



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EVENTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS GRAVES DE LOS
ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS CONTRA EL RECEPTOR
DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) EN PACIENTES
CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

EDGAR ALEJANDRO MARTÍNEZ QUIROZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Alejandro Zamorano Carrillo

VOCAL: Profesor: Isaac Federico Soria Cedillo

SECRETARIO: Profesor: Osvaldo Daniel Castelán Martínez

1er. SUPLENTE: Profesor: José Eduardo Roa Coria

2° SUPLENTE: Profesor: Jessica Liliana Vargas Neri

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Osvaldo Daniel Castelán Martínez

SUSTENTANTE (S):

Edgar Alejandro Martínez Quiroz

Índice	
1. Introducción	4
1.1. Planteamiento del problema.....	4
1.2. Objetivo general.....	6
1.3. Objetivos particulares.....	6
1.4. Hipótesis	6
2. Antecedentes.....	7
2.1. Cáncer.....	7
2.2. Cáncer de pulmón.....	7
2.3. Estadísticas del cáncer de pulmón en México	9
2.4. La familia de receptores ErbB/Her EGFR: ligandos, su relación con el cáncer y su inhibición.....	9
2.5. Tratamiento para el CPCNP.....	13
2.6. Tratamiento para CPCNP grado III-IV.....	14
2.6.1. Cirugía oncológica.....	15
2.6.2. Radioterapia.....	15
2.6.3. Quimioterapia	16
2.6.4. Inmunoterapia.....	17
2.6.5. Terapia dirigida.....	18
2.7. Eventos adversos hematológicos.....	25
3. Metodología	28
3.1. Estrategia de búsqueda	28
3.2. Criterios de inclusión.....	28
3.3. Extracción de datos.....	29
3.4. Evaluación de la calidad.....	29
3.5. Medidas de resultado y análisis de datos.....	32
3.6. Análisis de sensibilidad	34
3.7. Sesgo de publicación.....	34
4. Resultados.....	37
4.1. Búsqueda de literatura y descripción de estudios	37
4.2. Incidencia de eventos adversos hematológicos graves	44
4.3. Anemia	45
4.4. Leucopenia.....	46
4.5. Trombocitopenia	47
4.6. Neutropenia.....	48
4.7. Neutropenia febril.....	49
4.8. Tromboembolismo venoso y arterial	50

4.9. Análisis de sensibilidad	51
4.10. Sesgo de publicación	51
4.11. Número necesario a tratar.....	53
5. Discusión	54
6. Conclusiones	60
7. Referencias.....	61

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

Actualmente, el cáncer de pulmón representa la causa número uno de defunciones por cáncer, además ocupa el segundo lugar de incidencia entre los distintos tipos de cáncer tanto en hombres como en mujeres.^{1,2}

Existen dos subtipos del cáncer pulmón, el primero denominado de células pequeñas (CPCP) tiene propiedades neuroendocrinas, mientras que el segundo llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) presenta la singularidad de expresar receptores de la familia ErbB/Her, sin tener propiedades neuroendocrinas.³

Los receptores ErbB/Her, pertenecen a la subclase I de la superfamilia de receptores de tirosina cinasa, juegan un papel preponderante en la proliferación y diferenciación celular. La desregulación de este tipo de receptores ha sido asociada al desarrollo de diversos tipos de cáncer. Dentro de la familia se encuentra el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), el cual se encuentra sobreexpresado en más del 40% en las células cancerígenas del CPCNP, así como su ligando el factor de crecimiento epidérmico (EFG, por sus siglas en inglés).⁴

El descubrimiento de la sobreexpresión de EGFR en las células de CPCNP trajo como consecuencia el desarrollo de inhibidores que evitaran la proliferación y supervivencia del tumor, dentro de ellos se encuentra los anticuerpos monoclonales (mabs) dirigidos contra el EGFR presente en las células tumorales.⁵

En la actualidad, existen cuatro mabs antiEGFR para el tratamiento del CPCNP en estados avanzados, así como en pacientes que presentan metástasis. Los mabs se clasifican de acuerdo con su porcentaje de humanización en: 1) cetuximab, un anticuerpo quimérico humano generado a partir de ratón (60-70% humano), 2) nimotuzumab, un anticuerpo humanizado (~90% humano), por último, 3) pamitumumab y 4) necitumumab, anticuerpos totalmente humanizados (100% humanos), sin embargo, con el uso de los mab quiméricos, que tenían regiones provenientes de ratón, los pacientes desarrollaban respuesta inmune contra el mab, que se traducía en eventos adversos (EA), aunque la humanización disminuyó la respuesta inmune todavía se siguen reportando EA asociados al uso de este tratamiento.⁶

La aparición de EA hematológicos graves es una circunstancia clínica frecuente en pacientes con cáncer que reciben agentes quimioterapéuticos. Sin embargo, existe controversia entre los ensayos clínicos sobre si el uso de los mabs dirigidos contra EGFR incrementan el riesgo a desarrollar eventos adversos hematológicos graves.

Así, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el riesgo de EA hematológicos graves inducidos por el uso terapéutico de los anticuerpos monoclonales antiEGFR en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

1.2. Objetivo general

Evaluar el riesgo de los eventos adversos hematológicos graves de los anticuerpos monoclonales antiEGFR en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que reciben quimioterapia.

1.3. Objetivos particulares

- Diseñar una estrategia de búsqueda que permita identificar ensayos clínicos aleatorizados donde se evalúen los eventos adversos de los antiEGFR.
- Ejecutar la estrategia de búsqueda en las bases de datos, PubMed (MEDLINE), Cochrane Library (CENTRAL), Epistemonikos, Lilacs, así como los resúmenes de los congresos organizados por la American Society of Clinical Oncology (ASCO).
- Identificar los ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad hematológica de los antiEGFR.
- Realizar la extracción de la información de los eventos adversos de los estudios identificados.
- Evaluar la calidad de la información obtenida.
- Realizar el metaanálisis para cada uno de los eventos adversos.

1.4. Hipótesis

Los pacientes que reciben anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR en combinación con quimioterapia presentan mayor riesgo para desarrollar eventos adversos hematológicos graves en comparación con aquellos que solo reciben quimioterapia.

2. Antecedentes

2.1. Cáncer

El cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo, una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis.⁷

En el año 2017, los cinco tipos de cáncer con mayor incidencia que afectaron a los hombres a nivel mundial fueron: A) Cáncer de próstata, B) cáncer de pulmón, C) cáncer de colon y recto, D) cáncer de vías urinarias, E) cáncer de piel (melanoma). En la mujer los principales tipos de cáncer fueron: a) Cáncer de mama, b) cáncer de pulmón, c) cáncer de colon y recto, d) cáncer de cuello uterino y e) cáncer tiroideo.⁸

2.2. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia tanto en hombres como en mujeres. Es la causa de 1.6 millones de defunciones cada año en todo el mundo.⁸

Actualmente, existen dos subtipos de cáncer de pulmón, esta clasificación se empezó a confirmar a principios de la década de 1970.³ El primer subtipo estudiado fue el de células pequeñas, el término “célula pequeña” se refiere al tamaño y la forma de las células cancerosas, según se observan con el microscopio. Además, el CPCP produce la hormona adrenocorticotrópica, así como, neuropéptidos como la bombesina y la bradiquinina que estimulaban el crecimiento de los distintos tipos de CPCP, y los receptores neuropéptidos

estaban invariablemente presentes.⁹ Este tipo de neoplasia representa aproximadamente el 15% de todos los casos de cáncer pulmonar. Esta forma de cáncer crece más rápido, es agresiva y produce metástasis con relativa rapidez comparado con el CPCNP.¹⁰

El segundo subtipo fue el de células no pequeñas, el término “células no pequeñas” hace referencia a un grupo de cánceres de pulmón en los cuales las células no se ven pequeñas al microscopio, este tipo de cáncer no tenía características neuroendocrinas, pero expresaba miembros de la familia de receptores ErbB, estos receptores presentaban actividad intrínseca de tirosina cinasa (TK por sus siglas en inglés) también, podían estimularse por sus ligandos para crecer.¹¹ Además, representa aproximadamente el 85% de las neoplasias pulmonares y la mayoría de los pacientes son diagnosticados con CPCNP en estado avanzado. También, el CPCNP se divide en cáncer de células escamosas y no escamosas (adenocarcinomas), basándose en las características histopatológicas.¹²

El cáncer de células escamosas constituye el 30% de los casos de CPCNP. La mayoría de los carcinomas de células escamosas de pulmón se ubican de manera central, en el bronquio mayor del pulmón. Los carcinomas de células escamosas están más fuertemente relacionados con el hábito de fumar que otras formas de CPCNP. A su vez, el adenocarcinoma es ahora el subtipo histológico predominante en muchos países, simboliza el 70% de los casos de CPCNP. Habitualmente, los adenocarcinomas se originan en el tejido periférico del pulmón y uno de las complicaciones es su frecuente heterogeneidad histológica.¹³

