad cutánea 90

Figura 91. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Toxicidad cutánea. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio 90

Figura 92. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Infección 91

Figura 93. Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Infección. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio 91

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica heterogénea que resulta de la adquisición de mutaciones secuenciales de precursores hemopoyéticos, que conducen a la transformación oncogénica de uno o varios clones celulares, que se acumulan como precursores indiferenciados e inhiben la hemopoyesis normal. Esta neoplasia hematológica constituye un grupo de desórdenes con similitudes biológicas, pero con una gran heterogeneidad en cuanto a la presentación clínica, evolución y respuesta a la terapia.

Desde hace varias décadas las Antraciclinas en combinación con la Citarabina han sido y continúan siendo el estándar en el tratamiento de inducción para pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia mieloide aguda, ya que en la mayoría de los casos, las células leucémicas son sensibles a esta terapia citorreductora de inicio.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes tipos de Antraciclinas en la terapia de inducción estándar en pacientes con LMA mayores de 15 años.

Método de Búsqueda

Se realizó la búsqueda para identificar todos los ensayos clínicos relevantes sin importar el idioma, fecha de publicación o estado de publicación

Búsqueda electrónica

Se realizó una búsqueda de las siguientes bases de datos usando los términos de búsqueda detallados en el apéndice. Incluyendo potenciales estudios disponibles en la base de datos MEDLINE (acceso vía Ovid, desde el año 1950 hasta Junio 2014), EMBASE (acceso vía Ovid, desde el año1980 hasta Diciembre 2014), en el Registro Central de Ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane (CENTRAL) y en la biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que realizaban las siguientes comparaciones durante la terapia de Inducción en LMA: a) Diferentes fármacos de la familia de las Antraciclinas, considerando incluido el Mitoxantrone y la Aclarrubicina, y/o b) Diferentes dosis para la misma Antraciclina, en el cual la quimioterapia base fue la misma. No hubo restricciones de país, calidad de estudio o período de seguimiento. Se excluyeron estudios designados para evaluar el tratamiento específicamente en pacientes con Síndrome mielodisplásico y Leucemia promielocítica.

Recolección de información y análisis

Los ensayos fueron identificados por título y resumen. En el caso de que un estudio fuera considerado potencialmente incluible en la revisión, se accedió al texto.

Posteriormente, dos revisores independientes determinaron la inclusión o exclusión de los ensayos basados en los criterios de elegibilidad. Se revisaron todos los ensayos incluidos para asegurar que no hubiera ensayos repetidos. Si diferentes partes de un mismo ensayo eran reportados en diferentes publicaciones, se reunió la información en uno solo.

Se realizó una determinación del riesgo de sesgo de los ensayos incluidos y se procedió a la extracción de la información con la ayuda de dos revisores que realizaron el trabajo de forma independiente. Se utilizaron los estándares metodológicos de revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane que se basan en análisis de la generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento e información incompleta.

Se utilizó el programa Rev Man para el análisis estadístico y se usó como medida resumen ponderado el riesgo relativo (RR) para datos dicotómicos calculado según el método de Mantel-Haenszel, de la eficacia de la Idarubicina en comparación con el resto de Antraciclinas, acompañado de su intervalo de confianza del 95%.

Se utilizó un modelo de efectos fijos (fixed-effect) y posteriormente un modelo de efecto aleatorio (random-effect). Tras el análisis de sensibilidad, se comentaron los resultados según el análisis de la primera y segunda manera. Se evaluó la heterogeneidad calculando el valor estadístico de I^2 y el valor estadístico de Chi cuadrado para heterogeneidad con un nivel del 10% de significación estadística. Se consideró que la heterogeneidad era significativa si el I^2 fue mayor del 30% o hubo un valor de P menor de 0,10 en la prueba de Chi^2 para heterogeneidad.

Para el análisis de eventos adversos se calcularon los RR de la misma manera que para la eficacia, siempre y cuando los ensayos fueran lo suficientemente similares en sus definiciones de reacciones adversas. Se determinó la heterogeneidad estadística de forma equivalente a lo anterior.

Resultados

Se identificaron 6428 registros cuyos títulos y resúmenes fueron valorados. De ellos 28 ensayos clínicos cumplieron criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión.

Cinco ensayos clínicos (1051 pacientes) compararon Daunorubicina (DNR) con Aclarubicina (ACR) mostrando no haber diferencias significativas entre ambos esquemas de tratamiento en cuanto a Remisión Completa (RC) (RR 1.02, 95% IC 0.93-1.12, p= 0.67), riesgo de muerte durante la inducción (4 estudios, 592 pacientes, RR 1.50, 95% IC 1.00-2-26, p= 0.05) y mortalidad global (3 estudios, 634 pacientes, RR 0.96, 95% IC 0.88-1-05, p= 0.36). En cuanto a los efectos adversos se encontró mayor riesgo de diarrea grado 3/4, de forma significativa en el esquema con Aclarubicina comparado con el esquema con Daunorubicina(dos estudios, 534 pacientes, RR 0.16, 95% IC 0.10-0.22, p <0.00001), mayor riesgo de insuficiencia renal grado ¾ de forma significativa en el brazo con Aclarubicina comparado con el de Daunorubicina (tres estudios, 904 pacientes, RR 3.02, 95% IC 1.29-7-05, p=0.01), pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de otros efectos adversos grado 3/4 (insuficiencia cardiaca, toxicidad hepática, infecciones, hemorragia, náuseas/vómito y alopecia).

Ocho ensayos clínicos (4224 pacientes) compararon Daunorubicina (DNR) con Mitoxantrone (MTZ) sin demostrar diferencia significativas entre ambos esquemas de tratamiento en cuanto a RC (RR 0.96, 95% IC 0.92-1.00, p= 0.07), riesgo de muerte durante la inducción (7 estudios, 4197 pacientes, RR 0.90, 95% IC 0.76-1.07, p= 0.25), mortalidad global (3 estudios, 3587 pacientes, RR 1.04, 95% IC 1.00-1.09, p= 0.08). En cuanto a los efectos adversos se encontró mayor riesgo de evento pulmonares grado 3/4, de forma significativa en el esquema con Mitoxantrone comparado con el esquema con Daunorubicina (dos estudios, 180 pacientes, RR 0.42, 95% IC 0.24-0.74, p= 0.003), pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de otros efectos adversos grado 3/4 (cardiotoxicidad, náusea/vómito, toxicidad hepática ni toxicidad renal).

Doce ensayos clínicos (5510 pacientes) compararon Idarubicina (IDA)con Daunorubicina (DNR) y mostraron que Idarubicina comparado con Daunorubicina presenta mayores tasas de RC (12 estudios, 5510 pacientes, RR 1.04, 95% IC 1.01-1.08, p= 0.01) y menor mortalidad global (4 estudios, 3624 pacientes, RR 0.94, 95% IC 0.89-0.99, p= 0.02), pero mayor riesgo de muerte durante la inducción (11 estudios, n= 5446 pacientes, RR 1.18, 95% IC 1.02-1.38, p= 0.03) . En cuanto a efectos adversos grado 3/4, Idarubicina comparado con Daunorubicina presenta mayor riesgo de mucositis de forma significativa (4 estudios, 1516 pacientes, RR 1.35, 95% IC 1.11-1.63) pero sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento para cardiotoxicidad, náuseas/vómitos, alopecia, diarrea, toxicidad hepática, toxicidad renal, toxicidad cutánea, neurotoxicidad, sangrado, sepsis o infección.

Cuatro ensayos clínicos (1891 pacientes) compararon Idarubicina (IDA)con Mitoxantrone (MTZ) no encontrando diferencias significativas entre los dos esquemas de tratamiento para la obtención de RC (4 estudios, 1891 pacientes, RR 0.96, 95% IC 0.90-1.02, p= 0.20), riesgo de muerte durante la inducción (4 estudios, 1891 pacientes, RR 1.11, 95% IC 0.89-1.39, p= 0.37) ni mortalidad global (3 estudios, 1659 pacientes, RR 0.99, 95% IC 0.93-1.06, p= 0.77). En cuanto a los efectos adversos grado 3/4 no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos esquemas de tratamiento para la mucositis, cardiotoxicidad, diarrea, náusea/vómito, toxicidad renal, toxicidad hepática e infecciones.

Tres ensayos clínicos (1778 pacientes) compararon dos dosis diferentes de Daunorubicina, 90 mg/m² (DNR 90) con Daunorubicina 45 mg/m² (DNR 45) demostrando mayores tasas de RC de forma significativa en el brazo de DNR 90 comparado con el de DNR 45 (3 estudios, RR 1.19, 95% IC 1.12-1.28, p<0.00001) así como menor mortalidad global (3 estudios, RR 0.92, 95% IC 0.88-0.97, p= 0.0008), sin demostrar diferencias en el riesgo de la muerte durante la inducción (3 estudios, RR 0.89, 95% IC 0.67-1.17, p= 0.40). En cuanto a los efectos adversos no hubo diferencia significativa en grado 3-4 para cardiotoxicidad, hemorragia, toxicidad cutánea ni infecciones.

Conclusiones

Los resultados de éste metanálisis sugieren que, según la evidencia actual, Idarubicina comparado con Daunorubicina ha demostrado mayores tasas de RC, menor mortalidad global, aunque mayor riesgo de muerte durante la inducción. En cuanto a los efectos adversos, Idarubicina ha demostrado mayor riesgo de mucositis grado 3-4 comparado con Daunorubicina. Aunque no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a tasa de RC, muertes en la inducción y mortalidad global en los otros grupos (DNR con ACR, DNR con MTZ, e IDA con MTZ) si se encontraron diferencias significativas en cuanto algunos efectos adversos más relevantes. En cuanto a la comparación de dosis de DNR 90 con DNR 45 se demostró de forma significativa mayores tasas de RC y menor mortalidad global para el grupo de DNR 90 comparado con DNR 45 sin que se encontraran diferencias significativas en la muerte durante la inducción. No se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos grado ¾ (cardiotoxicidad, hemorragia, toxicidad cutánea e infecciones) entre ambos esquemas de tratamiento.

ABSTRACT

ABSTRACT

Background

Acute myeloid leukaemia (AML) is a heterogeneous malignant disease resulting from acquired mutations that conduct to malignant transformation of precursor haematopoietic cells. As a result, there is an accumulation of immature forms with a variable reduction in the production of normal cells.

For more than three decades anthracyclines have been the cornerstone in AML induction therapy for patients with newly diagnosed disease.

Objective

To evaluate the efficacy and safety of different anthracyclines and doses included in the initial induction therapy schemes of adult patients of all ages, above 15 years.

Search methods

We search MEDLINE (access by Ovid, from 1950 to June 2014), EMBASE (access by Ovid, from 1980 to December 2014) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2014)

Selection criteria

Randomized controlled trials of the following comparisons during induction therapy in patients with AM were selected. a) Different anthracyclines, and/or b) Different dosing or schedules for the same anthracycline, in which the baseline chemotherapy regimen was the same. Mitoxantrone and Aclarubicin were also included in the present study. There was no restriction by study site/country, quality of the study, or follow-up period. We excluded studies designed to evaluate treatment effect specifically in patients with myelodysplastic syndrome and acute promyelocytic leukaemia (APL).

Data collection and analysis

The trials were identified by title and abstract and full reports of potentially relevant trials were retrieved and reviewed for inclusion criteria.

We extracted data and assessed the bias risk of the clinical trials according to methodological standards of the Cochrane Collaboration based in generation of allocation sequence and allocation concealment, blinding and incomplete outcome data.

We used Rev Man program for statistical analysis and the Risk ratio, with 95% confidence interval, and random or fixed effect model was used to analyse the data. Risk ratio was used to pool adverse event data if the trials were sufficiently similar in their adverse event definitions.

Statistical heterogeneity was assessed by examining the forest plots and using the I^2 and Chi^2 statistics. Heterogeneity was considered as substantial if I^2 was greater than 30% or there was a low-value (less than 0.10) in the Chi^2 test for heterogeneity.

Main results

We identified 6428 references whose titles and abstracts were assessed. Ultimately only 28 randomised controlled trials (RCT) were eligible.

Five trials (1051 patients) assessed Daunorubicin (DNR) versus Aclarubicin (ACR). The main meta-analyses showed that there was no evidence for difference between both arms in rates of Complete Remission (CR) (RR 1.02, 95% CI 0.93-1.12, p= 0.67), risk of death on induction therapy (592 patients, RR 1.50, 95% CI 1.00-2.26, p=0.05) and overall mortality (634 patients, RR 0.96, 95% IC 0.88-1.05, p= 0.36). There was also no evidence for difference in the risk of grade 3/4 renal toxicity, cardiac toxicity, hepatic toxicity, infection, bleeding, nausea/vomiting and alopecia, but there was an increased risk of grade 3/4 diarrhea in Aclarubicin scheme compared with Daunorubicin scheme (2 studies, 534 patients, RR 0.16, 95% CI 0.10-0.22, p< 0.00001) and an increased risk of grade ¾ renal toxicity in Aclarubicin scheme compared with Daunorubicin scheme (3 studies, 904 patients, RR 3.02, 95% IC 1.29-7.05, p= 0.01).

Eight trials (4224 patients) assessed Daunorubicin (DNR) versus Mitoxantrone (MTZ). The main meta-analyses showed that there was no evidence for difference between arms in CR rates (RR 0.96, 95% CI 0.92-1.00, p= 0.07), risk of death on induction therapy (4197 patients, RR 0.90, 95% CI 0.76-1.07, p= 0.25) and overall mortality (3587 patients, RR 1.04, 95% CI 1.00-1.09, p= 0.08). There was also no evidence for difference in the risk of grade 3/4 cardiac toxicity, nausea/vomiting, hepatic toxicity, renal toxicity, but there was increased risk of grade 3-4 pulmonary events in MTZ arm compared with DNR (two studies, 180 patients, RR 0.42, 95% CI 0.24-0.74, p= 0.003).

Twelve trials (5510 patients) assessed Idarubicin (IDA) versus Daunorubicin (DNR). The main meta-meta-analyses showed that IDA compared with DNR increased the CR rate (12 studies, 5510 patients, RR 1.04, 95% CI 1.01-1.08, p= 0.01) and decreased overall mortality (4 studies, 3624 patients, RR 0.94, 95% CI 0.89-0.99, p= 0.02), although IDA increased the risk of death on induction therapy (11 studies, 5446 patients, RR 1.18, 95% CI 1.02-1.38, p= 0.03). There was no evidence for difference in the risk of grade 3/4 cardiac toxicity, nausea/vomiting, alopecia, diarrhea, hepatic toxicity, renal toxicity, skin toxicity, neurotoxicity, bleeding, sepsis and infection, but increased the risk of grade 3-4 mucositis (4 studies, 1516 patients, RR 1.35, 95% CI 1.11-1.63, p= 0.003).

Four trials (1891 patients) assessed IDA versus MTZ. The main meta-analyses showed that there was no evidence for difference between arms in CR rate (4 studies, RR 0.96, 95% CI 0.90-1.02, p= 0.20), risk of death on induction therapy (4 studies, 1891 patients, RR 1.11, 95% CI 0.89-1.39, p= 0.37) and overall mortality (3 studies, 1659 patients, RR 0.99, 95% IC 0.93-1.06, p= 0.77). There was also no evidence for difference in the risk of grade 3/4 mucositis, cardiac toxicity, diarrhoea, nausea/vomiting, renal toxicity, hepatic toxicity and infections.

Three trials (1778 patients) assessed different doses of DNR 90 versus 45. The main meta-analyses showed that DNR 90 compared with DNR 45 increased the CR rate (3 studies, RR 1.19, 95% CI 1.12-1.28, p< 0.00001) and decreased overall mortality (3 studies, RR 0.92, 95% CI 0.88-0.97, p= 0.0008), although there was no evidence for difference in the risk of death on induction therapy (3 studies, RR 0.89, 95% CI 0.67-1.17, p= 0.40). There was also no evidence for difference in the risk of grade 3/4 cardiac toxicity, bleeding, skin toxicity and infections.

Conclusions

Idarubicin compared with Daunorrubicin increased CR rate and decreased overall mortality, at the cost of increasing the risk of death on induction therapy and grade 3/4 mucositis. Conversely there was no evidence for difference in CR rate, death on induction therapy and overall mortality between the other compared groups: DNR vs. ACR, DNR vs. MTZ and IDA vs. MTZ, although there were statistically significantly differences in some adverse events. Regarding comparison of DNR 90 with DNR 45, the first one compared with the second one increased CR rate and decreased overall mortality, without evidence for difference in the rate of death on induction therapy. There was no evidence for difference in the risk of grade ¾ of cardiac toxicity, bleeding, skin toxicity and infections.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica heterogénea que resulta de la adquisición de mutaciones secuenciales de precursores hemopoyéticos, que conducen a la transformación oncogénica de uno o varios clones celulares, que se acumulan como precursores indiferenciados e inhiben la hemopoyesis normal. Esta neoplasia hematológica constituye un grupo de desórdenes con similitudes biológicas, pero con una gran heterogeneidad en cuanto a presentación clínica, con un amplio espectro de características morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares, que se traducen en respuesta variable a la terapia.

La LMA representa aproximadamente el 30% de todas las leucemias en adultos. Aunque es ligeramente menos frecuente que la Leucemia linfática crónica que es la leucemia más común en adultos, es cinco veces más frecuente en adultos <50 años (1). Su incidencia es de 2-3/100,000 por año en niños, aumentando a 15/100,000 en adultos mayores (2); siendo la mediana de edad de presentación de 67 años, con 54% de los pacientes diagnosticados con ≥65 años y aproximadamente un tercio diagnosticados con ≥75 años) (3). La LMA representa el 80-90% de las leucemias agudas diagnosticados en adultos y <15% de los casos diagnosticados en niños menores de 10 años (4) . Es ligeramente más común en pacientes de origen europeo, salvo la Leucemia promielocítica aguda (LPA) que es más frecuente en personas de origen latinoamericano (5).

Se han descrito varios factores de riesgos asociados a LMA, como la prolongada exposición a productos petroquímicos, disolventes como el benceno y pesticidas, y radiaciones ionizantes (6). En los últimos años es muy evidente el incremento en la incidencia de mielodisplasia y leucemia aguda secundaria en supervivientes de otras neoplasias, sobre todo si han recibido tratamientos quimioterápìcos. Su frecuencia es variable según el tipo de fármaco utilizado. Algunos estudios recientes reportan que la frecuencia global de LMA /SMD secundario llega a ser del 5 al 20% de los pacientes (7). Es más elevada en pacientes con Cáncer de mama, cáncer ginecológico y linfomas (Linfoma Hodgkin y No Hodgkin), debido al tipo de agentes citotóxicos utilizados en este tipo de tumores. Las dos categorías de agentes citotóxicos más frecuentemente asociados con el desarrollo de LMA/SMD secundario son los alquilantes (Ciclofosfamida, Melfalán) y los inhibidores de la topoisomerasa (Etopósido, Doxorubicina, Mitoxantrone) (8-10). La radioterapia, especialmente en el contexto de acondicionamiento para trasplante autólogo, puede también incrementar el riesgo de LMA/SMD secundario (9). El pronóstico de la LMA/SMD secundario es adverso, con un curso generalmente progresivo y resistente a la terapia convencional con menor supervivencia global y supervivencia libre de progresión, comparado con los casos de

novo (8, 9, 10,11) a excepción de los raros casos secundarios que presenta fenotipo de LPA o LMA con alteraciones de Core Binding Factors (CBF) (11).

1.1. Diagnóstico de la LMA

Tras la realización de una adecuada historia clínica y una completa exploración física, la extracción analítica debe incluir un hemograma, hemostasia y bioquímica completa. El aspirado de médula ósea es fundamental para el diagnóstico. La biopsia de médula ósea sólo se considera necesaria en pacientes con aspirado seco, que puede ser debido a la presencia de una médula hipercelular empaquetada por blastos o con fibrosis extensa.

Las extensiones de sangre y médula ósea son valoradas morfológicamente usando la coloración May-Grunwald-Giemsa o Wright-Giemsa. Se recomienda que al menos 200 leucocitos en sangre periférica y 500 células nucleadas en médula ósea deban ser explorados. Para el diagnóstico de LMA, es necesario un recuento de≥20% de blastos en sangre periférica o Médula ósea, excepto para el caso de LMA con t (15,17), t (8; 21), inv. (16) o t ((16; 16), y algunos casos de eritroleucemia. Los mieloblastos, monoblastos y megacarioblastos deben ser incluidos en el recuento de blastos. (12) (13).

La presentación extramedular, incluyendo la infiltración del SNC, es infrecuente en la LMA, sin embargo pacientes con clínica neurológica al diagnóstico deberían ser evaluados con pruebas de imágenes. El análisis del LCR al diagnóstico no se recomienda en todos los casos de LMA, salvo en pacientes con alto riesgo de enfermedad del SNC, como aquellos pacientes diferenciación monocítica (M4 o M5 de la FAB) o elevada cifra de leucocitos (>40,000/mm3) (14) .

El sistema original de clasificación de la Asociación French American British (FAB) publicado en 1976, comprendía 6 categorías (M1, M2 M3, M4, M5 y M6) y se basó en el aspecto morfológico, línea celular afectada, grado de maduración y comportamiento citoquímico de las células blásticas. Tras el desarrollo de la metodología inmunofenotípica se amplió la subclasificación a 8 categorías: una leucemia aguda con mínima diferenciación mieloide o M0, tres de componente neutrófilo (M1, M2 y M3), una de componente neutrófilo-monocítico (M4), una monocítica (M5), una mieloeritroide (M6), y una M7 o leucemia aguda de megacarioblastos.

En 1999 la clasificación de la Organización Mundial de la salud (OMS) desarrolló un nuevo sistema de clasificación incorporando información citogenética y valoración de la displasia para refinar subgrupos pronósticos que posteriormente se han seguido revisando. La revisión del año 2008 incluía 5 categorías: a) LMA con anomalías genéticas recurrentes; b) LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.

c) LMA relacionadas con la terapéutica. d) LMA sin ninguna de las características de las categorías anteriores. e) Leucemias agudas de linaje ambiguo (15)

Clasificación de la LMA, OMS 2008

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities
AML with t (8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
AML with inv (16) (p13.1q22) or t (16; 16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11
APL with t (15; 17) (q22; q12); PML-RARA
AML with t (9; 11) (p22; q23); MLLT3-MLL
AML with t (6; 9) (p23; q34); DEK-NUP214
AML with inv (3) (q21q26.2) or t (3; 3) (q21; q26.2); RPN1-EVI1
AML (megakaryoblastic) with t (1; 22) (p13; q13); RBM15-MKL1
Provisional entity: AML with mutated NPM1
Provisional entity: AML with mutated CEBPA
Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
Acute myeloid leukemia, not otherwise specified
AML with minimal differentiation
AML without maturation AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia Acute monoblastic/monocytic leukemia
Acute erythroid leukemia
Pure erythroid leukemia
Erythroleukemia, erythroid/myeloid
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis
Myeloid leukemia associated with Down syndrome
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Acute leukemias of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia with t (9; 22) (q34; q11.2); BCR-ABL1
Mixed phenotype acute leukemia with t (v; 11q23); MLL rearranged
Mixed phenotype acute leukemia, B-myeloid, NOS
Mixed phenotype acute leukemia, T-myeloid, NOS
Provisional entity: natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Recientemente se ha publicado una nueva revisión de la OMS que incorpora los nuevos datos clínicos, pronósticos, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos que han aparecido tras la última edición (15) .

Clasificación revisada de la LMA. OMS 2016

AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
AML with inv (16) (p13.1q22) or t (16; 16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11
APL with PML-RARA
AML with t (9; 11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
AML with t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
AML with inv (3) (q21.3q26.2) or t (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM
AML (megakaryoblastic) with t (1; 22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1
Provisional entity: AML with BCR-ABL1
AML with mutated NPM1
AML with biallelic mutations of CEBPA
Provisional entity: AML with mutated RUNX1
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome
Acute leukemias of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
MPAL with t (v; 11q23.3); KMT2A rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (v; 11q23.3); KMT2A rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (12; 21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (5; 14) (q31.1; q32.3) IL3-IGH
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1–like
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Las **técnicas citoquímicas** siguen siendo útiles en algunos hospitales en el diagnóstico hematológico, tales como la mieloperoxidasa (MPO), el negro Sudán B y la reacción de las esterasas no específicas. Si la mieloperoxidasa está presente en al menos el 3% de los blastos, indica diferenciación mieloide, pero su ausencia no la excluye debido a que los mieloblastos más precoces y monoblastos pueden carecer de ella. La utilidad del Negro Sudán B es equiparable a la mieloperoxidasa, pero menos específica. Las esterasas no específicas muestran actividad citoplasmática en los monoblastos (>80% positivos) y monocitos (>20%). En las leucemias agudas eritroides, la reacción del ácido peryódico de Schiff muestra positividad en los blastos, apoyando el diagnóstico. La detección de la hemosiderina mediante la reacción de Perls, permite la valoración conjunta del número de sideroblastos y del hierro de depósito de los macrófagos medulares, lo que constituye un elemento de juicio imprescindible en la evaluación de todo síndrome anémico (12) (16)

Además de la citomorfología, en el análisis de médula ósea se debe llevar a cabo un estudio con citometría de flujo, citogenética (cariotipo y FISH) y evaluación de los marcadores moleculares (ej.FLT3, NPM1, CEBPA, KIT) que permita la valoración pronóstica de riesgo y el ajuste de la terapia.

La citometría de flujo es imprescindible para establecer el diagnóstico de LMA con mínima diferenciación, LMA megacarioblástica y leucemia de linaje ambiguo (16). La LMA con mínima diferenciación es aquella que no tiene evidencia citoquímica ni morfológica de diferenciación mieloide. La mayoría expresan antígenos de la hematopoyesis temprana como CD 34, CD38, HLA-DR y carecen de la mayoría de los marcadores de maduración mieloide y monocítica. La MPO por citoquímica es negativa pero la detección de antígenos MPO intracitoplasmáticos puede ser positiva por citometría de flujo en al menos una fracción de los blastos. La LMA megacarioblástica es una leucemia con más de 20% de blastos de los cuales más del 50% son de la línea megacarioblástica, que se identifican por su positividad con anticuerpos monoclonales contra las glucoproteínas plaquetarias de superficie como el CD41, CD 61 y menos comúnmente CD 42. Las leucemias agudas de linaje ambiguo incluyen leucemias agudas indiferenciadas y leucemias agudas bilineales o bifenotípicas. La leucemia aguda indiferenciada se caracteriza por presentar blastos que carecen de marcadores específicos de línea, como CD3, CD79a, CD22 y MPO, y no suelen expresar más de un marcador asociado a una línea celular; aunque es frecuente que expresen HLA-DR, CD34 y CD38. La leucemia bilineal se caracteriza por presentar dos clonas de blastos distintas, una mieloide y otra linfoide, o excepcionalmente una B y otra T. Las leucemias bifenotípicas presentan blastos que coexpresan marcadores mieloides y linfoides o marcadores linfoides B y T.

Otros marcadores celulares se expresan dependiendo del subtipo morfológico de LMA y del estadío de bloqueo de la diferenciación como los marcadores de diferenciación monocítica (CD4, CD14, CD11b) o eritroide (CD36, CD71) (17).

El análisis mediante **citogenética convencional** es obligado en la evaluación diagnóstica en un paciente con LMA, ya que alrededor de un 50% de los casos presentan anomalías detectables(18)(19)(20). Se necesita el estudio de un mínimo de 20 metafases para definir el cariotipo como normal o patológico. Ciertas anormalidades citogenéticas, incluyendo la t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q12) y la inv(16)(p13.1;q22) se asocian a largas remisiones y supervivencias, mientras que las alteraciones de los cromosomas 5, 7, 11q y el cariotipo complejo(definido como >3 anormalidades cromosómicas) o monosómico, están asociadas con pobre respuesta al tratamiento y supervivencias globales cortas (21). El cariotipo se complementa y mejora su sensibilidad con técnicas de FISH para la detección de anomalías predefinidas y detectables en interfase, tales como las fusiones PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11 o delecciones y alteraciones en genes específicos tales MLL, EV11, 5q, 7q, 20q, trisomías o alteraciones complejas que impliquen a varios cromosomas. Todas estas alteraciones, que se conocen hacen años, tienen implicaciones pronósticas contrastadas, y forman la base de la clasificación inicial de la OMS.

En el 50% de pacientes con LMA no se detectan anomalías por estas técnicas convencionales(22) pero se sabe hoy en día que el 100% de los casos de LMA tiene anomalías genéticas detectables mediante las nuevas técnicas de genética molecular, mucho más sensibles y específicas. Este subgrupo de cariotipo normal (LMA-CN) que se ha considerado de riesgo intermedio, ahora se puede subclasificar según la combinación de anomalías moleculares que presente(17). Las más frecuentes son las mutaciones de los genes de la FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3), KIT, Nucleophosmin (NPM1), DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3ª (DNMT3A), CCAAT/enhancer -binding protein alfa (CEBPA), isocitrate dehydrogenase 1y 2 (IDH1/2) (23) (24) (25).

La mutación NPM1 es la mutación más frecuente en LMA, ocurriendo en 25-30% de los pacientes con LMA (26)(27)(28), predominantemente en el sexo femenino (29)(30). Se asocia con morfología monocítica y en ausencia de mutaciones de FLT3 es de buen pronóstico, sobre todo si se asocia a mutaciones de IDH1/2. La mutación de CEBPA en presentación bialélica, también es de buen pronóstico. La mutación de FLT3 se encuentra en el 20% de todos los casos de LMA y en 30-45% de los pacientes con LMA y cariotipo normal (31)(20)(32). Hay dos tipos predominantes de mutación, la duplicación interna en tándem en el dominio yuxta-membrana (FLT3-ITD) y las mutaciones en el dominio tirosin kinasa (FLT3-TKD). Habitualmente son de muy mal pronóstico, aunque en la FLT3-TKD los datos son menos claros. Los pacientes con estas mutaciones frecuentemente presentan leucocitosis extremas e invaginación nuclear prominente característica ("cuplike") (33)(34).

El estudio mutacional de NPM1, CEBPA y FLT3 se recomendaba en la clasificación anterior de la OMS (2008) de forma que la LMA con mutaciones NPM1 o CEBPA se incorporaron como entidades provisionales que en la nueva clasificación se han convertido en definitivas. A lo largo de los estos últimos años, se ha reconocido y

consolidado el valor pronóstico de la presencia de estas mutaciones para subclasificar a los pacientes con cariotipo normal (13).

Mediante la aplicación de técnicas de nueva generación (NGS) se sabe que todas las LMA albergan una media de 2 a 10 mutaciones en genes implicados en distintas rutas celulares normales, cuya combinación ha generado, secuencialmente, el fenotipo leucémico. No es la presencia aislada de una de ellas, sino el patrón de combinación, lo que realmente determina el pronóstico, y su monitorización a lo largo de la terapia lo que permitirá aseverar la respuesta. La aplicación rutinaria de un panel de NGS en todos los casos, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, permitirá subclasificaciones más finas de los subgrupos con implicaciones terapéuticas, y el uso más racional del armamentario terapéutico, incluyendo nuevos fármacos diana específicos.

1.2. Tratamiento

El tratamiento de LMA se define en dos etapas, la terapia de Inducción y el tratamiento post remisión. El objetivo del tratamiento de inducción es alcanzar la remisión completa y el del tratamiento post remisión prevenir la recaída.

Se define como remisión completa, la ausencia de leucemia visible por técnicas convencionales (<5% de blastos por morfología en la médula ósea, ausencia de blastos con bastones de Auer y ausencia de leucemia extramedular) y recuperación de la hemopoyesis normal con cifra de neutrófilos mayor de 1000/L, cifra de plaquetas mayor de 100 000/L e independencia trasfusional de concentrados de hematíes (13)

Al diagnóstico la masa tumoral media en una LMA se estima en 10e9 células. La inducción produce una reducción de esta carga de unos 2-3 logaritmos, pero sigue habiendo una población tumoral sistémica muy considerable, más resistente y/o difícil de erradicar. Alcanzar la remisión completa tras la terapia de inducción es esencial para prolongar la supervivencia y obtener la curación de la LMA y es el primer paso para controlar la enfermedad, pero es igualmente importante que los pacientes terminen la fase de Inducción en una condición aceptable que permita proceder al tratamiento postremisión, Los pacientes que no reciben la terapia post-remisión recaerán, usualmente dentro de los siguientes 6-9 meses (35)

El régimen de inducción habitual, utilizado desde hace varias décadas, consiste en 3 días de una antraciclina y 7 días de citarabina (régimen 3+7) que logra alcanzar la remisión completa en aproximadamente el 60-80% de los casos de pacientes jóvenes (36)(37). El tratamiento de inducción debe ser administrado tras el diagnóstico con el mínimo retraso, ya que algunos datos retrospectivos sugieren impacto negativo si el tratamiento se retrasa más de 5 días tras el diagnóstico (38).

La LMA es una enfermedad de viejos, con una mediana de edad de presentación de unos 67 años. El pronóstico empeora con cada año más, pero ya se consideran mayores los pacientes con más de 60 años, al tener más riesgo de sufrir muerte relacionada con el tratamiento por la presencia de enfermedades concomitantes y menor tolerancia al tratamiento intensivo (39). Además biológicamente la LMA es peor en mayores, con mayor frecuencia de LMA secundaria a SMD previo, y peor respuesta a la quimioterapia. (40). En éste grupo de pacientes, los estudios reportan tasas de remisiones completas alrededor del 60%, pero la duración de la remisión es menor con una supervivencia media de 5-10 meses y una probabilidad de mantenerse libre de recaída a los 3 años menor del 10% (41)(40)

1.2.1. Daunorubicina

Como ya se ha comentado, el esquema de inducción 3+7 consiste en una antraciclina por tres días, combinada con siete días de infusión continua de Citarabina. La primera antraciclina testada fue la Daunorubicina, aunque otras antraciclinas fueron introducidas en la práctica clínica a partir de 1980 (42).

La Daunorrubicina fue el primer antibiótico de la serie, obtenido del Streptomyces Peucetius, Posteriormente se obtuvo su derivado 14-hidroxilado, la doxorrubicina (adriamicina), y otros, Epirrubicina e Idarrubicina. Todos ellos constituidos por una estructura tetracíclica cromófora unida por un enlace glucosídico a un aminoazúcar, la daunosamina.

La única diferencia entre la Daunorubicina y la Doxorubicina, es que la cadena lateral de la Doxorubicina termina en un alcohol primario y la de la Daunorubicna termina en un grupo metilo. Esta diferencia repercute en el espectro de actividad. Mientras que la Doxorubicina es esencial en el tratamiento del cáncer de mama, tumores sólidos en niños, sarcomas de tejidos blandos y linfomas agresivos, la Daunorubicina muestra su actividad en Leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas. La cardiotoxicidad (cardiomiopatía e insuficiencia cardiaca) es su limitante principal pero se puede evitar si no se pasa de la dosis acumulativa máxima recomendada (500 o 450-600 mg/m2 para Daunorubicina y Doxorubicina respectivamente) (43).

En su mecanismo de acción, destaca su capacidad para intercalarse entre los pares de bases, adyacentes de ADN y fijarse con intensidad variable causando un cambio de conformación de la alfa hélice. También son capaces de inhibir la topoisomerasa II. Además, forman radicales libres que pueden afectar al ADN (lo que contribuye a su acción cardiotóxica), alteran la membrana celular mediante la unión a

determinadas proteínas y fosfolípidos, inhiben la fosforilación oxidativa de las mitocondrias e inhiben diversas enzimas relacionadas con el ADN.

Farmacocinética.(44): Distribución: Concentraciones altas en corazón, pulmones, hígado, bazo, riñón. Atraviesa la placenta. No atraviesa Barrera hematoencefálica. Unión a proteínas plasmáticas 75%. Metabolismo: En hígado. Metabolitos activos (daunorubicinol) e inactivos. Eliminación: La vida media de daunorubicina es de 14-20 horas y la del daunorubicinol de 23-40 h.

