



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## **Bifosfonatos para el mieloma múltiple: un metanálisis en red actualizado (Revisión)**

Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B

Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B.  
Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis  
(Bifosfonatos para el mieloma múltiple: un metanálisis en red actualizado).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD003188.  
DOI: [10.1002/14651858.CD003188.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003188.pub4).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Bifosfonatos para el mieloma múltiple: un metanálisis en red actualizado

Rahul Mhaskar<sup>1</sup>, Ambuj Kumar<sup>1</sup>, Branko Miladinovic<sup>2</sup>, Benjamin Djulbegovic<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Evidence Based Medicine and Health Outcomes Research, University of South Florida, Tampa, Florida, USA. <sup>2</sup>Center for Evidence-based Medicine, University of South Florida, Tampa, Florida, USA. <sup>3</sup>USF Program for Comparative Effectiveness Research & Dpt of Hematology, Moffitt Cancer Ctr, University of South Florida & Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, USA

**Contacto:** Ambuj Kumar, Center for Evidence Based Medicine and Health Outcomes Research, University of South Florida, Tampa, Florida, USA. [akumar1@health.usf.edu](mailto:akumar1@health.usf.edu), [drambujkr@gmail.com](mailto:drambujkr@gmail.com).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Neoplasias Hematológicas.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 12, 2017.

**Referencia:** Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis (Bifosfonatos para el mieloma múltiple: un metanálisis en red actualizado). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD003188. DOI: [10.1002/14651858.CD003188.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003188.pub4).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

Los bifosfonatos son inhibidores específicos de la actividad osteoclástica y se utilizan en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM). Aunque los bifosfonatos han demostrado ser eficaces para reducir las fracturas vertebrales y el dolor, su función en la mejoría de la supervivencia general (SG) todavía no está clara. Esta es una actualización de una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2002 y actualizada previamente en 2010 y 2012.

### Objetivos

Evaluar la evidencia relacionada con los efectos beneficiosos y perjudiciales asociados con el uso de diversos tipos de bifosfonatos (aminobifosfonatos versus bifosfonatos no aminados) en el tratamiento de los pacientes con MM. El objetivo principal fue determinar si el agregado de bifosfonatos al tratamiento estándar en el MM mejora la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP), a la vez que disminuye la morbilidad ósea. Los objetivos secundarios fueron determinar los efectos de los bifosfonatos sobre el dolor, la calidad de vida, la incidencia de hipercalcemia, la incidencia de efectos tóxicos gastrointestinales relacionados con los bifosfonatos, la osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y la hipocalcemia.

### Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase (septiembre de 2011 a julio de 2017) y en CENTRAL (2017, Número 7) para identificar todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) en MM hasta julio de 2017 mediante una combinación de términos de texto y términos MeSH.

### Criterios de selección

Fueron elegibles para inclusión los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararan bifosfonatos versus placebo/ningún tratamiento/bifosfonatos y los estudios observacionales o informes de casos que examinaran la ONM relacionada con los bifosfonatos en pacientes con MM.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión extrajeron los datos. Los datos se agruparon y se informaron como cociente de riesgos instantáneos (CRI) o riesgo relativo (RR) mediante un modelo de efectos aleatorios. Se utilizó la metarregresión para explorar la heterogeneidad estadística. Se realizó un metanálisis en red con el uso del enfoque bayesiano.

## Resultados principales

En esta actualización se incluyeron cuatro nuevos estudios (601 participantes), lo que proporciona un total de 24 estudios incluidos.

Veinte ECA compararon bifosfonatos con placebo o ningún tratamiento y cuatro ECA incluyeron otro bifosfonato como comparador. En los 24 ECA incluidos se reclutaron 7293 participantes. Los resultados agrupados mostraron que hubo evidencia de calidad moderada de una reducción en la mortalidad con una SG del 41% al 31%, pero el intervalo de confianza es consistente con una mayor reducción y un pequeño aumento de la mortalidad en comparación con placebo o ningún tratamiento (CRI 0,90; IC del 95%: 0,76 a 1,07; 14 estudios; 2706 participantes). Hubo una heterogeneidad significativa entre los ECA incluidos ( $I^2 = 65%$ ) para la SG. Para explicar esta heterogeneidad se realizó una metarregresión que evaluó la relación entre la potencia del bifosfonato y la mejoría de la SG, que encontró un beneficio en la SG con el zoledronato, pero evidencia limitada de un efecto sobre la SLP. Este resultado dio una justificación adicional para realizar un metanálisis en red de los diversos tipos de bifosfonatos que no se compararon directamente en los ECA. Los resultados de los metanálisis en red mostraron evidencia de un beneficio en la SG con zoledronato en comparación con etidronato (CRI 0,56; IC del 95%: 0,29 a 0,87) y placebo (CRI 0,67; IC del 95%: 0,46 a 0,91). Sin embargo, no hubo evidencia de una diferencia entre zoledronato y otros bifosfonatos.

El efecto de los bifosfonatos en la progresión de la enfermedad (SLP) no está claro. Sobre la base del CRI de 0,75 (IC del 95%: 0,57 a 1,00; siete estudios; 908 participantes), el 47% de los participantes presentarían progresión de la enfermedad sin tratamiento, en comparación con entre el 30% y el 47% con los bifosfonatos (evidencia de calidad baja). Probablemente existe un riesgo similar de fracturas no vertebrales entre los grupos de tratamiento (RR 1,03; IC del 95%: 0,68 a 1,56; seis estudios; 1389 participantes; evidencia de calidad moderada). El análisis agrupado demostró evidencia de una diferencia a favor de los bifosfonatos en comparación con placebo o ningún tratamiento en la prevención de las fracturas vertebrales patológicas (RR 0,74; IC del 95%: 0,62 a 0,89; siete estudios; 1116 participantes; evidencia de calidad moderada) y en los eventos óseos (RR 0,74; IC del 95%: 0,63 a 0,88; diez estudios; 2141 participantes; evidencia de calidad moderada). La evidencia de la disminución del dolor con los bifosfonatos fue de calidad muy baja (RR 0,75; IC del 95%: 0,60 a 0,95; ocho estudios; 1281 participantes).