2.3. Estadísticas del cáncer de pulmón en México

En México, el cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte por tumores malignos en el hombre y la octava en mujeres. Asimismo, es la enfermedad más importante atribuible al tabaquismo. También causa altos costos económicos, tanto para instituciones del sector salud como del sector productivo con un costo anual promedio por paciente mayor a 100 mil pesos. No obstante, el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) atiende 250 nuevos casos de cáncer de pulmón cada año, de los cuales 90% de los pacientes muere antes de los 18 meses. Por otra parte, la mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnóstica en etapa avanzada debido a que la enfermedad se manifiesta cuando el tumor se encuentra avanzado.¹⁴

2.4. La familia de receptores ErbB/Her EGFR: ligandos, su relación con el cáncer y su inhibición

La familia de receptores ErbB/HER, comprende a cuatro miembros: ErbB-1/Her1/EGFR, ErbB-2/Her2 (neu), ErbB-3/Her3 y ErbB4/Her4. Todos los miembros de la familia comparten un dominio extracelular de unión a ligando, un dominio hidrófobo transmembrana y un dominio citoplasmático, conteniendo un subdominio con actividad de TK (Figura 1).⁴

El EGFR puede ser activado por una gran variedad de ligandos, incluidos EGF, factor de crecimiento transformante alfa, anfirregulina, betarregulina, epirregulina y neurregulina, que se caracterizan por poseer una gran afinidad por el EGFR y tener una estructura con secuencias similares al EGF. La unión al ligando induce la dimerización del receptor y activa la TK del dominio intracelular. Finalmente, la activación del receptor lleva a una variedad de respuestas

intracelulares que incluyen: proliferación, diferenciación, adhesión, supervivencia y migración celular.⁵

La importancia de esta familia de receptores subyace en su capacidad de formación de dímeros capaces de activar la vía de las MAPK y la vía PI3K en humanos.^{15, 16} La activación anormal de estas vías MAPK y PI3K conduce a una respuesta proliferativa y antiapoptótica que se relaciona con el desarrollo de múltiples tipos de cáncer. La identificación del EGFR y su participación en el cáncer abrió la puerta al desarrollo de agentes capaces de interrumpir la vía de señalización que darían lugar a una eficacia terapéutica exenta de las toxicidades asociadas a diversos fármacos citotóxicos empleados en la actualidad (Figura 2).¹⁷

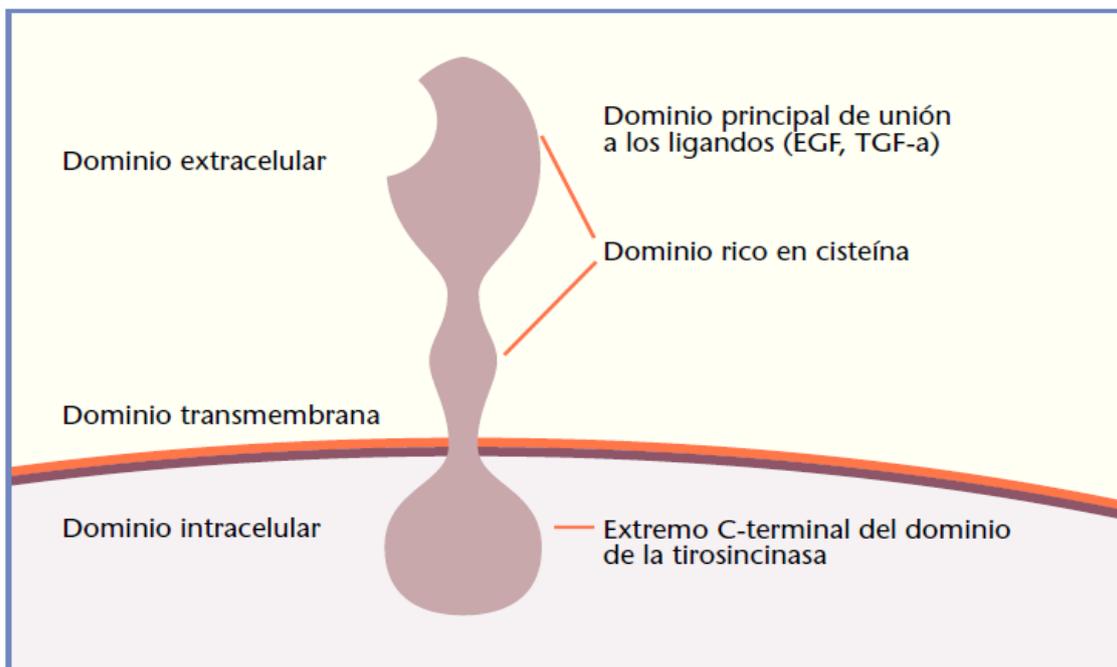


Figura 1. Estructura del EGFR. Se muestra el dominio extracelular de unión a ligando, los principales ligandos que pueden unirse al receptor, un dominio transmembranal y un dominio intracelular que comprende la actividad catalítica de TK. Tomada de Carretero M.C. *Offarm* 2005;24:126-30.¹⁷

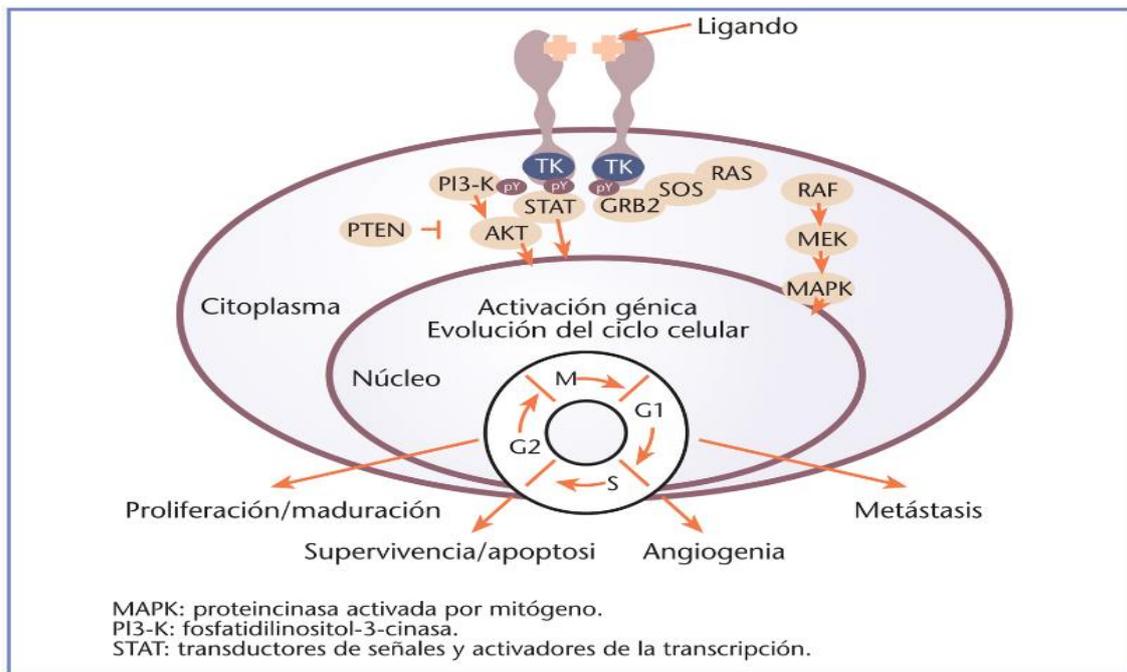


Figura 2. Transducción de señales del EGFR. La unión del ligando al receptor provoca la activación del dominio TK que estimula la vía de las MAPK y PI3K asociadas a proliferación, diferenciación, invasión y supervivencia celular. Tomada de Carretero M.C. *Offarm* 2005;24:126-30.¹⁷

Las aberraciones en la señalización de EGFR pueden iniciarse por varios eventos como una la sobreexpresión de los receptores, la producción autocrina de ligandos y la mutación de genes EGFR (Figura 3).¹⁸

En cuanto al EGFR se sabe que está sobre expresado en más del 40% en varios tipos de cánceres sólidos, incluidos en los distintos tipos de CPCNP. Su expresión elevada se asocia con estadios avanzados de la enfermedad, resistencia a tratamientos convencionales además de un peor pronóstico. Debido a las características anteriores se desarrollaron los inhibidores de EGFR.¹⁹

Se han desarrollado dos estrategias para bloquear el EGFR: La primera de ellas son los inhibidores de la TK (erlotinib, gefitinib e lapatinib), que se basa en el uso de moléculas de bajo peso molecular que compiten por el sitio de unión al trifosfato de adenosina (ATP); esto afecta la función TK y por lo tanto la vía de

señalización. La segunda estrategia es el uso de mab que reconocen el receptor, compiten con el ligando y pueden inducir la regulación a la baja del receptor (Figura 4).²⁰