El esquema 3+7 más utilizado durante más de 40 años (46,39) ha sido la combinación de tres días de Daunorubicina a una dosis iv diaria de 40 o 60 mg/m2 y siete días de arabinosido de citosina a dosis de 100 o 200 mg/m2 en infusión iv continúa.

1.2.2. Idarrubicina

Es un análogo obtenido del ADN que carece del grupo metoxi en la posición 4 del anillo D en la aglicona. Esto le confiere mayor lipofilia y absorción, y mayor unión al ADN comparado con la Doxorubicina. La Idarubicina no forma radicales libres en la misma medida que la Doxorubicina lo que podría explicar la menor cardiotoxicidad clínica(45). Además la Idarrubicina podría ser administrado por vía oral, con una biodisponibilidad entre el 10-30% (43). Idarrubicina fue registrada y aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) de USA en el año 1990. Las más alta actividad antileucemia de la Idarrubicina podría resultar de su metabolito Idarrubicinol, el cual es más activo y tiene una vida media más larga que el metabolito de la Daunorubicina (46).

Farmacocinética. (47): Absorción: Biodisponibilidad oral 24-39%. Distribución: Unión a proteínas plasmáticas 94-97%. Buena distribución a tejidos. Atraviesa Barrera hematoencefálica. Metabolismo: Es principalmente hepático. La Idarubicina se convierte en un metabolito activo, idarrubicinol, mediante la acción de una cetorreductasa. Eliminación: Eliminación hepatobiliar y eliminación renal (3% idarubicina y 13% idarubicinol aparece en orina después de 4 días). La vida media varía 14-35 h tras la administración oral y 12-27 horas tras la administración intravenosa.

La dosis estándar de Idarubicina usada en los tratamientos de inducción es de 12 mg/m2 /iv al día por tres días (48).

1.2.3. Ara-C o arabinósido de citosina

Es un análogo de la pirimidina que ha sido utilizado en combinaciones quimioterápicas desde 1968 cuando Ellison et al. publicó los primeros resultados de largas supervivencias en pacientes con LMA (49). Actúa compitiendo con los nucleósidos naturales durante la síntesis del ADN o ARN (su acción es específica en la fase S del ciclo celular) y como inhibidor enzimático con propiedades antivirales e inmunosupresoras)

Farmacocinética. Absorción: biodisponibilidad oral inferior al 20%.Distribución: Se distribuye ampliamente por todo el organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones elevadas en lágrimas. Eliminación: Se metaboliza ampliamente en el hígado (86-96%) y su metabolito es eliminado por orina (90%). T ½: 1-3 h.

La dosis utilizada en el esquema 3+7 es de 100 o 200 mgr/m² iv en infusión continua durante 7 días.

1.2.4. Mitoxantrone

Es la dihidroxiantracenediona. Inhibe la síntesis de ADN y ARN. Actúa intercalándose entre las parejas de bases de la doble hebra de ADN dando lugar a la deformación de la cadena. También impide la progresión de la ARN polimerasa ADN dependiente. Las fases más sensibles del ciclo celular que se ven afectadas son la fase S (síntesis) y la fase G2 (postsintesis).

Farmacocinética(50) :Distribución: Se distribuye rápida y extensamente a los tejidos, con una gran captación por los componentes de la sangre. Las concentraciones son más altas en el hígado, médula ósea, corazón, pulmón, riñón, bazo, páncreas, glándula tiroides y células sanguíneas. Eliminación: es lenta con una vida media terminal de 23-215 horas. Sufre metabolización hepática con metabolitos inactivos. La eliminación renal constituye menos del 10% del total, pero es clínicamente importante porque cambia el color de la orina a azul-verdoso

1.2.5. Aclarubicina

Es una antraciclina oligosacárido y además un antibiótico del grupo de los antineoplásicos que actúa intercalándose con el DNA e inhibiendo la actividad catalítica de la topoisomerasa II y la replicación y reparación del DNA Este agente es menos cardiotóxico que la Doxorubicina y la Daunorubicina (43).

1.3. Justificación

El presente trabajo basa su justificación en la alta incidencia de la LMA entre la población de adultos mayores, que aumentará a medida que aumenta la esperanza de vida, y en el hecho de que su tratamiento es todavía muy ineficaz.

A pesar de los avances significativos en el conocimiento biológico de la LMA , hasta el momento no se han traducido en una mejora en el tratamiento disponible, ya que sólo el 40-45% del total de pacientes tendrán largas supervivencias libres de enfermedad, siendo los jóvenes los que se benefician de las terapias intensivas, más eficaces, mientras que la mayoría de los pacientes, que son mayores, siguen muriendo de la enfermedad (37). Resulta por tanto muy pertinente confirmar o aclarar las mejores opciones terapéuticas entre las disponibles hoy en día, con la intención de optimizar el tratamiento.

Dado que el tratamiento de inducción con quimioterapia es el primer paso imprescindible hacia la curación y que no ha cambiado en los últimos 40 años, es apropiada una revisión exhaustiva y basada en la evidencia de los distintos esquemas, que permita elegir el más adecuado.

Las Antraciclinas son parte esencial de este tratamiento, no superadas hasta el momento, pero se utilizan distintos fármacos, dosis y combinaciones, lo que crea confusión e incertidumbre sobre el protocolo óptimo en cada caso. Los datos generados por 40 años de experiencia en su uso en la práctica clínica, están disponibles en la literatura médica, incluyendo multitud de ensayos clínicos aleatorizados sobre distintos esquemas y dosis.

Para determinar si en el esquema estándar de inducción de LMA, existe una Antraciclina, dosis o esquema más favorable y menos tóxico, se ha realizado un metanálisis de la literatura médica, mediante una revisión sistemática de toda esta información, utilizando herramientas estadísticas contrastadas y difundidas por la Colaboración Cochrane.

1.4. Hipótesis

En el esquema de inducción quimioterápica clásico de la LMA, el protocolo 3+7, existe suficiente experiencia y evidencia científica de que hay diferencias en eficacia y seguridad entre los distintos fármacos de la familia de las Antraciclinas.

Se tratará de demostrar, mediante un análisis exhaustivo y sistemático de la evidencia disponible, publicada en la literatura médica, que el fármaco Idarrubicina, combinada con el arabinósido de citosina, es superior a otras Antraciclinas en cuanto a eficacia y toxicidad en el tratamiento de inducción de la LMA, a juzgar por el mayor porcentaje de remisiones completas obtenidas con menor tasa de mortalidad

1.5. Objetivos

Objetivo primario

Evaluar la eficacia de los diferentes tipos de Antraciclinas en la terapia de inducción estándar tipo 3+7 en pacientes con LMA, mayores de 15 años.

Objetivos secundarios

Evaluar la eficacia de los diferentes tipos de Antracicilinas según estudio de subgrupos y valorar la seguridad de las mismas Antraciclinas mediante el estudio de efectos adversos

MATERIAL Y MÉTODOS

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente se contactó con el Grupo de neoplasias hematológica de las revisiones Cochrane para la elaboración del protocolo del trabajo, que es el primer paso para iniciar el proceso de revisión. El proyecto inicial de trabajo de revisión fue revisado y aceptado por este grupo en Junio del año 2014. A partir de ese momento se llevó a cabo la revisión sistemática y metanálisis siguiendo la metodología Cochrane.

La Colaboración Cochrane se centra principalmente en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados con distribución aleatoria mediante un proceso que trata de optimizar la posibilidad de obtenerse información fiable, en comparación con otras fuentes de evidencia. Las revisiones Cochrane se ajustan a un formato estandarizado por esta institución. El software Rev Man utilizado en este trabajo es el más apropiado, por estar específicamente diseñado para este tipo de revisiones.

2.1. Tipos de estudios

Se identificaron mediante búsqueda electrónica y se revisaron todos los ensayos clínicos publicados sobre tratamientos de inducción en LMA, aleatorizados, ciegos o no, en la base de datos MEDLINE (acceso vía Ovid, desde el año 1950 hasta Junio 2014), EMBASE (acceso vía Ovid, desde el año1980 hasta Diciembre 2014), en el Registro Central de Ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane (CENTRAL) y en la biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas.

2.2. Tipos de participantes.

Fueron incluidos todos los estudios que versaran sobre pacientes mayores de 15 años con nuevo diagnóstico de LMA según los criterios de la FAB o de la OMS (o ambos), excluyendo estudios que incluyeran pacientes con LAP (leucemia aguda promielocítica)

2.3. Tipos de intervenciones.

Los estudios revisados debían estudiar datos relativos al efecto, resultados y/o toxicidad del tratamiento de inducción de LMA, tipo 3+7, centrados en la comparación de los diferentes tipos de Antraciclinas (Daunorubicina, Idarubicina, Mitoxantrone, Aclarubicina) y diferentes dosis de las Antraciclinas en los esquemas de tratamiento de inducción.

2.4. Tipos de resultados

2.4.1. Resultado Primario.

El resultado primario estudiado fue el **Porcentaje de obtención de Remisión Completa**, definida según los criterios del International Working Group for Diagnosis Criteria (13):**Remisión Completa**: Blastos en Médula ósea en un porcentaje menor o igual al 5%; ausencia de blastos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; cifra de neutrófilos mayor de 1000/L, cifra de plaquetas mayor de 100 000/L e independencia de trasfusiones de concentrados de hematíes.

2.4.2. Resultados secundarios.

Los resultados secundarios estudiados fueron: **Muerte durante la inducción, mortalidad global y efectos secundarios (toxicidad)**.

2.5. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se realizó la búsqueda para identificar todos los ensayos clínicos relevantes sin importar el idioma, fecha de publicación o estado de la publicación.

2.6. Búsqueda electrónica

Se realizó una búsqueda de las siguientes bases de datos usando los términos de búsqueda detallados en el APENDICE: se realizó una búsqueda de los potenciales estudios disponibles en la base de datos MEDLINE (acceso vía Ovid, desde el año 1950 hasta Junio 2014), EMBASE (acceso vía Ovid, desde el año 1980 hasta Diciembre 2014), en el Registro Central de Ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane (CENTRAL), y en la biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas

2.7. Recolección de información y análisis

2.7.1. Criterios de selección

Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que realizaran las siguientes comparaciones durante la terapia de Inducción en LMA: a) Diferentes tipos de Antraciclinas, y/o b) Diferentes dosis para la misma Antraciclina, en el cual la quimioterapia de inducción de base fuera la misma. Los fármacos Mitoxantrone y Aclarubicina también fueron consideradas en este estudio. No hubo restricciones de país, calidad de estudio o período de seguimiento.

Se excluyeron estudios designados para evaluar el tratamiento en pacientes con Sindrome mielodisplásico y Leucemia Promielocítica (LPA)

2.7.2. Selección de estudios

Se realizó la búsqueda con la asistencia de la analista del Grupo de Cochrane (Ina Monsef) y la bibliotecaria del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Eulalia Grifol) identificando los estudios por título y resumen. En el caso de que un estudio fuera considerado potencialmente incluible, se accedió al texto completo a través de la biblioteca Cochrane, la Agencia Laín Entralgo, la biblioteca del Colegio de Médicos de Madrid y la biblioteca del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Posteriormente con la ayuda de dos revisores independientes de la búsqueda (Paola Villafuerte y César Henríquez) se determinó la inclusión o exclusión de los ensayos basados en los criterios de elegibilidad. Se revisaron todos los ensayos incluidos para asegurar que no hubiera ensayos repetidos. Si diferentes partes de un mismo ensayo eran reportados en diferentes publicaciones, se reunió la información en uno solo. En los casos en los que hubo discrepancias, un revisor independiente (Nieves Plana) resolvió la inclusión o exclusión del estudio basándose en los criterios de elegibilidad preestablecidos, la información disponible que los autores proporcionaban, y la relevancia clínica del ensayo.

2.7.3. Determinación del riesgo de sesgos en los estudio incluidos

Se realizó una determinación del riesgo de sesgo de los ensayos incluidos y se procedió a la extracción de la información con la ayuda de dos revisores independientes de la búsqueda. Se utilizaron los estándares metodológicos de revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane que se basan en los siguientes items: Generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento, e información incompleta.

2.7.3.1 Generación de la secuencia de aleatorización.

Para cada estudio incluido se analizó el método utilizado para generar una secuencia de aleatorización con detalle suficiente para determinar si se habían generado grupos comparables. Se clasificó el método usado como: *adecuado* (algún proceso cierto de aleatorización, como por ejemplo, tablas de números aleatorios, generación por ordenador de números aleatorios), *inadecuado* (algún proceso no aleatorio como asignar el tratamiento según la fecha de nacimiento, número de historia médica) o *no claro.*

2.7.3.2. Ocultamiento de la secuencia de aleatorización

Para cada estudio incluido se analizó el método usado para ocultar la secuencia de aleatorización y determinar si la asignación de la intervención podría haber sido prevista con antelación o durante el reclutamiento o si se cambió durante la asignación. Se clasificó el método usado como *adecuado* (por ejemplo aleatorización telefónica o central, sobres sellados y numerados consecutivamente); *inadecuado* (secuencia aleatoria abierta, sobres abiertos, alternancia, fecha de nacimiento) y *no claro.*

2.7.3.3. Enmascaramiento

Para cada estudio incluido se analizó el método usado para enmascarar la asignación del tratamiento a los participantes o al personal del estudio. Se consideró que los estudios eran de *bajo sesgo* si eran ciegos o si a juicio de los investigadores la falta de ciego no podría haber afectado a los resultados. Se clasificó el método como: *adecuado, inadecuado o no claro* tanto para participantes; como para investigadores y para el analista de los resultados.

2.7.3.4. Información incompleta (comprobación de suspensión, abandono y desviaciones del protocolo).

Para cada estudio incluido y para cada resultado o tipo de resultado se analizó el método de valoración de la integridad de los datos incluyendo la deserción y exclusiones del análisis. Se analizaron las razones de deserción o exclusión reportadas en los ensayos, si la información sustraída era equilibrada entre los grupos y su implicación en los resultados.

En los casos en que esta información sustraída fuera suficientemente reportada o pudiera ser reportada por los autores de los ensayos, se volvería a incluir la información perdida en el análisis, pero en nuestro estudio no se aplicó a ninguno de los estudios incluidos. Se clasificó el método como *adecuado, inadecuado o no claro*.

2.7.4. Extracción y procesamiento de la información

La información extraída de los ensayos incluyó por tanto, métodos utilizados para el diseño del estudio y análisis de resultados, participantes, intervenciones realizadas y resultados obtenidos. Se cotejó también si la información de los ensayos había generado múltiples publicaciones.

Para cada estudio se recabaron los siguientes datos principales: Diseño del estudio, fecha, autores, lugar de realización, número de pacientes aleatorizados y número adscrito y analizado en cada grupo de tratamiento, intervenciones realizadas, y resultados obtenidos para los parámetros principales ya mencionados (remisión completa, muerte en inducción, mortalidad global y toxicidad). Se analizó la información utilizando el programa Rev Man 5 (Review Manager 5).

2.7.5. Medida del efecto del tratamiento

Se utilizó, como medida resumen ponderada, el valor del Riesgo Relativo (RR), calculado según el método de Mantel-Haenszel, para el estudio de la eficacia comparativa de las distintas Antraciclinas, acompañado de su intervalo de confianza del 95%

2.7.6. Determinación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad calculando el valor estadístico de I^2 y el valor estadístico de Chi cuadrado para heterogeneidad con un nivel del 10% de significación estadística. Se consideró que la heterogeneidad era significativa si el valor de I^2 fue mayor del 30% o hubo un valor de P menor de 0,10 en la prueba de Chi^2 para heterogeneidad.

2.7.7. Síntesis de Información

Se utilizó el programa Rev Man para el análisis estadístico. Se utilizó el valor del riesgo relativo (RR) para datos dicotómicos de los ensayos incluidos y se presentó cada resultado con un intervalo de confianza del 95%. Se estratificaron los resultados según la comparación entre los distintos fármacos estudiados.

Se utilizó primero un modelo de efectos fijos (fixed-effect) para combinar los datos de los ensayos donde era razonable asumir un mismo efecto del tratamiento. Se realizó también un análisis mediante un modelo de efecto aleatorio (random-effect) con el objetivo de realizar un análisis de sensibilidad para posteriormente comentar si cambian los resultados de la primera y segunda manera Para el análisis de eventos adversos se determinó el número de participantes que experimentaron los eventos adversos, entre los que fueron tratados al menos con una dosis.

2.7.8. Análisis por subgrupos e investigación de heterogeneidad.

Se planificó en el Protocolo inicial realizar un análisis de subgrupos de riesgo estratificados por edad (de 18 a 60 años y >60 años) y por riesgo citogenético y molecular, pero no se ha podido evaluar en riesgo molecular por falta de datos publicados en los estudios.

Para evaluar la diferencia entre subgrupos se utilizó el Test de Chi cuadrado con un nivel de significancia $p<0.05$.

Se determinó la heterogeneidad entre los ensayos en el grupo de IDA vs DNR (porque en este grupo se incluyeron más de 10 estudios) visualizando los “funnel plots”, calculando el valor estadístico de I^2 y calculando el valor estadístico de Chi cuadrado para heterogeneidad con un nivel del 10% de significación.

2.7.9. Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad mediante la comparación entre el modelo de efecto fijo vs. efecto aleatorio y la calidad metodológica de los estudios, según el alto y bajo riesgo de sesgo.

RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. Descripción de los estudios

3.1.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda identificó 6428 registros cuyos títulos y resumen fueron valorados. Ochenta artículos de texto completo fueron valorados para elegibilidad.

De ellos, 28 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión. La revisión de datos fue efectuada de forma independiente por los dos revisores, en los 28 estudios.

Entre las razones para la exclusión de estudios se incluyó que no fueran randomizados, que no incluyeran Antraciclinas en ambos brazos comparativos, o comparación no equiparable entre brazos por heterogeneidad, población infantil (<15 años) o estudios reportados en otro idioma diferente al inglés o el español.

El siguiente es el Diagrama de flujo de selección de estudios.

Diagrama de flujo de selección de estudios (Figura 1)

3.1.2. Estudios incluidos

Se incluyeron en total 28 estudios, repitiéndose los estudios de Mandelli 2009 y Rowe 2004 en más de un grupo comparativo.

En los estudios analizados ha habido cierta variabilidad en las dosis de las Antraciclinas utilizadas en la terapia de Inducción, que creemos necesario reseñar a continuación.

Cinco estudios compararon Daunorubicina con Aclarubicina (Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Nagura 1994, Oberg 2002, Jin 2013)

Características de los estudios del Grupo: Aclarubicina (ACR) vs Daunorubicina (DNR). Tabla 1.

Estudio	Mediana de edad (rango, años)	Número de pacientes por grupo	Período	Mediana de seguimiento (rango,meses)	Dosis por ciclo	Quimioterapia concomitante	Resultados
Bjorkholm 1987	70 (61-84)	ACR 13 DNR 10	Enero 1984-Agosto 1985	1-15(6)	ACR 80x3 DNR 60x3	Ara-VC 100x7 Thioguanina 100x7	RC, muerte en la inducción, EA
Hansen 1991	(17-65)	ACR 79 DNR 95	Noviembre1984-Diciembre 1987	103,2	ACR 75x3 DNR 45x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Jin 2013	37((14-59)	ACR 206 DNR 198	Septiembre 2007-Julio 2011	17,5	ACR 20x7 DNR 40x3	Ara-C 100x7 Homohar	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Nagura 1994	(15-65)	ACR 178 DNR 182	Abril 1983-Marzo 1985	No mencionado	ACR 14x10-14 DNR 25x2	Prednisolona 6-MP Arabinosido	RC, mortalidad global, EA
Oberg 2002	72 (60-89)	ACR 47 DNR 43	Junio 1984-Enero 1998	127-166(151)	ACR 80x3 DNR 60x3	Thioguanina 100x7 Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA

Para el grupo ACR con DNR, las dosis de éstos dos tipos de Antraciclinas fueron variables, así se utilizaron para ACR 80 mg/m²/día durante 3 días (Bjorkholm 1987, Oberg 2002), 75 mg/m²/día durante 3 días (Hansen 1991), 20 mg/m²/día durante 7 días (Jin 2013) y 14 mg/m²/día durante 10-14 días (Nagura 1994). Y las dosis de DNR fueron 60 mg/m²/día durante 3 días (Bjokholm 1987, Oberg 2002), 45 mg/m²/día durante 3 días (Hansen 1991), 40 mg/m²/día durante 3 días (Jin 2013) y 25 mg/m²/día durante 2 días (Nagura 1994).

Ocho estudios compararon Daunorubicina versus Mitoxantrone (Arlin 1990, Wahlin 1991, Pavlovsky 1994, Lowenberg 1998, Rowe 2004, Nikanfar 2007, Mandelli 2009, Burnett 2010)

Características de los estudios del Grupo: Daunorubicina (DNR) vs Mitoxantrone (MTZ). Tabla 2.

Estudio	Mediana de edad (rango, años)	Número de pacientes por grupo	Período	Mediana de seguimiento (meses)	Dosis por ciclo	Quimioterapia concomitante	Resultados
Arlin 1990	60 (incluyó >60 años)	DNR 102 MTZ 98	Marzo 1984-Abril 1987	No mencionado	DNR 45x3 MTZ 12x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA
Burnett 2010	41 (0-68)	DNR 816 MTZ 842	Noviembre 1994-Marzo 2002	100,8	DNR 50x3 MTZ 12x3	Ara-C 100x10 VP-16 100x5	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Lowenberg 1998	68 (60-88)	DNR 242 MTZ 247	Abril 1986-Noviembre 1993	72	DNR 30x3 MTZ 8x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Mandelli 2009	44(15-60)	DNR 721 MTZ 719	Noviembre 1993-Diciembre 1999	67,2	DNR 50x3 MTZ 12x3	Ara-C 100x10 Etopósido 100x5	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Nikanfar 2007	21,5(13-52)	DNR 17 MTZ 10	No mencionado	No mencionado	DNR 45x3 MTZ 12x3	Ara-C 150x7	RC, EA
Pavlosky 1994	40 (incluyó >60 años)	DNR 67 MTZ 72	Mayo 1985-Abril 1987	No mencionado	DNR 45x3 MTZ 12x3	Ara.C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA
Rowe 2004	67(56-82)	DNR 116 MTZ 114	Abril 1993-Febrero 1997	No mencionado	DNR 45x3 MTT 12x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Wahlin 1991	52,5(18-78)	DNR 20 MTZ 21	No mencionado	No mencionado	DNR 45x3 MTZ 12x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA

Para éste grupo de DNR con MTZ, las dosis de MTZ utilizadas en los estudios fueron 12 mg/m²/día durante 3 días en la mayoría de los estudios (Arlin 1990, Burnett 2010, Mandelli 2009, Nikanfar 2007, Pavlosky 1994, Rowe 2004, Wahlin 1991) y un estudio utilizó 8 mg/m²/día durante 3 días (Lowenberg 1998). Y las dosis utilizadas de DNR 45 mg/m²/día durante 3 días (Arlin 1990, Nikanfar 2007, Pavlosky 1994, Rowe 2004, Wahln 1991), 50 mg/m²/día durante 3 días (Burnett 2010, Mandelli 2009) y 30 mg/m²/día durante 3 días (Lowenberg 1998).

Doce estudios compararon Idarubicina versus Daunorubicina (Berman 1991, Mandelli 1991, Vogler 1992, Wiernik 1992, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Rowe 2004, Gardin 2007, Mandelli 2009, Pautas 2010, Ohtake 2011, Récher 2014)

Características de los estudios del Grupo: Idarubicina (IDA) vs Daunorubicina (DNR). Tabla 3.

Estudio	Mediana de edad(rango, años)	Número de pacientes por grupo	Período	Mediana de seguimiento (meses)	Dosis por ciclo(mg/m2)	Quimioterapia concomitante(mg/m2)	Resultados
Berman 1991	37,5 (16-60)	IDA 60 DNR 60	Noviembre 1984-Septiembre 1989	30	IDA 12x3 DNR 50x3	Ara-C 25 bolo, seguido de 200x5	RC, muerte en la inducción, EA
Gardin 2007	72(65-85)	IDA 207 DNR 209	Noviembre 199-Marzo 2006	34	IDA9x4 DNR 45x4	Ara-C 200x7	RC, muerte en la inducción, EA
Mandelli 1991	62 (55-80)	IDA 124 DNR 125	Octubre 1984-Junio 1987	No mencionado	IDA 12x3 DNR 45x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Mandelli 2009	(15-60)	IDA 717 DNR 721	Noviembre 1993-Diciembre 1999	67,2	IDA 10x5 DNR 50x3	VP-16 100x5 Ara-C 25 bolo, seguido 100x10	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Masaoka 1996	(15-69)	IDA 32 DNR 32	No mencionado	No mencionado	IDA 12x3 DNR 40x3	Ara-C 80/12x10	RC, EA
Ohtake 2011	47(15-64)	IDA 532 DNR 525	Diciembre 2001-Diciembre 2005	48	IDA 12x3 DNR 50x5	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Pautas 2010	60 (50-70)	IDA 155+157 DNR 156	Diciembre 1999-Septiembre 2006	49	IDA 12x3 DNR 80x3	Ara-C 200x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Récher 2014	(15-60)	IDA 412 DNR 406	Noviembre 2001-Abril 2005	86,6	IDA 8x5 DNR 60x3	Ara-C 200x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Reiffers 1996	(55-75)	IDA 112 DNR 108	Abril 1987-Febrero 1997	No mencionado	IDA 8x5 DNR 50x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA
Rowe 2004	67(56-82)	IDA 118 DNR 116	Abril 1993-Febrero 1997	No mencionado	IDA 12x3 DNR 45x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA
Vogler 1992	60 (incluyó >60años)	IDA 105 DNR 113	Diciembre 1995-Enero 1989	No mencionado	IDA 12x3 DNR 45x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA
Wiernik 1992	55 (incluyó >60 años)	IDA 97 DNR 111	Noviembre 1985-Enero 1989	No mencionado	IDA 13x3 DNR 45x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, EA

Para el grupo IDA comparado con DNR se han incluido estudios con una dosis total de IDA de 36 mg (12 mg/m²/día x3 días) en la mayoría de los estudios (Berman 1991, Mandelli 1991, Masaoka 1996, Ohtake 2011, Pautas 2010, Rowe 2004, Vogler 1992) aunque otros estudios como el de Gardin 2007 administraron los 36 mg en 4 días a dosis de 9 mg/m²/día. Mandelli 2009, utilizó 50 mg de dosis total repartida en 5 días (10 mg/m²/día), Récher 2014 y Reiffers 1996 utilizaron 8 mg/m²/día durante 5 días y Wiernik 1992 13 mg/m²/día durante 3 días. Con respecto a las dosis de DNR, hubo mayor variabilidad de dosis, un estudio utilizó 45 mg/m²/día durante 4 días que son 180 mg/m² como dosis total (Gardin 2007), 60 mg/m²/día durante 3 días (Récher 2014), 50 mg/m²/día durante 3 días que son 150 mg/m² como dosis total (Berman 1991, Mandelli 2009, Reiffers 1996), 45 mg/m²/día durante 3 días que son 135 mg/m² como dosis total (Mandelli 1991, Rowe 2004, Vogler 1992, Wiernik 1992), 40 mg/m²/día durante 3 días (Masaoka 1996), 50 mg/m²/día durante 5 días Ohtake 2011 y 80 mg/m²/día durante 3 días (Pautas 2010).

Cuatro estudios compararon Idarubicina versus Mitoxantrone (Beksac 1998, Archimbaud 1999, Rowe 2004, Mandelli 2009)

Características de los estudios del Grupo: Idarubicina (IDA) vs Mitoxantrone (MTZ). Tabla 4

Estudio	Mediana de edad (rango, años)	Nº pacientes en cada brazo	Período del estudio	Mediana de seguimiento (rango,meses)	Dosis por ciclo (mg/m2)	Quimioterapia concomitante (mg/m2)	Resultados
Archimbaud 1999	69 (60-83)	IDA 80 MTZ 80	Abril 1993-Febrero 1996	21(1-29)	IDA 8 x3 MTZ 7x3	Ara-C 100 x7 VP-16 100x3	RC,muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Beksac 1998	36(15-65)	IDA 34 MTZ 29	Enero 1992-Diciembre 1995	45 meses (1-68 meses)	IDA 12x3 MTZ 12x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Mandelli 2009	44(15-60)	IDA 717 MTT 719	Noviembre 1993 - Diciembre 1999	67,2 meses	IDA 10x5 MTZ 12x3	Ara-C 25 bolo seguido de 100x10	RC, muerte en la inducción, EA
Rowe 2004 (3 brazos)	67 (56-82)	IDA 118 MTT 114	Abril 1993-Febrero 1997	No mencionado	IDA 12x3 MTZ 12x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA

Para el grupo IDA comparado con MTZ, las dosis de IDA utilizadas en los estudios fueron diferentes, 12 mg/m² /día durante 3 días (Beksac 1998, Rowe 2004), 8 mg/m²/día durante 3 días (Archimbaud 1999) y 10 mg/m²/día durante 5 días (Mandelli 2009). Las dosis de MTZ en éste grupo fueron 12 mg/m²/día durante 3 días (Beksac 1998, Mandelli 2009, Rowe 2004) y 7 mg/m²/día durante 3 días (Archimbaud 1999).

Tres estudios compararon Daunorubicina 90 versus Daunorubicina 45 (Fernández 2009, Lowenberg 2009, Lee 2011).

Características de los estudios del Grupo: Daunorubicina 45 (DNR 45) vs Daunorubicina 90 (DNR 90). Tabla 5

Estudio	Mediana de edad (rango, años)	Número de pacientes por grupo	Período	Mediana de seguimiento (meses)	Dosis por ciclo	Quimioterapia concomitante	Resultados
Fernández 2009	48(17-60)	DNR 45: 293 DNR 90: 289	Diciembre 2002-Noviembre 2008	25,2	DNR 45x3 DNR 90x3	Ara-C 100x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Lee 2011	43 (15-60)	DNR 45: 189 DNR 90: 194	Agosto 2001-Septiembre 2008	52,6	DNR 45x3 DNR 90x3	Ara-C 200x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA
Lowenberg 2009	67 (60-83)	DNR 45: 411 DNR 90: 402	Octubre 2000-Junio 2006	40	DNR 45x3 DNR 90x3	Ara-C 200x7	RC, muerte en la inducción, mortalidad global, EA

La consolidación fue con las mismas drogas que la terapia de Inducción para la mayoría de los estudios con algunas variaciones en las dosis (Archimbaud 1999, Arlin 1990, Beksac 1998, Berman 1991, Bjorkholm 1987,Fernández 2009, Gardin 2007, Hansen 1991, Jin 2013, Lee 2011, Lowenberg 2009,Mandelli 1991, Mandelli 2009, Nagura 1994, Nikanfar 2007,Oberg 2002, Ohtake 2011, Pautas 2010, Pavlosky 1994, Récher 2014, Reiffers 1996, Rowe 2004, Vogler 1992,Wahlin 1991, Wiernik 1992), hubo estudios que no reportaron las drogas utilizadas en la consolidación (Masaoka 1996, Lowenberg 1998y hubo un estudio que comunicó una droga diferente durante la consolidación (Burnett 2010).

3.1.3 .Tipos de resultados estudiados

Remisión completa. Todos los estudios reportan el porcentaje de obtención de remisión completa, 28 en total. Archimbaud 1999 (51), Arlin 1990 (52), Beksac 1998 (53), Berman 1991 (54), Bjorkholm 1987 (55), Burnett 2010 (56), Fernández 2009 (57), Gardin 2007 (58), Hansen 1991 (59), Jin 2013 (52), Lee 2011(61) , Lowenberg 1998 (62), Lowenberg 2009 (36), Mandelli 1991 (63), Mandelli 2009(64), Masaoka 1996 (65), Nagura 1994 (66), Nikanfar 2007 (67), Oberg 2002 (68), Ohtake 2011 (48), Pautas 2010 (69), Pavlosky 1994 (70), Récher 2014 (71), Reiffers 1996 (72), Rowe 2004 (73), Vogler 1992 (74), Wahlin 1991 (75), Wiernik 1992 (76).

Muerte durante la inducción. Fue valorada en 25 estudios: Archimbaud 1999, Arlin1990, Beksac 1998, Berman 1991, Bjorkholm 1987, Burnett 2010, Fernández 2009, Gardin 2007, Hansen 1991, Jin 2013, Lee 2011, Lowenberg 1998, Lowenberg 2009, Mandelli 1991, Mandelli 2009, Ohtake 2011, Oberg 2002, Pautas 2010,Pavlovsky 1994, Récher 2014, Reiffers 1996, Rowe 2004, Vogler 1992, Wahlin 1991, Wiernik 1992.

Mortalidad global. Fue valorada en 15 estudios: Archimbaud 1999, Beksac 1998, Burnett 2010, Fernández 2009, Hansen 1991, Jin 2013, Lee 2011, Lowenberg 1998, Lowenberg 2009, Mandelli 2009, Nagura 1994, Ohtake 2011, Pautas 2010, Recher 2014, Rowe 2004).

Efectos secundarios. Fue valorada en los siguientes estudios: Archimbaud, Arlin 1990, Beksac 1998, Berman 1991, Fernández 2009, Hansen 1991,Jin 2013, Lee 2011, Mandelli 1991, Mandelli 2009, Masaoka 1996, Nagura 1994, Ohtake 2011, Pautas 2010, Pavlosky 1994, Récher 2014, Reiffers 1996, Vogler 1992, Wahlin 1991, Wiernik 1992.

3.1.4. Riesgos de sesgo en los estudios incluidos

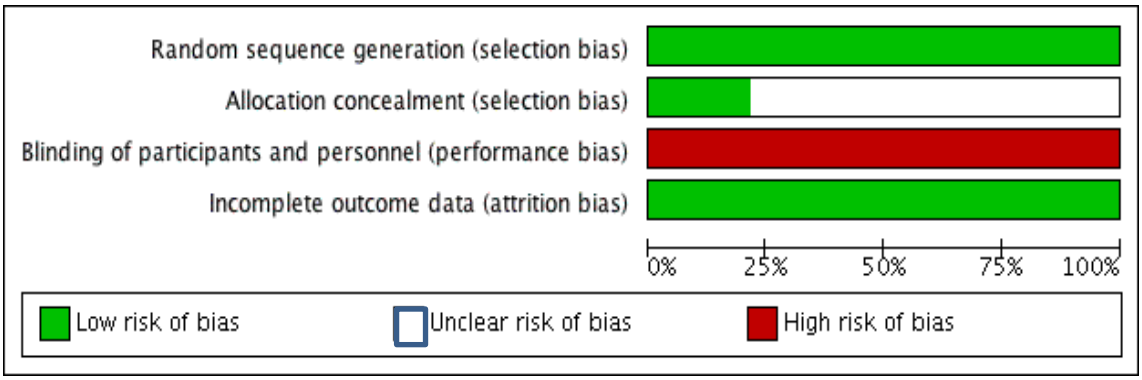
El análisis de los riesgos de sesgos se realizó para los 28 estudios.