Los bifosfonatos pueden aumentar la ONM en comparación con placebo, pero el intervalo de confianza es muy amplio (RR 4,61; IC del 95%: 0,99 a 21,35;  $p = 0,05$ ; seis estudios; 1284 participantes; evidencia de calidad baja). Los resultados del metanálisis en red no mostraron evidencia de una diferencia en la incidencia de ONM (ocho ECA, 3746 participantes) entre los bifosfonatos. Los datos de nueve estudios observacionales (1400 participantes) informaron de una incidencia del 5% al 51% con la combinación de pamidronato y zoledronato, del 3% al 11% con zoledronato solo y del 0% al 18% con pamidronato solo.

Los resultados agrupados no mostraron evidencia de una diferencia en el aumento de la frecuencia de los síntomas gastrointestinales con el uso de los bifosfonatos en comparación con placebo o ningún tratamiento (RR 1,23; IC del 95%: 0,95 a 1,59; siete estudios; 1829 participantes; evidencia de calidad baja). Los resultados agrupados no mostraron evidencia de una diferencia en el aumento de la frecuencia de hipocalcemia con el uso de los bifosfonatos en comparación con placebo o ningún tratamiento (RR 2,19; IC del 95%: 0,49 a 9,74; tres estudios; 1090 participantes; evidencia de calidad baja). Los resultados del metanálisis en red no mostraron evidencia de diferencias en la incidencia de hipocalcemia, disfunción renal ni toxicidad gastrointestinal entre los bifosfonatos utilizados.

## Conclusiones de los autores

El uso de bifosfonatos en pacientes con MM reduce las fracturas vertebrales patológicas, los eventos óseos y el dolor. Los bifosfonatos se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar ONM. Por cada 1000 participantes tratados con bifosfonatos, alrededor de un paciente presentará ONM. No se encontró evidencia de superioridad de un aminobifosfonato específico (zoledronato, pamidronato o ibandronato) o un bifosfonato no aminado (etidronato o clodronato) en los resultados. Sin embargo, se encontró que el zoledronato fue mejor que placebo y el bifosfonato de primera generación (etidronato) en los análisis agrupados directos e indirectos para mejorar la SG y otros resultados como las fracturas vertebrales. Se necesitan ensayos de comparación directa de los bifosfonatos de segunda generación para determinar si el zoledronato es realmente el bifosfonato más eficaz que se utiliza actualmente en la práctica.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Bifosfonatos para el mieloma múltiple

**Pregunta de la revisión:** ¿Cuál es el efecto de los bifosfonatos si se añaden a los tratamientos existentes para el mieloma múltiple?

**Antecedentes:** El mieloma múltiple (también conocido como mieloma o mieloma de las células plasmáticas) es una neoplasia de las células B, o más precisamente, una neoplasia de las células plasmáticas. Este cáncer crece dentro o fuera de los huesos. El daño óseo, o las lesiones osteolíticas, puede provocar fracturas de los huesos largos o fracturas por compresión en la columna vertebral. El mecanismo de destrucción ósea parece estar relacionado con el aumento de la resorción ósea de las células llamadas osteoclastos. Los bifosfonatos son fármacos que pueden inhibir la resorción ósea al reducir el número y la actividad de los osteoclastos.

**Fecha de la búsqueda:** La evidencia está actualizada hasta julio de 2017.

**Características de los estudios:** Esta es una revisión actualizada de 24 ensayos con 7293 participantes. Veinte ensayos controlados aleatorizados compararon bifosfonatos con placebo o ningún tratamiento y cuatro ensayos controlados aleatorizados incluyeron otro bifosfonato como comparador.

**Bifosfonatos para el mieloma múltiple: un metanálisis en red actualizado (Revisión)**

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**Resultados clave:** El uso de bisfosfonatos en participantes con mieloma múltiple no mejoró la supervivencia general o la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. El uso de bisfosfonatos en participantes con mieloma múltiple reduce las fracturas generales, las fracturas de las vértebras, pero no las fracturas no vertebrales. Los bisfosfonatos también alivian el dolor sin muchos efectos secundarios, excepto un aumento significativo en la reducción de la irrigación sanguínea a los huesos de la mandíbula, lo que provoca el deterioro del hueso, también llamado osteonecrosis. En general, por cada 1000 participantes tratados con bisfosfonatos, alrededor de un paciente presentará osteonecrosis de la mandíbula. Se determinó que zoledronato fue mejor que etidronato y placebo, pero no superior a pamidronato o a clodronato para mejorar la supervivencia general y otros resultados, como las fracturas en general o específicamente las fracturas de vértebras. No hubo evidencia de superioridad de un aminobisfosfonato específico (zoledronato, pamidronato o ibandronato) o de un bisfosfonato no aminado (etidronato o clodronato) en los resultados.

**Calidad de la evidencia:** La calidad general de la evidencia varió entre moderada y muy baja, lo que indica la necesidad de realizar más estudios de investigación sobre este tema y de realizar ensayos controlados específicamente aleatorizados que comparen directamente diferentes bisfosfonatos en lugar de con ningún tratamiento o placebo.