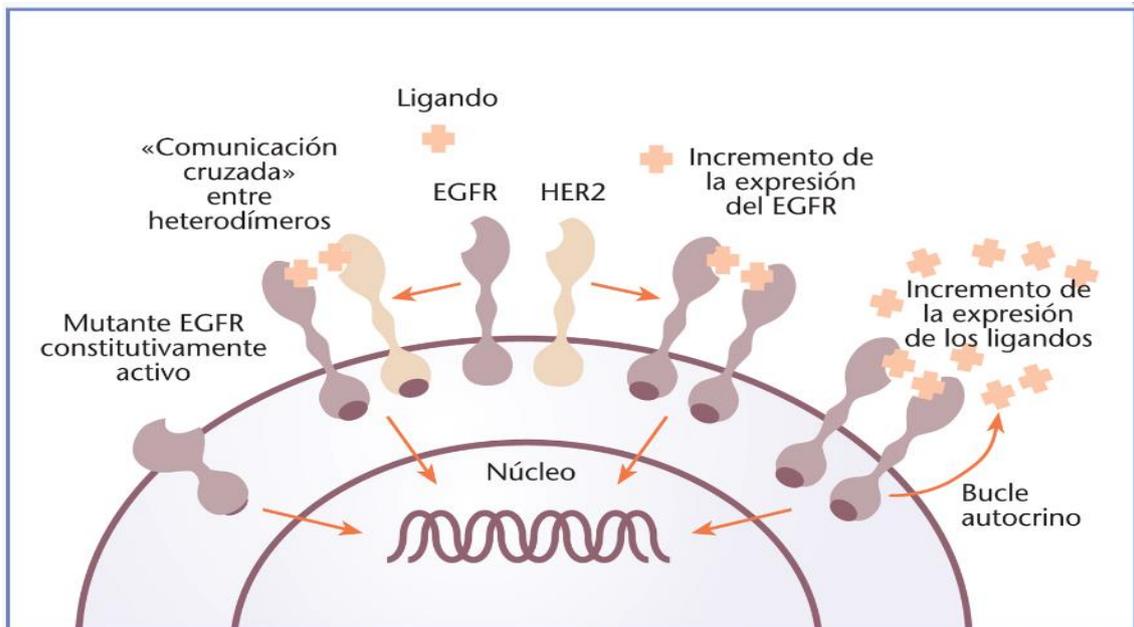


Figura 3. Múltiples mecanismos que aumentan la activación del EGFR. Las aberraciones en la señalización del receptor pueden iniciarse por una producción alterada de ligandos, mutaciones, niveles altos de expresión EGFR o por activación entre heterodímeros. Las anomalías en las funciones del receptor están asociadas con el desarrollo del cáncer. Tomada de Carretero M.C. Offarm 2005;24:126-30.¹⁷

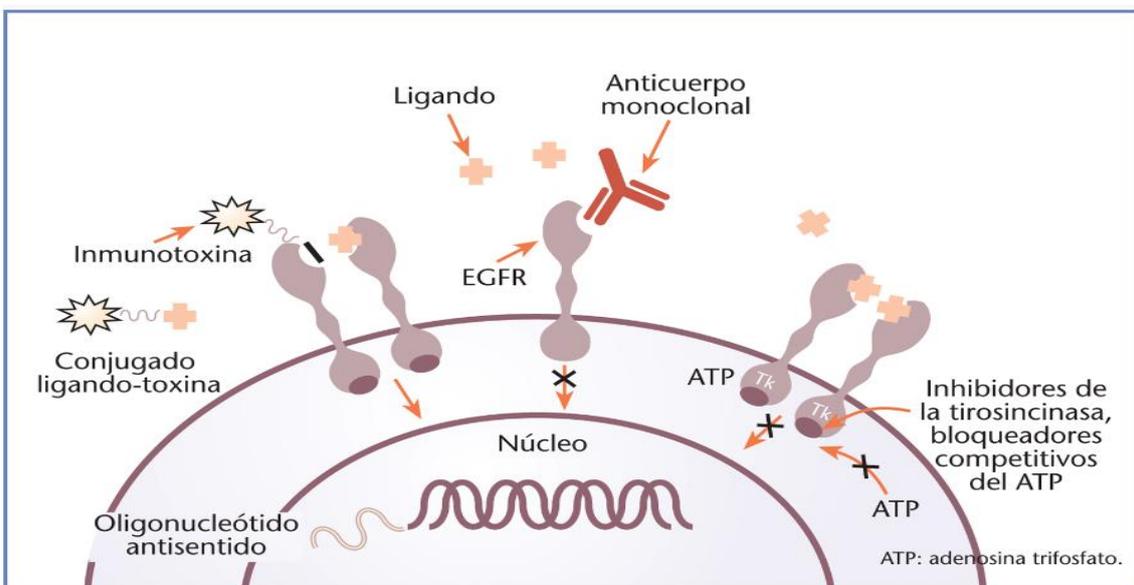


Figura 4. Distintos métodos de inhibición del EGFR. Los distintos mecanismos para inhabilitar al receptor incluyen: la terapia antisentido que usa pequeños fragmentos de ácido nucleico, complementarios para una secuencia específica de un gen, con objeto de unirse al RNA mensajero y evitar así la producción de una proteína mutada. El uso de inmunotoxinas que se internalizan en las células cancerosas y las destruyen. Los inhibidores de la TK y el uso de los mab que evitan la señalización celular. Tomada de Carretero M.C. Offarm 2005;24:126-30.¹⁷

2.5. Tratamiento para el CPCNP

La elección sobre el tratamiento se basa en conocer el estadio del tipo de cáncer. La determinación del estadio es una manera de describir dónde está ubicado el cáncer, así como, si hay metástasis. El conocimiento del estadio ayuda al médico a decidir cuál es el tratamiento a usar y a predecir el pronóstico de un paciente.²¹

Para definir los estadios del CPCNP se utiliza el sistema de estadificación TNM, aprobado por The American Joint Committee on Cancer (AJCC), que considera el tamaño del tumor y la invasión del tejido circundante (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la diseminación por metástasis a otros órganos del cuerpo (M).²²

La clasificación del CPCNP se describe en el cuadro 1.²³

Cuadro 1. Estadificación del cáncer pulmonar según la clasificación TNM.

Estadio	TNM	Descripción
IA	T1a, N0, M0 T1b, N0, M0	T1a = tumor ≤2 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (es decir, no en el bronquio principal).
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		T1b = tumor >2 cm, pero ≤3 cm en su dimensión mayor.
IB	T2a, N0, M0	T2a = tumor >3 pero ≤5 cm en su dimensión mayor, o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral; o se relaciona con atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no compromete todo el pulmón.
IIA	T2b, N0, M0 T1a, N1, M0 T1b, N1, M0 T2a, N1, M0	T2b = tumor >5 pero ≤7 cm o menos en su mayor dimensión.
		N1 = metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales peribronquiales o ipsilaterales hiliares, y ganglios intrapulmonares, incluso con compromiso por extensión directa.
IIB	T2b, N1, M0 T3, N0, M0	T3 = tumor >7 cm o tumor que invade de forma directa cualquiera de los siguientes: pared torácica,

		pleura parietal (incluso tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, o pericardio parietal, o tumor en el bronquio principal (<2 cm distal a la carina pero sin compromiso de la carina) o se relaciona con atelectasia o neumonía obstructiva de todo el pulmón o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo
IIIA	T1a, N2, M0 T1b, N2, M0 T2a, N2, M0 T2b, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0 T4, N0, M0 T4, N1, M0	T4 = tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente.
		N2 = metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) ipsilaterales o subcarinales.
IIIB	T1a, N3, M0 T1b, N3, M0 T2a, N3, M0 T2b, N3, M0 T3, N3, M0 T4, N2, M0	N3 = metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hilar(es) contralateral(es), escaleno(s) ipsilateral(es) o supraclavicular(es).
IV	Cualquier T, cualquier N, M1a o cualquier T, cualquier N, M1b	M1a = nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un tumor lobular contralateral con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) neoplásico M1b = metástasis a distancia (en órganos extratorácicos).

TNM = T, tamaño del tumor y diseminación del cáncer a tejidos cercanos; N, diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos; M, metástasis o diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo.

El tipo de tratamiento dependerá, en general, del estado clínico y de las preferencias del paciente, el estadio del cáncer y las características del tumor.

2.6. Tratamiento para CPCNP grado III-IV

Existen 5 alternativas que se utilizan en combinación de dos o más para el tratamiento del CPCNP en estado avanzado o con metástasis, estas son: a) Cirugía, b) Radioterapia, c) Quimioterapia, d) Terapia dirigida, e) Inmunoterapia.

A continuación, se describirá cada una de las opciones de tratamiento seguidas de una descripción de los planes de tratamiento frecuentes según el estadio del CPCNP.

2.6.1. Cirugía oncológica

Consiste en la extirpación del tumor y del tejido circundante. Se utiliza para el diagnóstico, determinación del estadio, extirpación del tumor, de reducción de masa, de paliación y prevención. Sin embargo, la extirpación del tumor no garantiza la eliminación del cáncer.²⁴

Para pacientes con estadios IIIA, si la extracción completa del tumor y los ganglios linfáticos es posible, tales pacientes se pueden beneficiar de la cirugía seguida de quimioterapia posoperatoria. En un ensayo de fase III, la adición de cirugía a la quimioradioterapia para pacientes de CPCNP en estadio IIIA mejoró la supervivencia sin progresión (SSP) y el control local del tumor.²⁵

Puesto que el CPCNP en estadio IIIB y IV se ha diseminado más allá del pulmón, se considera que es inoperable ya que una operación quirúrgica sería incapaz de eliminar el tumor completo, además de no ofrecer una posibilidad de cura.