Considerando todos los estudios, los riesgos de sesgo de los estudios variaron entre no claros y alto grado de sesgo. Los métodos utilizados para generar la secuencia de aleatorización fueron adecuados en 28 de los estudios “randomizados”. El ocultamiento de la secuencia de aleatorización fue adecuado en 6 estudios (Hansen 1991, Jin 2013, Mandelli 1991, Mandelli 2009, Nagura 1994, Ohtake 2011) que usaron asignación central, en el resto la secuencia de aleatorización no quedaba clara. Con respecto al enmascaramiento ningún ensayo fue ciego, pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinaba un alto riesgo de sesgo dado que la valoración de los

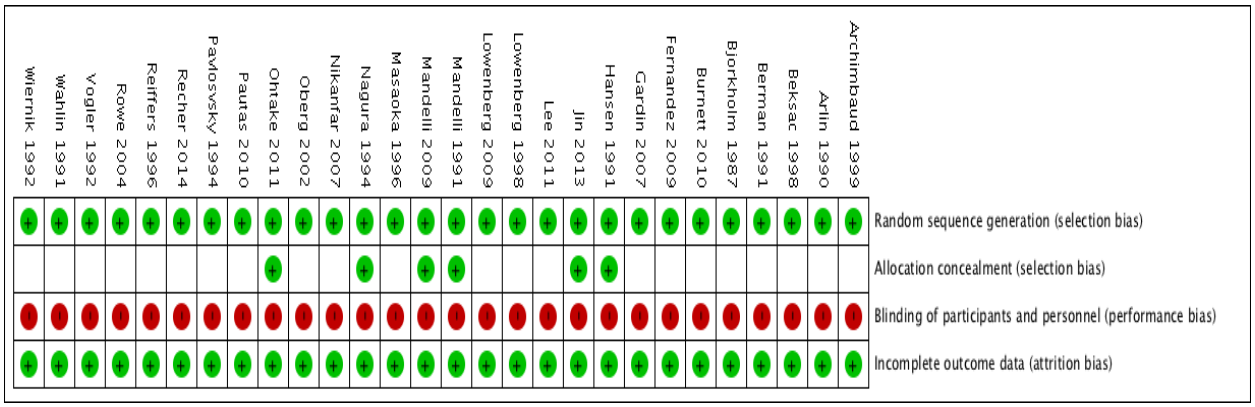
resultados fue realizada mediante parámetros objetivos. Además las variables resultado incompletas se describían en los estudios con pérdidas, al incluir en el análisis a todos los pacientes randomizados (Berman 1991, Masaoka 1996, Pautas 2010, Récher 2014, Rowe 2004, Vogler 1992, Lee 2011, Fernández 2009, Lowenberg 2009, Hansen 1991, Nagura 1994, Oberg 2002, Jin 2013, Hansen 1991, Arlin 1990, Pavlosky 1994, Wahlin 1991, Lowenberg 1998, Nikanfar 2007, Burnett 2010) y no reportaron pérdida en los resultados (Archimbaud 1999, Beksac 1998, Mandelli 1991, Mandelli 2009, Ohtake 2011, Reiffers 1996, , Wiernik 1992, Bjorkholm 1987).

Durante el período de seguimiento activo en muchos estudios se reportaban pérdidas, pero se analizaron a los pacientes *por protocolo*, por lo que excluían las pérdidas del análisis final.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el Metaanálisis. Figura 2.



iesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis. Figura 3.



*Los espacios en blanco significan que el riesgo de sesgo no pudo ser determinado por falta de información de los autores de los estudios.

3.1.5. Conflicto de interés

Se declararon sin conflicto de interés los siguientes artículos: Burnett 2010, Gardin 2007, Jin 2013, Mandelli 2009, Ohtake 2011, Pautas 2010, Récher 2014. Un artículo (Lee 2011 declaró haber sido consultor de Otsuka Pharmaceuticals y el resto no aportaron la información de conflicto de interés.

3.1.6. Estudios excluidos

Las causas de exclusión de estudios incluyeron no ser aleatorizados, estar publicados en idioma diferente del inglés, o tras la valoración negativa del texto completo.

Características de los estudios excluidos. Tabla 6

Características de los estudios excluidos

Estudio	***Razón de exclusión***
Rai 1981	Diferente base de comparación
Bishop 1990	Diferente base de comparación
Holowiecki 1994	Idioma diferente al inglés
Kobayashi 1996	Diferente base de comparación
Weick 1996	Diferente base de comparación
Feldman 1997	Diferente base de comparación
Belhabri 1999	Diferente base de comparación
Mori 2000	Idioma diferente al inglés
De Moerloose 2001	Artículo en niños
Indrák 2001	Idioma diferente al inglés
Giles 2003	Diferente base de comparación
Vander Hlot 2005	Diferente base de comparación
Buchner 2009	Diferente base de comparación
Kolitz 2010	Diferente base de comparación
Morita 2010	Diferente base de comparación
Buchner 2012	Estudio no aleatorizado
Creutzig 2013	Artículo en niños
Tassara 2014	Diferente base de comparación
Willemze 2014	Diferente base de comparación

Estudios no aleatorizados: Buchner 2012, O`Brien 2001,

Diferente comparación base: Belhabri 1999 (77), Bishop 1990(78), Buchner 2009 (79), Feldman 1997 (80), Giles 2003(81), Kobayashi 1996 (82), Kolitz 2010 (83), Morita 2010 (84), Rai 1981 (85), Tassara 2014 (86) Vander Hlot 2005 (87), Weick 1996 (88), Willemze 2014(89),

Artículos en idiomas diferentes que el inglés: Holowiecki 1994 (90), Mori 2000 (91), Indrák 2001(92)

Artículos en niños: Creutzig 2013(93), De Moerloose 2001

3.2 DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS.

3.2.1. ACLARUBICINA VERSUS DAUNORUBICINA

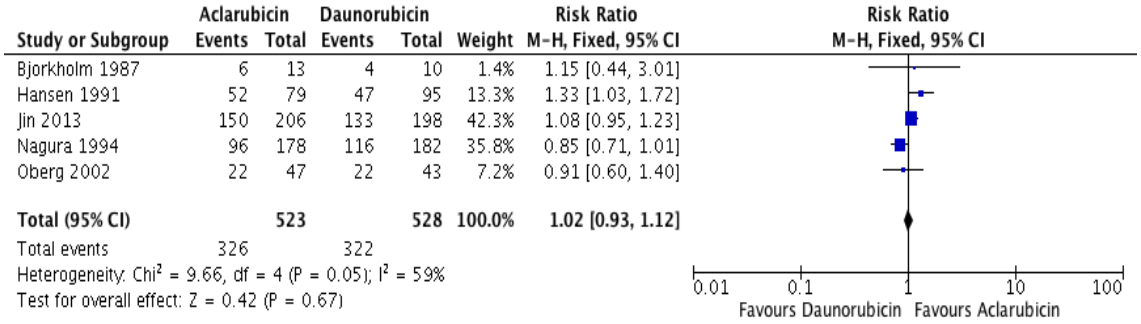
Cinco ensayos realizaron esta comparación: Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Jin 2013, Nagura 1994, Oberg 2002. Un total de 1051 pacientes.

3.2.1.1. REMISION COMPLETA (RC)

Se analizó la remisión completa en los 5 estudios (Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Jin 2013, Nagura 1994, Oberg 2002), un total de 1051 pacientes.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a remisiones completas entre los dos grupos (RR 1.02, 95% IC 0.93-1.12, p=0.67; I² para heterogeneidad 59%, p= 0.05).

Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Remisión completa. Figura 4



Study or Subgroup	Aclarubicin Events	Aclarubicin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bjorkholm 1987	6	13	4	10	1.4%	1.15 [0.44, 3.01]
Hansen 1991	52	79	47	95	13.3%	1.33 [1.03, 1.72]
Jin 2013	150	206	133	198	42.3%	1.08 [0.95, 1.23]
Nagura 1994	96	178	116	182	35.8%	0.85 [0.71, 1.01]
Oberg 2002	22	47	22	43	7.2%	0.91 [0.60, 1.40]
Total (95% CI)		**523**		**528**	**100.0%**	**1.02 [0.93, 1.12]**
Total events	326		322			

Heterogeneity: Chi² = 9.66, df = 4 (P = 0.05); I² = 59%
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)

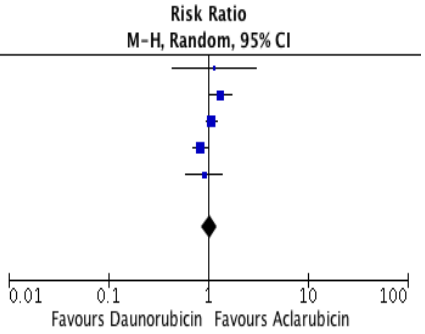
Análisis de sensibilidad

Se utilizó el modelo de efecto aleatorio (Random-effect) con resultados similares, RR. 1.03, 95% IC 0.87- 1.24, p=0.71; I² para heterogeneidad 59%, p= 0.05.

Comparación Aclarubicina vs Daunorubicina, variable resultado: Remisión completa. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 5

Study or Subgroup	Aclarubicin Events	Aclarubicin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Bjorkholm 1987	6	13	4	10	3.2%	1.15 [0.44, 3.01]
Hansen 1991	52	79	47	95	21.9%	1.33 [1.03, 1.72]
Jin 2013	150	206	133	198	33.4%	1.08 [0.95, 1.23]
Nagura 1994	96	178	116	182	29.1%	0.85 [0.71, 1.01]
Oberg 2002	22	47	22	43	12.4%	0.91 [0.60, 1.40]
Total (95% CI)		**523**		**528**	**100.0%**	**1.03 [0.87, 1.24]**
Total events	326		322			

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 9.66, df = 4 (P = 0.05); I² = 59%
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)



Análisis de subgrupo. No se realizó por falta de información en los estudios.

3.2.1.2. MUERTE DURANTE LA INDUCCIÓN

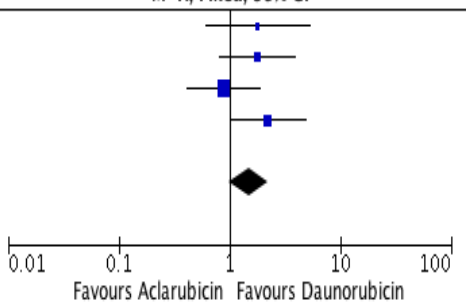
Se analizó la muerte en inducción en los 4 estudios (Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Jin 2013, Oberg 2002), un total de 592 pacientes.

No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de muertes durante la inducción entre los dos grupos (RR 1.50, 95% IC 1.00-2.26, p=0.05; I² para heterogeneidad 3%, p= 0.38).

Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Muerte durante la inducción. Figura 6

Study or Subgroup	Aclarubicin Events	Aclarubicin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bjorkholm 1987	7	13	3	10	11.1%	1.79 [0.61, 5.24]
Hansen 1991	9	27	9	48	21.3%	1.78 [0.80, 3.94]
Jin 2013	12	206	13	198	43.6%	0.89 [0.41, 1.90]
Oberg 2002	17	47	7	43	24.0%	2.22 [1.02, 4.83]
Total (95% CI)		**293**		**299**	**100.0%**	**1.50 [1.00, 2.26]**
Total events	45		32			

Heterogeneity: Chi² = 3.10, df = 3 (P = 0.38); I² = 3%
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)



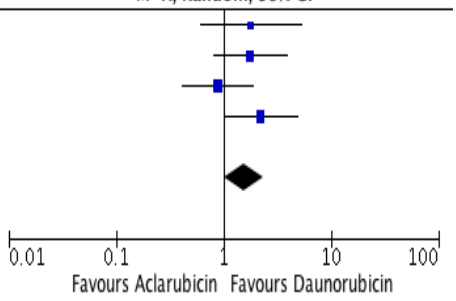
Análisis de sensibilidad

Se realizó el análisis de sensibilidad mediante el modelo de Random-effect (efecto aleatorio), obteniendo, de forma significativa, menos muertes durante la inducción con Daunorubicina comparado con Aclarubicina, con un RR 1.54 IC 1.01- 2.35, p= 0.04; I² para heterogeneidad 3%, p= 0.38.

Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Muerte en la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 7

Study or Subgroup	Aclarubicin Events	Aclarubicin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Bjorkholm 1987	7	13	3	10	15.1%	1.79 [0.61, 5.24]
Hansen 1991	9	27	9	48	27.1%	1.78 [0.80, 3.94]
Jin 2013	12	206	13	198	29.5%	0.89 [0.41, 1.90]
Oberg 2002	17	47	7	43	28.3%	2.22 [1.02, 4.83]
Total (95% CI)		**293**		**299**	**100.0%**	**1.54 [1.01, 2.35]**
Total events	45		32			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$; $Chi^2 = 3.10$, df = 3 (P = 0.38); $I^2 = 3\%$
Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)



Análisis de subgrupo

No se realizó por falta de información en los estudios.

3.2.1.3. MORTALIDAD GLOBAL

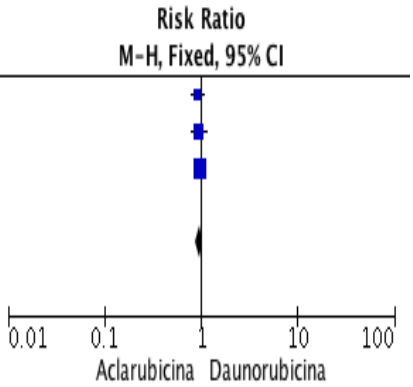
Tres estudios (Hansen 1991, Nagura 1994, Jin 2013), un total de 938 pacientes.

Mortalidad global: No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad global entre Daunorubicina y Aclarubicina (RR 0.96 IC 0.88-1.05, p= 0.36; I^2 para heterogeneidad 0%, p=0.75).

Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Mortalidad global. Figura 8

Study or Subgroup	Aclarubicin Events	Aclarubicin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Hansen 1991	58	79	76	95	21.4%	0.92 [0.78, 1.08]
Jin 2013	105	206	106	198	33.5%	0.95 [0.79, 1.15]
Nagura 1994	142	178	147	182	45.1%	0.99 [0.89, 1.09]
Total (95% CI)		**463**		**475**	**100.0%**	**0.96 [0.88, 1.05]**
Total events	305		329			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.58$, df = 2 (P = 0.75); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)



Análisis de sensibilidad

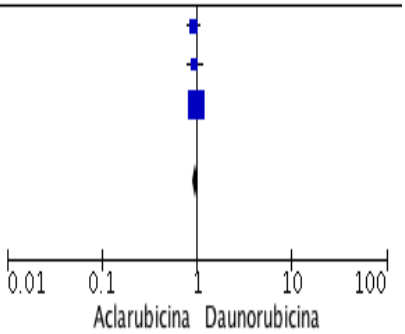
Se realizó el análisis de sensibilidad utilizando el modelo Random effect (efecto aleatorio) con resultados similares (RR 0.97 IC 0.89-1.04, p=0.38; I^2 para heterogeneidad 0%, p=0.75)

Comparación Aclarubicina vs Daunorubicina, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 9.

Study or Subgroup	Aclarubicin Events	Aclarubicin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Hansen 1991	58	79	76	95	22.5%	0.92 [0.78, 1.08]
Jin 2013	105	206	106	198	18.0%	0.95 [0.79, 1.15]
Nagura 1994	142	178	147	182	59.5%	0.99 [0.89, 1.09]
Total (95% CI)		**463**		**475**	**100.0%**	**0.97 [0.89, 1.04]**
Total events	305		329			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.58$, df = 2 (P = 0.75); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)



Análisis de subgrupo

No se realizó por falta de información en los estudios.

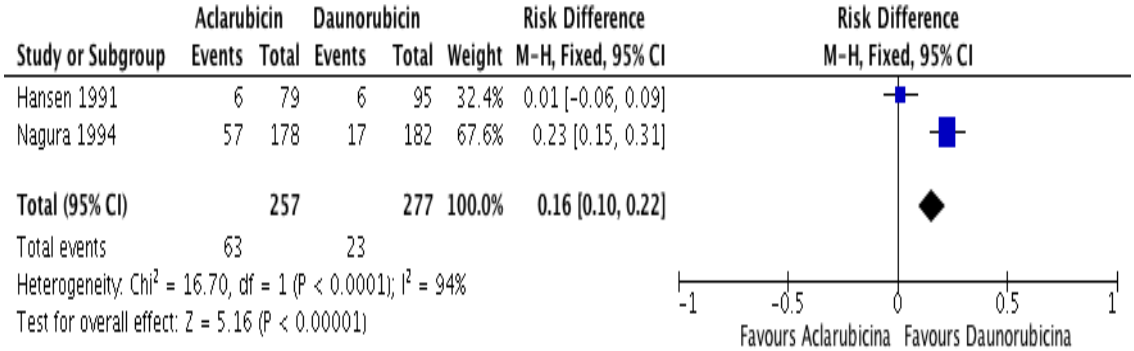
3.2.1.4. EFECTOS ADVERSOS

Los siguientes efectos adversos, grado 3-4, fueron descritos en más de un ensayo clínico: náuseas/vómitos (Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Oberg 2002), diarrea (Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Nagura 1993, Oberg 2002), alopecia (Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Oberg 2002), insuficiencia renal (Hansen 1991, Jin 2013, Nagura 1994), insuficiencia cardiaca (Hansen 1991, Jin 2013), toxicidad hepática (Hansen 1991, Jin 2013). Un estudio (Jin 2013) reportó que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a infecciones grado 1-4 entre ambos brazos de tratamiento (n= 377, RR 1.05, 95% IC 0.95-1.16, p=0.36). Un estudio (Jin 2013) demostró que no hubo diferencias significativas en hemorragia grado 3-4 entre ambos brazos(n = 377, RR 0.65, 95% IC 0.30-1-41, p= 0.27). La alopecia fue descrita en 3 estudios, pero solo en un estudio se publicaban datos numéricos (Hansen 1991) que no reportaban diferencias significativas entre ambos brazos (n=174, RR 0.96, 95% IC 0.48-1.93, p=0.91)

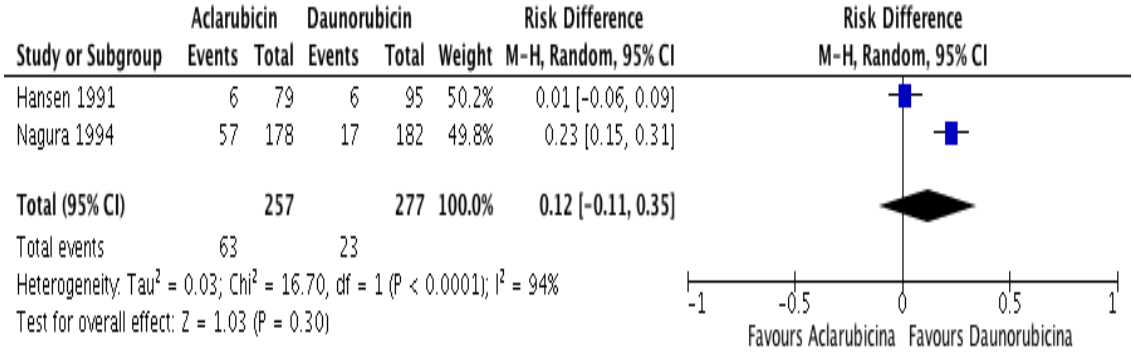
El efecto secundario náuseas/vómitos aunque quedaba descrito en 3 estudios, solo aportaba datos numéricos en uno de ellos (Hansen 1991), que reportaba la falta de diferencia significativa entre ambos brazos de tratamiento (n=174, RR 0.77, 95% IC 0.31-1.88, p= 0.56). La alopecia se mencionada en tres estudios, pero solo aportaba datos numéricos uno de ellos (Hansen 1991) también sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n=174, RR 0.96, 95% IC 0.48-1.93, p= 0.91).

La diarrea como efecto adverso fue descrita en dos estudios (Hansen 1991 y Nagura 1994) demostrando diferencia significativa entre ambos brazos de tratamiento a favor de Daunorubicina (n= 534, RR 0.16, 95% IC 0.10-0.22, p=<0.00001). Sin embargo el análisis de sensibilidad mediante el efecto aleatorio no demostró diferencia significativa, RR 0.12, 95% IC -0.11-0.35, p= 0.30.

Comparación Aclarubicina vs Daunorubicina, variable resultado: Diarrea. Figura 10

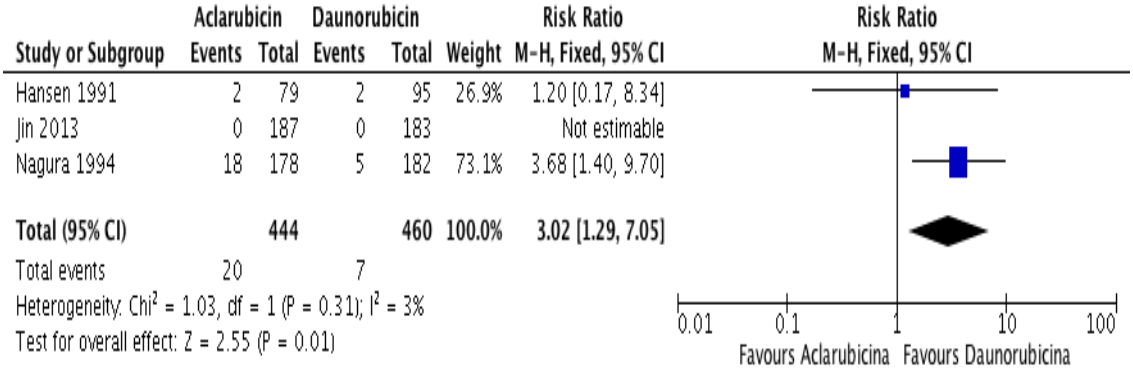


Comparación Aclarubicina vs Daunorubicina, variable resultado: Diarrea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 11.

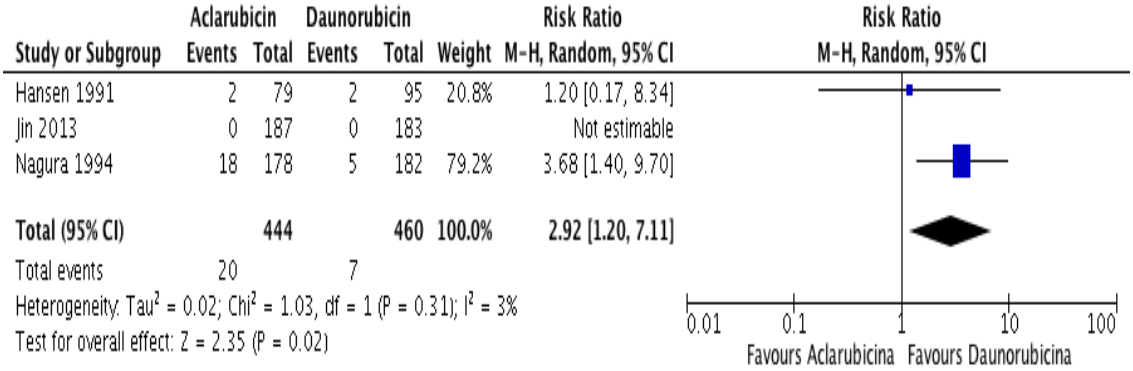


La insuficiencia renal descrita en tres estudios (Hansen 1991, Jin 2013 y Nagura 1994) demostraba diferencia significativa a favor de Daunorubicina (n= 904, RR 3.02, 95% IC 1,29-7.05, p= 0.01, y el análisis de sensibilidad con el efecto aleatorio presentaba resultados similares, RR 2.92, 95% IC 1.20-7.11, p= 0.02.

Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Insuficiencia renal. Figura 12

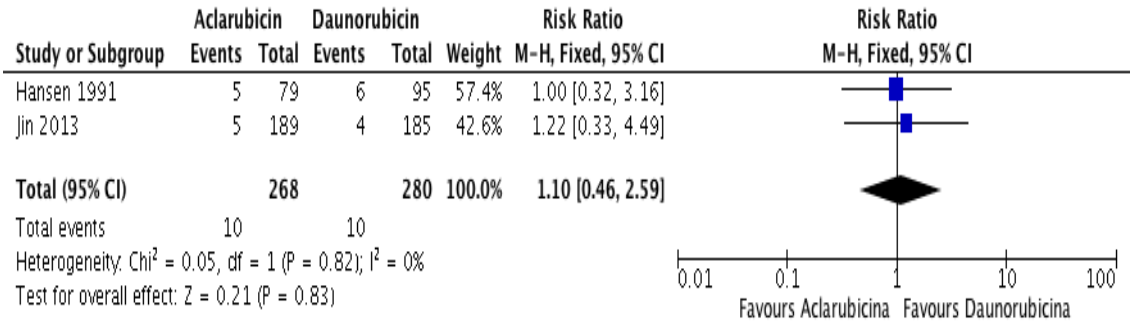


Comparación Aclarubicina vs Daunorubicina, variable resultado: Insuficiencia renal. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 13

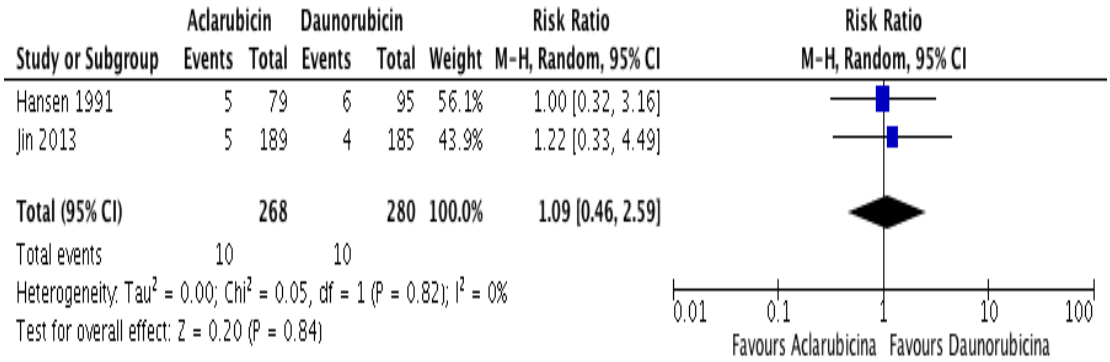


La toxicidad hepática fue descrita en dos estudios (Hansen 1991 y Jin 2013) sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 548, RR 1.10, 95% IC 0.46-2.59, p= 0.83) y el análisis de sensibilidad mediante el efecto aleatorio arrojaba resultados similares (RR 1.09, 95% IC 0.46-2.59; p= 0.84)

Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Toxicidad hepática. Figura 14.

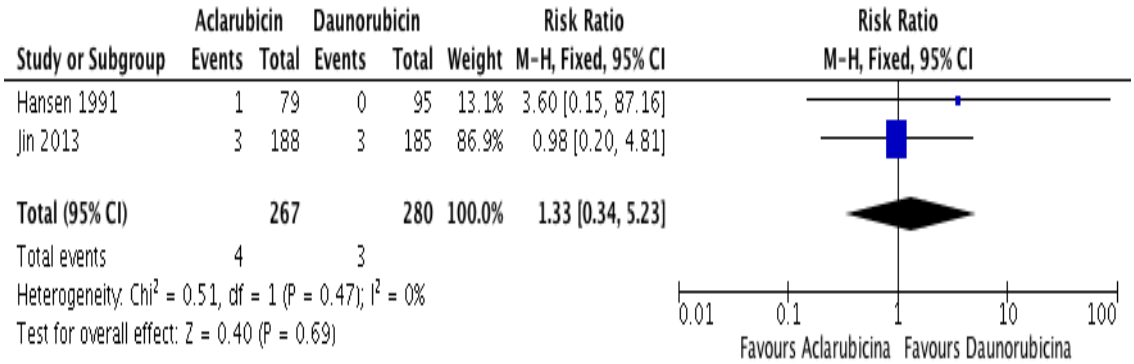


Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Toxicidad hepática. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 15.

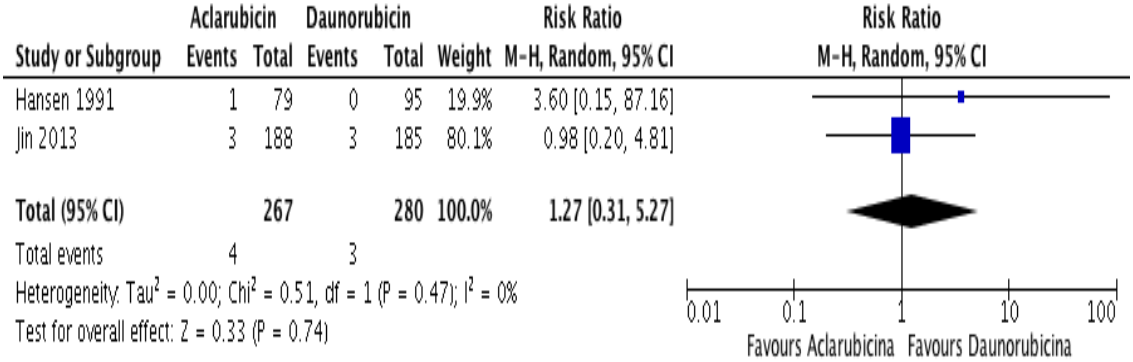


La insuficiencia cardiaca fue descrita en dos estudios (Hansen 1991 y Jin 2013) sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 547, RR 1.33, 95% IC 0.34-5.23, p= 0.69). El análisis de sensibilidad con el efecto aleatorio demostró resultados similares (RR 1.27, 95% IC 0.31-5.27; p=0.74)

Comparación Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Insuficiencia cardiaca. Figura 16.



Aclarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Insuficiencia cardiaca. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 17



3.2.1.5. RIESGO DE SESGO.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metanálisis de Aclarubicina versus Daunorubicina. Tabla 7

Autor	Adecuada generación de secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Enmascara miento	Datos incompletos
Bjorkholm 1987	Si (esquema aleatorio)	No (método no descrito)	No	No hubo pérdida de información durante el seguimiento
Hansen 1991	Si (esquema aleatorio)	Si (sobres sellados)	No	Si: 6/180 (3.3%) pacientes no cumplieron criterios para entrar en el ensayo o rechazaron la terapia.
Jin 2013	Si (esquema aleatorio)	Si (número asignado en función de la secuencia de la llamada telefónica al hospital de coordinación)	No	Si:11/620(1.77%) no cumplieron criterios(diagnóstico incorrecto o negación a firmar el consentimiento informado)
Nagura 1994	Si (esquema aleatorio)	Si (aleatorización central, a la Fundación Japonesa del tratamiento multidisciplinar del cáncer)	No	Si: 73/433(16.8%) fueron excluidos. No hubo diferencias significativas en la información incompleta entre los dos brazos de tratamiento.
Oberg 2002	Si (esquema aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si: 7/97(7.2%) fueron excluidos tras la randomización (diagnóstico incorrecto, no iniciaron la terapia.

Generación de la secuencia de aleatorización

Los métodos usados para generar la secuencia de aleatorización fueron probablemente adecuados en los cinco ensayos dado que eran estudios randomizados (Bjorkholm 1987, Hansen 1991, Nagura 1994, Oberg 2002, Jin 2013)

Ocultamiento de la secuencia de aleatorización

Hubo tres ensayos que emplearon adecuadamente el ocultamiento de la secuencia de aleatorización (Hansen 1991, Jin 2013, Nagura 1994), en los otros dos no quedaba claro.

Enmascaramiento

Ningún ensayo era ciego, pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinaba un alto riesgo de sesgo dado que los resultados se midieron objetivamente.

Variable resultado incompleta

A pesar de que durante el período de seguimiento activo se comunicaron pérdidas de seguimiento en algunos estudios, el análisis de todos ellos fue *por protocolo*, por lo que se excluyeron las pérdidas en el análisis final (Ver Tabla 7).

.

3.2.2. DAUNORUBICINA VERSUS MITOXANTRONE

Fueron ocho los ensayos que se analizaron para esta comparación (Arlin 1990, Wahlin 1991, Pavlovsky 1994, Lowenberg 1998, Rowe 2004, Nikanfar 2007, Mandelli 2009, Burnett 2010), con un total de 4224 pacientes.

3.2.2.1. REMISION COMPLETA

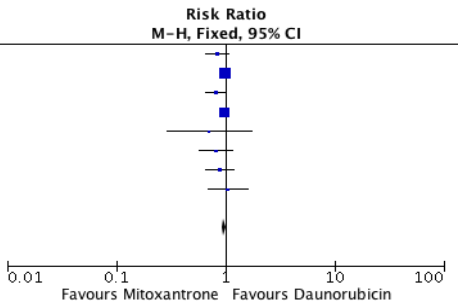
Los ocho estudios reportaban datos de remisión completa. No se observaron diferencias significativas en cuanto a remisión completa en este grupo de comparación (RR 0.96, 95% IC 0.92-1.00, p= 0.07; I² para heterogeneidad=10%, p=0.35)

Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Remisión completa.