2.6.2. Radioterapia

Los rayos X, son conocidos como radiación ionizante debido a que tienen suficiente energía para romper enlaces químicos y sacar los electrones de los átomos. Cuando estos cambios se producen en las células, causan daño suficiente para matar a las células, puede utilizarse como tratamiento principal o terapia paliativa, es decir, para reducir el tamaño de los tumores, reducir la presión, el dolor y otros síntomas. Una desventaja es que el daño a las células no cancerosas es inevitable.²⁶

En pacientes con CPCNP en estadio IIIA y IIIB, la radioterapia sola, administrada en forma consecutiva o simultánea con quimioterapia, puede proporcionar beneficio a pacientes de CPCNP en estadio III avanzado localmente e inoperable.²⁷

En pacientes con CPCNP en estadio IV la radioterapia con los regímenes de fracciones bajas puede ser eficaz en la paliación del dolor y mejorar la calidad de vida.²⁸

2.6.3. Quimioterapia

Es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas, estos fármacos circulan en el torrente sanguíneo con el objetivo de dañar a las células cancerosas en proliferación por diferentes mecanismos de acción según el fármaco utilizado. Se utiliza de 2 formas, la primera como terapia adyuvante, es decir, aquella que es administrada después de una cirugía o radioterapia para destruir las células cancerosas restantes. La segunda forma como terapia neoadyuvante que es administrada antes de una cirugía o radioterapia para encoger los tumores.²⁹

Para pacientes con CPCNP en estadio IIIA la función de la terapia neoadyuvante se ha estudiado extensamente en ensayos. Una revisión sistemática Cochrane y un metaanálisis demostró que combinar quimioterapia preoperatoria con cirugía comparada con la cirugía sola, proporcionó un beneficio para la supervivencia (Hazard Ratio (HR), 0,82; [IC95 %, 0,69–0,97]; P= 0,022).³⁰

En general, los pacientes de CPCNP en estadio IIIB se tratan mejor con la combinación de quimioterapia y radioterapia que con quimioterapia o radioterapia sola. En un metaanálisis de datos con pacientes con CPCNP en

estadio IIIB se observó que las combinaciones a base de cisplatino y radioterapia dieron como resultado una reducción del 10% en el riesgo de muerte en comparación con la radioterapia sola ³¹

Para pacientes con CPCNP en estadio IV las principales opciones de tratamiento estándar son dos, las cuales incluyen: 1) Quimioterapia citotóxica combinada con platino (cisplatino o carboplatino) o 2) Quimioterapia combinada con mab anti EGFR. Con respecto a la quimioterapia citotóxica combinada con platino en varios ensayos aleatorizados se observó que este tratamiento mejora la supervivencia y sirve de paliativo de los síntomas relacionados con la enfermedad, aunque con un riesgo mayor de ciertos EA como náuseas y vómitos.³²

2.6.4. Inmunoterapia

La inmunoterapia, también llamada terapia biológica, está diseñada para estimular el sistema inmune del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza materiales producidos por el cuerpo o fabricados en un laboratorio para mejorar, dirigir o restaurar la función del sistema inmunitario. Existen varios tipos de inmunoterapia, como: mab, inmunoterapias no específicas, terapia con virus oncolíticos, terapia con células T, vacunas contra el cáncer.³³

Por ejemplo, los anticuerpos anti el receptor de muerte programada-1 (programmed death-1, PD-1) (Pembrolizumab, Nivolumab) y el ligando de muerte programada-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) detienen la activación de los linfocitos T, cuando los receptores de los linfocitos T reconocen los antígenos de superficie que identifican a una célula como cancerosa, éstos se activan para eliminarla, sin embargo, diversos tumores con el fin de bloquear el reconocimiento inmune han mutado para expresar en su superficie las

proteínas PD-L1 y PD-L2, logrando escapar así de la acción del sistema inmune y continuar proliferando. La ruta PD-1/PD-L1 representa por tanto un mecanismo de resistencia inmune adaptativa que desarrollan las células tumorales en respuesta a la actividad antitumoral endógena. Bloquear esta vía con anticuerpos contra la PD-1 y PD-L1 ha interrumpido o retrasado el crecimiento del CPCNP en algunos pacientes.³⁴

2.6.5. Terapia dirigida

La terapia dirigida se basa en la identificación de características de las células cancerosas, esa información se utiliza para crear una terapia dirigida hacia las células cancerosas sin dañar las células normales, además, este tipo de tratamiento bloquea el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas.³⁵

Para el CPCNP en estadio IV se pueden utilizar los siguientes tipos de terapia dirigida:

Terapia antiangiogénica: Se centra en detener la angiogénesis, que es el proceso de formación de vasos sanguíneos nuevos, dado que un tumor necesita el oxígeno y los nutrientes transportados por los vasos sanguíneos para crecer y diseminarse, de esta forma evitar su desarrollo. El bevacizumab es un mab antiangiogénicos que puede ser opción para tratar el cáncer de pulmón, sin embargo, su uso no está sugerido para carcinoma de células escamosas por riesgo de sangrado grave.³⁶

Fármacos dirigidos a cambios genéticos: Los investigadores han descubierto que dirigirse a otros cambios genéticos en los tumores pulmonares podría ayudar a detener o enlentecer el crecimiento del CPCNP. Un ejemplo son los inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico (anaplastic lymphoma kinase,

ALK). Se detectan mutaciones en el gen ALK en aproximadamente el 5% de los pacientes con CPCNP. El crizotinib (Xalkori) es un fármaco aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el CPCNP avanzado que tiene una mutación en el gen ALK.

En un estudio aleatorizado de fase III pacientes que albergaban translocaciones en ALK recibieron 250 mg de crizotinib o la combinación de pemetrexed y cisplatino o carboplatino hasta por 6 ciclos. El estudio demostró que el crizotinib es superior a la quimioterapia para prolongar la supervivencia sin progresión (Promedio, 10.9 vs. 7.0 meses; HR= 0.454 [IC95%, 0,346–0,596]; P <0,0001) y los eventos adversos más frecuentes con crizotinib fueron trastornos de la visión y gastrointestinales.³⁷

Inhibidores de EGFR: como se ha explicado antes, el primero de ellos son los inhibidores de la tirosina cinasa (erlotinib, gefitinib e lapatinib), que tienen como fundamento el uso de moléculas que compiten por el sitio de unión al ATP; esto afecta la función tirosina cinasa y por lo tanto la vía de señalización. Determinados pacientes se pueden beneficiar de los inhibidores de este tipo de terapia. En un ECA con pacientes de CPCNP, a los que no se les administró quimioterapia y con mutaciones de EGFR, se observó que los inhibidores de EGFR mejoraron la supervivencia sin progresión y tuvieron perfiles de toxicidad favorables en comparación con la quimioterapia combinada.³⁸

La segunda estrategia, es el uso de mab que son capaces de reconocer el receptor, competir con el ligando e inducir la regulación a la baja del receptor. Los mab dirigidos contra el EGFR han abierto nuevas oportunidades en el tratamiento de pacientes con CPCNP, se demostró que cetuximab agregado a la quimioterapia de primera línea mejora las tasas de respuesta en todos los

ensayos aleatorizados y aumenta la supervivencia, además, se ha demostrado que el desarrollo de erupción cutánea temprana indica una supervivencia prolongada.³⁹ A partir de los resultados favorecedores del cetuximab se desarrollaron otros mab, a saber, nimotuzumab, panitumumab y necitumumab, de los cuales se hablara con mayor detalle en el siguiente punto.

Estas estrategias de tratamiento están consideradas dentro de las guías de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) y Secretaria de Salud de México(SSA), que se muestran en diagramas de flujo, en las figuras 3 y 4.⁴⁰⁻⁴³

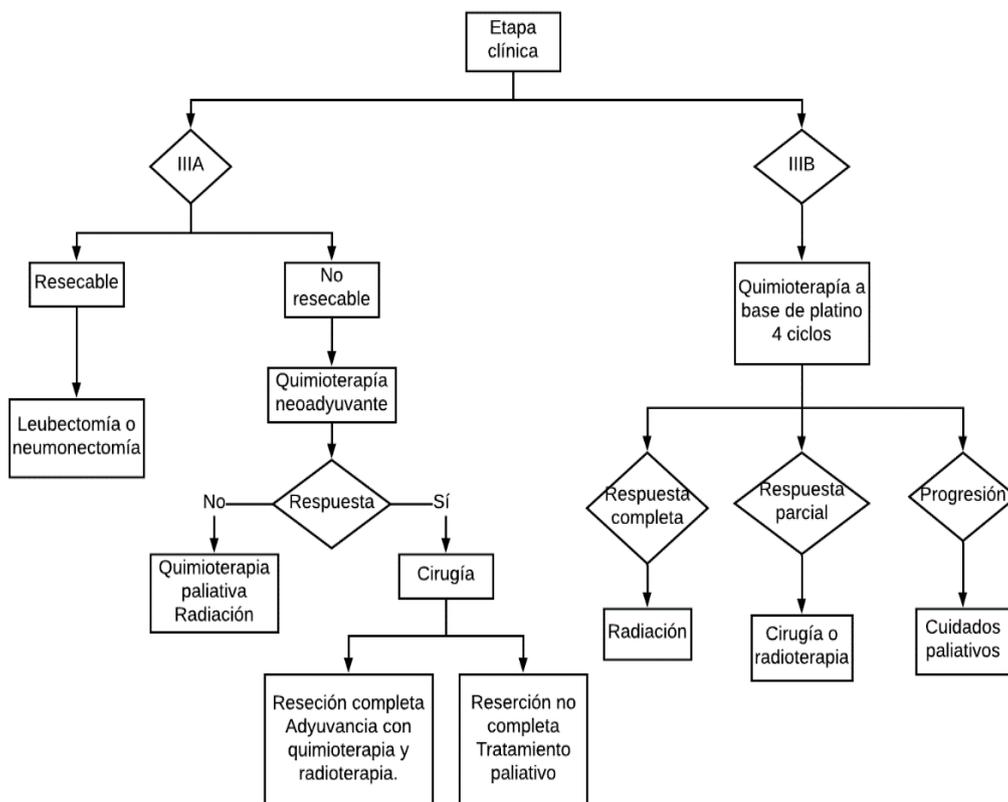


Figura 5. Resumen del tratamiento del CPCNP localmente avanzado (estadio IIIA-B).⁴⁰

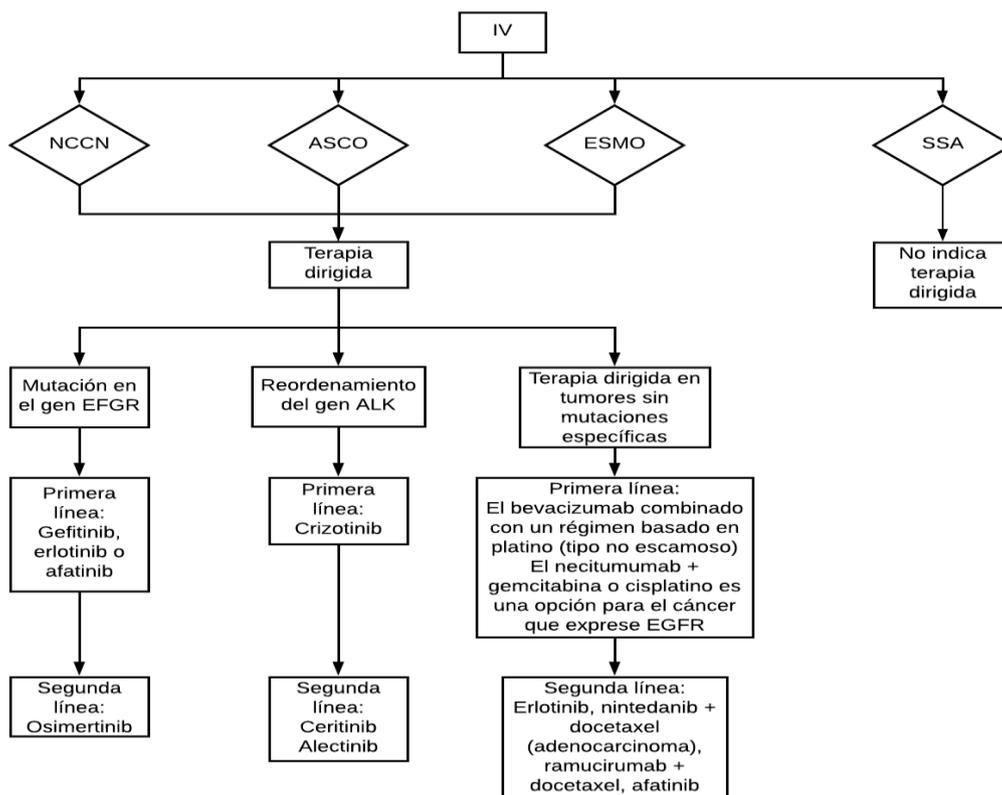


Figura 6. Resumen del tratamiento del CPCNP metastásico (estadio IV). NCCN=National Comprehensive Cancer Network; ASCO= American Society of Clinical Oncology; ESMO= European Society for Medical Oncology; SSA= Secretaría de Salud (México).⁴⁰⁻⁴³

Al revisar estas alternativas de terapias sugieren que hay probabilidades de encontrar un tratamiento que sea adecuado para cada paciente, prueba de esto, es que cuando existe confirmación de metástasis y certeza de expresión elevada de EGFR el tratamiento de elección es la quimioterapia combinada con mab, actualmente son cuatro los mab que se utilizan en la terapia del CPCNP en estadio IV. A continuación, se revisarán cada uno de estos mab anti EGFR.

2.6.5.1. Cetuximab

El 12 de febrero de 2004, la FDA otorgó la aprobación al cetuximab (Erbix®[®], Merck) para el tratamiento para el cáncer colorrectal avanzado y el 8 de diciembre de 2008 se presentó ante FDA una solicitud de licencia suplementaria para el tratamiento de CPCNP.⁴⁴

Mecanismo de acción: El cetuximab es un mab IgG1 quimérico cuya diana específica es el EGFR. Se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos, así que bloquea la unión de los ligandos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor, además induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. El cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR, en un proceso conocido como citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, (ADCC por sus siglas en inglés). Es importante indicar que Cetuximab no se une a otros receptores de la familia HER.⁴⁵

Los EA graves asociados a cetuximab son: neutropenia con complicaciones infecciosas relacionadas, trombosis venosa profunda, hipomagnesemia, aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina), reacciones relacionadas con la perfusión (10% pacientes), paro cardiopulmonar, toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial y embolia pulmonar), reacciones cutáneas (>80% pacientes) e insuficiencia renal.⁴⁵

2.6.5.2. Nimotuzumab

El nimotuzumab (CIMAher®, CIMAB S.A) es un mab IgG 1 de ratón humanizado anti-EGFR. Se ha aprobado en 27 países para diversas indicaciones, como, cáncer de cabeza y cuello, nasofaringe, así como de esófago. Los ensayos clínicos también están investigando este medicamento para su uso en la terapia del CPCNP. La principal ventaja de nimotuzumab es que, a diferencia de otros anticuerpos anti EGFR, no causa toxicidad severa de la piel, no produce hipomagnesemia ni eventos adversos gastrointestinales.⁴⁶

Mecanismo de acción: nimotuzumab reconoce al EGFR con alta afinidad, de esa manera consigue bloquear la unión del ligando y por tanto inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial, además posee efecto anti-angiogénico, anti-proliferativo y pro-apoptótico en aquellos tumores que sobre expresan el EGFR.⁴⁶

Los principales EA son: anemia, leucopenia, hematuria, aumento de creatinina, hipotensión o hipertensión arterial, cianosis peribucal, así como, temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial y debilidad en los miembros inferiores.⁴⁶

2.6.5.3. Panitumumab

El 27 de septiembre de 2006, FDA otorgó la aprobación de panitumumab (Vectibix ®, Amgen) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastásico con expresión EGFR en progresión de la enfermedad o después de los regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.⁴⁷

Mecanismo de acción: panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humanizado que se une con afinidad y especificidad al EGFR. La unión de panitumumab al EGFR inhibe la fosforilación y la activación de las cinasas, esta unión provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleucina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.⁴⁸

Los EA más frecuentes de los pacientes fueron: Anemia, leucopenia, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, fatiga, pirexia; anorexia, paroniquia, erupción, dermatitis acneiforme, prurito, eritema y sequedad en la piel. Mientras que los eventos adversos más graves de panitumumab fueron la fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, toxicidad dermatológica grave complicada por secuelas infecciosas.⁴⁸

2.6.5.4. Nectinumumab

El 24 de noviembre de 2015, la FDA aprobó al antagonista del EGFR, nectinumumab (Portrazza®, Eli Lilly), en combinación con gemcitabina y cisplatino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP metastásico escamoso que no han recibido quimioterapia previa para esta enfermedad.⁴⁹

Mecanismo de acción: nectinumumab es un mab IgG1 totalmente humanizado antagonista de EGFR que actúa uniéndose al receptor para bloquear la unión de EGFR a sus ligandos, impidiendo en la activación, con la consecuente dimerización del receptor. Este proceso puede inhibir las vías descendentes dependientes de EGFR, bloqueando así la proliferación y

metástasis de células tumorales. Basándose en estudios *in vitro*, la actividad de unión del necitumumab también dio como resultado una ADCC en células que expresan EGFR.⁵⁰

Los EA graves más frecuentes de necitumumab son enfermedad tromboembólica venosa, reacciones cutáneas así como, hipomagnesemia e hipocalcemia.⁵⁰

2.7. Eventos adversos hematológicos

Los eventos adversos hematológicos son consideraciones importantes de seguridad de los mab. La citopenia describe una condición marcada por una reducción en el número de células sanguíneas, y puede incluir anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia o pancitopenia.⁵¹

En seguida, se describen algunos de los EA hematológicos.