Figura 18

Study or Subgroup	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Arlin 1990	54	102	62	98	4.4%	0.84 [0.66, 1.06]
Burnett 2010	636	816	657	842	45.1%	1.00 [0.95, 1.05]
Lowenberg 1998	92	242	115	247	7.9%	0.82 [0.66, 1.01]
Mandelli 2009	495	721	502	719	35.0%	0.98 [0.92, 1.05]
Nikanfar 2007	6	17	5	10	0.4%	0.71 [0.29, 1.73]
Pavlosvsky 1994	29	67	38	72	2.6%	0.82 [0.58, 1.16]
Rowe 2004	47	116	52	114	3.7%	0.89 [0.66, 1.20]
Wahlin 1991	14	20	14	21	1.0%	1.05 [0.69, 1.59]
Total (95% CI)		**2101**		**2123**	**100.0%**	**0.96 [0.92, 1.00]**
Total events	1373		1445			

Heterogeneity: Chi² = 7.82, df = 7 (P = 0.35); I² = 10%
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)



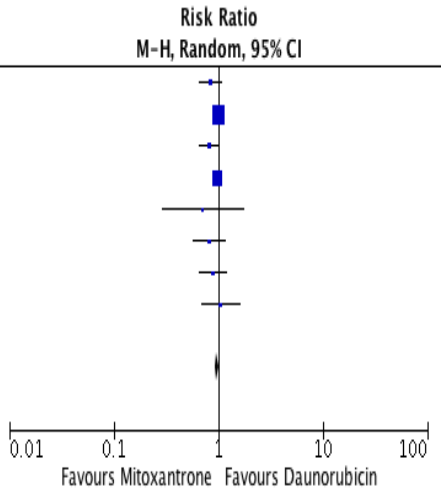
Análisis de sensibilidad

Se realizó el análisis de sensibilidad usando el modelo de Random effect (efecto aleatorio) objetivándose resultados similares (RR 0.97, 95% IC 0.92-1.02, p= 0.21; I² para heterogeneidad 10%, p= 0.21)

Comparación DNR vs MTZ, variable resultado: Remisión completa. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 19

Study or Subgroup	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Arlin 1990	54	102	62	98	4.1%	0.84 [0.66, 1.06]
Burnett 2010	636	816	657	842	49.8%	1.00 [0.95, 1.05]
Lowenberg 1998	92	242	115	247	5.2%	0.82 [0.66, 1.01]
Mandelli 2009	495	721	502	719	34.6%	0.98 [0.92, 1.05]
Nikanfar 2007	6	17	5	10	0.3%	0.71 [0.29, 1.73]
Pavlosvsky 1994	29	67	38	72	1.9%	0.82 [0.58, 1.16]
Rowe 2004	47	116	52	114	2.6%	0.89 [0.66, 1.20]
Wahlin 1991	14	20	14	21	1.4%	1.05 [0.69, 1.59]
Total (95% CI)		**2101**		**2123**	**100.0%**	**0.97 [0.92, 1.02]**
Total events	1373		1445			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.82, df = 7 (P = 0.35); I² = 10%
Test for overall effect: Z = 1.27 (P = 0.21)



Análisis de subgrupos

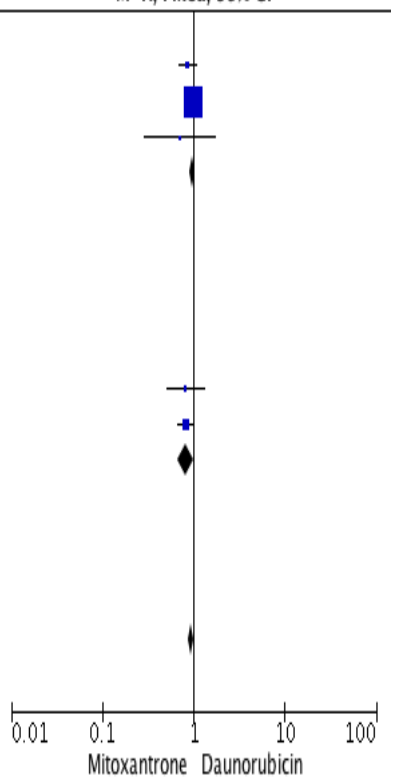
En el análisis de subgrupos por edad (15- 60 años o >60 años), no se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de remisión completa entre los pacientes tratados con Daunorubicina comparado con los pacientes tratados con Mitoxantrone (p= 0.09 para la diferencia entre subgrupos)

Para el subgrupo de adultos entre 15 y 60 años, 3 estudios (Arlin 1990, Mandelli 2009, Nikanfar 2007), un total de 1568 pacientes, el RR fue de 0.97, 95% IC 0.91- 1.04, p=0.38; I² para heterogeneidad 0%, p= 0.42

Para el subgrupo de mayores de 60 años (ancianos), 2 estudios (Arlin 1990, Lowenberg 1998), un total de 588 pacientes, el RR fue de 0.82, 95% IC 0.67- 0.99, p= 0.04; I² para heterogeneidad 0%, p= 0.99)

Comparación DNR vs MTZ, variable resultados: Remisión completa. Análisis de subgrupo por edad. Figura 20

Study or Subgroup	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
3.4.2 Adultos						
Arlin 1990	35	51	40	50	5.9%	0.86 [0.68, 1.08]
Mandelli 2009	495	721	502	719	73.3%	0.98 [0.92, 1.05]
Nikanfar 2007	6	17	5	10	0.9%	0.71 [0.29, 1.73]
Subtotal (95% CI)		**789**		**779**	**80.1%**	**0.97 [0.91, 1.04]**
Total events	536		547			
Heterogeneity: $Chi^2 = 1.72$, df = 2 (P = 0.42); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)						
3.4.3 Ancianos						
Arlin 1990	19	51	22	48	3.3%	0.81 [0.51, 1.30]
Lowenberg 1998	92	242	115	247	16.6%	0.82 [0.66, 1.01]
Subtotal (95% CI)		**293**		**295**	**19.9%**	**0.82 [0.67, 0.99]**
Total events	111		137			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.99); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 2.09 (P = 0.04)						
Total (95% CI)		**1082**		**1074**	**100.0%**	**0.94 [0.88, 1.00]**
Total events	647		684			
Heterogeneity: $Chi^2 = 4.74$, df = 4 (P = 0.31); $I^2 = 16\%$						
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 2.84$, df = 1 (P = 0.09), $I^2 = 64.8\%$						

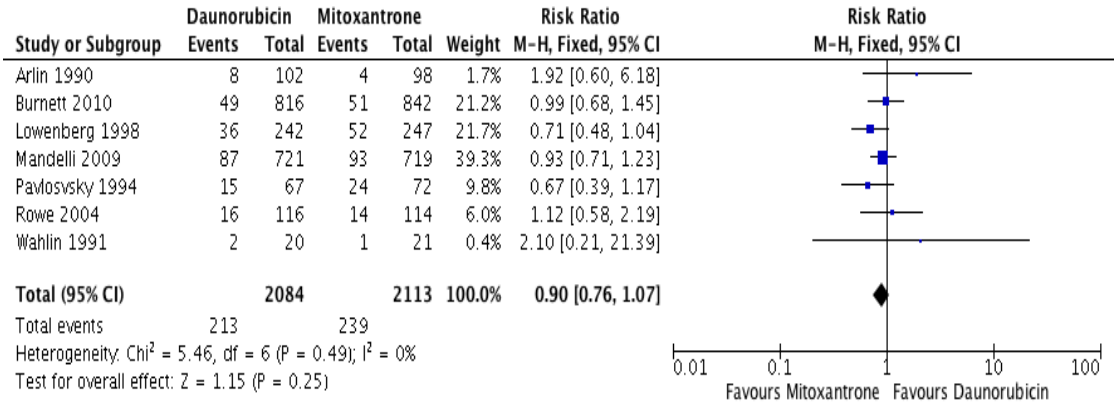


3.2.2.2. MUERTE DURANTE LA INDUCCION

Se analizaba la muerte durante la inducción en 7 de los estudios. (Arlin 1990, Wahlin 1991, Pavlovsky 1994, Lowenberg 1998, Rowe 2004, Mandelli 2009, Burnett 2010), en un total de 4197 pacientes.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la muerte en inducción en los dos grupos de comparación (RR 0.90, 95% IC 0.76- 1.07, p = 0.25; I^2 para heterogeneidad = 0%, p= 0.49).

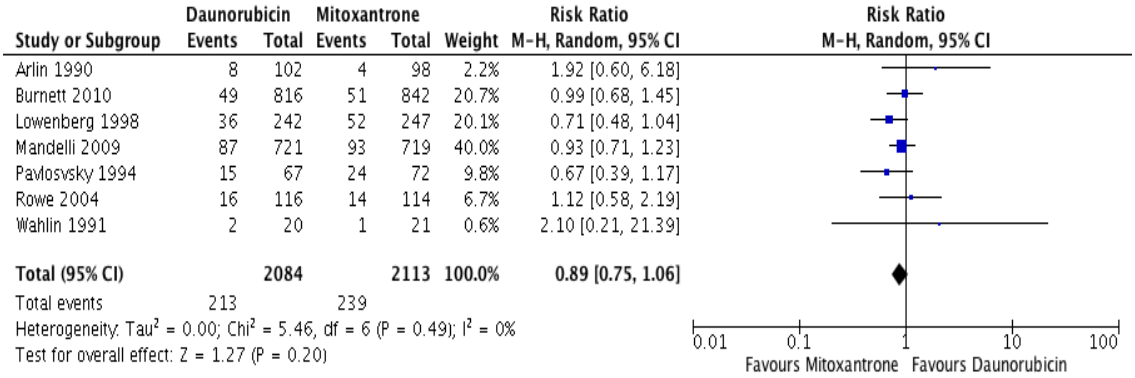
Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Muerte durante la inducción. Figura 21



Análisis de sensibilidad

Para el análisis de sensibilidad se utilizó el modelo Random effect (efecto aleatorio) con resultados similares (RR 0.89, 95% IC 0.75-1.06, p = 0.20; I² para heterogeneidad 0%, p= 0.49).

Comparación DNR vs MTZ, variable resultado: Muerte durante la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 22



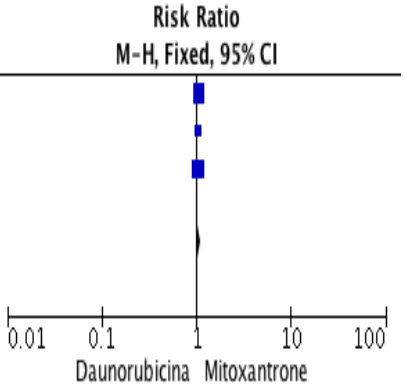
3.2.2.3. MORTALIDAD GLOBAL

Tres estudios (Lowenberg 1998, Mandelli 2009, Burnett 2010), con un total de 3587 pacientes analizaban la mortalidad global, sin que se encontraran diferencias significativas entre los dos grupos estudiados (RR 1.04, 95% IC 1.00- 1.09, p=0.08; I² para heterogeneidad 0%, p= 0.86).

Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Mortalidad global. Figura 23

Study or Subgroup	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Burnett 2010	498	816	488	842	40.7%	1.05 [0.97, 1.14]
Lowenberg 1998	227	242	225	247	18.9%	1.03 [0.98, 1.08]
Mandelli 2009	495	721	477	719	40.5%	1.03 [0.96, 1.11]
Total (95% CI)		**1779**		**1808**	**100.0%**	**1.04 [1.00, 1.09]**
Total events	1220		1190			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.29$, df = 2 (P = 0.86); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.08)



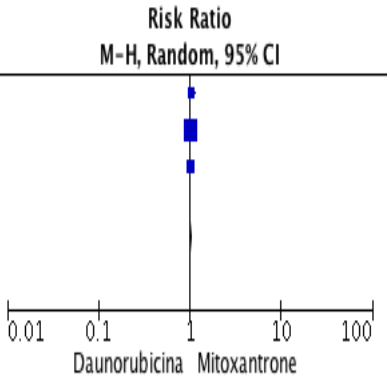
Análisis de sensibilidad

Para el análisis de sensibilidad se utilizó el modelo de Random effect (efecto aleatorio) con resultados similares (RR 1.04, 95% IC 1.00- 1.07, p= 0.06; $I^2$2 para heterogeneidad 0%, p = 0.86).

Comparación DNR vs MTZ, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 24

Study or Subgroup	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Burnett 2010	498	816	488	842	21.3%	1.05 [0.97, 1.14]
Lowenberg 1998	227	242	225	247	52.5%	1.03 [0.98, 1.08]
Mandelli 2009	495	721	477	719	26.2%	1.03 [0.96, 1.11]
Total (95% CI)		**1779**		**1808**	**100.0%**	**1.04 [1.00, 1.07]**
Total events	1220		1190			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.29$, df = 2 (P = 0.86); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)

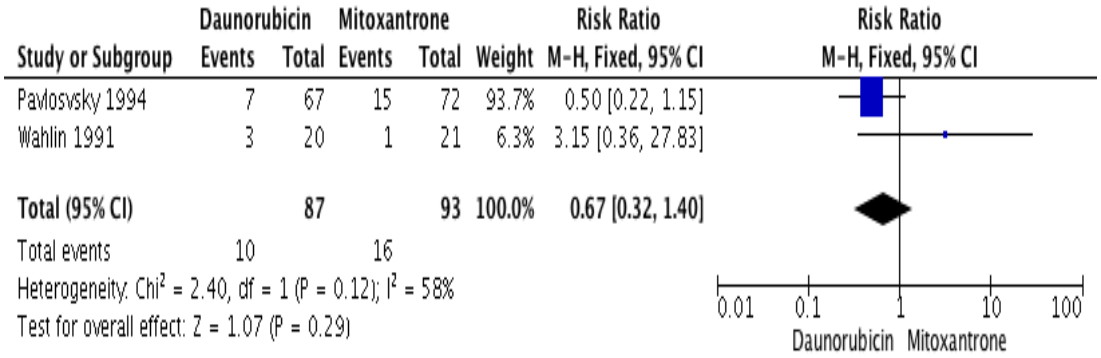


3.2.2.4. EFECTOS ADVERSOS

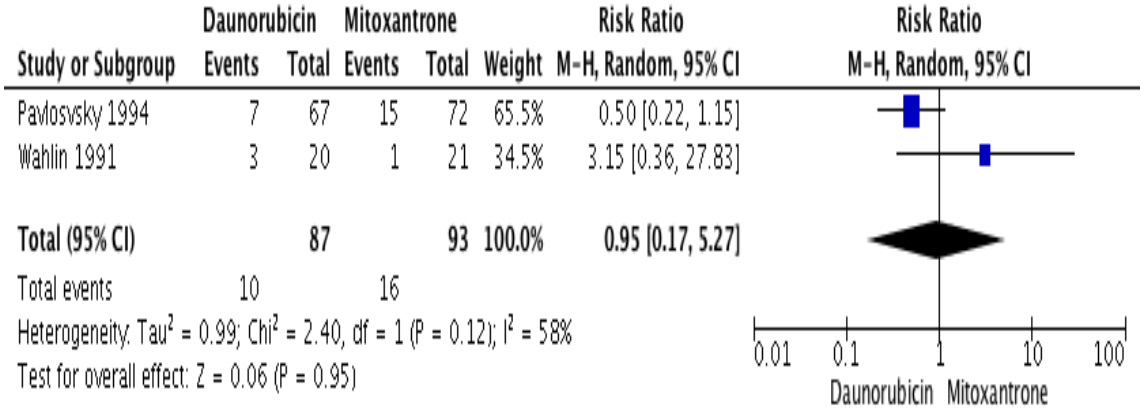
Los siguientes efectos adversos grado 3 o 4 fueron descritos en más de un ensayo clínico: cardiotoxicidad (Pavlosky 1994, Wahlin 1991), eventos pulmonares (Pavlosvky 1994, Wahlin 1991), náuseas/vómitos (Pavlosky 1994, Wahlin 1991), sangrado (Arlin 1990, Lowenberg 1998, Wahlin 1991), infecciones (Arlin 1990, Lowenberg 1998, Wahlin 1991), toxicidad renal (Lowenberg 1998,Wahlin 1991) y toxicidad hepática (Arlin 1990, Lowenberg 1998).

La diarrea se analizaba en un estudio (Lowenberg 1998) sin observarse diferencia significativa entre los dos brazos de tratamiento, sin descripción de datos numéricos. La toxicidad cardiaca, analizada en dos estudios (Pavlosvsky 1994, Wahlin 1991) no demostraba diferencias significativas entre ambos brazos de comparación (n =180 pacientes, RR 0.67, 95% IC 0.32-1.40, p= 0.29) con datos similares en el análisis de sensibilidad mediante el efecto aleatorio (RR 0.95, 95% IC 0.17-5.27, p= 0.95).

Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Toxicidad cardiaca. Figura 25

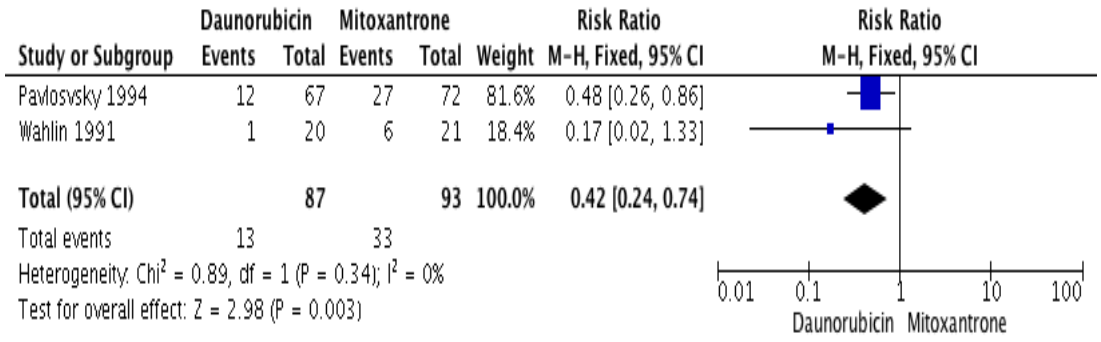


Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Toxicidad cardiaca. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 26

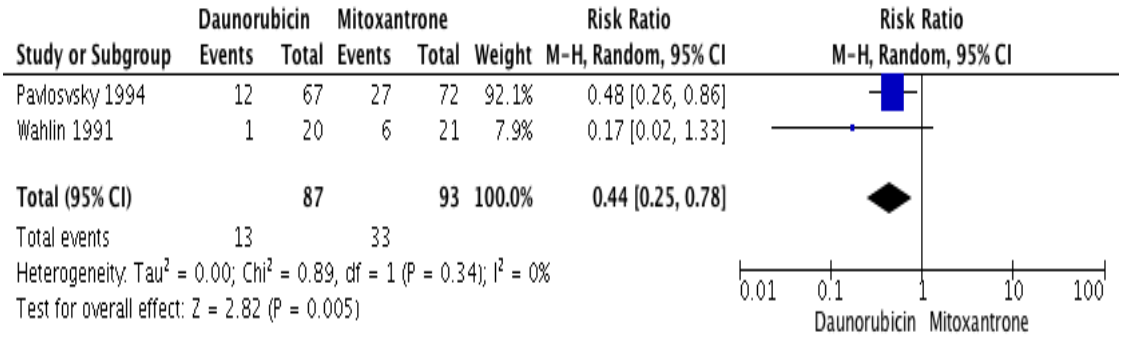


Los **eventos pulmonares** se describían en dos estudios (Pavlosvsky 1994, Wahlin 1991) y fueron significativamente **más frecuentes para el brazo de Mitoxantrone** comparado con Daunorubicina (n= 180, RR 0.42, 95% IC 0.24- 0.74, p= 0.003) diferencia que se confirmaba en el análisis de sensibilidad (RR 0.44, 95% IC 0.25-0.78, p= 0.005).

Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Eventos pulmonares. Figura 27

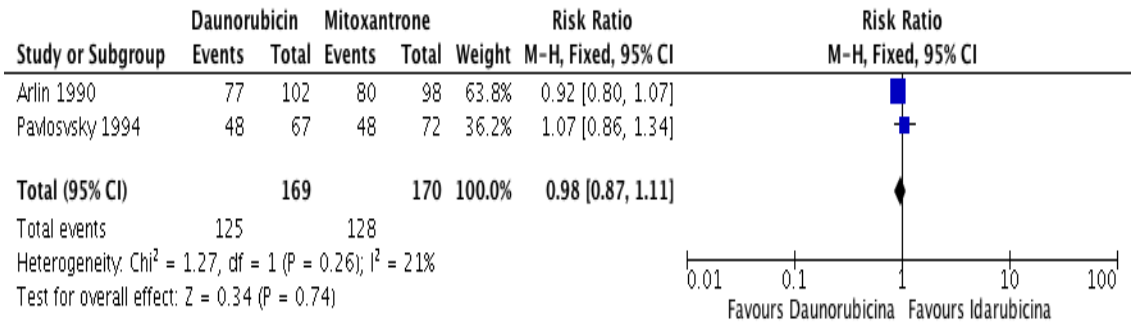


Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Eventos pulmonares. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 28



Las náuseas y vómitos fueron analizadas en dos estudios (Arlin 1990, Pavlosvky 1994) sin diferencias significativas entre los dos brazos (n= 339, RR 0.98, 95% IC 0.87-1.11, p= 0.74) demostrando el análisis de sensibilidad resultados similares (RR 0.97, 95% IC 0.84-1.12, p= 0.71).

Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Náuseas y vómitos. Figura 29

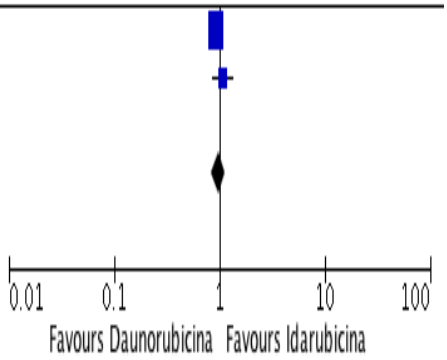


Comparación DNR vs. MTZ, variable resultado: Náuseas y vómitos. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 30

Study or Subgroup	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Arlin 1990	77	102	80	98	65.9%	0.92 [0.80, 1.07]
Pavlosvsky 1994	48	67	48	72	34.1%	1.07 [0.86, 1.34]
Total (95% CI)		**169**		**170**	**100.0%**	**0.97 [0.84, 1.12]**
Total events	125		128			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.27, df = 1 (P = 0.26); I² = 21%

Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)



La toxicidad renal era mencionada en un estudio (Lowenberg 1998), pero solo se reportaban datos numéricos en otro (Wahlin 1991), sin que se encontrara diferencia significativa entre ambos brazos (RR 3.14, 95% IC 0.14-72.92). En un estudio se analizaba la toxicidad hepática (Arlin 1990) sin diferencias significativas entre ambos brazos (RR 0.68, 95% IC 0.34-1.35, p= 0.27)

3.2.2.5. RIESGO DE SESGO

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el meta-análisis de DNR vs MTZ. Tabla 8

Autor	Adecuada generación de secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Enmascaramiento	Datos incompletos
Arlin 1990	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si: 16/216 (7.4%) fueron excluidos del análisis (diagnóstico incorrecto, fallecieron previo al tratamiento, rechazo del tratamiento)
Burnett 2010	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	No. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis.
Lowenberg 1998	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si: 46/539(8.5%) no fueron incluidos (datos incompletos, diagnóstico incorrecto, disfunción orgánica, quimioterapia previa)
Mandelli 2009	Si (método aleatorio)	Randomización asignada por la Organización Europea para el tratamiento del cáncer en Bruselas.	No	No hubo pérdida de participantes (todos los pacientes ranzomizados fueron incluidos en el análisis)
Nikanfar 2007	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si:2/29 (6.9%) fueron excluidos por muerte temprana
Pavlosvky 1994	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si:6/145(4.1%) fueron excluidos(rechazo del tratamiento, diagnóstico
Rowe 2004	Si(método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Sí. 14/362 (3.9%) se perdieron por diagnóstico incorrecto
Wahlin 1991	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Sí. 3/44 (6.8%) no entraron en el estudio (debido a disfunción cardiaca o bajo fracción de eyección.

Generación de la secuencia de aleatorización

Los métodos usados para generar la secuencia de aleatorización fueron probablemente adecuados en los ocho ensayos (Arlin 1990, Wahlin 1991, Pavlovsky 1994, Lowenberg 1998, Rowe 2004, Nikanfar 2007, Mandelli 2009, Burnett 2010).

Ocultamiento de la secuencia de aleatorización

Sólo un estudio empleó un ocultamiento adecuado de la secuencia de aleatorización (Mandelli 2009), el método no quedaba claro en el resto de los ensayos.

Enmascaramiento

Ningún ensayo fue ciego pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinaba un alto riesgo de sesgo dado que la medición de los resultados era objetiva.

Variables resultado incompletas

Durante el período de seguimiento activo se reportaron pérdidas de seguimiento, sin embargo el análisis de todos ellos fue *por protocolo*, por lo que se excluían las pérdidas en el análisis final (ver tabla 8).

3.2.3. IDARUBICINA VERSUS DAUNORUBICINA

En esta comparación se evaluaron 12 estudios con un total de 5510 pacientes con nuevo diagnóstico de LMA: Berman 1991, Mandelli 1991, Vogler 1992, Wiernik 1992, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Rowe 2004, Gardin 2007, Mandelli 2009, Pautas 2010, Ohtake 2011, Récher 2014. Un total de 5353 pacientes.

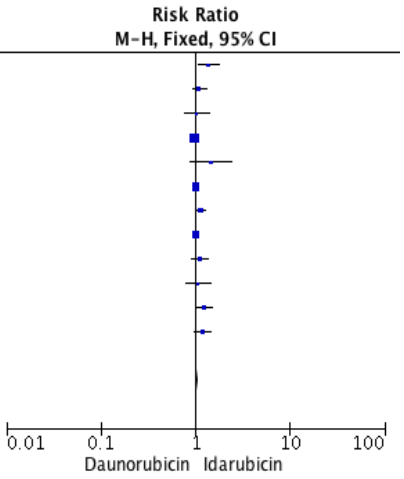
3.2.3.1. REMISION COMPLETA (RC)

Los doce estudios reportaban datos de obtención de remisión completa. **Se objetivaron significativamente más remisiones** completas a favor de Idarubicina que de Daunorrubicina (RR 1.04, 95% IC 1.01-1.08, p= 0.01; I^2 para heterogeneidad= 44%, p= 0.05).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Remisión completa. Figura 31

Study or Subgroup	Idaurobucin Events	Idaurobucin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Berman 1991	48	60	35	60	1.9%	1.37 [1.07, 1.76]
Gardin 2007	122	207	113	209	6.1%	1.09 [0.92, 1.29]
Mandelli 1991	50	124	49	125	2.7%	1.03 [0.76, 1.40]
Mandelli 2009	480	717	495	721	26.9%	0.98 [0.91, 1.05]
Masaoka 1996	19	32	13	32	0.7%	1.46 [0.88, 2.43]
Ohtake 2011	416	532	407	525	22.3%	1.01 [0.95, 1.08]
Pautas 2010	250	312	110	156	8.0%	1.14 [1.01, 1.28]
Recher 2014	346	412	338	406	18.5%	1.01 [0.95, 1.07]
Reiffers 1996	76	112	66	108	3.7%	1.11 [0.91, 1.35]
Rowe 2004	51	118	47	116	2.6%	1.07 [0.79, 1.44]
Vogler 1992	75	105	65	113	3.4%	1.24 [1.02, 1.52]
Wiernik 1992	68	97	65	111	3.3%	1.20 [0.98, 1.47]
Total (95% CI)		**2828**		**2682**	**100.0%**	**1.04 [1.01, 1.08]**
Total events	2001		1803			

Heterogeneity: Chi^2 = 19.60, df = 11 (P = 0.05); I^2 = 44%
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)



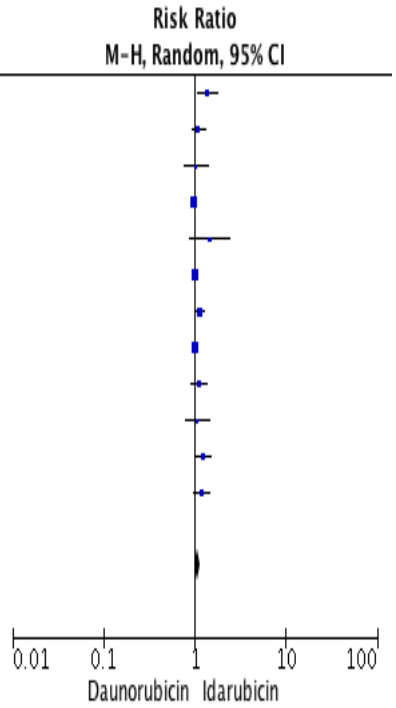
Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad con el efecto aleatorio confirmaba estos resultados (RR 1.07, 95% IC 1.01 1.13, p= 0.01; I² para una heterogeneidad 44%, p= 0.05).

Comparación IDA vs DNR, variable resultado: Remisión completa. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 32

Study or Subgroup	Idaurobucin Events	Idaurobucin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Berman 1991	48	60	35	60	3.9%	1.37 [1.07, 1.76]
Gardin 2007	122	207	113	209	7.1%	1.09 [0.92, 1.29]
Mandelli 1991	50	124	49	125	2.7%	1.03 [0.76, 1.40]
Mandelli 2009	480	717	495	721	17.2%	0.98 [0.91, 1.05]
Masaoka 1996	19	32	13	32	1.1%	1.46 [0.88, 2.43]
Ohtake 2011	416	532	407	525	18.2%	1.01 [0.95, 1.08]
Pautas 2010	250	312	110	156	11.5%	1.14 [1.01, 1.28]
Recher 2014	346	412	338	406	18.8%	1.01 [0.95, 1.07]
Reiffers 1996	76	112	66	108	5.7%	1.11 [0.91, 1.35]
Rowe 2004	51	118	47	116	2.8%	1.07 [0.79, 1.44]
Vogler 1992	75	105	65	113	5.6%	1.24 [1.02, 1.52]
Wiernik 1992	68	97	65	111	5.4%	1.20 [0.98, 1.47]
Total (95% CI)		**2828**		**2682**	**100.0%**	**1.07 [1.01, 1.13]**
Total events	2001		1803			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.00; Chi^2 = 19.60, df = 11 (P = 0.05); I^2 = 44%
Test for overall effect: Z = 2.43 (P = 0.01)

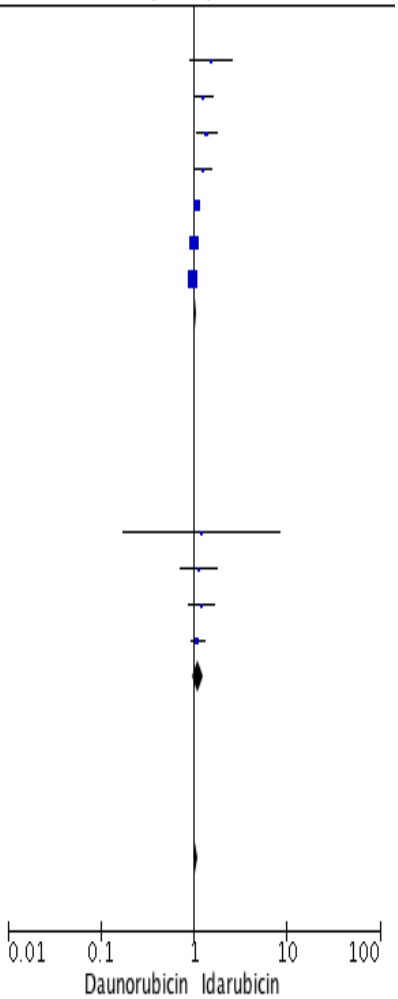


Análisis de subgrupos

En el análisis de subgrupos por edad (15 -60 años o mayores de 60 años) no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de obtención de remisión completa entre los dos grupos Idarubicina y Daunorubicina, en la inducción de pacientes con nuevo diagnóstico de LMA (para la diferencia entre subgrupos 0.34).

Comparación IDA vs DNR, variable resultado: RC Análisis de subgrupo según edad. Figura 33

Study or Subgroup	Idaurobucin Events	Idaurobucin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.3.1 Adultos						
Masaoka 1996	17	27	12	29	0.9%	1.52 [0.90, 2.56]
Vogler 1992	42	53	34	54	2.5%	1.26 [0.98, 1.61]
Berman 1991	48	60	35	60	2.6%	1.37 [1.07, 1.76]
Wiernik 1992	49	57	45	66	3.1%	1.26 [1.04, 1.53]
Ohtake 2011	257	310	236	306	17.5%	1.07 [0.99, 1.16]
Recher 2014	346	412	338	406	25.1%	1.01 [0.95, 1.07]
Mandelli 2009	480	717	495	721	36.4%	0.98 [0.91, 1.05]
Subtotal (95% CI)		**1636**		**1642**	**88.1%**	**1.04 [1.00, 1.08]**
Total events	1239		1195			
Heterogeneity: Chi^2 = 17.61, df = 6 (P = 0.007); I^2 = 66%						
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)						
2.3.2 Ancianos						
Masaoka 1996	2	5	1	3	0.1%	1.20 [0.17, 8.24]
Wiernik 1992	19	38	20	45	1.4%	1.13 [0.71, 1.77]
Vogler 1992	33	52	31	59	2.1%	1.21 [0.88, 1.66]
Gardin 2007	122	207	113	209	8.3%	1.09 [0.92, 1.29]
Subtotal (95% CI)		**302**		**316**	**11.9%**	**1.12 [0.97, 1.29]**
Total events	176		165			
Heterogeneity: Chi^2 = 0.32, df = 3 (P = 0.96); I^2 = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.52 (P = 0.13)						
Total (95% CI)		**1938**		**1958**	**100.0%**	**1.05 [1.01, 1.09]**
Total events	1415		1360			
Heterogeneity: Chi^2 = 18.97, df = 10 (P = 0.04); I^2 = 47%						
Test for overall effect: Z = 2.38 (P = 0.02)						
Test for subgroup differences: Chi^2 = 0.90, df = 1 (P = 0.34), I^2 = 0%						



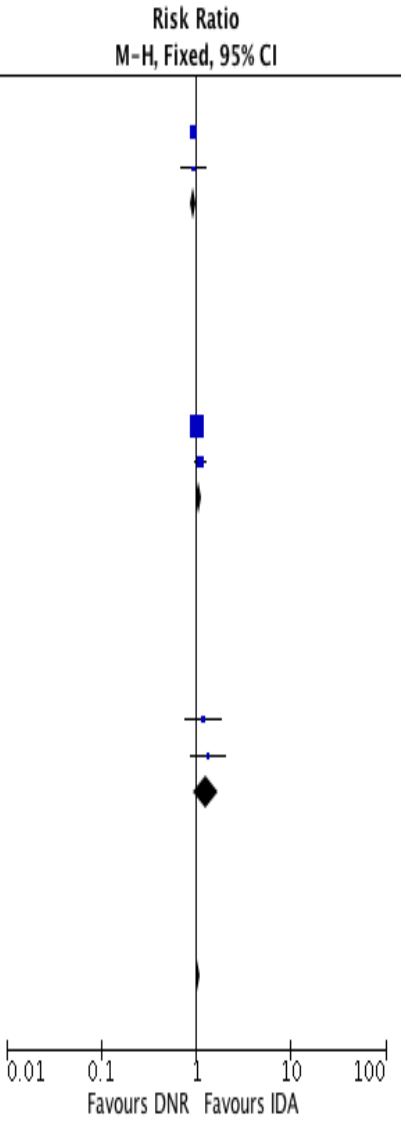
En el subgrupo de 15-60 años (Berman 1991, Mandelli 2009, Masaoka 1996, Ohtake 2011, Récher 2014, Vogler 1992, Wiernik 1992 1996): 7 estudios, con 3238 pacientes, el RR fue 1.04, 95% IC 1.00-1.08, p= 0.06.

En el subgrupo de mayores de 60 años (Gardin 2997, Masaoka 1996, Vogler 1992, Wiernik 1992): 4 estudios, con 628 pacientes, el RR fue 1.12, 95% IC 0.97 - 1.29, p= 0.13.

En el análisis de subgrupos por riesgo citogenético, se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de riesgo citogenético (favorable, intermedio y desfavorable), en el porcentaje de obtención de RC en los pacientes con nuevo diagnóstico de LMA (p para diferencia de subgrupos 0.02).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: RC. Análisis de subgrupo por riesgo citogenético. Figura 34

Study or Subgroup	Idaurobucin Events	Idaurobucin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.10.1 grupo citogenético favorable						
Ohtake 2011	116	128	114	119	22.7%	0.95 [0.88, 1.01]
Pautas 2010	20	24	8	9	2.2%	0.94 [0.70, 1.26]
Subtotal (95% CI)		**152**		**128**	**24.9%**	**0.95 [0.88, 1.01]**
Total events	136		122			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.95); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.10)						
2.10.2 grupo citogenético intermedio						
Ohtake 2011	265	335	263	346	49.7%	1.04 [0.96, 1.13]
Pautas 2010	157	187	69	91	17.8%	1.11 [0.97, 1.26]
Subtotal (95% CI)		**522**		**437**	**67.5%**	**1.06 [0.99, 1.13]**
Total events	422		332			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.43); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)						
2.10.3 grupo citogenético desfavorable						
Ohtake 2011	25	49	19	44	3.8%	1.18 [0.76, 1.83]
Pautas 2010	42	65	14	29	3.7%	1.34 [0.88, 2.03]
Subtotal (95% CI)		**114**		**73**	**7.6%**	**1.26 [0.93, 1.70]**
Total events	67		33			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.16$, df = 1 (P = 0.69); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)						
Total (95% CI)		**788**		**638**	**100.0%**	**1.05 [0.99, 1.10]**
Total events	625		487			
Heterogeneity: $Chi^2 = 11.39$, df = 5 (P = 0.04); $I^2 = 56\%$						
Test for overall effect: Z = 1.57 (P = 0.12)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 7.56$, df = 2 (P = 0.02), $I^2 = 73.5\%$						



Para el grupo citogenético favorable había datos en dos estudios (Ohtake 2011 y Pautas 2010) con un total de 280 pacientes, con un RR 0.95, 95% IC 0.88-1.01, p= 0.10; I^2 para una heterogeneidad de 0%, p= 0.95.

Para el grupo citogenético intermedio había datos en dos estudios (Ohtake 2011 y Pautas 2010) con un total de 759 pacientes, con un RR 1.06, 95% IC 0.99-1.13, p= 0.11; I² para una heterogeneidad 0%, p= 0.43.

Para el grupo citogenético desfavorable había datos en dos estudios (Ohtake 2011, Pautas 2010) con un total de 187 pacientes, con un RR 1.26, 95% IC 0.93-1.70; I² para una heterogeneidad 0%, p=0.69.