Anemia: Es un trastorno caracterizado por una reducción en la cantidad de hemoglobina en 100 mL de sangre. Los signos y síntomas de la anemia pueden incluir palidez de la piel y las membranas mucosas, dificultad para respirar, palpitations del corazón, soplos sistólicos suaves, letargo y fatiga.⁵²

Grado 3: Desde 6.5 g/dL (4.0 mmol/L, 45 g/L) hasta 8.0 g/dL (4.9 mmol/L, 80 g/L)

Grado 4: Inferior a 6.5 g/dL (4.0 mmol/L, 45 g/l). Consecuencias que ponen en peligro la vida; intervención urgente indicada.

Leucopenia: Un hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de glóbulos blancos en una muestra de sangre.⁵²

Grado 3: desde 1 000/mm³ (1.0 x 10⁹/L) hasta 2 000/mm³ (2.0 x 10⁹/L)

Grado 4: inferior a 1 000/mm³ (1.0 x 10⁹/L)

Trombocitopenia: Un hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de plaquetas en una muestra de sangre.⁵²

Grado 3: desde 25 000/mm³ (25.0 x 10⁹/L) hasta 50 000/mm³ (50.0 x 10⁹/L)

Grado 4: inferior a 25 000/mm³ (25.0 x 10⁹/L)

Neutropenia: Un hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.⁵²

Grado 3: desde 500/mm³ (0,5 x 10⁹/L) hasta 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/L)

Grado 4: inferior a 500/mm³ (0.5 x 10⁹/L)

Neutropenia febril: Un trastorno caracterizado por un conteo absoluto de neutrófilos menor a 1000/mm³ y una temperatura única mayor a 38.3 grados Celsius (°C) o una temperatura sostenida de mayor o igual a 38°C durante más de una hora.⁵²

Grado 3: conteo absoluto de neutrófilos menor a 1000/mm³ con una temperatura única mayor 38.3°C o una temperatura sostenida mayor o igual a 38°C durante más de una hora.

Grado 4: consecuencias que ponen en peligro la vida (shock séptico, hipotensión, acidosis, necrosis); intervención urgente indicada.

Por otro lado, el tromboembolismo es un trastorno que está relacionado con la sangre es por esa razón que se decidió incluir este EA en el estudio.

Evento tromboembólico venoso y arterial: un trastorno caracterizado por la oclusión de una vena o arteria por un trombo (coágulo) que ha migrado desde un sitio distal a través del torrente sanguíneo.⁵²

Grado 3: trombosis (Embolismo pulmonar no complicado [venoso], trombo mural cardíaco [arterial] no embólico), intervención médica indicada.

Grado 4: peligrosas para la vida (por ejemplo, embolia pulmonar, evento cerebrovascular, insuficiencia arterial); inestabilidad hemodinámica o neurológica; intervención urgente indicada.

3. Metodología

3.1. Estrategia de búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda de la literatura para identificar ECA que reportaran datos de seguridad de mab dirigidos contra EGFR. La búsqueda incluyó las bases de datos PubMed (MEDLINE) desde el año 1966 hasta septiembre de 2017, Cochrane Library (CENTRAL) desde el año 1999 hasta septiembre de 2017, Epistemonikos desde el año 2012 hasta septiembre de 2017, Lilacs desde el año 1987 hasta septiembre de 2017, así como los resúmenes de los congresos organizados por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la European Society for Medical Oncology (ESMO).

Al realizar la búsqueda se utilizó el vocabulario *Medical Subject Headings* (MeSH), que es el diccionario de sinónimos controlado por la biblioteca nacional de medicina de Estados Unidos utilizado para ordenar artículos con la finalidad de facilitar su consulta y análisis.⁵³ En la estrategia de búsqueda se incluyeron los siguientes términos MeSH: “carcinoma” OR “neoplasms” OR “adenocarcinoma” OR “cancer” OR “tumor” OR “sarcoma” AND “anti EGFR” OR “nimotuzumab” OR “cetuximab” OR “necitumumab” OR “panitumumab” AND “adverse effects” OR “adverse events”. La búsqueda no se limitó por idioma. La búsqueda fue realizada por dos revisores, a saber, Edgar Martínez Quiroz (EMQ) y Osvaldo Castelán Martínez (OCM).

3.2. Criterios de inclusión

Los ECA que cumplieron con los siguientes criterios fueron seleccionados para el análisis: 1) ensayos clínicos aleatorizados, 2) pacientes con CPCNP escamosas y no escamosas en grado avanzado III o IV, 3) pacientes asignados

al tratamiento de quimioterapia estándar con o sin uno de los cuatro anticuerpos monoclonales, 5) estudios con datos de seguridad reportados.

Cuadro 2. Características de los pacientes, intervención, comparador y resultados.

Estrategia	Definición
P	Paciente con carcinoma, neoplasmas, adenocarcinoma, cáncer, tumor o sarcoma.
I	Anti EGFR, nimotuzumab, cetuximab, necitumumab o panitumumab.
C	Quimioterapia estándar
O	Efectos adversos o adversos eventos

3.3. Extracción de datos

Los revisores, EMQ y OCM, extrajeron de forma independiente los resultados de los estudios y cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión sobre las características y resultados de los ECA que no fueran claros, con la intención de llegar a un acuerdo. Los datos extraídos fueron los siguientes: el nombre del primer autor, el año de publicación, fase de prueba, tipo de aleatorización, brazos de tratamiento, dosis de administración utilizadas, el número de eventos adversos en el grupo de quimioterapia combinado con mab y en el grupo que solo recibió quimioterapia.

3.4. Evaluación de la calidad

Se han propuesto muchas herramientas para evaluar la calidad de los estudios con el fin de utilizarlos en el contexto de las revisiones sistemáticas. La mayoría de las herramientas son escalas en las que se les otorga una puntuación

a varios componentes de calidad, la cual se combina para obtener una puntuación resumen; o listas de verificación, en la cual se formulan interrogantes específicos. Sin embargo, no se recomienda explícitamente el uso de escalas para evaluar la calidad o el riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Aunque el enfoque ofrece una sencillez atractiva, no está apoyado por evidencia empírica. El cálculo de una puntuación resumen incluye inevitablemente la asignación de “ponderaciones” a diferentes ítems de una escala y es difícil justificar las ponderaciones asignadas. Además, las escalas han mostrado ser evaluaciones poco fiables de la validez y es menos probable que sean transparentes para los usuarios de la revisión. Es preferible utilizar enfoques sencillos para evaluar la calidad que puedan describirse de forma completa.⁵⁴

Los revisores anteriormente mencionados, evaluaron la calidad metodológica de los estudios incluidos, utilizando la herramienta por la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo, la cual no es una escala ni una lista de verificación, es una evaluación basada en dominios, las evaluaciones críticas se realizan de forma separada para 6 diferentes dominios, a saber: 1) generación de la secuencia, 2) ocultación de la asignación, 3) cegamiento, 4) datos de resultado incompletos, 5) notificación selectiva de los resultados y 6) otros aspectos.

Cuadro 3. Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de la información.⁵⁴

Dominio	Descripción
Generación de la secuencia	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.
Ocultamiento de la asignación	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.
Cegamiento de los participantes y del personal	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.
Datos de resultados incompletos	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.
Notificación selectiva de los resultados	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.
Otras fuentes de sesgo	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordado en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/ítems particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.

3.5. Medidas de resultado y análisis de datos

El análisis de los datos de eventos adversos se realizó con RevMan 5 (Colaboración Cochrane, The Nordic Cochrane Center, Copenhagen).⁵⁵ Los datos extraídos de los ECA fueron el número de pacientes que presentaron EA hematológicos de grado 3 y 4, tanto del grupo que recibió el anti-EGFR combinado con quimioterapia como en el grupo de quimioterapia sola.

La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de Ji cuadrada (χ^2) y la prueba estadística I^2 . La prueba de Ji cuadrada evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar. Un valor de p bajo (o un estadístico Ji cuadrado grande con respecto a sus grados de libertad) proporciona indicios de heterogeneidad en los efectos de la intervención (variación en las estimaciones más allá del azar). Se debe tener precaución al interpretar la prueba de Ji cuadrada, ya que la misma tiene una potencia estadística baja en la situación (frecuente) de un metanálisis en el cual los estudios tienen un tamaño de muestra pequeño o son pocos en número. Un descriptivo útil para cuantificar la inconsistencia, es el estadístico I^2 , representa el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar). Una guía aproximada para su interpretación es la siguiente: 0% al 30%: pudiera no ser importante; 30% al 60%: puede representar heterogeneidad moderada; 60% a 75%: puede representar heterogeneidad significativa; 75% al 100%: heterogeneidad considerable.⁵⁴

Cuando la heterogeneidad de los metaanálisis es baja, es decir, menor del 30%, se adopta el modelo de efectos fijos (método Mantel-Haenszel). El método de Mantel-Haenszel pondera de forma combinada los tres factores de la

tabla de 2x2 (contingencia) que reflejan la información sobre efecto y exposición: la frecuencia del efecto entre expuestos y no expuestos, los tamaños relativos de los grupos de comparación y el tamaño global de cada estrato, de esa manera, se obtiene la media ponderada del RR, independiente de variables confusoras.⁵⁶

Cuando la heterogeneidad de los metaanálisis es mayor al 50%, se utiliza el método de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird), el cual incorpora una hipótesis de que distintos estudios realizan la estimación del efecto de la intervención, aunque los estudios no son parecidos, están relacionados. El método se basa en el enfoque del inverso de la varianza y hace un ajuste de la ponderación de los estudio considerando el error estándar de cada estudio según el grado de heterogeneidad, entre los diferentes efectos de la intervención.⁵⁴

La síntesis cuantitativa de los eventos adversos se realizó mediante el cálculo de RR ponderados con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se consideró como estadísticamente significativo cuando el intervalo de confianza no cruzo la unidad.

También, se estimó la prueba para el efecto global: Z, el valor Z es la estadística de prueba resultante de la prueba estadística utilizada para derivar el valor P. Esta prueba, mide la significación estadística del resultado del metaanálisis, es decir, corrobora la inferencia del intervalo de confianza del 95%. Un resultado se considera estadísticamente significativo cuando el valor de p es inferior a 0,05 (para IC 95%).⁵⁷

La incidencia fue estimada dividiendo el número de eventos adversos entre el número de pacientes que recibieron el anti EGFR más la quimioterapia. En

paralelo, se calculó la incidencia para el grupo control. Así mismo, se evaluó el impacto clínico de la asociación mediante el cálculo del número necesario a tratar (NNT) para los eventos adversos hematológicos tromboembolismo, leucopenia y neutropenia febril calculando el inverso de la reducción absoluta del riesgo. Además, se calculó el NNT para el desarrollo de neutropenia en pacientes que recibieron cetuximab.

3.6. Análisis de sensibilidad

Para evaluar la consistencia de los resultados obtenidos en el metaanálisis de cada uno de los eventos adversos hematológicos graves, se realizó un análisis de sensibilidad mediante la exclusión de un ECA a la vez para determinar si los resultados del RR se modificaban. Los resultados del metaanálisis se consideraron consistentes cuando no hubo modificación del valor del RR obtenido con la exclusión de los estudios.

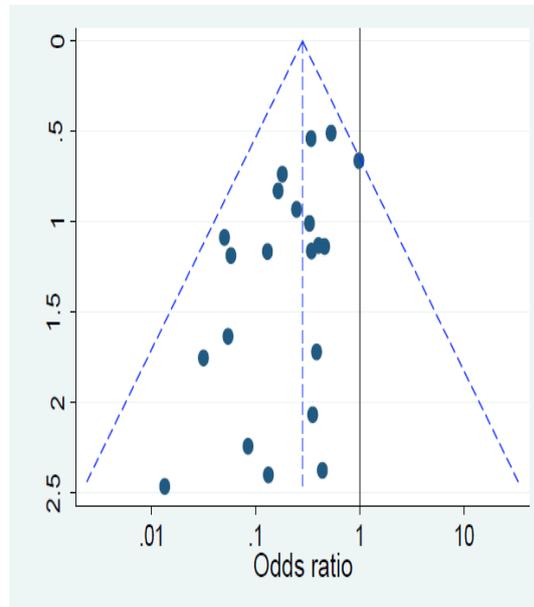
3.7. Sesgo de publicación.

En último lugar, el sesgo de publicación se evaluó a través de los gráficos de embudo (*funnel plots*). Se consideró que no había sesgo de publicación cuando era posible realizar el gráfico, así como con la simetría relativa de las estimaciones de los estudios individuales en torno a la estimación general.

Un gráfico de embudo ilustra la dispersión de las estimaciones de los efectos de la intervención en estudios individuales contra el error estándar. Es más frecuente colocar las estimaciones del efecto en la escala horizontal y, por lo tanto, la medición del tamaño del estudio sobre el eje vertical. El nombre gráfico de embudo proviene del hecho de que la precisión de la estimación del efecto de la intervención aumenta cuando se incrementa el tamaño del estudio.

Por lo tanto, las estimaciones del efecto de los estudios pequeños se dispersarán más ampliamente en la parte inferior del gráfico, y la dispersión se estrechará entre los estudios más grandes. En ausencia de sesgo el gráfico se debe parecer aproximadamente a un embudo simétrico invertido (Figura 7, panel A). Si existe sesgo, dará lugar a una apariencia asimétrica del gráfico en embudo con una brecha en una esquina inferior del gráfico (Figura 7, panel B). Mientras más pronunciada sea la asimetría, será más probable que la cantidad de sesgo sea significativa.⁵⁴

Panel B



Panel A

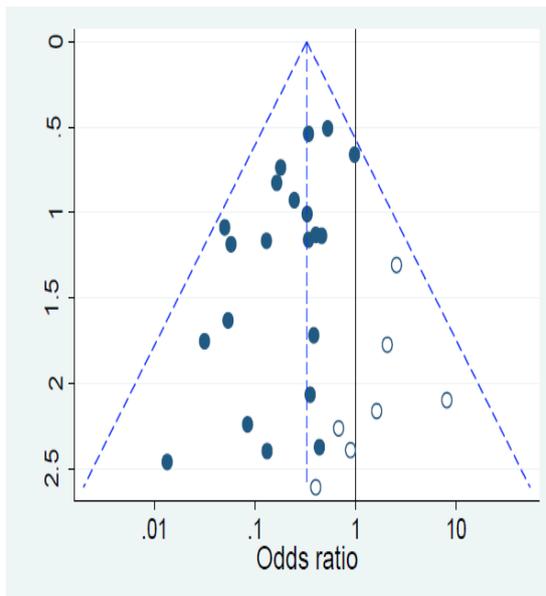


Figura 7. *Funnel plots* hipotéticos. Panel A: gráfico simétrico en ausencia de sesgo. Panel B: gráfico asimétrico en presencia de sesgo de informe. Tomada de Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0.⁵⁴

4. Resultados

4.1. Búsqueda de literatura y descripción de estudios

La estrategia de búsqueda predefinida identificó un total de 1704 publicaciones potencialmente relevantes, de las cuales, 1112 corresponden a Pubmed, 190 a Central, 37 a Lilacs, 32 a Epistemonikos e incluidos 219 posters de las reuniones anuales de la ASCO y 114 posters de las reuniones anuales de ESMO. Tras la selección de títulos y resúmenes, los estudios que incluyeron tipos de cáncer con expresión de EGFR tratados con mabs fueron recuperaron en texto completo, dejando 120 publicaciones. Más adelante, a través de la revisión del texto completo se evaluaron ECA, así como los datos para determinar los ensayos que cumplían los criterios de inclusión. Los estudios fueron excluidos por alguna de las siguientes razones: 1) estudios de fase 1, 2) sin tratamiento con anticuerpos monoclonales, 3) tratamiento con mab en ambos brazos, 4) revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) sin datos de seguridad reportados, 6) cáncer diferente al CPCNP, 7) estudios con datos reeditados.

Finalmente, se incluyeron 14 ECA con 5036 pacientes que reportaban datos de seguridad del uso terapéutico de mab dirigidos contra EGFR (Figura 8). La evaluación de la evidencia fue basada en dominios y mostró que la calidad metodológica generalmente era de calidad intermedia. Las características principales de los estudios se muestran en el cuadro 4. Asimismo, las características iniciales de los pacientes se describen en el cuadro 5.