3.2.3.2. MUERTE EN LA INDUCCION

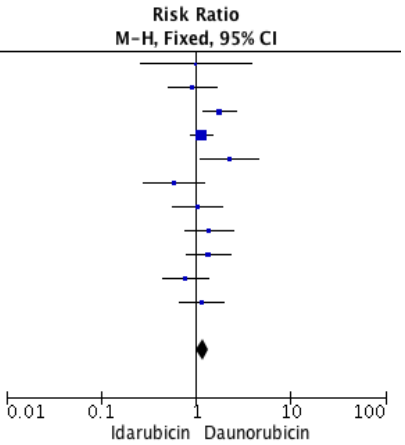
Fueron once los estudios que analizaban la incidencia de muerte durante la inducción, con un total de 5446 pacientes (Berman 1991, Gardin 2007, Mandelli 1991, Mandelli 2009, Pautas 2010, Ohtake 2011, Récher 2014, Reiffers 1996, Rowe 2004, Vogler 1992, Wiernik 1992)

El análisis encontró **un incremento significativo en el riesgo de muerte durante la inducción** en los pacientes que recibieron **Idarubicina** comparado con aquellos que recibieron Daunorubicina (RR 1.18, 95% IC 1.02-1.38, p =0.03; I² para heterogeneidad= 30%, p= 0.16).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Muerte durante la inducción. Figura 35

Study or Subgroup	Idaurobucin Events	Idaurobucin Total	Daunorubicin Events	Daunorubicin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Berman 1991	4	60	4	60	1.5%	1.00 [0.26, 3.81]
Gardin 2007	19	207	21	209	7.9%	0.91 [0.51, 1.65]
Mandelli 1991	47	124	27	125	10.2%	1.75 [1.17, 2.63]
Mandelli 2009	98	717	87	721	32.9%	1.13 [0.87, 1.48]
Ohtake 2011	25	532	11	525	4.2%	2.24 [1.12, 4.51]
Pautas 2010	14	312	12	156	6.1%	0.58 [0.28, 1.23]
Recher 2014	20	412	19	406	7.3%	1.04 [0.56, 1.91]
Reiffers 1996	23	112	16	108	6.2%	1.39 [0.78, 2.48]
Rowe 2004	26	118	19	116	7.3%	1.35 [0.79, 2.29]
Vogler 1992	18	105	25	113	9.1%	0.77 [0.45, 1.34]
Wiernik 1992	21	97	21	111	7.4%	1.14 [0.67, 1.96]
Total (95% CI)		**2796**		**2650**	**100.0%**	**1.18 [1.02, 1.38]**
Total events	315		262			

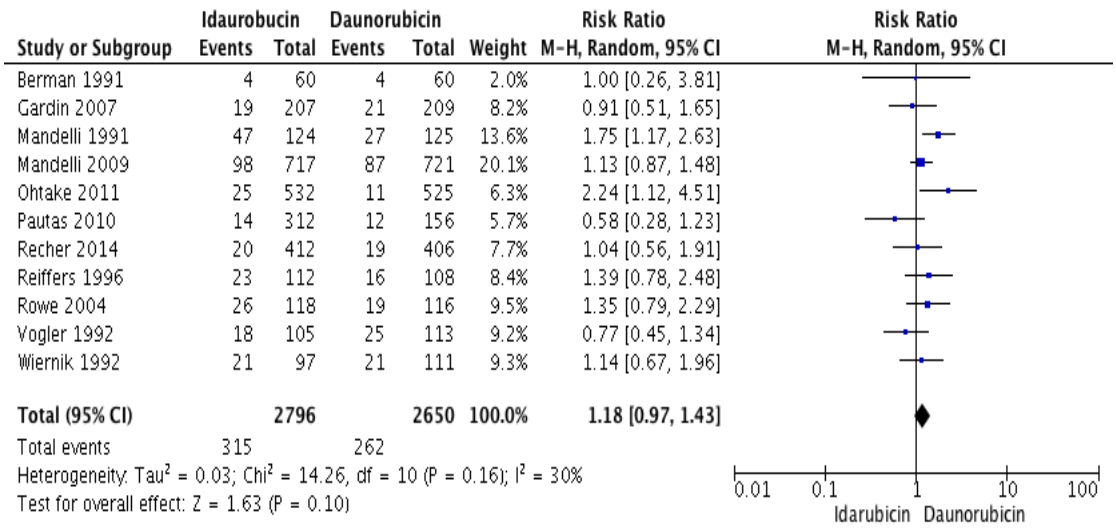
Heterogeneity: Chi² = 14.26, df = 10 (P = 0.16); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 2.17 (P = 0.03)



Análisis de sensibilidad

Sin embargo el análisis de sensibilidad con el modelo de efecto aleatorio demostraba que esta diferencia no se mantenía entre los dos grupos (RR 1.18, 95% IC 0.97-1.43, p= 0.10; I² para heterogeneidad 30%, p= 0.16).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado. Muerte durante la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 36



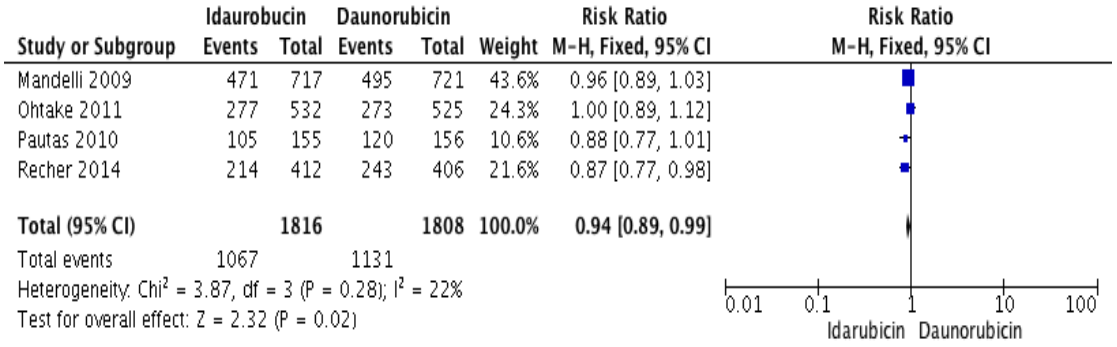
Análisis de subgrupo

No se obtuvieron datos para el análisis de subgrupos según edad para la variable muerte durante la inducción.

3.2.3.3. MORTALIDAD GLOBAL

Se analizaron cuatro estudios (Mandelli 2009, Ohtake 2011, Pautas 2010, Recher 2014), con un total de 3624 pacientes. Se demostraba **menor mortalidad global de forma significativa con Idarubicina** comparado con Daunorubicina durante el tratamiento de Inducción, con un RR 0.94, 95% IC 0.89-0.99, P = 0.02; I² para heterogeneidad 22%, p = 0.28.

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mortalidad global. Figura 37



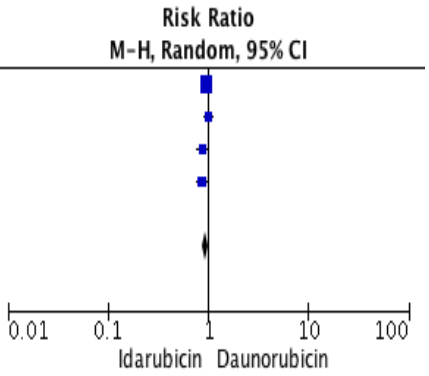
Análisis de sensibilidad

Sin embargo el modelo de efecto aleatorio mostraba resultados similares, con un RR 0.94, 95% IC 0.88-0.99, p = 0.03; I² para heterogeneidad 22%, P = 0.28.

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 38

Study or Subgroup	Idaurobucin Events	Total	Daunorubicin Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Mandelli 2009	471	717	495	721	42.3%	0.96 [0.89, 1.03]
Ohtake 2011	277	532	273	525	21.7%	1.00 [0.89, 1.12]
Pautas 2010	105	155	120	156	16.1%	0.88 [0.77, 1.01]
Recher 2014	214	412	243	406	19.8%	0.87 [0.77, 0.98]
Total (95% CI)		**1816**		**1808**	**100.0%**	**0.94 [0.88, 0.99]**
Total events	1067		1131			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.87, df = 3 (P = 0.28); I² = 22%
Test for overall effect: Z = 2.18 (P = 0.03)



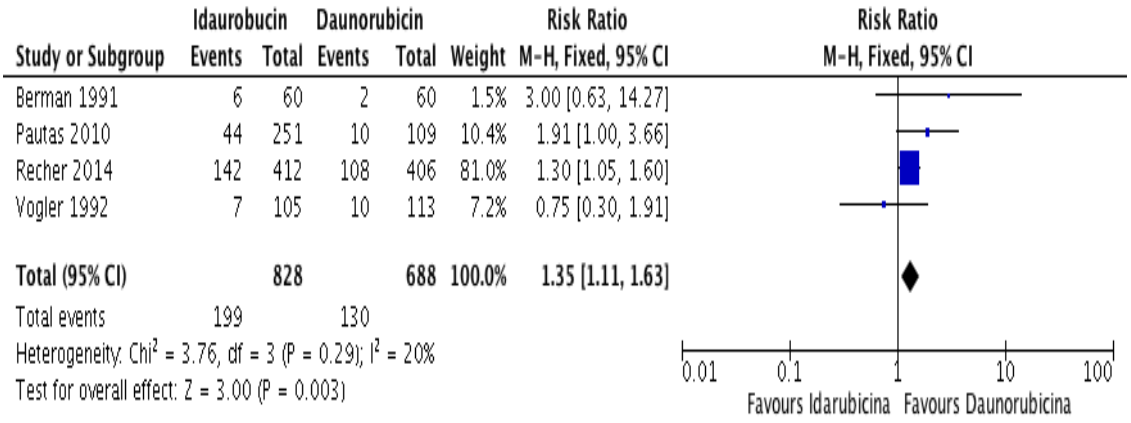
3.2.3.4. EFECTOS ADVERSOS (EA)

Los siguientes efectos adversos grado 3 o 4 fueron descritos en más de un ensayo clínico: mucositis (Berman 1991, Pautas 2010, Récher 2014, Vogler 1992), cardiotoxicidad (Mandelli 1991, Masaoka 1996, Ohtake 2011, Récher 2014, Vogler 1992), náuseas/vómitos (Berman 1991, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992), alopecia (Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992, Wiernik 1992), diarrea (Berman 1991, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992), toxicidad hepática (Mandelli 1991, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992), toxicidad renal (Mandelli 1991, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992), toxicidad cutánea (Masaoka 1996, Vogler 1992), sangrado (Masaoka 1996, Ohtake 2011, Pautas 2010, Récher 2014), sepsis (Ohtake 2011, Pautas 2010), infección (Mandelli 2009, Masaoka 1996, Récher 2014).

La neurotoxicidad fue descrita en un estudio (Reiffers) sin diferencia significativa entre ambos brazos (RR 0.96, 95% IC 0.20-4.67, p= 0.96).

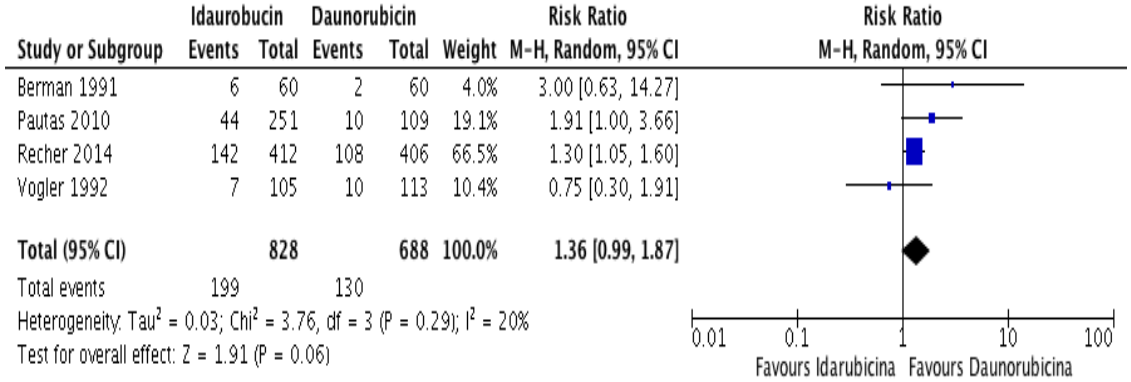
La mucositis se describía en cuatro estudios (Berman 1991, Pautas 2010, Récher 2014, Vogler 1992) y fue significativamente mayor en el brazo de Idarubicina comparado con el de Daunorubicina (n= 1516 pacientes, RR 1.35, 95% IC 1.11-1.63, p= 0.003; I² para heterogeneidad =20%, p = 0.29)

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mucositis. Figura 39



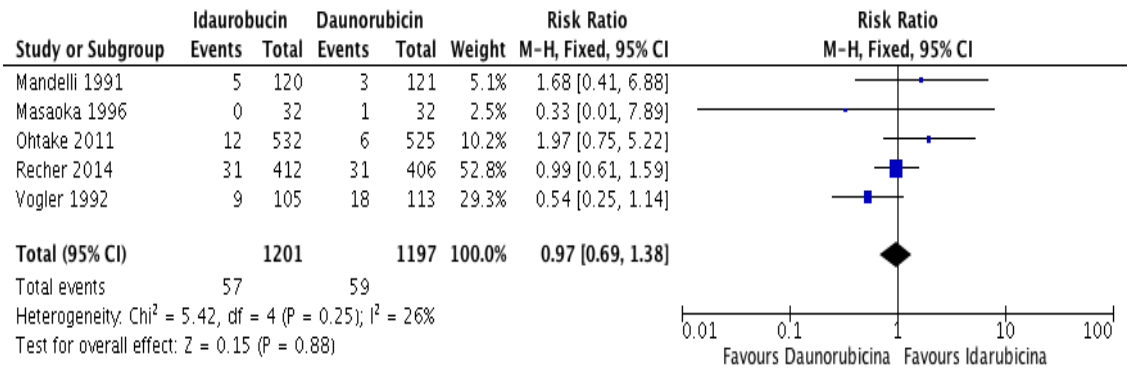
Sin embargo en el análisis de sensibilidad no se observaba diferencia significativa entre ambos brazos para mucositis (RR1.36, 95% IC 0.99-1.87, p= 0.06; I2 para heterogeneidad = 20%, p = 0.29)

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Mucositis. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 40

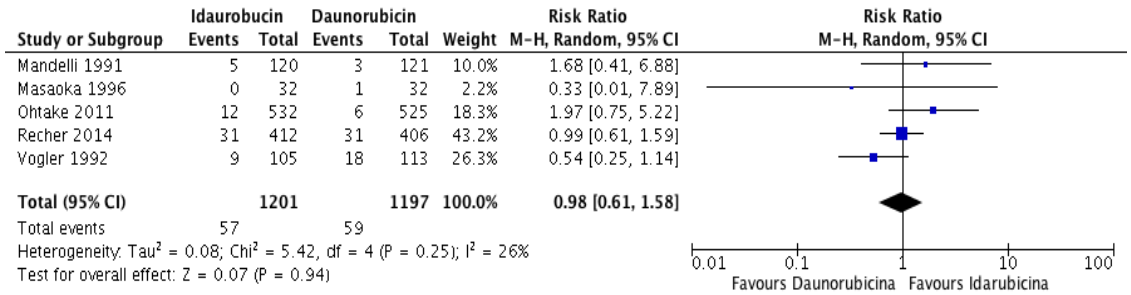


La cardiotoxicidad se analizaba en cinco estudios (Mandelli 1991, Masaoka 1996, Ohtake 2011, Récher 2014, Vogler 1992) sin obtenerse diferencias significativas entre ambos brazos de comparación (n= 2398, RR 0.97, 95% IC 0.69-1.38, p= 0.88) con resultados similares en el análisis de sensibilidad (RR 0.98, 95% IC 0.61-1.58, p= 0.94).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Cardiotoxicidad. Figura 41

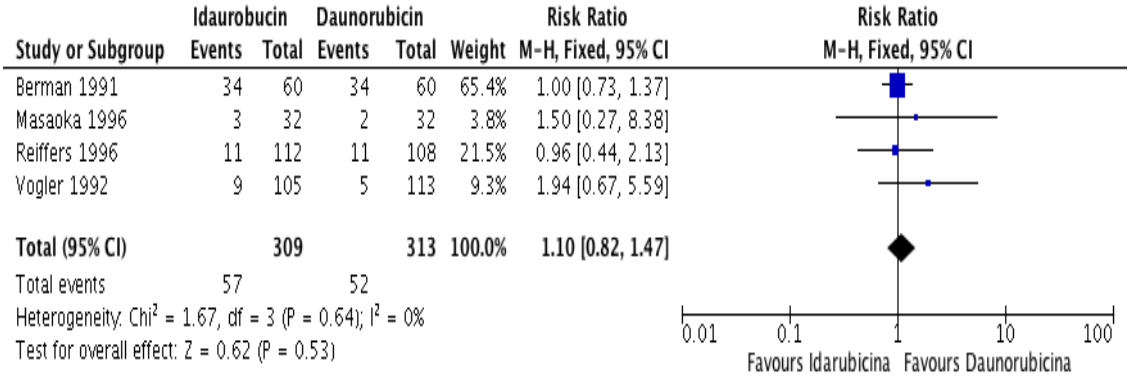


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Cardiotoxicidad. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 42

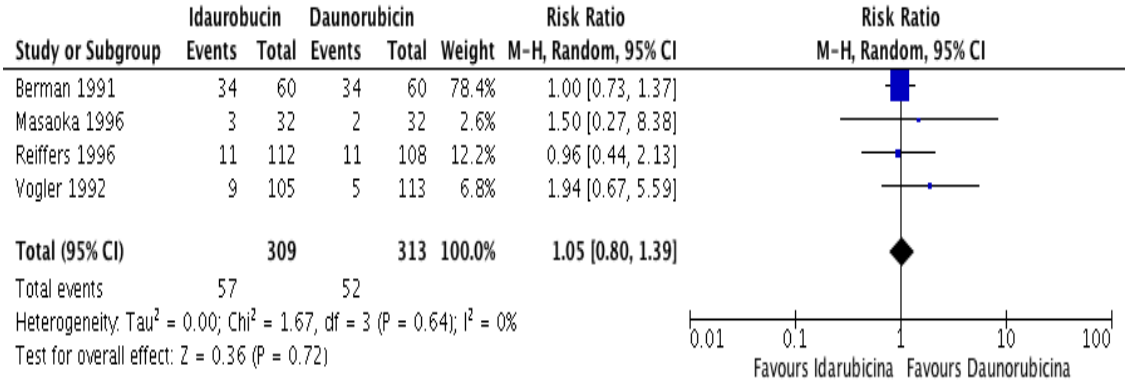


Las náuseas y vómitos fueron descritas en cuatro estudios (Berman 1991, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992) sin diferencias significativas entre ambos brazos (n= 622 pacientes, RR 1.10, 95% IC 0.82-1.47) con resultados similares en el análisis de sensibilidad (RR 1.05, 95% IC 0.80-1.39, p= 0.72).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Náuseas/vómitos. Figura 43

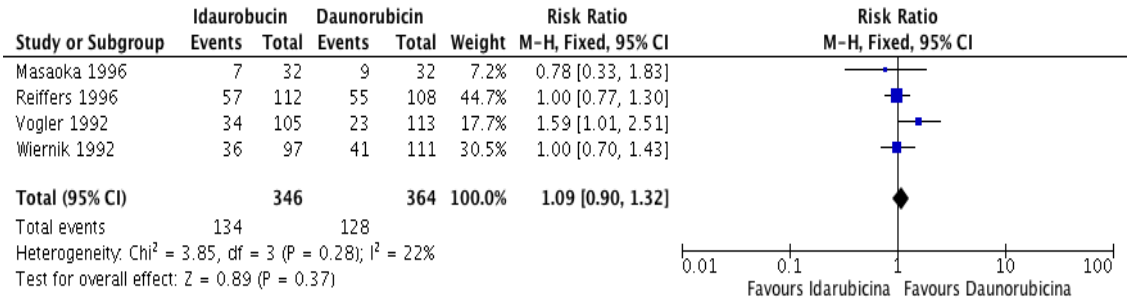


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Náusea/vómito. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 44

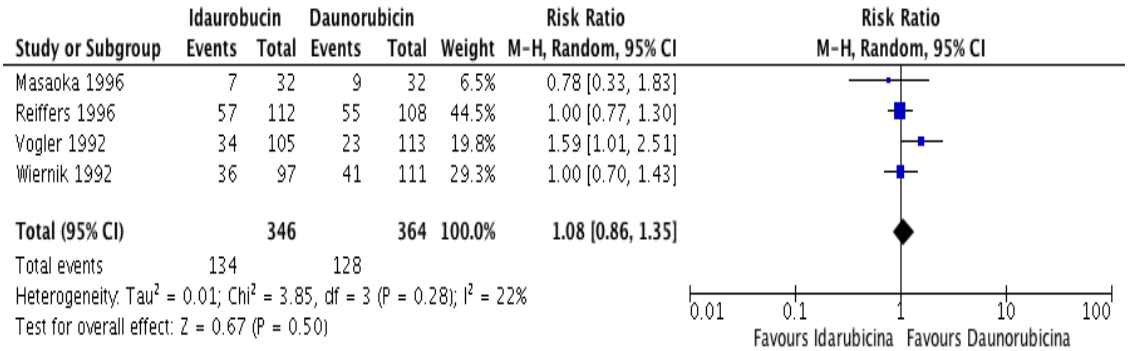


La alopecia fue descrita en cuatro estudios (Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992, Wiernik 1992) sin diferencias significativas entre ambos brazos (n = 710, RR 1.09, 95% IC 0.90-1.32, p= 0.37) con resultados similares en el análisis de sensibilidad (RR 1.08, 95% IC 0.86-1.35, p= 0.50).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Alopecia. Figura 45

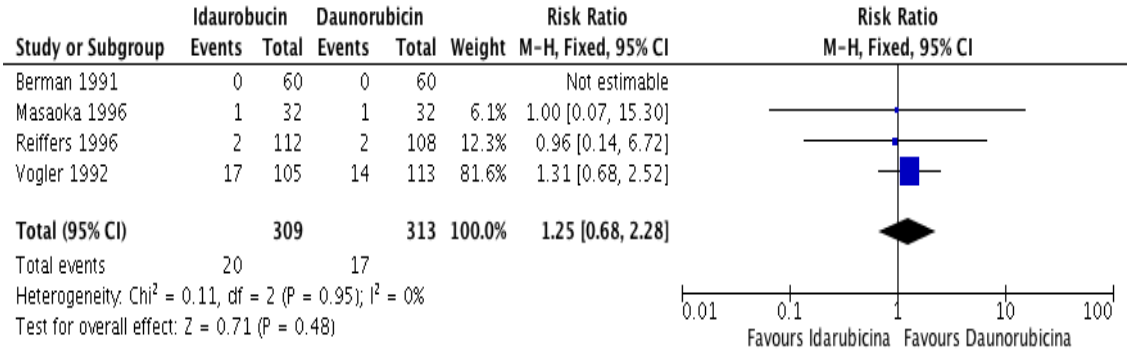


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Alopecia. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 46

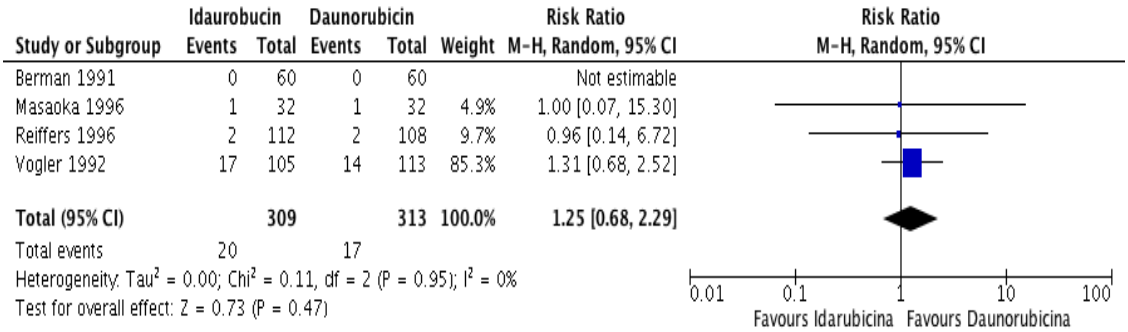


La diarrea fue descrita en cuatro estudios (Berman 1991, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992) sin diferencias significativas entre ambos brazos (n=622 pacientes, RR 1.25, 95% IC 0.68-2.28, p= 0.48) confirmada en el análisis de sensibilidad (RR 1.25, 95% IC 0.68-2.29, p= 0.47)

Comparación IDA vs DNR, variable resultado: Diarrea. Figura 47

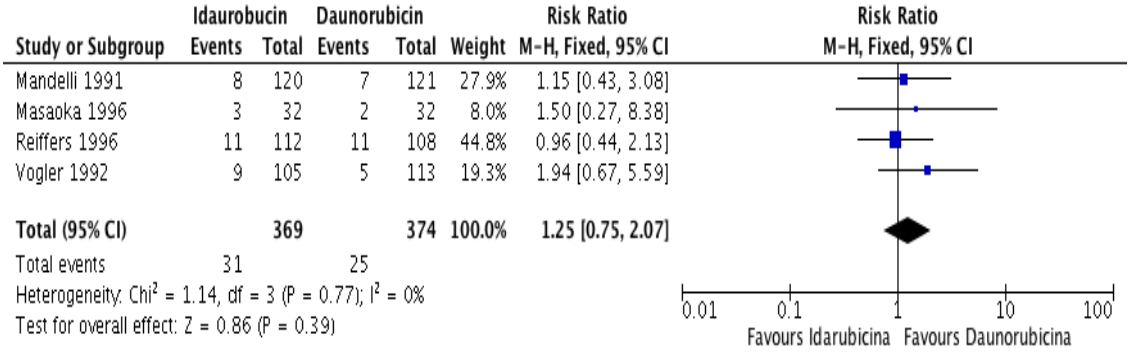


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Diarrea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 48

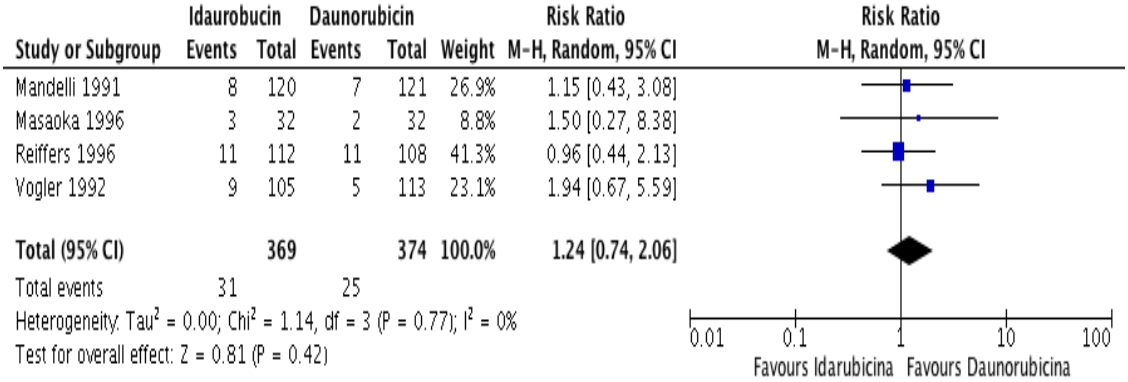


La toxicidad hepática fue descrita en cuatro ensayos clínicos (Mandelli 1991, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992) sin diferencias significativas entre ambos brazos (n= 743, RR 1.25, 95% IC 0.75-2.07, p= 0.39) confirmado en el análisis de sensibilidad (RR 1.24, 95% IC 0.74-2.06, p= 0.42).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad hepática. Figura 49

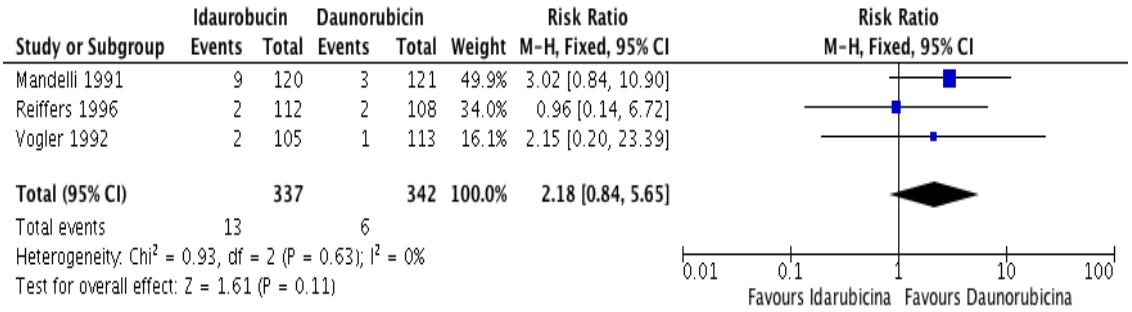


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad hepática. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 50

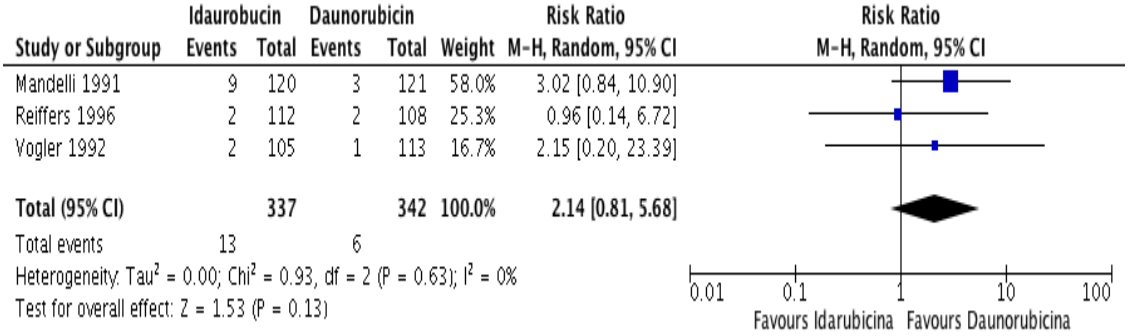


La toxicidad renal fue descrita en tres ensayos clínicos (Mandelli 1991, Reiffers 1996, Vogler 1992) sin diferencias significativas entre ambos brazos (n = 679 pacientes, RR 2.18, 95% IC 0.84-5.65, p= 0.11) confirmado en el análisis de sensibilidad (RR 2.14, 95% IC 0.81-5.68, P= 0.13).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad renal. Figura 51

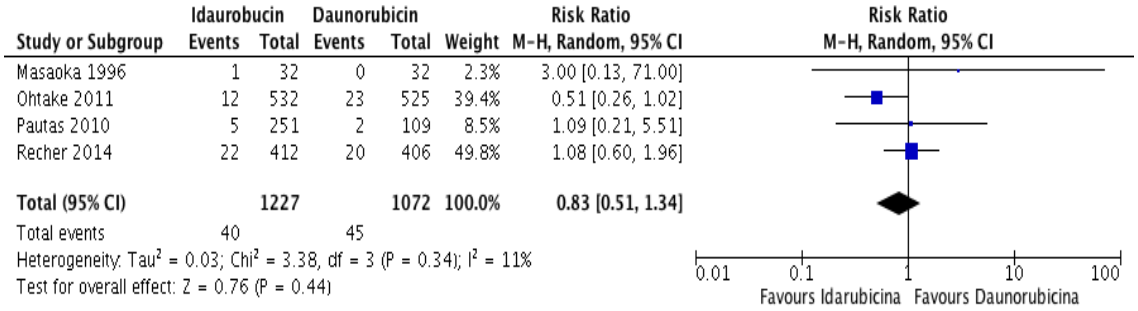


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad renal. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 52

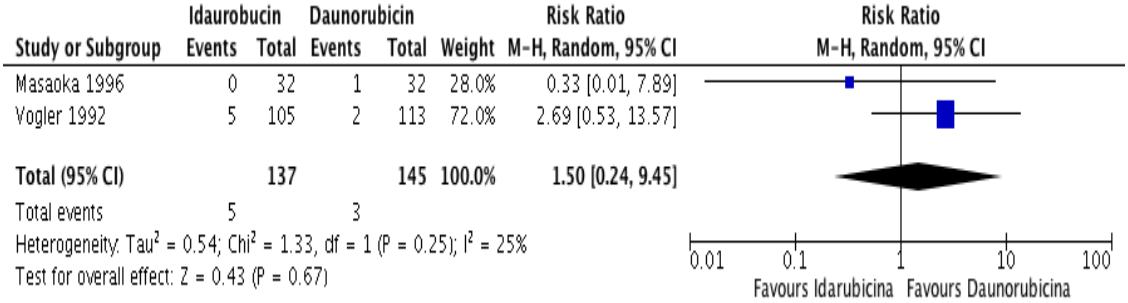


La toxicidad cutánea fue descrita en dos ensayos clínicos (Masaoka 1996, Vogler 1992) sin evidencia de diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 282 pacientes, RR 1.66, 95% IC 0.45-6.18, p= 0.45) confirmado en al análisis de sensibilidad (RR 1.50, 95% IC 0.24-9.45, p= 0.67).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad cutánea. Figura 53

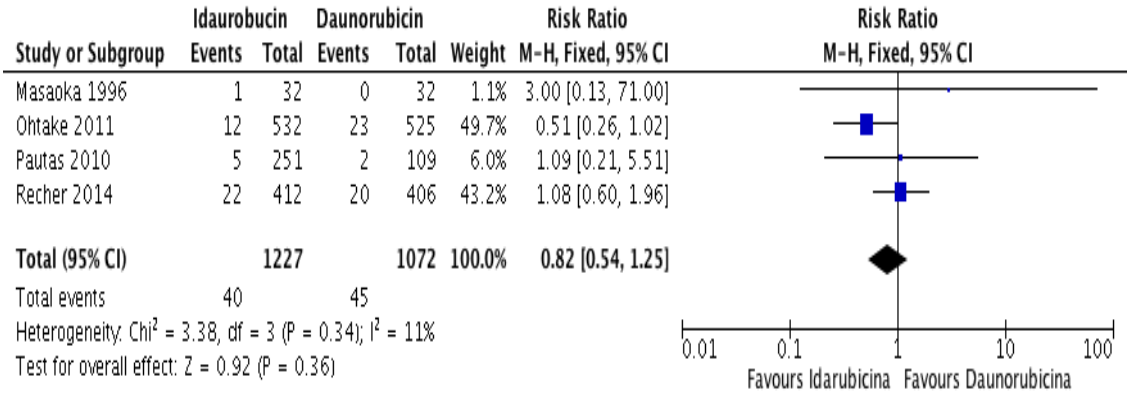


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Toxicidad cutánea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 54

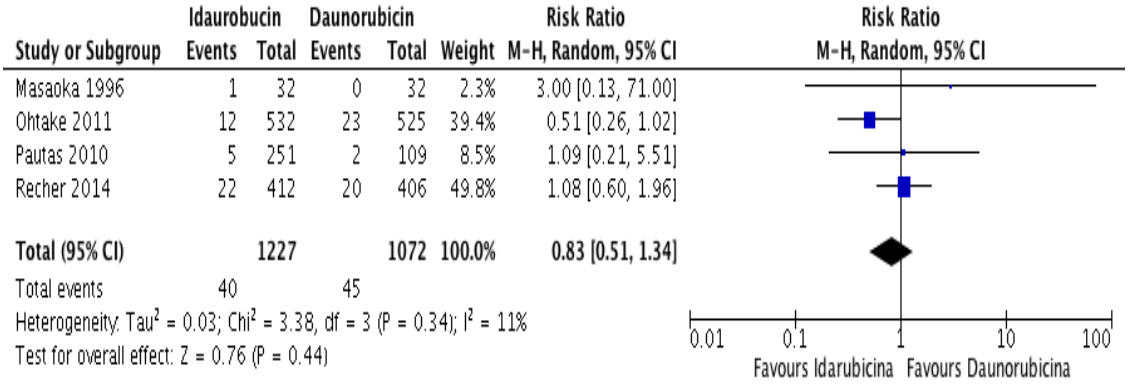


La hemorragia se describía en cuatro ensayos clínicos (Masaoka 1996, Ohtake 2011, pautas 2010, Récher 2014) sin mostrar diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (n= 2299 pacientes, RR 0.82, IC 0.54-1.25, p = 0.36) confirmado en el análisis de sensibilidad (RR 0.83, 95% IC 0.51- 1.34, p= 0.44).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Hemorragia. Figura 55

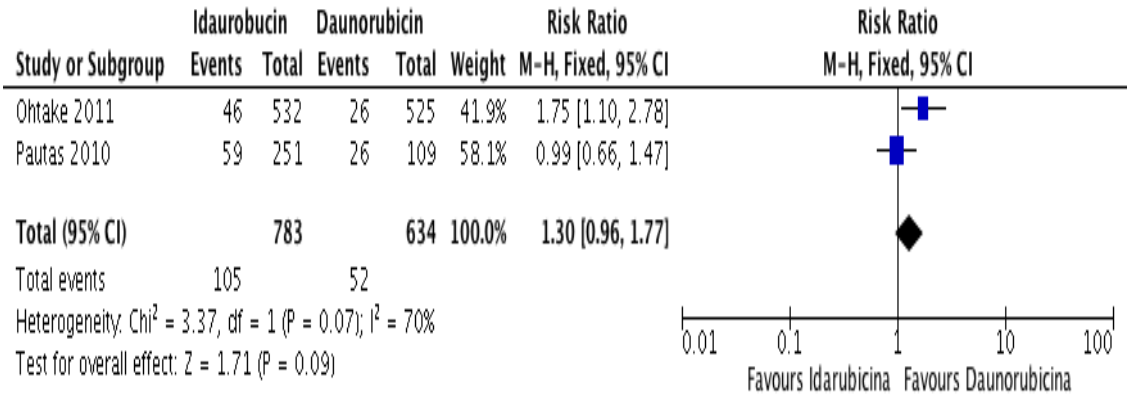


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: hemorragia. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 56

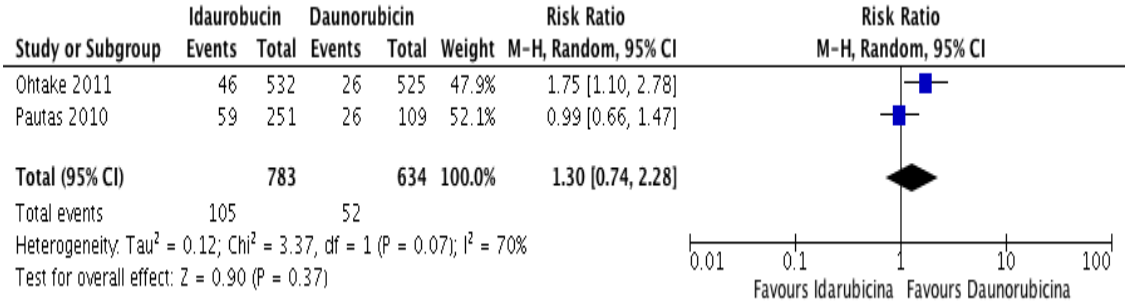


La sepsis fue descrita en dos ensayos clínicos (Ohtake 2011, Pautas 2010) sin que hubiera diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (n= 1417 pacientes, RR 1.30, 95% IC 0.96-1.77, p= 0.09) confirmado en el análisis de sensibilidad (RR 1.30, 95% IC 0.74-2.28, p= 0.37).

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Sepsis. Figura 57

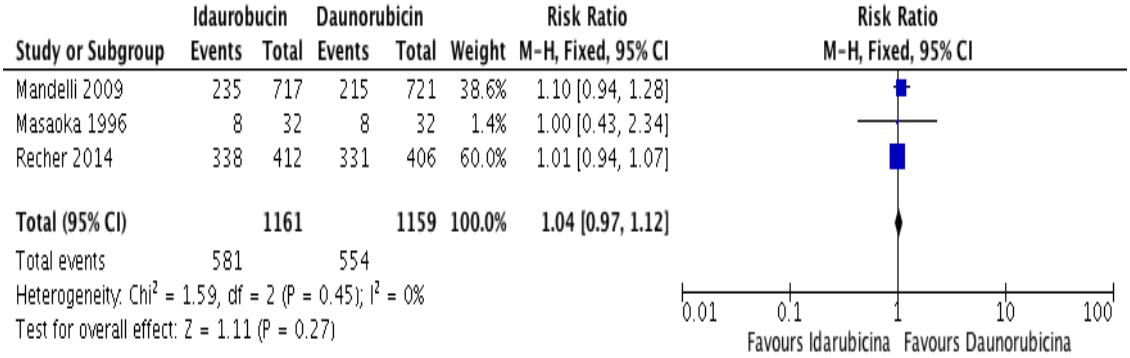


Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: sepsis. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 58

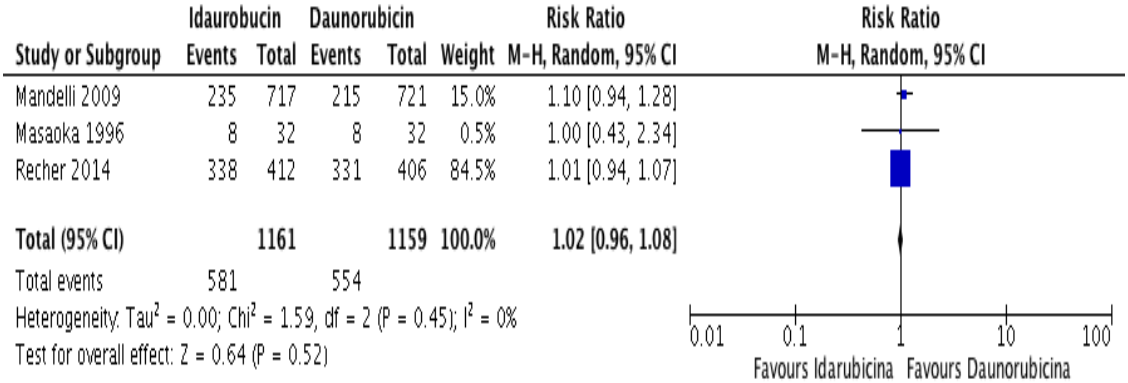


La incidencia de infección se describía en tres ensayos clínicos (Mandelli 2009, Masaoka 1996, Récher 2014) sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 2320 pacientes, RR 1.04, 95% IC 0.97-1.12, p= 0.27) confirmado en al análisis de sensibilidad (RR 1.02, 95% IC 0.96-1.08, p= 0.52)

Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Infección. Figura 59



Comparación IDA vs. DNR, variable resultado: Infección. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 60



3.2.3.5. RIESGO DE SESGO

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metanálisis de IDA vs DNR. Tabla 9

Autor	Adecuada generación de secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Enmascaramiento	Datos incompletos
Berman 1991	Si (método aleatorio)	No(método no descrito)	No	10/130(7.7%) fueron excluidos(diagnóstico incorrecto, >60 años)
Gardin 2007	Si (método aleatorio)	No(método no descrito)	No	No hubo pérdida de participantes, todos fueron evaluables
Mandelli 1991	Si (método aleatorio)	Si(aleatorización central)	No	No hubo pérdida de participantes (todos los pacientes ranzomizados fueron incluidos en el ensayo)
Mandelli 2009	Si(método aleatorio)	Randomización asignada por la Organización Europea para el tratamiento del cáncer en Bruselas.	No	No hubo pérdida de participantes (todos los pacientes ranzomizados fueron incluidos en el análisis)
Masaoka 1996	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si: 7/72 (9.7%) fueron no aptos (diagnóstico incorrecto, violación del protocolo, muerte temprana). Las pérdidas fueron balanceadas entre ambos brazos de tratamiento.
Ohtake 2011	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	No. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis.
Pautas 2010	Si (método aleatorio	No(método no descrito)	No	Si:10/478 (2%) fueron no aptos(diagnóstico incorrecto
Récher 2014	Si (método aleatorio	No(método no descrito)	No	14/182(1.7%) fueron excluidos (diagnóstico incorrecto, muerte temprana)
Reiffers 1996	Si (método aleatorio	No(método no descrito)	No	No, todos fueron evaluables
Rowe 2004	Si (método aleatorio	No(método no descrito)	No	Sí. 14/362 (3.9%) se perdieron por diagnóstico incorrecto
Vogler 1992	Si (método aleatorio	No(método no descrito)	No	Si:12/ 230 (5.2%) no fueron analizados (diagnóstico incorrecto, violación del protocolo, no tratados, muerte temprana)
Wiernik 1992	Si (método aleatorio	No(método no descrito)	No	No, todos fueron evaluables

Generación de la secuencia de aleatorización

Los métodos usados para generar la secuencia de aleatorización fueron probablemente adecuados en los doce ensayos (Berman 1991, Mandelli 1991, Vogler 1992, Wiernik 1992, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Rowe 2004, Gardin 2007, Mandelli 2009, Pautas 2010, Ohtake 2011, Récher 2014)

Ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

Hubo tres ensayos que emplearon un adecuado ocultamiento de la secuencia de aleatorización (Mandelli 1991, Ohtake 2011, Mandelli 2009), pero no quedaban claros en el resto.

Enmascaramiento

Ningún ensayo fue ciego pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinaba un alto riesgo de sesgo dado que la medición de resultados era objetiva.

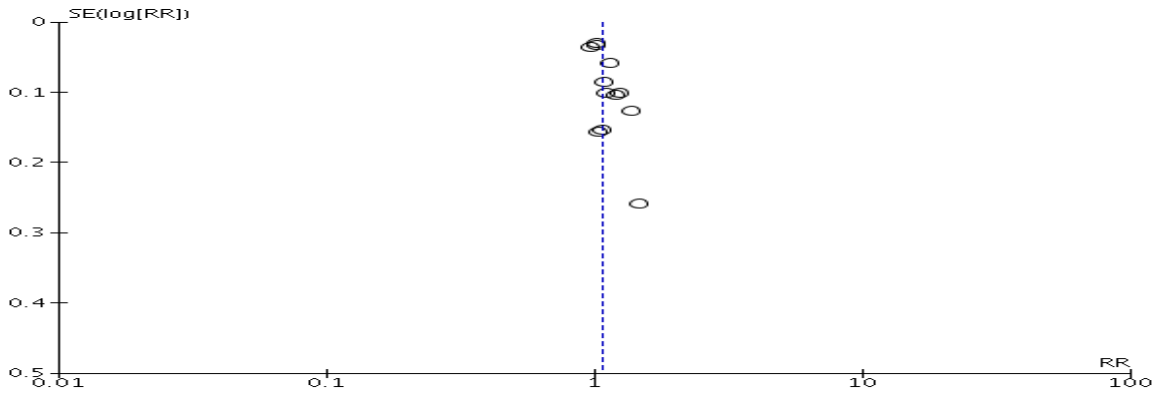
Variables resultado incompletas

Durante el período de seguimiento activo se reportaron pérdidas de seguimiento, sin embargo el análisis de todos ellos fue *por protocolo* por lo que se excluían las pérdidas del análisis final (ver tabla 9).

Sesgo de publicación

El análisis de sesgo de publicación para la Remisión completa fue valorado usando el Funnel plot. El gráfico no fue simétrico indicando que para el resultado de Remisión completa podría haber un potencial riesgo de sesgo de publicación, no pudiéndose valorar como de bajo riesgo.

Sesgo de publicación por funnel plot. Comparación: Idarubicina vs. Daunorubicina, variable resultado: Remisión completa.



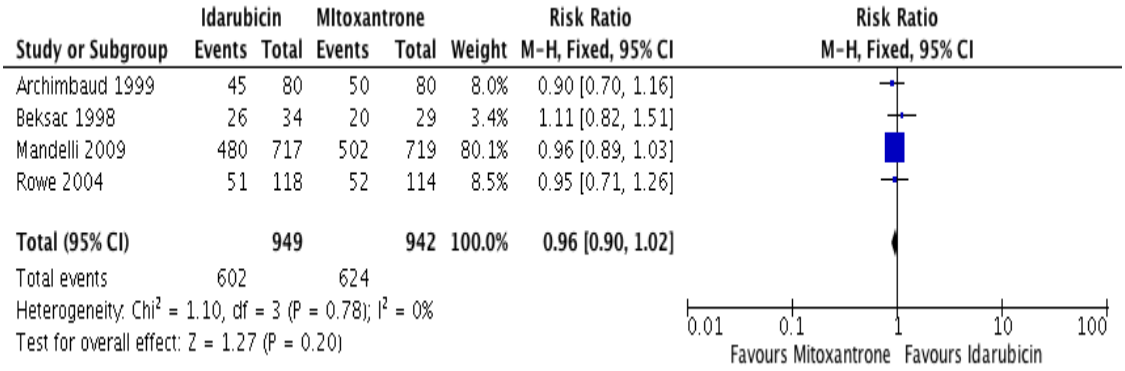
3.2.4. IDARUBICINA VERSUS MITOXANTRONE

Se analizaron cuatro estudios: Archimbaud 1999, Beksac 1998, Mandelli 2009 y Rowe 2004, con un total de 1891 pacientes.

3.2.4.1. REMISION COMPLETA

Se analizaron los cuatro estudios arriba mencionados. No se observaron diferencias significativas en cuanto a remisión completa en los dos grupos estudiados, con un RR 0.96, 95% IC 0.90-1.02, p= 0.20; I² para heterogeneidad= 0%, p= 0.78).

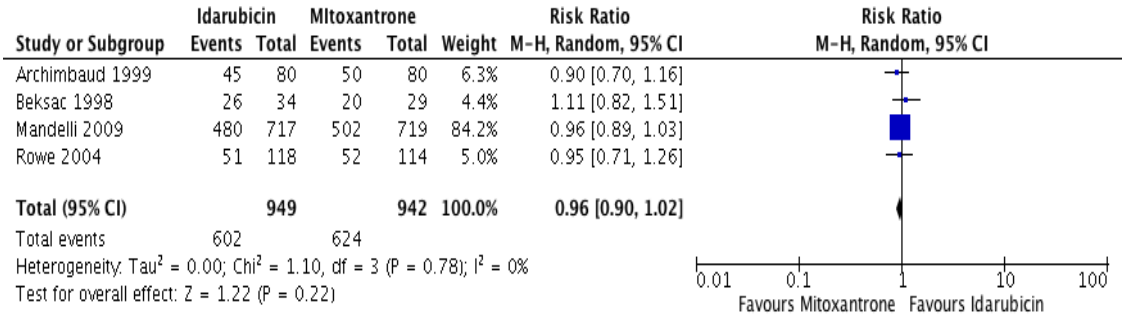
Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Remisión completa. Figura 61



Análisis de sensibilidad

Se utilizó el modelo de efecto aleatorio que mostró resultados similares, sin diferencias significativas entre los dos grupos, con un RR 0.96, 95% IC 0.90-1.02, p= 0.22; I² para heterogeneidad 0%, p = 0.78.

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: RC. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 62



Análisis de subgrupos

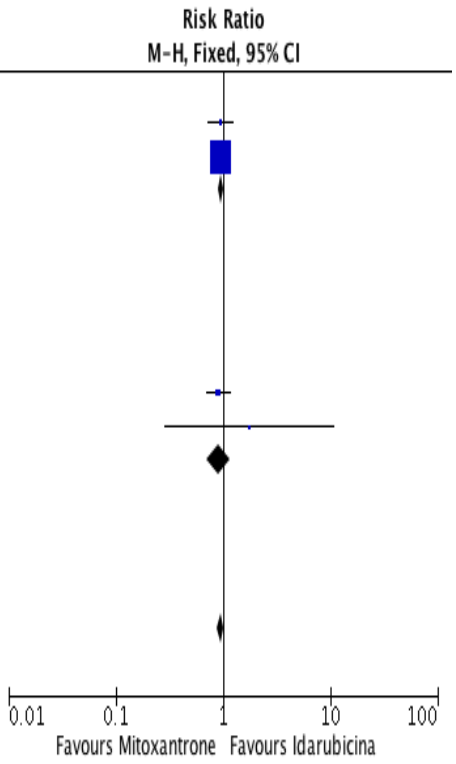
Se realizó el análisis de subgrupo por edad para la variable Remisión completa (RC). En dicho análisis no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de RC entre ambos brazos de tratamiento (p =0.73para la diferencia entre subgrupos)

En el grupo de pacientes de 15 a 60 años, se disponía de dos estudios (Beksac 1998, Mandelli 2009) n = 1490, RR 0.96, 95% IC 0.90-1-03, p = 0.23, I² de heterogeneidad =0%, p = 0.98

En el grupo de pacientes > 60 años, se disponía de dos estudios (Archimbaud 1999, Beksac 1998) n =169 pacientes, RR 0.91, 95% IC 0.71-1.18, p= 0.49, I² de heterogeneidad =0%, p= 0.49.

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: RC. Subgrupos por edad. Figura 63

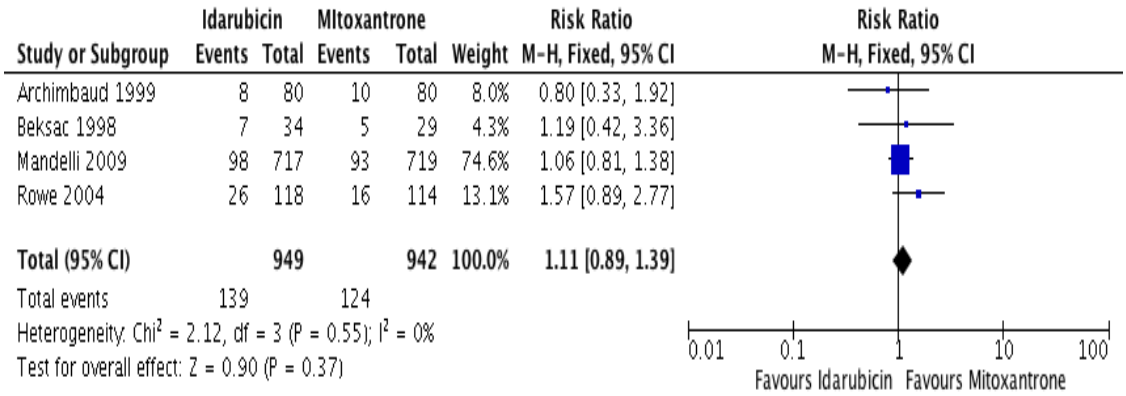
Study or Subgroup	Idarubicin Events	Idarubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.4.1 Adultos						
Beksac 1998	25	32	18	22	3.7%	0.95 [0.73, 1.25]
Mandelli 2009	480	717	502	719	87.4%	0.96 [0.89, 1.03]
Subtotal (95% CI)		**749**		**741**	**91.1%**	**0.96 [0.90, 1.03]**
Total events	505		520			
Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.98); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.21 (P = 0.23)						
1.4.2 Ancianos						
Archimbaud 1999	45	80	50	80	8.7%	0.90 [0.70, 1.16]
Beksac 1998	1	2	2	7	0.2%	1.75 [0.29, 10.74]
Subtotal (95% CI)		**82**		**87**	**8.9%**	**0.91 [0.71, 1.18]**
Total events	46		52			
Heterogeneity: Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.48); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)						
Total (95% CI)		**831**		**828**	**100.0%**	**0.95 [0.89, 1.02]**
Total events	551		572			
Heterogeneity: Chi² = 0.64, df = 3 (P = 0.89); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.12, df = 1 (P = 0.73), I² = 0%						



3.2.4.2. MUERTE EN LA INDUCCION

Se analizaron los 4 estudios: Beksac 1998, Archimbaud 1999, Rowe 2004 y Mandelli 2009, un total de 1891 pacientes, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de muerte durante la inducción entre los dos grupos estudiados, con un RR 1.11, 95% IC 0.89-1.39, p= 0.37; I² para heterogeneidad= 0%, p= 0.55.

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Muerte durante la inducción. Figura 64



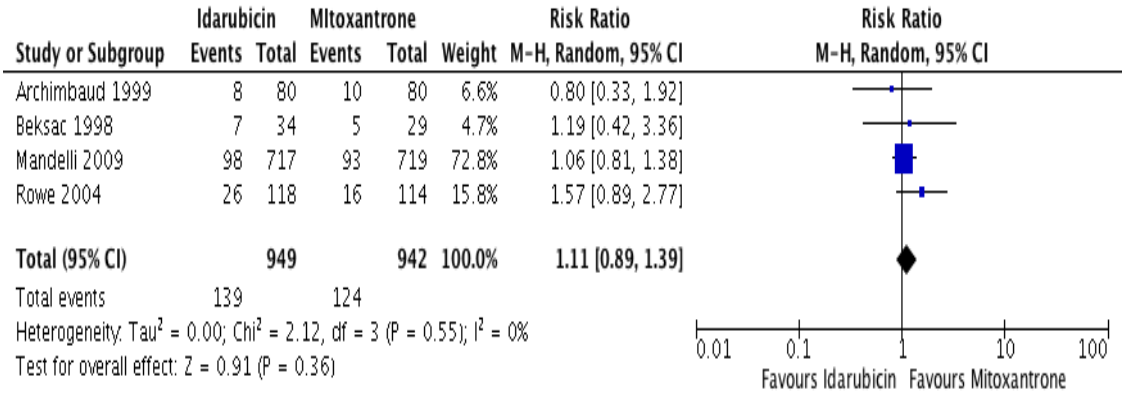
Study or Subgroup	Idarubicin Events	Idarubicin Total	Mltoxantrone Events	Mltoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Archimbaud 1999	8	80	10	80	8.0%	0.80 [0.33, 1.92]
Beksac 1998	7	34	5	29	4.3%	1.19 [0.42, 3.36]
Mandelli 2009	98	717	93	719	74.6%	1.06 [0.81, 1.38]
Rowe 2004	26	118	16	114	13.1%	1.57 [0.89, 2.77]
Total (95% CI)		**949**		**942**	**100.0%**	**1.11 [0.89, 1.39]**
Total events	139		124			

Heterogeneity: Chi² = 2.12, df = 3 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)

Análisis de sensibilidad.

Se realizó en análisis de sensibilidad usando el modelo de efecto aleatorio que mostró iguales resultados, con un RR 1.11, 95% IC 0.89-1.39, p= 0.36; I² para heterogeneidad 0%, p= 0.55.

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Muerte en la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 65



Study or Subgroup	Idarubicin Events	Idarubicin Total	Mltoxantrone Events	Mltoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Archimbaud 1999	8	80	10	80	6.6%	0.80 [0.33, 1.92]
Beksac 1998	7	34	5	29	4.7%	1.19 [0.42, 3.36]
Mandelli 2009	98	717	93	719	72.8%	1.06 [0.81, 1.38]
Rowe 2004	26	118	16	114	15.8%	1.57 [0.89, 2.77]
Total (95% CI)		**949**		**942**	**100.0%**	**1.11 [0.89, 1.39]**
Total events	139		124			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.12, df = 3 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.36)

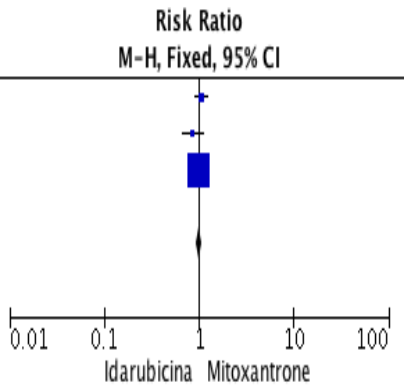
3.2.4.3. MORTALIDAD GLOBAL

Se analizaron tres estudios (Archimbaud 1999, Beksac 1998, Rowe 2004), con un total de 1659 pacientes, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, con un RR 0.99, 95% IC 0.93, 1.06, p = 0.77; I² para heterogeneidad 0%, p = 0.38.

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Mortalidad global. Figura 66

Study or Subgroup	Idarubicin Events	Idarubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Archimbaud 1999	66	80	63	80	11.1%	1.05 [0.90, 1.22]
Beksac 1998	25	34	25	29	4.8%	0.85 [0.67, 1.09]
Rowe 2004	471	717	477	719	84.1%	0.99 [0.92, 1.07]
Total (95% CI)		**831**		**828**	**100.0%**	**0.99 [0.93, 1.06]**
Total events	562		565			

Heterogeneity: Chi² = 1.91, df = 2 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.77)



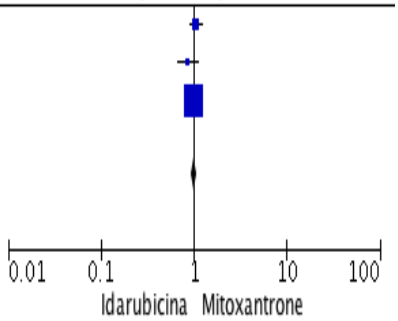
Análisis de sensibilidad

Se utilizó el modelo efecto aleatorio, obteniéndose iguales resultados, con un RR 0.99, 95% IC 0.93, 1.06, p= 0.77; I² para heterogeneidad 0%, p = 0.38.

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado:Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 67

Study or Subgroup	Idarubicin Events	Idarubicin Total	Mitoxantrone Events	Mitoxantrone Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Archimbaud 1999	66	80	63	80	17.9%	1.05 [0.90, 1.22]
Beksac 1998	25	34	25	29	6.7%	0.85 [0.67, 1.09]
Rowe 2004	471	717	477	719	75.4%	0.99 [0.92, 1.07]
Total (95% CI)		**831**		**828**	**100.0%**	**0.99 [0.93, 1.06]**
Total events	562		565			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.91, df = 2 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.77)



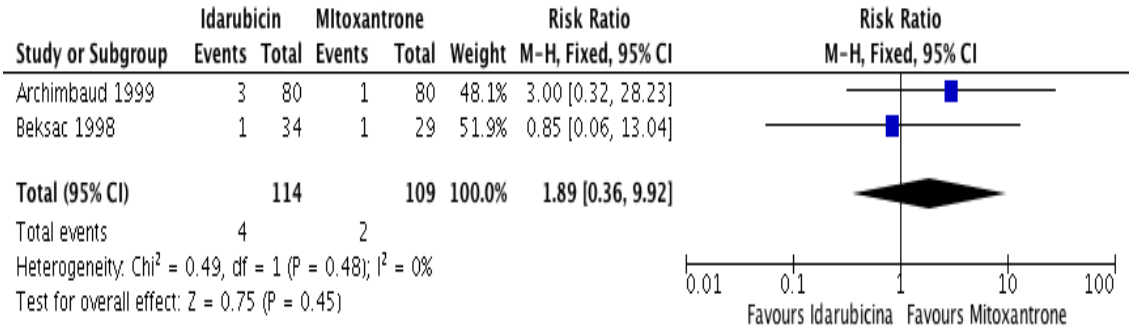
3.2.4.4. EFECTOS ADVERSOS

Fueron descritos efectos adversos grado 3-4, específicamente mucositis, diarrea, náuseas/vómitos, toxicidad renal, hepatotoxicidad y cardiotoxicidad en los siguientes estudios, (Archimbaud 1999, Beksac 1998, Mandelli 2009).

Respecto a la hepatotoxicidad fue descrita en uno solo de estos estudios (Mandelli 2009) sin encontrar diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 160 pacientes, RR 1.17, 95% IC 0.41-3.32, p= 0.77)

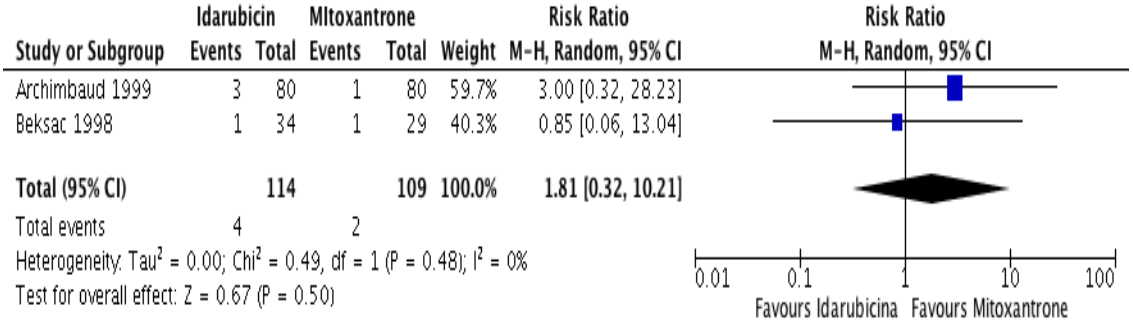
Respecto a la mucositis se describió en dos de estos estudios (Archimbaud 1999, Beksac 1998) sin que se demostraran diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (n= 223 pacientes, RR 1.89, 95% IC 0.36-9.92, p= 0.45)

Comparación IDA vs MTZ, variable resultado: Mucositis. Figura 68



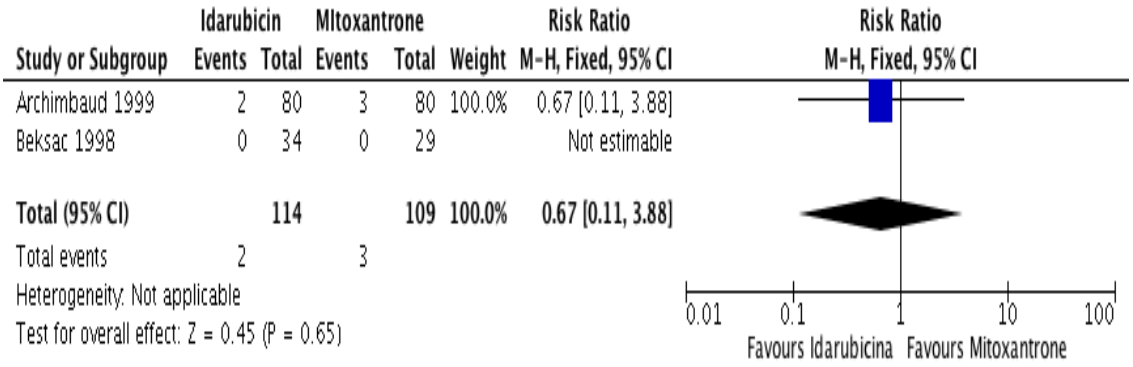
El estudio de sensibilidad mediante el efecto aleatorio, obtuvo resultados similares (RR 1.81, 95% IC 0.32-10.21, p= 0.50).

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Mucositis. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 69

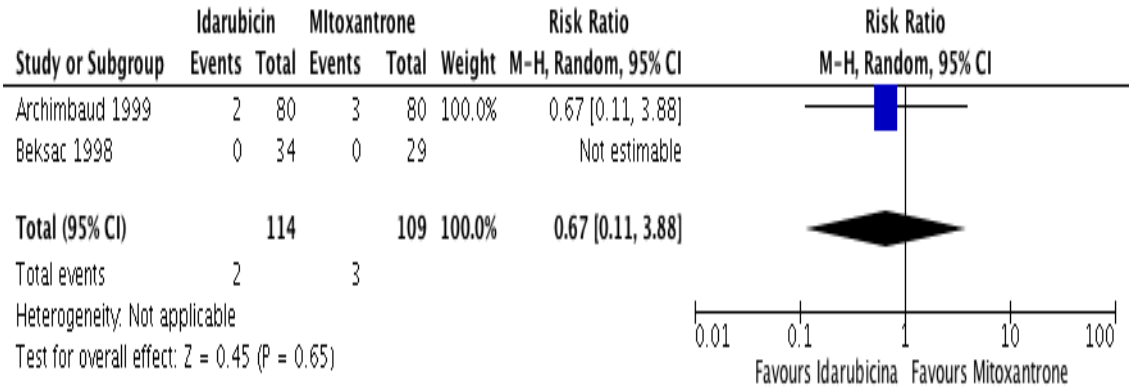


Respecto a la cardiotoxicidad, fue descrita en dos estudios (Archimbaud 1999, Beksac 1998) sin demostrar diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 223, RR 0.67, 95% IC 0.11-3.88, p= 0.65) y con resultados iguales tras el estudio de sensibilidad.

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Cardiotoxicidad. Figura 70

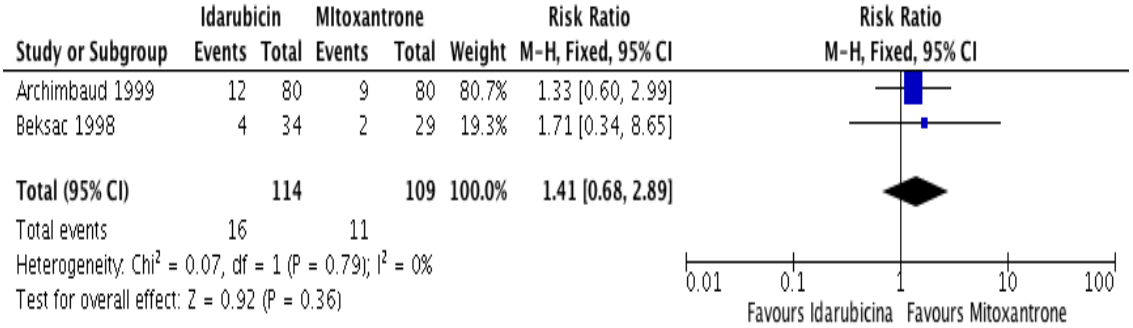


Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Cardiotoxicidad. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 71

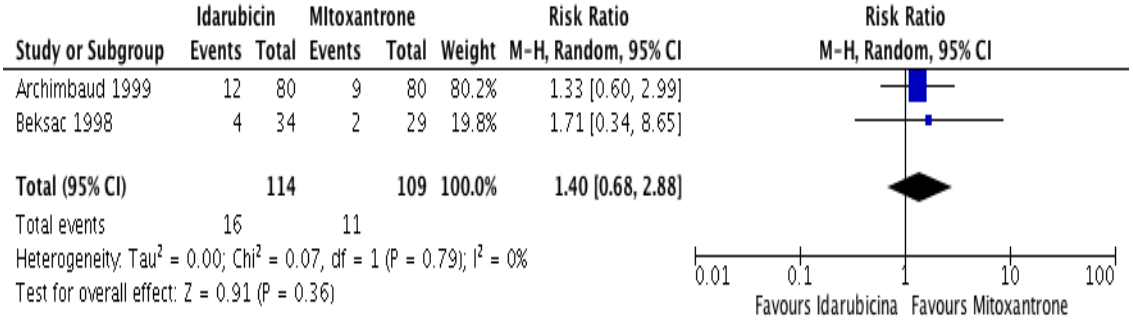


La diarrea fue descrita en dos estudios (Archimbaud 1999, Beksac 1998) no presentando diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n = 223, RR 1.41, 95% IC 0.68-2.89, p= 0.36). El estudio de sensibilidad demostró resultados similares (RR 1.40, 95% IC 0.68- 2.88, p= 0.36).

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Diarrea. Figura 72

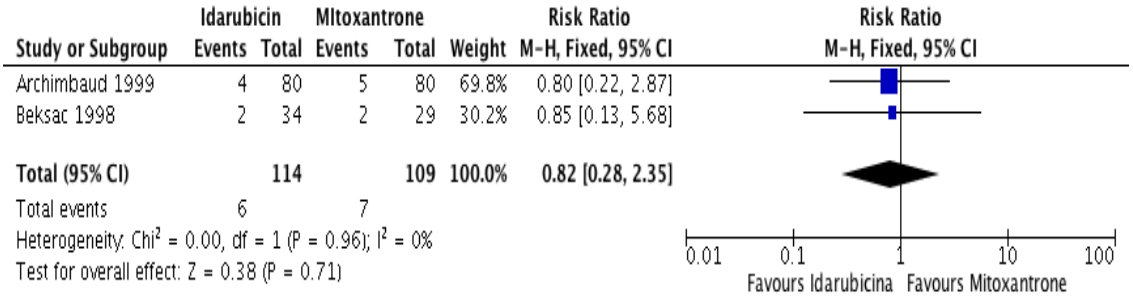


Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Diarrea. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 73

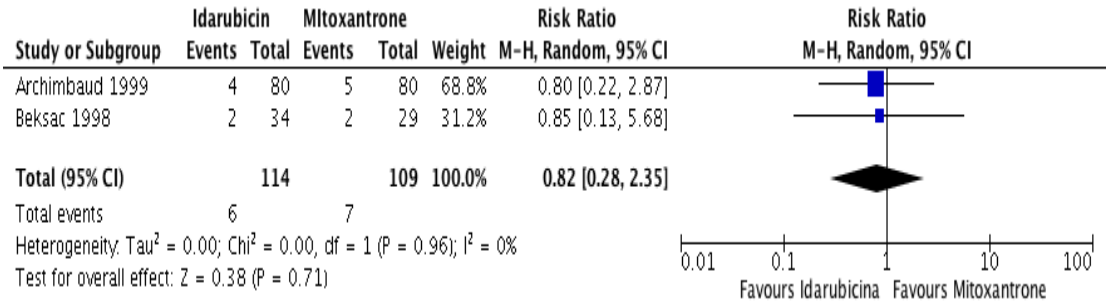


Las náuseas/vómitos fueron descritas en dos estudios (Archimbaud 1999, Beksac 1998) no presentando diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 223, RR 0.82, 95% IC 0.28-2.35, p= 0.71). El estudio de sensibilidad arrojó iguales resultados (RR 0.82, 95% IC 0.28-2.35, p= 0.71).

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Náuseas/vómitos. Figura 74

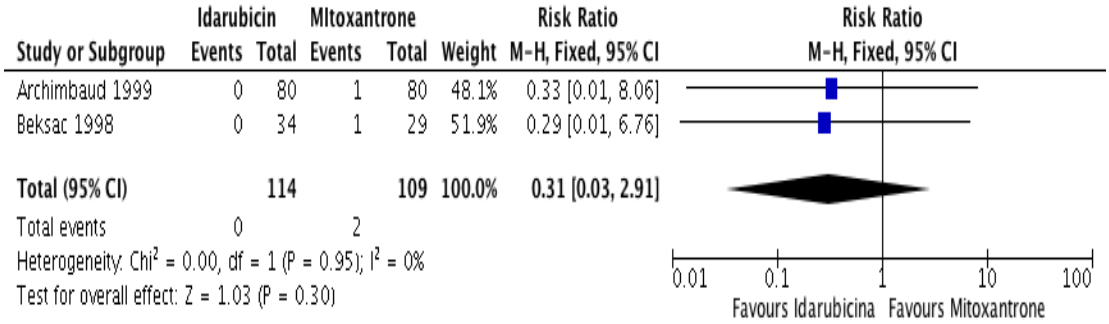


Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Náuseas/vómitos. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 75

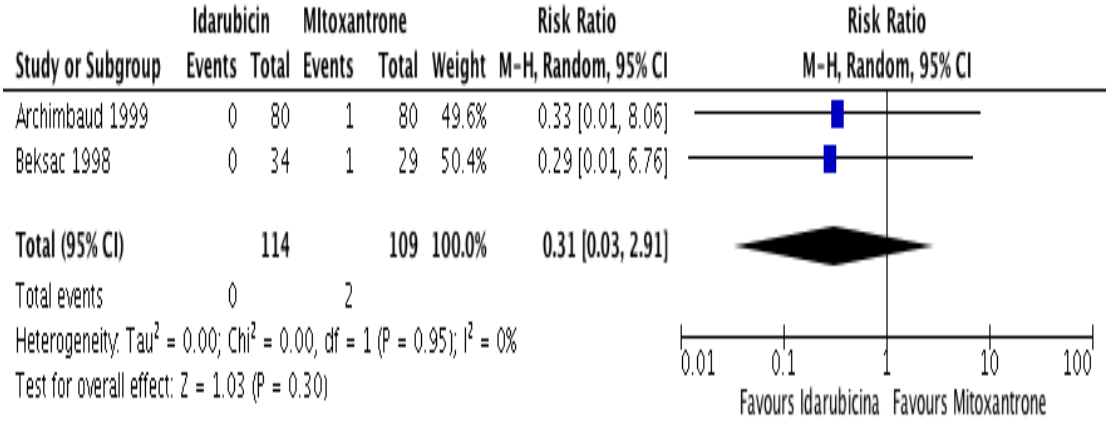


La toxicidad renal fue analizada en dos de estos estudios (Archimbaud 1999, Beksac 1998) no presentando diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (n= 223, RR 0.31, 95% IC 0.03-2.91, p= 0.30). El análisis de sensibilidad arrojó iguales resultados (RR 0.31, 95% IC 0.03-2.91, p= 0.30).

Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado: Toxicidad renal. Figura 76



Comparación IDA vs. MTZ, variable resultado. Toxicidad renal. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 77



3.2.4.5. RIESGO DE SESGO

Riesgo de sesgo de los estudios del meta-análisis de IDA vs MTZ. Tabla 10.

Autor	Adecuada generación de secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Enmascaramiento	Datos incompletos
Archimbaud 1999	Si (esquema aleatorio)	No (método no descrito)	No	Sí, Todos los pacientes randomizados fueron incluidos en el análisis, pero 7/160 (4.4%) tuvieron muerte temprana.
Beksac 1998	Si (esquema aleatorio)	No (método no descrito)	No	No hubo diagnósticos incorrectos ni violaciones del protocolo
Mandelli 2009	Si (método aleatorio)	Sí. Randomización asignada por la Organización Europea para el tratamiento del cáncer en Bruselas.	No	No hubo pérdida de participantes (todos los pacientes ranzomizados fueron incluidos en el ensayo)
Rowe 2004	Si	No (método no descrito)	No	Sí. 14/362 (3.9%) se perdieron por diagnóstico incorrecto

Generación de la secuencia de aleatorización

Los métodos usados para generar la secuencia de aleatorización fueron probablemente adecuados en los cuatro ensayos (Archimbaud 1999, Beksac 1998, Mandelli 2009, Rowe 2004)

Ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

Hubo un ensayo que empleó un adecuado ocultamiento de la secuencia de aleatorización (Mandelli 2009). Los métodos utilizados no fueron claros para el resto de ensayos.

Enmascaramiento

Ninguno de los ensayos fue ciego, pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinaba un alto riesgo de sesgo, dado que la medición de los resultados se realizaba por procedimientos objetivos

Variables resultado incompletas

Durante el período de seguimiento activo se reportaron pérdidas de seguimiento, sin embargo el análisis en todos los estudios fue *por protocolo*, excluyendo las pérdidas en el análisis final (ver tabla 10).

3.2.5. DAUNORUBICINA 90 VERSUS DAUNORUBICINA 45

Se seleccionaron y analizaron tres estudios que realizaban la comparación entre una dosis de 90 mgr/m² x 3 días versus 45 mgr/m² x 3 días de Daunorrubicina en el ciclo de inducción tipo 3 + 7. (Fernández 2009, Lowenberg 2009, Lee 2011), con un total de 1778 pacientes.

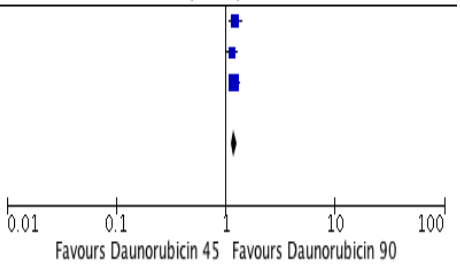
3.2.5.1. REMISION COMPLETA

Los tres estudios contenían datos para analizar la RC, con un total de 1778 pacientes. Para este parámetro, **se encontró una diferencia significativa a favor de DNR** 90 (RR.1.19, 95% IC 1.12- 1.28, **p= <0.00001**; I² para heterogeneidad=0%, p= 0.68)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Remisión completa. Figura 78

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Total	Daunorubicin 45 Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Fernandez 2009	204	289	168	293	31.9%	1.23 [1.09, 1.39]
Lee 2011	160	194	136	189	26.3%	1.15 [1.03, 1.28]
Lowenberg 2009	259	402	221	411	41.8%	1.20 [1.07, 1.34]
Total (95% CI)		**885**		**893**	**100.0%**	**1.19 [1.12, 1.28]**
Total events	623		525			

Heterogeneity: Chi² = 0.78, df = 2 (P = 0.68); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.07 (P < 0.00001)



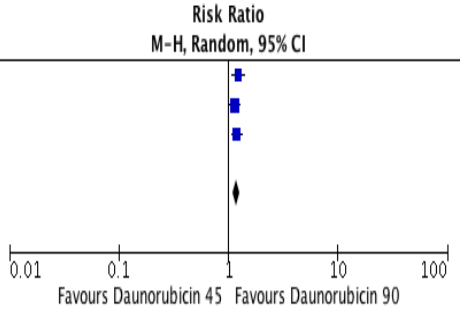
Análisis de sensibilidad

Se realizó el análisis de sensibilidad usando el modelo de efecto aleatorio con resultados similares, con un IC 1.19, 95% con IC 1.11-1.27, p <0.00001; I² para heterogeneidad 0%, p= 0.68.

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: RC. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 79

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Total	Daunorubicin 45 Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Fernandez 2009	204	289	168	293	29.3%	1.23 [1.09, 1.39]
Lee 2011	160	194	136	189	37.0%	1.15 [1.03, 1.28]
Lowenberg 2009	259	402	221	411	33.7%	1.20 [1.07, 1.34]
Total (95% CI)		**885**		**893**	**100.0%**	**1.19 [1.11, 1.27]**
Total events	623		525			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.78, df = 2 (P = 0.68); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.04 (P < 0.00001)

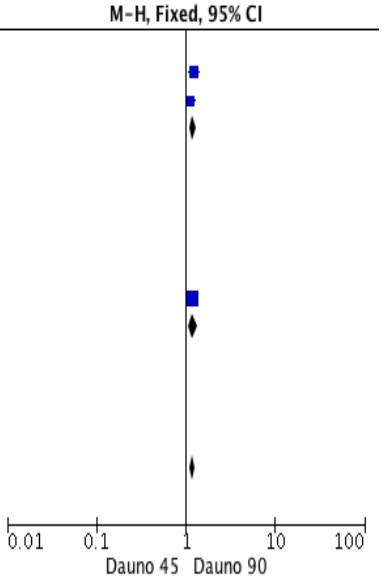


Análisis de subgrupo

En el análisis por subgrupo de edad (15-60 años y > 60 años), no se obtuvieron diferencias significativas para la Remisión completa entre los dos grupos comparativos DNR 90 y DNR 45 **(p para diferencia entre los subgrupos 0.95).**

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: RC. Análisis de subgrupos de edad (15-60 años, adultos vs. >60 años, ancianos). Figura 80

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Daunorubicin 90 Total	Daunorubicin 45 Events	Daunorubicin 45 Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
4.5.1 Adultos						
Fernandez 2009	204	289	168	293	31.9%	1.23 [1.09, 1.39]
Lee 2011	160	194	136	189	26.3%	1.15 [1.03, 1.28]
Subtotal (95% CI)		**483**		**482**	**58.2%**	**1.19 [1.10, 1.30]**
Total events	364		304			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.75$, df = 1 (P = 0.39); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 4.09 (P < 0.0001)						
4.5.2 Ancianos						
Lowenberg 2009	259	402	221	411	41.8%	1.20 [1.07, 1.34]
Subtotal (95% CI)		**402**		**411**	**41.8%**	**1.20 [1.07, 1.34]**
Total events	259		221			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.07 (P = 0.002)						
Total (95% CI)		**885**		**893**	**100.0%**	**1.19 [1.12, 1.28]**
Total events	623		525			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.78$, df = 2 (P = 0.68); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 5.07 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.95), $I^2 = 0\%$						



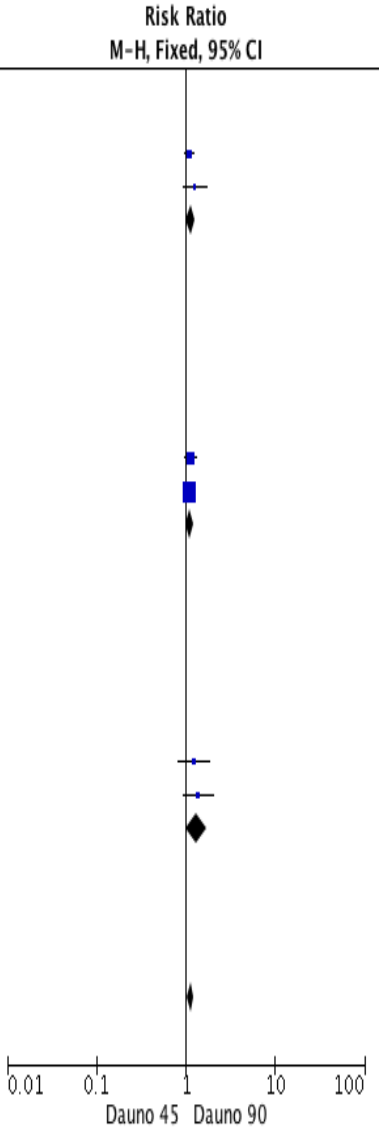
En el grupo de pacientes adultos, entre 15 y 60 años (Fernández 2009, Lee 2011): 2 estudios, 965 pacientes, RR 1.19, 95% IC 1.10-1.30, p<0.0001, I² de heterogeneidad 0%, p= 0.39)

En el grupo de pacientes ancianos (> 60 años) (Lowenberg 2009): 1 estudio, 813 pacientes, RR 1.20, 95% IC 1.07-1.34, p= 0.002)

En el Subgrupo Riesgo Citogenético, no se observaron diferencias significativas para la RC entre los dos esquemas de tratamiento en el análisis de subgrupos por riesgo citogenético (tres grupos estudiados: Riesgo citogenético favorable, intermedio y desfavorable) en pacientes con nuevo diagnóstico de LMA (p para la diferencia entre subgrupos 0.57)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: RC. Análisis de subgrupo por riesgo citogenético. Figura 81

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Daunorubicin 90 Total	Daunorubicin 45 Events	Daunorubicin 45 Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
4.4.1 Favorable						
Fernandez 2009	0	51	0	38		Not estimable
Lee 2011	44	45	32	36	11.2%	1.10 [0.97, 1.24]
Lowenberg 2009	13	14	14	19	3.7%	1.26 [0.93, 1.71]
Subtotal (95% CI)		**110**		**93**	**14.9%**	**1.14 [1.01, 1.29]**
Total events	57		46			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.74$, df = 1 (P = 0.39); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 2.12 (P = 0.03)						
4.4.2 intermedio						
Fernandez 2009	0	127	0	142		Not estimable
Lee 2011	92	116	87	123	26.5%	1.12 [0.97, 1.30]
Lowenberg 2009	170	257	150	250	47.7%	1.10 [0.96, 1.26]
Subtotal (95% CI)		**500**		**515**	**74.2%**	**1.11 [1.00, 1.23]**
Total events	262		237			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.87); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)						
4.4.3 desfavorable						
Fernandez 2009	0	63	0	59		Not estimable
Lee 2011	22	31	15	26	5.1%	1.23 [0.83, 1.83]
Lowenberg 2009	23	35	21	44	5.8%	1.38 [0.93, 2.04]
Subtotal (95% CI)		**129**		**129**	**11.0%**	**1.31 [0.99, 1.73]**
Total events	45		36			
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.16$, df = 1 (P = 0.69); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)						
Total (95% CI)		**739**		**737**	**100.0%**	**1.14 [1.05, 1.23]**
Total events	364		319			
Heterogeneity: $Chi^2 = 2.01$, df = 5 (P = 0.85); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 1.20$, df = 2 (P = 0.55), $I^2 = 0\%$						



En el grupo de pacientes con riesgo citogenético favorable hubo tres estudios (Fernández 2009, Lee 2011y Lowenberg 2009) un total de 203 pacientes, RR 1.14, 95% IC 1.01-1.29, p=0.03; I² heterogeneidad 0%, p=0.39)

En el grupo de pacientes con riesgo intermedio se estudiaron 3 ensayos (Fernández 2009, Lee 2001, Lowenberg 2009), un total de 1015 pacientes, RR 1.11, 95% IC 1.00-1.23, p= 0.04), I²2 heterogeneidad 0%, p= 0.87)

En el grupo de pacientes con riesgo desfavorable, tres estudios (Fernández 2009, Lee 2011, Lowenberg 2009), un total de 258 pacientes, RR 1.31, 95% IC 0.99-1.73, p= 0.06, I² heterogeneidad 0%, p= 0.69).

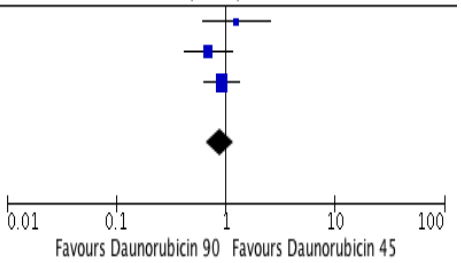
3.2.5.2. MUERTE EN LA INDUCCION

Se pudieron analizar los tres estudios (Fernández 2009, Lowenberg 2009, Lee 2011), un total de 1778 pacientes, no evidenciándose diferencias significativas entre los dos grupos estudiados en cuanto a muerte durante la inducción, con un RR 0.89, 95% IC 0.67- 1.17, p= 0.40; I² para heterogeneidad 0%, p = 0.40.

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Muerte durante la inducción. Figura 82

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Daunorubicin 90 Total	Daunorubicin 45 Events	Daunorubicin 45 Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Fernandez 2009	16	289	13	293	13.9%	1.25 [0.61, 2.55]
Lee 2011	22	194	31	189	33.9%	0.69 [0.42, 1.15]
Lowenberg 2009	44	402	49	411	52.2%	0.92 [0.63, 1.35]
Total (95% CI)		**885**		**893**	**100.0%**	**0.89 [0.67, 1.17]**
Total events	82		93			

Heterogeneity: Chi² = 1.83, df = 2 (P = 0.40); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)



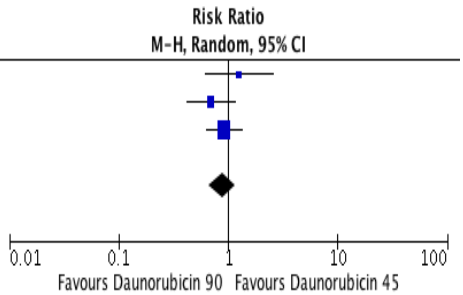
Análisis de sensibilidad

Se realizó el análisis de sensibilidad usando el modelo de efecto aleatorio con resultados similares, un RR 0.88, 95% IC 0.67- 1.17, p= 0.39; I² para heterogeneidad=0%, p= 0,40).

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Muerte en la inducción. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 83

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Daunorubicin 90 Total	Daunorubicin 45 Events	Daunorubicin 45 Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Fernandez 2009	16	289	13	293	15.5%	1.25 [0.61, 2.55]
Lee 2011	22	194	31	189	30.6%	0.69 [0.42, 1.15]
Lowenberg 2009	44	402	49	411	53.9%	0.92 [0.63, 1.35]
Total (95% CI)		**885**		**893**	**100.0%**	**0.88 [0.67, 1.17]**
Total events	82		93			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.83, df = 2 (P = 0.40); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.39)



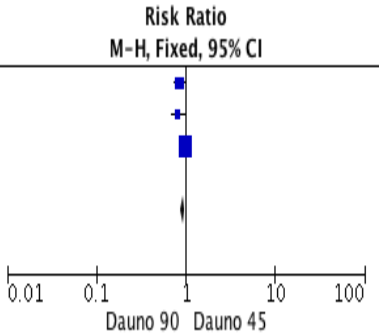
3.2.5.3. MORTALIDAD GLOBAL

Se analizaron los tres estudios (Fernández 2009, Lowenberg 2009, Lee 2011). Los resultados muestran menor mortalidad global de forma significativa con el grupo que recibió la dosis elevada, de DNR 90 comparado con la dosis de DNR 45 (RR 0.92, 95% IC 0.88-0.97, p= 0.0008; I² para heterogeneidad 94%, p < 0. 00001).

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Mortalidad global. Figura 84

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Total	Daunorubicin 45 Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Fernandez 2009	168	327	199	330	27.6%	0.85 [0.74, 0.98]
Lee 2011	103	194	124	189	17.5%	0.81 [0.68, 0.96]
Lowenberg 2009	386	402	398	411	54.9%	0.99 [0.97, 1.02]
Total (95% CI)		**923**		**930**	**100.0%**	**0.92 [0.88, 0.97]**
Total events	657		721			

Heterogeneity: $Chi^2 = 33.31$, df = 2 ($P < 0.00001$); $I^2 = 94\%$
Test for overall effect: Z = 3.35 (P = 0.0008)



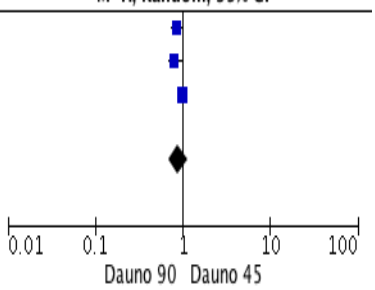
Análisis de sensibilidad

Utilizando el modelo de efecto aleatorio no se confirmaron las diferencias significativas en mortalidad global entre las dos dosis. (RR 0.89, 95% IC 0.68-1.15, p= 0.36; I^2 para heterogeneidad 93%, p < 0.00001).

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Mortalidad global. Análisis de sensibilidad: efecto aleatorio. Figura 85

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Total	Daunorubicin 45 Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Fernandez 2009	168	327	199	330	32.7%	0.85 [0.74, 0.98]
Lee 2011	103	194	124	189	31.3%	0.81 [0.68, 0.96]
Lowenberg 2009	386	402	398	411	35.9%	0.99 [0.97, 1.02]
Total (95% CI)		**923**		**930**	**100.0%**	**0.89 [0.68, 1.15]**
Total events	657		721			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.05$; $Chi^2 = 33.31$, df = 2 ($P < 0.00001$); $I^2 = 94\%$
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)

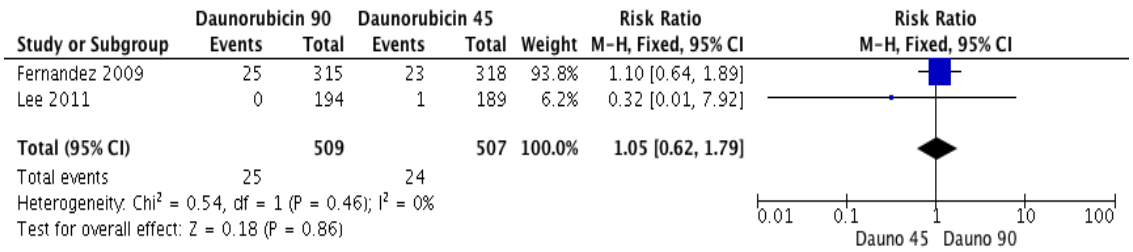


3.2.5.4. EFECTOS ADVERSOS

Los siguientes efectos adversos grado 3-4, cardiotoxicidad, hemorragia, toxicidad cutánea, gastrointestinal, renal e infección, fueron descritos en más de un ensayo clínico (Fernández 2009, Lowenberg 2009, Lee 2011),

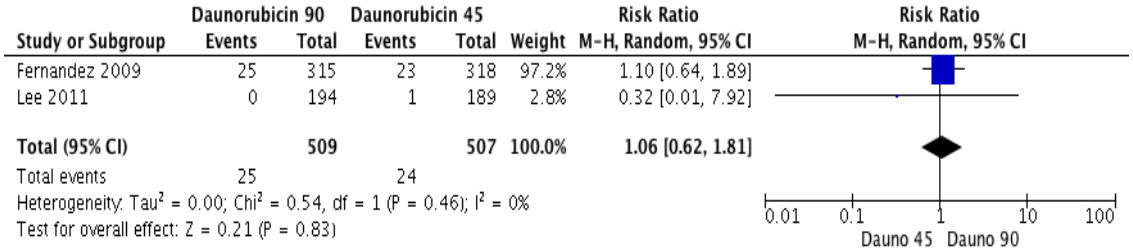
No se encontraron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento para cardiotoxicidad (dos estudios, n= 1016 pacientes, RR 1.05, 95% IC 0.62-1.79, p= 0.86)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Cardiotoxicidad. Figura 86



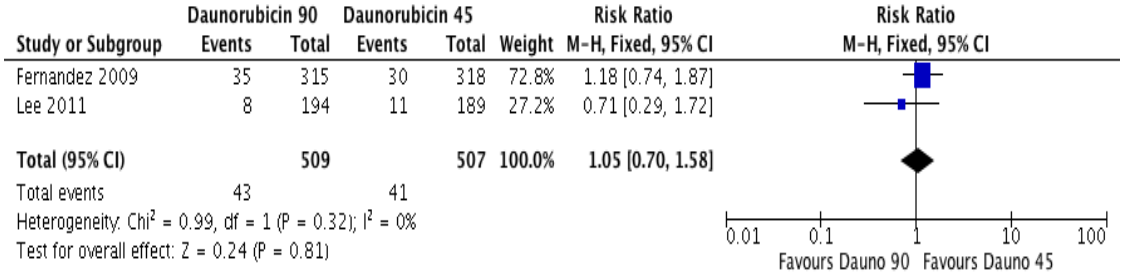
Los resultados no cambiaron tras el análisis de sensibilidad RR 1.06, 95% IC 0.62-1.81, p= 0.83)

Comparación DNR 90. vs DNR 45, variable resultado: Cardiotoxicidad. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio. Figura 87



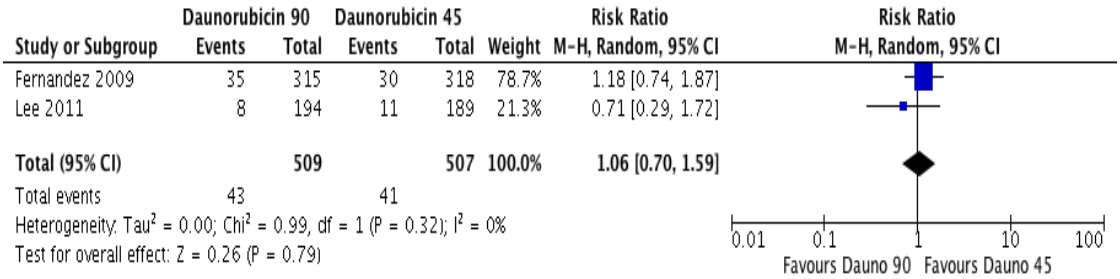
La incidencia de hemorragia no mostraba diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (en dos estudios, n= 1016, RR 1.05, 95% IC 0.70-1.58, p= 0.81)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Hemorragia. Figura 88



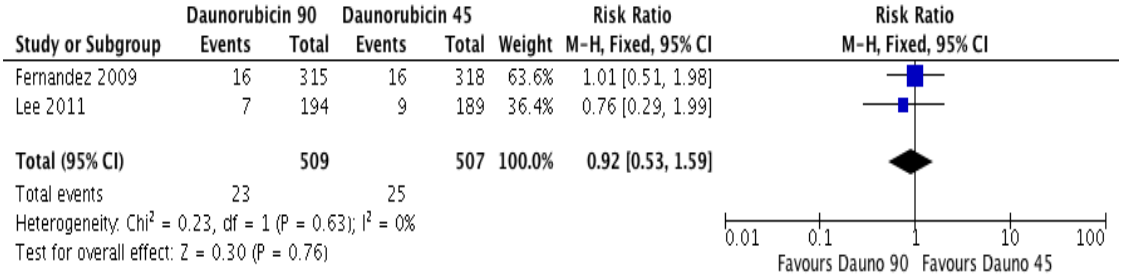
Con resultados similares en el análisis de sensibilidad RR 1.06, 95% IC 0.70-1.59, p= 0.79)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Hemorragia. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio. Figura 89



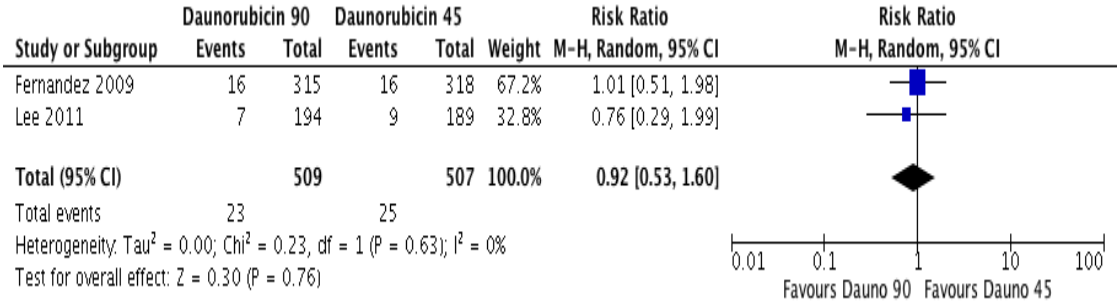
La toxicidad cutánea no mostraba diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (dos estudios, n= 1016, RR 0.92, 95% IC 0.53- 1.59, p= 0.76)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Toxicidad cutánea. Figura 90



Con resultados similares en el análisis de sensibilidad RR 0.92, 95% IC 0.53-1.60, p= 0.76)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Toxicidad cutánea. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio. Figura 91

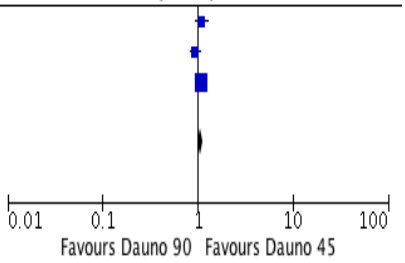


En cuanto a las infecciones, se comunicaron en tres estudios (Fernández 2009, Lee 2011, Lowenberg 2009) sin encontrar diferencia significativa entre ambos brazos de tratamiento (RR 1.06, 95% IC 1.00-1.12, p= 0.06)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Infección. Figura 92

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Total	Daunorubicin 45 Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Fernandez 2009	162	315	149	318	24.0%	1.10 [0.94, 1.29]
Lee 2011	143	194	148	189	24.3%	0.94 [0.84, 1.05]
Lowenberg 2009	344	397	322	406	51.6%	1.09 [1.03, 1.16]
Total (95% CI)		**906**		**913**	**100.0%**	**1.06 [1.00, 1.12]**
Total events	649		619			

Heterogeneity: $Chi^2 = 5.34$, df = 2 (P = 0.07); $I^2 = 63\%$
Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)

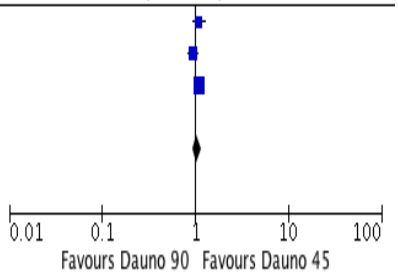


El análisis de sensibilidad muestra resultado parecido (RR 1.04, 95% IC 0.94-1.15, p= 0.42)

Comparación DNR 90 vs. DNR 45, variable resultado: Infección. Análisis de sensibilidad:efecto aleatorio. Figura 93

Study or Subgroup	Daunorubicin 90 Events	Total	Daunorubicin 45 Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Fernandez 2009	162	315	149	318	23.1%	1.10 [0.94, 1.29]
Lee 2011	143	194	148	189	32.3%	0.94 [0.84, 1.05]
Lowenberg 2009	344	397	322	406	44.7%	1.09 [1.03, 1.16]
Total (95% CI)		**906**		**913**	**100.0%**	**1.04 [0.94, 1.15]**
Total events	649		619			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 5.34$, df = 2 (P = 0.07); $I^2 = 63\%$
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)



3.2.5.5. RIESGO DE SESGO

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el meta-análisis de DNR 90 vs DNR 45. Tabla 11

Autor	Adecuada generación de secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la secuencia de aleatorización	Enmascaramiento	Datos incompletos
Fernández 2009	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si: 30/657(4.6%) fueron no aptos (diagnóstico incorrecto, rechazo al consentimiento informado, etc.)
Lee 2011	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	Si: 19/402(4.7%) fueron eliminados(rechazo al consentimiento informado, cambios en el diagnóstico, previo tratamiento para Leucemia, razones no conocidas)
Lowenberg 2009	Si (método aleatorio)	No (método no descrito)	No	No, todos los pacientes fueron evaluados

Generación de la secuencia de aleatorización

Los métodos usados para generar la secuencia de aleatorización fueron probablemente adecuados en los tres ensayos (Lee 2011, Fernández 2009, Lowenberg 2009)

Ocultamiento de la secuencia de aleatorización

Ningún ensayo empleó métodos de ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

Enmascaramiento

Ningún ensayo fue ciego pero se consideró que la falta de enmascaramiento no determinaba un alto riesgo de sesgo dado que la medición de los resultados fue efectuada por procedimientos objetivos

Variables resultado incompletas

Durante el período de seguimiento activo se reportaron pérdidas de seguimiento, sin embargo el análisis de todos ellos fue *por protocolo* completo, por lo que se excluyeron las pérdidas en el análisis final (ver tabla 11).

DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

4.1. La mejor evidencia en Medicina: Revisiones sistemáticas y metanálisis

Las revisiones sistemáticas son un resumen estructurado, objetivo y reproducible de los resultados de los ensayos disponibles y proporcionan un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones. Su objetivo es facilitar la toma de decisiones a los médicos, pacientes, administradores y otros implicados en la asistencia sanitaria.

El metanálisis consiste es un método estadístico que permite obtener medidas resumen del efecto de la intervención. Permite también explorar variables que puedan influir en el efecto o si existe una variación significativa entre los distintos estudios. El metanálisis es relevante y enriquece el valor de la información aportada por una revisión sistemática.

La aplicación de los metanálisis a las ciencias biomédicas data de la década de 1970 y principios de 1980. Las revisiones sistemáticas se han potenciado gracias al desarrollo de la tecnología informática que ayuda en la búsqueda de estudios y el procesamiento estadístico de los datos publicados. La Colaboración Cochrane es una organización internacional cuyo propósito principal es ayudar a tomar decisiones sanitarias bien fundamentadas, basadas en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, con distribución aleatoria, mediante un proceso que trata de optimizar la fiabilidad de la información, en comparación con otras fuentes de evidencia.

Esta revisión y metanálisis se llevó a cabo siguiendo la metodología y el formato de una revisión Cochrane.

4.2 Resumen de los principales resultados de nuestro estudio

En ésta revisión y metanálisis hemos valorado la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos de la familia de Antraciclinas tales como Idarubicina (IDA), Daunorubicina (DNR), Mitoxantrone (MTZ), Aclarubicina (ACR), Daunorubicina 90 mg/m2 (DNR 90) y Daunorubicina 45 mg/m2 (DNR 45) en el tratamiento de inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de LMA, excluyendo estudios que incluyeran población infantil o en idioma diferente al inglés.

Para la presente revisión hemos valorado 5 grupos pareando dos fármacos: ACR con DNR, DNR con MTZ, IDA con DNR, IDA con MTZ y dos dosis de Daunorubicina (DNR 90 con DNR 45).

El metanálisis realizado en cada grupo comparativo incluía al menos 3 ensayos clínicos; 5 estudios en el metanálisis de ACR y DNR, 8 estudios en el metanálisis de DNR y MTZ, 12 estudios en el metanálisis de IDA y DNR, 4 estudios en el metanálisis de IDA y MTZ y 3 estudios en el metanálisis de DNR 90 y DNR 45.

En cada grupo comparativo hemos valorado el porcentaje de obtención de Remisión completa, la incidencia de muerte en la inducción, la mortalidad global y la toxicidad medida por la frecuencia de efectos adversos. Además se ha realizado un análisis de subgrupos en función de los datos disponibles en cada estudio.

Dado que no todas las variables resultado se encontraron disponibles en todos los estudios se realizó cada metanálisis en base a lo comunicado en cada ensayo clínico. Así por ejemplo la Remisión completa se reportaba en todos los ensayos por lo que se realizó el metanálisis en el total de ensayos descritos en el párrafo anterior. La muerte durante la inducción fue analizada en 4 de los 5 ensayos de ACR con DNR, en 7 de los 8 de DNR con MTZ, 11 de los 12 de IDA con DNR y 3 de los 3 de DNR 90 con DNR 45. La mortalidad global se valoró en menor número de ensayos porque no hubo información suficiente y es así que analizamos en 3 de los 5 estudios de ACR con DNR, 3 de los 8 e DNR con MTZ, 4 de los 12 de IDA con DNR, 3 de los 4 de IDA con MTZ y 3 de los 3 de DNR 90 con DNR 45.

Los resultados de cada metanálisis de los cinco grupos de comparaciones abordadas son los siguientes:

En el grupo de Aclarubicina comparado con Daunorubicina no se observaron diferencias significativas en cuanto a RC, muerte durante la inducción ni mortalidad global entre ambos esquemas de tratamiento. En cuanto a los efectos adversos grado 3-4, en la toxicidad hepática e insuficiencia cardiaca no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos, pero si menos insuficiencia renal y diarrea en los estudios con Daunorubicina.

En el grupo de Daunorubicina comparado con Mitoxantrone no se observaron diferencias significativas en cuanto a RC, muerte durante la inducción ni mortalidad global entre ambos esquemas de tratamiento. En el análisis de subgrupos no se observaron diferencias significativas para la RC según la edad. En los efectos adversos grado ¾ se objetivó mayor riesgo de eventos pulmonares con el esquema con Mitoxantrone comparado con el de Daunorubicina, pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de otros efecto adversos grado ¾ que incluyeron cardiotoxicidad, toxicidad hepática, renal y náuseas/vómitos.

En el grupo de Idarubicina comparado con Daunorubicina se obtuvieron significativamente más Remisiones Completas a favor de Idarubicina, menos muertes durante la inducción a favor de Daunorubicina, pero con más mortalidad global. En el análisis de subgrupos no se identificaron diferencias estadísticamente significativas para la RC por edad, sin embargo se objetivó de forma significativa que la estratificación por riesgo citogenético podría ser un factor influyente para la obtención de RC. La mucositis grado 3-4 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con Idarubicina, mientras que no se encontraron diferencias significativas en otras toxicidades; cardiaca, náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, hepática, renal, cutánea, hemorragia, sepsis o infecciones.

En el grupo de Idarubicina comparado con Mitoxantrone no se observaron diferencias significativas en cuanto a RC, muerte durante la inducción ni mortalidad global entre ambos esquemas de tratamiento. En el análisis de subgrupos por edad no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la RC, ni tampoco en las toxicidades grado 3-4, hepática, mucositis, cardiaca, diarrea, náuseas/vómito o toxicidad renal.

Finalmente, en la comparación de las dos ***dosis de Daunorrubicina 45 vs 90, se objetivaron claramente más remisiones completas a favor de la dosis más elevada de DNR (90 mgr/m2) y sorprendentemente con menor mortalidad global***, aunque no a costa de muertes durante la inducción, que resultaron iguales en ambas dosis. En el análisis de subgrupos por edad, se incluyeron dos estudios para pacientes de 15-60 años en los que se comparaba 45 mg/m² con 90 mg/m² de DNR y sólo uno para mayores de 60 años; aunque en el subgrupo individual de adultos y ancianos se observan diferencias significativas se pierde la significación global para la diferencia de subgrupos (p= 0.95, ver Gráfica 80) posiblemente porque los estudios no están claramente diseñados para la estratificación por edad.

En el análisis por subgrupo citogenético, se analizaron tres estudios de comparación de dosis de Daunorubicina en los que se estratificaba a los pacientes por riesgo citogenético y se objetiva una pérdida de la significación cuando el riesgo citogenético es desfavorable (RR 1.14; 95% IC 1.05-1.23, ver Gráfica 81); además el análisis estadístico global según análisis de subgrupo se evidenció no significativo (p= 0.55, ver Gráfica 81)

Los efectos adversos grado 3-4 reportados por los ensayos clínicos incluyeron cardiotoxicidad, hemorragia, toxicidad cutánea e infecciones y los estudios no demostraron diferencias significativas entre ambos esquemas de tratamiento.

Nuestra revisión incluía ***un análisis de la calidad metodológica de los ensayos.*** Todos eran ensayos clínicos randomizados, pero ninguno reportaba el método de generación de la secuencia de aleatorización, aunque puede inferirse que fue adecuada. Igualmente el método de ocultamiento de la secuencia de aleatorización sólo fue adecuado en 6 estudios (Hansen 1991, Jin 2013, Mandelli 1991, Mandelli 2009, Nagura 1994, Ohtake 2011), lo cual podría introducirnos un sesgo de selección. Ninguno de los ensayos clínicos se calificó de ciego, pero se puede considerar que la falta de enmascaramiento no produce un alto riesgo de sesgo, al medirse los resultados con variables objetivas. Durante el período de seguimiento se reportaron en muchos estudios pérdidas de seguimiento, pero estas pérdidas no se incluyeron en el análisis final, realizado *por protocolo*.

4.3 Interpretación de los resultados y comparación con otros metanálisis

Desde hace más de 30 años el esquema de inducción denominado 3+7, con Daunorrubicina (DNR) a dosis de 45-60 mg/m2 durante 3 días y citarabina (ARA-C) 100-200 mg/m2 en infusión continua iv durante 7 días, ha sido el esquema estándar para el tratamiento de inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de LMA. Se han utilizado muchas variaciones sobre éste esquema, incluyendo cambios de dosis y uso de fármacos distintos dentro de la familia de las Antraciclinas tales como la Doxorubicina, Mitoxanrone, Idarubicina y Aclarubicina.

Dado que las diferencias estadísticamente significativas objetivadas en el grupo de IDA con DNR y DNR 90 con DNR 45 son las más destacables en ésta revisión, en los siguientes párrafos hemos analizado los estudios en estos dos grupos.

En los años 90, se publicaron varios ensayos clínicos en los que se reportaban mayores tasas de RC utilizando Idarrubicina, 12-13 mg/m2 durante 3 días comparado con Daunorrubicina 40-50 mg/m2 durante 3 días, en combinación con citarabina (Berman 1991, Vogler 1992, Masaoka 1991). En la siguiente década se realizaron tres estudios importantes en donde se utilizaron dosis altas de DNR (240-250 mg/m2 como dosis total). Uno de estos estudios fue el ALFA 9801 (69) realizado en Europa con pacientes de 50-70 años que también demostraba la superioridad de IDA sobre DNR con el aumento de dosis de DNR a 80 mg/m2x3 días, en comparación con IDA 12 mg/m2x3 días. El segundo estudio fue el AML201 de Japón (JALSG) que incluyó pacientes de 15-64 años y no encontró diferencias significativas entre la dosis de DNR 50 mg/m2x5 días con IDA 12 mg/m2/díax3 días (43). Más recientemente se publicó la comparación de dosis de DNR 90 mg/m2/día durante 3 días con IDA 12 mg/m2 /día durante 3 días, sin demostrarse diferencias significativas entre ambos esquemas de tratamiento en cuanto a RC, supervivencia libre de evento o supervivencia libre de recaída (88).

En el presente metanálisis los estudios incluidos presentaron una gran variabilidad de las dosis utilizadas tanto de IDA como de DNR, ***pero se pudo objetivar una ventaja cierta a favor de la IDA en la obtención de RC***. En el análisis de subgrupos por riesgo citogenético, aunque se incluyeron solo dos estudios por falta de información en los demás, se demuestra de forma significativa que ***la estratificación por el riesgo citogenético podría ser un factor influyente para la obtención de RC***. En la estratificación por subgrupos de edad (15-60 años y > 60 años) se incluyeron en el análisis 7 estudios en el subgrupo de 15-60 años y 4 estudios en el de >60 años, sin objetivarse diferencias significativas.

Otra cuestión sin resolver aún, y que ha abordado este metanálisis, es si las dosis más altas de Daunorubicina (totales de 180-270 mg/m2) podrían ser más efectivas y no más tóxicas que las más bajas (135 mgr/m2). La cuestión tiene interés para establecer si la Daunorubicina, a dosis escalables según el riesgo, sería el fármaco de elección para combinar con Citarabina, en lugar de la IDA, ya que en casi todos los estudios se ha reportado tasa de muerte temprana más baja con Daunorubicina con resultados de supervivencia similares. Sin embargo en el estudio más moderno realizado para comparar DNR 60 mg/m2 contra 90 mg/m2 (94) , en el análisis interino hubo un incremento significativo de la mortalidad en el día 60 en el brazo de 90 mg/m2, conduciendo a un cierre prematuro del ensayo. En el presente metanálisis que incluyó 3 estudios en el grupo de comparación DNR altas dosis (90 mg/m2/día 3 días) con DNR bajas (45 mg/m2/día 3 días), dos estudios incluyeron pacientes entre 15 y 60 años (Fernández 2009 y Lee 2011) y pacientes > 60 años solo en el estudio de Lowenberg 2009 objetivándose ***efectivamente mayores RC a favor de DNR 90***. Pero se realizó también análisis por subgrupos de edad (15-60 y >60 años) y por riesgo citogenético (favorable, intermedio y desfavorable) ***y no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.***

Por tanto la cuestión de las dosis adaptadas al riesgo de Daunorrubicina, sigue sin resolverse, y se necesitarían más estudios bien estratificados para estas dos variables (dosis y riesgo). Por el momento tanto la NCCN como la ELN recomiendan el esquema 3+7, tanto con Daunorubicina en dosis de 60 a 90 mg/m2 x 3 días como con Idarubicina en dosis de 12 mg/m2 x 3 días combinadas con los 7 días de Citarabina (100-200 mg/m2 en infusión continua) para pacientes jóvenes con diagnóstico de LMA.

Vamos a comentar ahora distintos metanálisis previos que se han publicado para esclarecer estas cuestiones.

Teuffel **(95)** comparó la eficacia de diferentes fármacos antracíclicos y dosis para el tratamiento de inducción en pacientes niños y adultos jóvenes (no incluyó pacientes mayores de 60 años) con nuevo diagnóstico de LMA. Se compararon DNR con IDA, DNR con MTZ, IDA con MTZ, DNR con ACR y DNR altas dosis con DNR bajas dosis.

Para el grupo de DNR con IDA se incluyeron 8 ensayos clínicos randomizados, un total de 3382 pacientes y los resultados obtenidos mostraron la superioridad de IDA comparado con DNR para obtener menores tasas de fallo de obtención de la RC cuando el cociente dosis de DNR /dosis de IDA era <5, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la muerte durante la inducción (basado en 6 ensayos, 3205 pacientes) ni en la mortalidad global (basado en 4 ensayos, 2973 pacientes).

Nuestro metanálisis, que analiza un mayor número de estudios, observa también significativamente mayores tasas de RC y menor mortalidad global para el esquema que incluye IDA comparado con DNR, pero con mayor riesgo de muerte durante la inducción. Para los grupos comparativos de DNR con MTZ, IDA con MTZ y DNR con ACR, en concordancia con el presente metanálisis y aunque no se valoraron los mismos estudios, en el metanálisis de Teuffel no se demostraron diferencias significativas en los resultados para la RC, muerte en la inducción ni mortalidad global.

En el grupo de DNR a altas dosis comparado con DNR a bajas dosis, en ambos metanálisis, el nuestro y el de Teuffel, se han incluido 3 estudios. Son comunes el de Fernández 2009 y el de Lee 2011 que incluye pacientes <60 años. El de Teuffel incluye un estudio de DNR 45 con DNR 30 (Yates 1982) y el nuestro el estudio de Lowenberg 2009 que incluyó pacientes >60 años. Ellos concluyeron, en concordancia con el nuestro, que las dosis altas de DNR comparado con las dosis bajas de DNR se asocian con menores tasa de fallo para la obtención de remisión completa (1404 pacientes) y menor tasa de mortalidad global (1040 pacientes), pero sin diferencias significativas en la muerte durante la inducción (1021 pacientes). En el metanálisis de Teuffel no se realizaron análisis de subgrupo ni se estudiaron los efectos adversos en ningún grupo de comparación.

En otro metanálisis realizado por Wang 2013(96), se comparó IDA +Ara-C vs DNR+Ara-C como tratamiento de inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de LMA, incluyendo 10 estudios randomizados con un total de 4060 pacientes, excluyendo niños. Encontraron que Idarubicina se asociaba a una ventaja significativa en la obtención de RC y supervivencia global comparada con Daunorubicina, pero no valoraron efectos adversos y tampoco se compararon otros tipos de Antraciclinas (96).

Un metanálisis más reciente realizado por Li et al (97) que incluyó también estudios en población infantil y estudios en lengua diferente al inglés, comparó también la Idarubicina con otras Antraciclinas, obteniendo también mayores tasas de RC, pero con mayor riesgo de muerte en la inducción y un incremento significativo en el desarrollo de mucositis grado 3-4 en el grupo de IDA comparado con DNR. Para ellos también es más eficaz el esquema con IDA comparado con el de DNR. En ésta revisión también compararon IDA con Mitoxantrone, Doxorubicina y con Zorubicina; sin objetivarse diferencias significativas entre IDA y Mitoxantrone en la Supervivencia global (SG), Supervivencia Libre de Progresión (SLP), RC y muerte durante la

inducción. Con respecto a los grupos IDA con Doxorubicina e IDA con Zorubicina consideraron que la evidencia era insuficiente para hacer conclusiones finales.

Como conclusión general de todos los metanálisis y dada la variabilidad en las dosis utilizadas ***en el grupo de estudios que comparan IDA con DNR, no queda claro aún si realmente la IDA es más eficaz, ni con qué dosis de DNR se tiene que comparar para equivalencia en eficacia en la obtención de RC***. Algunos estudios sugieren que a mayor dosis de DNR mayor obtención de RC, pero no son concluyentes, y se necesitan más estudios bien estratificados para dosis y riesgo.

Con respecto a otros grupos de Antraciclinas, comparaciones de Aclarubicina con Daunorubicina, Daunorubicina con Mitoxantrone e Idarubicina con Mitoxantrone con la evidencia disponible hasta el momento actual no demuestran diferencias significativas en su eficacia en el tratamiento de inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de LMA en cuanto a la RC, muerte en la inducción ni mortalidad global.

4.4 Conclusiones prácticas. Fortalezas y debilidades de nuestro estudio

Las Guías clínicas de la NCCN y de la ELN, recomiendan tanto DNR cómo IDA en la inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de LMA.

En la presente revisión y metanálisis, en la comparación entre IDA y DNR, a pesar de no haber incluido estudios con idioma diferente al inglés o estudios en niños, se confirma la superioridad de la IDA en la obtención de la RC, con un discreto incremento en las muertes en inducción. El número de pacientes y el número de estudios incluidos en nuestro estudio es amplísimo y nuestros resultados concuerdan con metanálisis previos, por lo tanto dichos resultados eran esperables por razones lógicas, y con nuestro estudio se confirman como razonablemente robustos.

Además hemos comparado, también con un número de estudios muy elevado, otros tipos de antraciclinas, sin que resulten superiores.

Consideramos por tanto, que los datos quedan confirmados, para ser de utilidad en la elección de la antraciclina en la práctica clínica.

En este metanálisis hemos obtenido resultados en la valoración de los efectos adversos, que son frecuentes y comunes para todas las antraciclinas, y no estaban bien estudiados en otras publicaciones.

Debilidades

El riesgo potencial de sesgo de publicación para la RC basado en que el Funnel plot no era del todo simétrico en el grupo de comparación de IDA vs DNR, no pudiéndose valorar como de bajo riesgo para sesgo de publicación.

Tampoco es certera la valoración de la calidad de la evidencia en cuanto al riesgo de sesgo, debido a la elevada heterogeneidad en algunos subanálisis.

Otro problema es que no se pudo realizar el análisis de subgrupos por edad y riesgo citogenético o molecular en todos los estudios por falta de datos. Ello se explica porque muchos de estos estudios son de hace unos años, y hasta hace poco la única técnica disponible para detectar alteraciones genéticas era la citogenética o FISH, que sólo detecta anomalías en un 50% de los pacientes.

Se necesitan más estudios para valorar conclusiones en los grupos de comparación diferentes a IDA y DNR, así como el rol del MTZ en el tratamiento de inducción.

Son necesarios estudios de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes refractarios a Antraciclinas

Reflexiones y preguntas para el futuro

El esquema de inducción 3x7 es tan universalmente aceptado, bien conocido y manejado por todos, que es poco probable que sea desbancado en los próximos años para el tratamiento inicial citorreductor de la LMA. A lo largo de los muchos años de tratamiento de la LMA con quimioterapia, ha quedado claro que la obtención de la remisión completa es el primer paso y es imprescindible para llegar a la curación de esta enfermedad.

Sin embargo, la población tumoral en la LMA presenta una media de 9 mutaciones al diagnóstico, y se modifica y adquiere nuevas mutaciones a lo largo de su evolución, muchas veces a consecuencia de la terapia. La investigación traslacional está produciendo un impresionante número de nuevos fármacos, diana específicos, para las distintas alteraciones moleculares, pero se está haciendo evidente que estos fármacos tienen que combinarse con quimioterapia, y todos pasarían por tener que combinarse con la terapia de inducción para convertir la masa leucémica inicial en algo más manejable.

Los grandes grupos cooperativos internacionales europeos y norteamericanos, tales como el GAMLSG alemán o el SWOG/ECOG, ya están desarrollando protocolos estratificados por las mutaciones que disponen de terapia, ***donde los nuevos fármacos se combinan con la terapia de inducción y consolidación, manteniendo el esquema 3+7 en la inducción.*** Por tanto, habrá que seguir averiguando qué Antraciclinas y dosis combinan bien con estos nuevos fármacos, según el riesgo de la propia enfermedad y las toxicidades aditivas que podrían producirse.

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

En el presente estudio titulado ***Revisión sistemática y Metanálisis de las Antraciclinas como tratamiento de inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA)*** hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El fármaco ***Idarubicina comparado con Daunorubicina*** es superior en la obtención de tasas de RC con menor mortalidad global, aunque mayor riesgo de muerte durante la inducción en el tratamiento de inducción en pacientes con nuevo diagnóstico de LMA .En el análisis de subgrupos por edad no se encontraron diferencias significativas para la RC entre los dos esquemas de comparación (IDA vs DNR) pero si por riesgo citogenético (favorable, intermedio y desfavorable). En cuanto a los efectos adversos, Idarubicina ha demostrado mayor riesgo de mucositis grado 3-4 comparado con Daunorubicina, u obteniéndose diferencias significativas en cuanto a los otros efectos adversos.

2. Aunque no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a RC, muertes en la inducción y mortalidad global en los otros grupos que comparan las ***diversas Antraciclinas (DNR vs ACR, DNA vs MTZ, IDA vs MTZ)*** existen algunas diferencias significativas en sus efectos adversos.

3. Para la comparación entre dosis de ***DNR 90 versus DNR 45***, se demostraron mayores tasas de RC y menor mortalidad global de forma significativa para el esquema DNR 90, sin diferencia en la muerte durante la inducción. En el análisis obtención de RC por subgrupos de edad y riesgo citogenético, no se obtuvieron diferencias significativas para la Remisión completa entre las dos dosis.

BIBLIOGRAFÍA

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. 2002. III(N° 155).

2. Wiley: Postgraduate Haematology, 7th Edition - Victor Hoffbrand, Douglas R. Higgs, David M. Keeling, et al [Internet]. [cited 2016 Jun 21]. Available from: http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118854322.html

3. Siegel R,Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. 2013. 63:11–30.

4. Greer JP. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1360 p.

5. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. 1996. 88 (1):308–13.

6. Smith M, Barnett M, Bassan R, et al. Adult acute myeloid leukemia. 2004. 50:197–222.

7. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia:susceptibility and incidence. 2007. 92:1389–98.

8. Hijiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. Cancer. 2009 Jan 1;115(1):23–35.

9. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell trasplantation in patients with indolent lymphoma:results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. 2004. 22:4926–33.

10. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. 2007. :453–9.

11. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. 2003. 21:2123–37.

12. La citología óptica en el diagnóstico hematológico - Libros de Patología - Sociedad Española de Anatomía Patológica [Internet]. [cited 2016 Jun 21]. Available from: https://www.seap.es/libros-de-patologia-en-espanol/-/asset_publisher/6Qsq/content/la-citologia-optica-en-el-diagnostico-hematologico;jsessionid=D2F82AAB545017F06445CC306B612E6F

13. Dohner H, Estey E, Amadori H,Appelbaum F, Buchner T, Burnett A, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson R, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D,

Ossenkoppele G Sanz M, Sierra J, Tallman M, Lowenberg B, Bloomfield C. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults:recommendation from aninternational expert panel on behalf of the European Leukemia Net. 2010. 115:453–74.

14. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennet JM , Begg CB. High peripheral blast count in adult myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. 1988. 6:495–8.

15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391–405.

16. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of Tumors and Haematopoietic and Lymphoids tissues. 2008.

17. Saultz JN, Garzon R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. J Clin Med. 2016;5(3).

18. Mrozek K, Heerema NA, Blomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. 2004. 18(2):115–36.

19. Grinwade D. The clinical cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia. 2001. 14(3):497–529.

20. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood. 2002 Dec 15;100(13):4325–36.

21. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015 Sep 17;373(12):1136–52.

22. Gaidzik V, Döhner K. Prognostic implications of gene mutations in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. Semin Oncol. 2008 Aug;35(4):346–55.

23. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype. 2005. 11:1416–24.

24. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics:a study of the MAL Study Group Ulm. 2002. 100:4372–80.

25. Pabst T, Mueller BU, Zhang P. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. 2001. 27:263–70.

26. Thiede C, Creutzig E, Reinhardt D, Ehninger G, Creutzig U. Different types of NPM1 mutations in children and adults: evidence for an effect of patient age on

the prevalence of the TCTG-tandem duplication in NPM1-exon 12. Leukemia. 2007 Feb;21(2):366–7.

27. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2012 Mar 22;366(12):1079–89.

28. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):254–66.

29. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. Blood. 2007 Feb 1;109(3):874–85.

30. Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3733–9.

31. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2008 May 1;358(18):1909–18.

32. Kelly LM, Liu Q, Kutok JL, Williams IR, Boulton CL, Gilliland DG. FLT3 internal tandem duplication mutations associated with human acute myeloid leukemias induce myeloproliferative disease in a murine bone marrow transplant model. Blood. 2002 Jan 1;99(1):310–8.

33. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2008 Mar 1;111(5):2776–84.

34. Kussick SJ, Stirewalt DL, Yi HS, Sheets KM, Pogosova-Agadjanyan E, Braswell S, et al. A distinctive nuclear morphology in acute myeloid leukemia is strongly associated with loss of HLA-DR expression and FLT3 internal tandem duplication. Leukemia. 2004 Oct;18(10):1591–8.

35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [cited 2016 Jun 1]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp

36. Lowengerg B, Ossenkoppele GJ, Putten WV, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Maertens J,. High-dose daunorubicin in older patients with Acute myeloid leukemia. 2009. 361:1235–48.

37. Burnett A, Wetzler M , Lowenberg A. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. 2011. 29(5):487–94.

38. Sekeres MA,Elson P, Kalaycio ME. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older acute myeloid leukemia patients. 2009. 113:28–36.

39. Kobayashi T, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. The effect of decreased-dose idarubicin for elderly patients with acute myeloid leukemia. Jpn J Clin Oncol. 2013 Oct;43(10):1047–51.

40. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 2001 Sep 1;98(5):1302–11.

41. Milligan DW, Grinwade D, Cullis JO,Bond L,Swirsky D, Craddock C, Kell J, Homewood J, Campbell K, McGinley S, Wheatley K and Jackson G. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia inadults. 2006. 135:450–74.

42. Johnson SA, Richardson DS. Anthracyclines in haematology. 1998. 12(1):52–71.

43. Minotti G, Menna P, SalvatorelliI E, Cairo G and Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. 2004. 56:185–229.

44. DOXORUBICINA EN VADEMECUM [Internet]. [cited 2016 Jul 21]. Available from: http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d053.htm

45. Cersosimo RJ. Idarubicin: an anthracycline antineoplastic agent. Clin Pharm. 1992 Feb;11(2):152–67.

46. Robert J, Rigal-Huguet F, Hurteloup P. Comparative pharmacokinetic study of idarubicin and daunorubicin in leukemia patients. Hematol Oncol. 1992 Apr;10(2):111–6.

47. IDARRUBICINA EN VADEMECUM IQB [Internet]. [cited 2016 Jul 21]. Available from: http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i004.htm

48. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. Blood. 2011 Feb 24;117(8):2358–65.

49. Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jacquillat C, Boiron M, Bernard J, et al. Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. Blood. 1968 Oct;32(4):507–23.

50. MITOXANTRONA EN VADEMECUM IQB [Internet]. [cited 2016 Jul 21]. Available from: http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m052.htm

51. Archimbaud E, Jehn U, Thomas X, De Cataldo F, Fillet G, Belhabri A, et al. Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a

feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. Leukemia. 1999 Jun;13(6):843–9.

52. Arlin Z, Case DC, Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group. Leukemia. 1990 Mar;4(3):177–83.

53. Beksaç M, Arslan O, Koç H, Akan H, Ilhan O, Arat M, et al. Randomised unicenter trial for comparison of three regimens in de novo adult acute nonlymphoblastic leukaemia. Med Oncol Northwood Lond Engl. 1998 Sep;15(3):183–90.

54. Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. Blood. 1991 Apr 15;77(8):1666–74.

55. Björkholm M, Killander A. Daunorubicin versus aclarubicin in combination with cytarabine and thioguanine in elderly patients with acute nonlymphocytic leukemia, a preliminary report. Eur J Haematol Suppl. 1987;47:49–54.

56. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin M-F, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):586–95.

57. Fernandez H, Sun Z, Yao X, Litzow M, Luger S, Paietta E, Racevskis J, Dewald G, et a. Anthracycline dose intensification in Acute myeloid Leukemia. 2009. 361:1249–59.

58. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood. 2007 Jun 15;109(12):5129–35.

59. Hansen OP, Pedersen-Bjergaard J, Ellegaard J, Brincker H, Boesen AM, Christensen BE, et al. Aclarubicin plus cytosine arabinoside versus daunorubicin plus cytosine arabinoside in previously untreated patients with acute myeloid leukemia: a Danish national phase III trial. The Danish Society of Hematology Study Group on AML, Denmark. Leukemia. 1991 Jun;5(6):510–6.

60. Jin J, Wang J-X, Chen F-F, Wu D-P, Hu J, Zhou J-F, et al. Homoharringtonine-based induction regimens for patients with de-novo acute myeloid leukaemia: a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):599–608.

61. Lee J-H, Joo Y-D, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2011 Oct 6;118(14):3832–41.

62. Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1998 Mar;16(3):872–81.

63. Mandelli F, Petti MC, Ardia A, Di Pietro N, Di Raimondo F, Ganzina F, et al. A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1991;27(6):750–5.

64. Mandelli F, Vignetti M, Suciu S, Stasi R, Petti M-C, Meloni G, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5397–403.

65. Masaoka T, Ogawa M, Yamada K, Kimura K, Ohashi Y. A phase II comparative study of idarubicin plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in adult acute myeloid leukemia. Semin Hematol. 1996 Oct;33(4 Suppl 3):12–7.

66. Nagura E, Kimura K, Yamada K, Ohta K, Maekawa T, Takaku F, et al. Nationwide randomized comparative study of daunorubicin and aclarubicin in combination with behenoyl cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, and prednisolone for previously untreated acute myeloid leukemia. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;34(1):23–9.

67. Mitoxantrone plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine as induction therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia [Internet]. [cited 2016 Jun 1]. Available from: http://www.pjms.com.pk/issues/octdec207/article/article18.html

68. Oberg G, Killander A, Björeman M, Gahrton G, Grimfors G, Gruber A, et al. Long-term follow-up of patients >or=60 yr old with acute myeloid leukaemia treated with intensive chemotherapy. Eur J Haematol. 2002 Jun;68(6):376–81.

69. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Feb 10;28(5):808–14.

70. Pavlovsky S, Gonzalez Llaven J, Garcia Martinez MA, Sobrevilla P, Eppinger-Helft M, Marin A, et al. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. Ann Hematol. 1994 Jul;69(1):11–5.

71. Récher C, Béné MC, Lioure B, Pigneux A, Vey N, Delaunay J, et al. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia. Leukemia. 2014 Feb;28(2):440–3.

72. Reiffers J, Huguet F, Stoppa AM, Molina L, Marit G, Attal M, et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. Leukemia. 1996 Mar;10(3):389–95.

73. Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. Blood. 2004 Jan 15;103(2):479–85.

74. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flaum MA, Bartolucci AA, Omura GA, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1992 Jul;10(7):1103–11.

75. Wahlin A, Hörnsten P, Hedenus M, Malm C. Mitoxantrone and cytarabine versus daunorubicin and cytarabine in previously untreated patients with acute myeloid leukemia. Cancer Chemother Pharmacol. 1991;28(6):480–3.

76. Wiernik PH, Banks PL, Case DC, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 1992 Jan 15;79(2):313–9.

77. Belhabri A, Thomas X, Troncy J, Assouline D, Michallet M, Wattel E, et al. Continuous-infusion carboplatin in combination with idarubicin or mitoxantrone for high-risk acute myeloid leukemia: a randomised phase II study. Leuk Lymphoma. 1999 Dec;36(1-2):45–55.

78. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. Blood. 1990 Jan 1;75(1):27–32.

79. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Jan 1;27(1):61–9.

80. Feldman EJ, Seiter K, Damon L, Linker C, Rugo H, Ries C, et al. A randomized trial of high- vs standard-dose mitoxantrone with cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia. Leukemia. 1997 Apr;11(4):485–9.

81. Giles FJ, Faderl S, Thomas DA, Cortes JE, Garcia-Manero G, Douer D, et al. Randomized phase I/II study of troxacitabine combined with cytarabine, idarubicin, or topotecan in patients with refractory myeloid leukemias. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):1050–6.

82. Kobayashi T, Miyawaki S, Tanimoto M, Kuriyama K, Murakami H, Yoshida M, et al. Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. The Japan Leukemia Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):204–13.

83. Kolitz JE, George SL, Marcucci G, Vij R, Powell BL, Allen SL, et al. P-glycoprotein inhibition using valspodar (PSC-833) does not improve outcomes for patients younger than age 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 19808. Blood. 2010 Sep 2;116(9):1413–21.

84. Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, et al. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol. 2010 Jan;91(1):97–103.

85. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. Blood. 1981 Dec;58(6):1203–12.

86. Tassara M, Döhner K, Brossart P, Held G, Götze K, Horst H-A, et al. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients. Blood. 2014 Jun 26;123(26):4027–36.

87. Van der Holt B, Löwenberg B, Burnett AK, Knauf WU, Shepherd J, Piccaluga PP, et al. The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2646–54.

88. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood. 1996 Oct 15;88(8):2841–51.

89. Willemze R, Suciu S, Meloni G, Labar B, Marie J-P, Halkes CJM, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014 Jan 20;32(3):219–28.

90. Hołowiecki J, Krzemień S, Rudzka E, Krawczyk M, Wojnar J, Hołowiecka B, et al. [Results of induction treatment with idarubicin for acute nonlymphoblastic leukemia in adults]. Acta Haematol Pol. 1994;25(3):221–30.

91. Mori M, Nisimura H, Urabe A, Tamura K, Makino S, Okabe K, et al. [A randomized trial of conventional dose vs reduced dose in BHAC-DM therapy for acute myelogenous leukemia in elderly patients]. Rinsho Ketsueki Jpn J Clin Hematol. 2000 Feb;41(2):109–14.

92. Indrák K, Hubácek J, Mayer J, Voglová J, Jarosová M, Krahulová M, et al. [Comparison of the effectiveness of idarubicin (Zavedos) and mitoxantrone (Refador) in induction therapy of acute myeloid leukemia in elderly patients (55-75) (a prospective multicenter randomized study conducted 1998-2000]. Vnitr□ní kar□ství. 2001 Sep;47 Suppl 1:48–56.

93. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, Dworzak MN, Fleischhack G, Graf N, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood. 2013 Jul 4;122(1):37–43.

94. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood. 2015 Jun 18;125(25):3878–85.

95. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2013 Apr;161(2):192–203.

96. Wang J, Yang Y-G, Zhou M, Xu J-Y, Zhang Q-G, Zhou R-F, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. PloS One. 2013;8(4):e60699.

97. Li X, Xu S, Tan Y, Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;6:CD010432.

ANEXOS

7. ANEXOS

7.1. Listado de búsquedas bibliográficas

MEDLINE/Ovid
Search Strategy:

	Searches	Results
1	exp LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE/	44510
2	LEUKEMIA, MYELOID/	22107
3	ACUTE DISEASE/	186240
4	2 and 3	6257
5	(acut$ or akut$ or agud$ or aigu$).tw,kf,ot.	854713
6	((myelo$ or mielo$ or nonlympho$ or granulocytic$) and (leuk?em$ or leuc$)).tw,kf,ot.	75608
7	5 and 6	41699
8	aml.tw,kf,ot.	20166
9	anll$.tw,kf,ot.	1612
10	1 or 4 or 7 or 8 or 9 → search disease AML	69351
11	IDARUBICIN/	1464
12	idarubicin$.tw,kf,ot.	1359
13	idamycin$.tw,kf,ot.	1
14	idaralem$.tw,kf,ot.	0
15	zavedos$.tw,kf,ot.	2
16	(desmethoxydaunorubicin$ or demethoxydaunorubicin$).tw,kf,nm,ot.	150
17	(imi-30$ or imi30$).tw,kf,nm,ot.	15
18	(nsc-256439$ or msc256439$).tw,kf,nm,ot.	4
19	dmdr$.tw,kf,nm,ot.	33
20	idr$.tw,kf,nm,ot.	4185
21	ida$.tw,kf,nm,ot.	9044
22	or/11-21	13245
23	exp ANTHRACYCLINES/	54650
24	anthracyclin$.tw,kf,ot.	10671
25	exp Anthraquinones/	10333
26	anthracenedion$.tw,kf,ot.	330
27	anthraquinon$.tw,kf,ot.	3195
28	anthranoid$.tw,kf,ot.	51
29	or/23-28	68865
30	exp CYTARABINE/	13285

31	(cytarabin$ or citarabin$).tw,kf,ot,nm.	14869
32	(arabino$ or arabitin$).tw,kf,ot.	17402
33	(aracytine$ or aracytidin$).tw,kf,ot,nm.	47
34	((ara$ or arabino$) adj1 (cytin$ or cytidin$ or cytosin$)).tw,kf,ot.	5177
35	(cytidine$ or cytine$).tw,kf,ot.	6924
36	(ara-c or arac or arafcyt).tw,kf,ot.	5503
37	(cytonal$ or cytosar$ or cytozar$ or depocyt$ or cytarbel$ or cytarabinum$).tw,kf,ot.	117
38	(alexan$ or arabin$ or ara cell$ or aracytin$ or cytarbel$ or erpalfa$ or udicil$ or tarabin$ or cytosar$ or cytozar$).tw,kf,ot.	23314
39	or/30-38	40880
40	DAUNORUBICIN/	7396
41	(daunom$ or daunoblast$ or daunorub$ or daunocin$ or daunoxom$).tw,kf,ot.	6320
42	oncodaunotec$.tw,kf,ot.	0
43	(rubidomycin$ or rubilem$).tw,kf,ot.	116
44	cerubidin$.tw,kf,ot.	8
45	(nsc-82151 or nsc82151).tw,kf,ot.	32
46	or/40-45	9503
47	randomized controlled trial.pt.	389905
48	controlled clinical trial.pt.	89915
49	randomi?ed.ab.	342955
50	placebo.ab.	151270
51	clinical trials as topic.sh.	173366
52	randomly.ab.	202041
53	trial.ti.	124241
54	or/47-53	909404
55	humans.sh.	13814278
56	54 and 55 → Cochrane RCT-filter	818546
57	22 or 29 or 39 or 46 → search treatment Anthracyclines	116882
58	10 and 57 → search disease and treatment	8287
59	10 and 57 and 56 → search disease, treatment and RCT-filter	1222

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