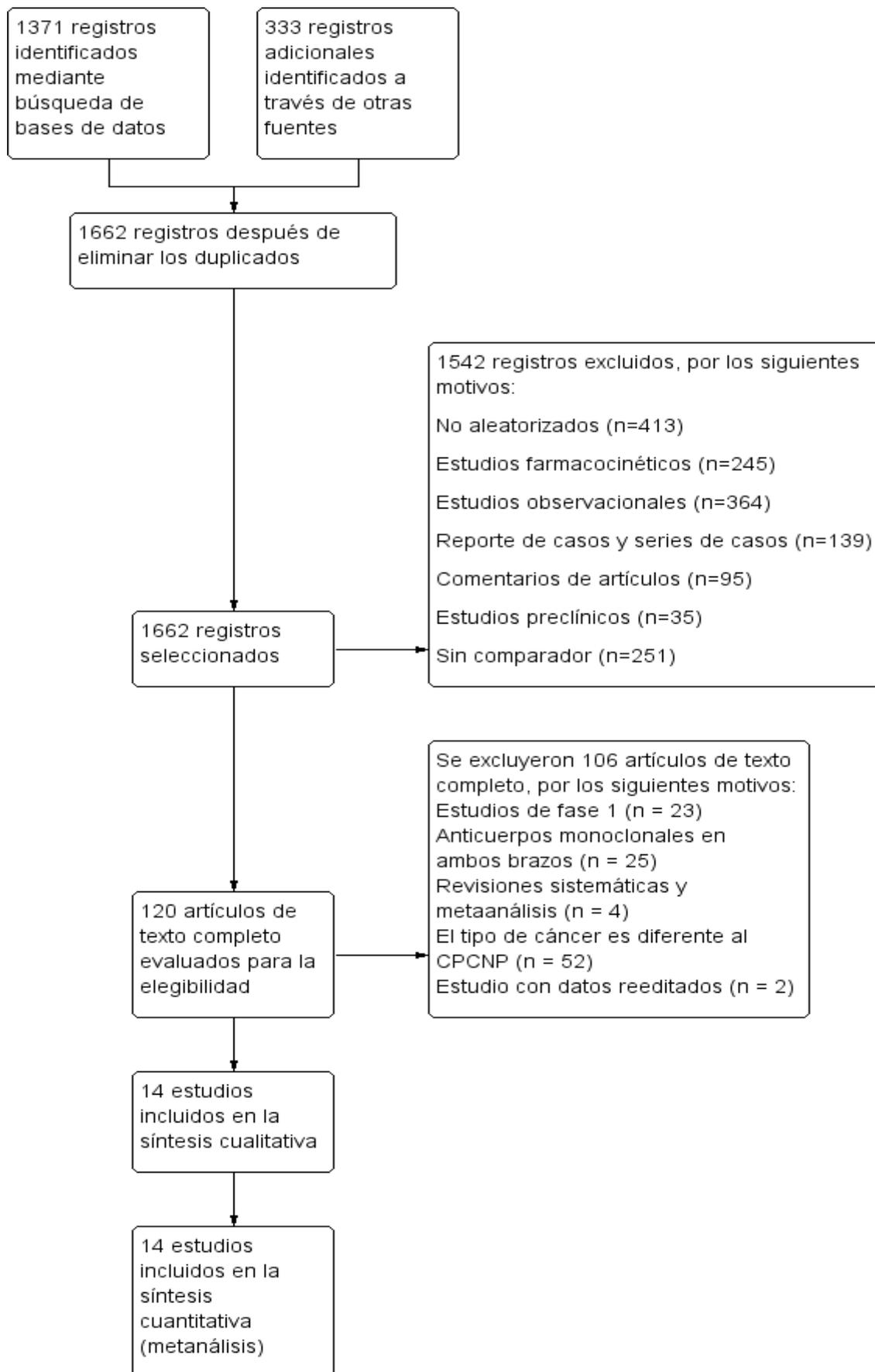


Figura 8. Diagrama de flujo para la selección de los ensayos incluidos en el metaanálisis. CPCNP, cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Cuadro 4. Características de los estudios identificacados en la revisión sistemática.

Estudio	Fase de estudio	Estadio de CPCNP	Pacientes de seguridad		Tratamiento A	Tratamiento B	Dosis anti EGFR	Duración media del tratamiento	Tiempo de evaluación de los EA
			Brazo a	Brazo b					
Babu 2014⁵⁸	2	IIIB o IV	53	57	docetaxel carboplatino nimotuzumab	docetaxel carboplatino	nimotuzumab 200 mg/m ²	4.5 meses	NR
Butts 2007⁵⁹	2	IIIB o IV	64	66	gemcitabina cisplatino carboplatino cetuximab	gemcitabina cisplatino carboplatino	cetuximab 400 mg/m ² 250 mg/m ²	3.8 meses	Semanalmente hasta el final de la terapia
Crawford 2013⁶⁰	2	IIIB o IV	112	54	carboplatino paclitaxel panitumumab	carboplatino paclitaxel	panitumumab 6 mg/kg	4 meses	Desde el inicio del tratamiento y dentro de las 4 semanas posteriores a la última administración.
Edelman 2017⁶¹	2	IIIA	38	22	carboplatino paclitaxel radiación panitumumab	carboplatino paclitaxel radiación	panitumumab 2.5 mg/kg	1.5 meses	NR
Govindan 2011⁶²	2	IIIA o IIIB	53	50	pemetrexed, carboplatino radiación cetuximab	pemetrexed, carboplatino radiación	cetuximab 400 mg/m ² 250 mg/m ²	3 meses	Semanalmente durante los primeros 3 meses y luego cada 3 semanas.

Heuvel 2013⁶³	2	III	51	51	cisplatino radioterapia cetuximab	cisplatinoradiot erapia	cetuximab 400 mg/m ² 250 mg/m ²	1.5 meses	Semanalmente durante el tratamiento, 3, 10, 18, 28 y 59 semanas después del tratamiento
Kim 2013⁶⁴	3	IIIB o IV	292	289	pemetrexed cetuximab	pemetrexed	cetuximab 400 mg/m ² 250 mg/m ²	2.5 meses	NR
Lynch 2010⁶⁵	3	IIIB o IV	325	320	paclitaxel o docetaxel carboplatino cetuximab	paclitaxel o docetaxel carboplatino	cetuximab 400 mg/m ² 250 mg/m ²	3.2 meses	Semanalmente hasta el final del tratamiento
Paz 2015⁶⁶	3	IV	304	312	cisplatino pemetrexed necitumumab	cisplatino pemetrexed	necitumumab 800 mg	4.2 meses	Al inicio del estudio y el día 1 de cada ciclo hasta la interrupción del tratamiento
Pirker 2009⁶⁷	3	IIIB o IV	548	562	cisplatino vinorelbina cetuximab	cisplatino vinorelbina	cetuximab 400 mg/m ² 250 mg/m ²	3.5 meses	Cada semana durante el tiempo de tratamiento
Rosell 2007⁶⁸	2	IIIB o IV	42	43	cisplatino vinorelbina cetuximab	cisplatino vinorelbina	cetuximab 400 mg/m ² 250 mg/m ²	3.4 meses	Antes de cada ciclo y en el día 8 de cada ciclo
Ryun 2017⁶⁹	2	III o IV	78	75	gefitinib nimotuzumab	gefitinib	nimotuzumab 200 mg/m ²	1.8 meses	A lo largo del estudio

Schuetz 2015⁷⁰	2	IIIB o IV	49	47	pemetrexed cisplatino panitumumab	pemetrexed cisplatino	panitumumab 9 mg/kg	3 meses	Al inicio del tratamiento hasta 30 días después del inicio del último ciclo de quimioterapia
Thatcher 2015⁷¹	3	IV	538	541	gemcitabina cisplatino necitumumab	gemcitabina cisplatino	necitumumab 800 mg	4.5 meses	Al inicio del estudio y el día 1 de cada ciclo hasta la interrupción del tratamiento

NR: No reporta tiempo de evaluación de eventos adversos, pero si indican que realizaron la evaluación de eventos adversos.

Cuadro 5. Características iniciales de los pacientes; n (%).

Característica	Total pacientes con mab (n=2547)*	Total pacientes (n=2489)*
Género		
Mujer	883 (34.7)	850 (34.2)
Hombre	1675 (65.8)	1651 (66.3)
Edad (promedio)	62	58
≥65 años	718 (28.2)	713 (28.6)
<65 años	586 (23.0)	617 (24.8)
Etnia		
Blanco	1984 (77.9)	1960 (78.7)
Afroamericano	69 (2.7)	76 (3.1)
Asiático	125 (4.9)	122 (4.9)
Otro	202 (7.9)	203 (8.2)
ECOG		
0	726 (28.5)	711 (28.6)
1	1611 (63.3)	1555 (62.5)
2	221 (8.7)	229 (9.2)
Estadio inicio		
IIIA	60 (2.4)	69 (2.8)
IIIB	294 (11.5)	308 (12.4)
IV	1275 (50.1)	1184 (47.6)
Recurrente	18 (0.7)	12 (0.5)
Perdido	39 (1.5)	33 (1.3)
Histología		
Células no escamosas	1287 (50.5)	1277 (51.3)
Células Escamosas	1005 (39.5)	988 (39.7)
Otro	286 (11.2)	245 (9.8)
Desconocido	11 (0.4)	10 (0.4)

Historia clínica del tabaquismo		
Nunca	276 (10.8)	274 (11.0)
Exfumador	208 (8.2)	182 (7.3)
Fumador	965 (37.9)	918 (36.9)
Terapia previa		
platino+paclitaxel	261 (10.2)	263 (10.6)
platino+gemcitabina	22 (0.9)	19 (0.8)
platino+pemetrexed	16 (0.6)	19 (0.8)
Cirugía	208 (8.2)	205 (8.2)
Radioterapia	85 (3.3)	105 (4.2)
Sistemática (adyuvante/neoadyuvante)	32 (1.3)	28 (1.1)
Otro	7 (0.3)	5 (0.2)

*Es el total de pacientes que están incluidos en los grupos de seguridad.

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; escala que mide la calidad de vida de un paciente oncológico

4.2. Incidencia de eventos adversos hematológicos graves

Los pacientes tratados en cuyo tratamiento terapéutico se incluyó anti EGFR mostraron una mayor incidencia de los eventos adversos: leucopenia (23.8% vs 18.2%), neutropenia febril (9.0% vs 7.2%) y tromboembolismo (8.3% vs 4.8%). De forma interesante, cetuximab es el anti EGFR que genera una mayor incidencia para los eventos adversos de leucopenia (24.6% vs 18.7%), neutropenia (44.4% vs 41.3) y neutropenia febril (14.8% vs 10.9%). En contraste, no se encontraron diferencias en la incidencia de estos eventos adversos entre el grupo control y los grupos que recibieron panitumumab, nimotuzumab y necitumumab. Entretanto, la incidencia para el tromboembolismo en el grupo que recibió quimioterapia más necitumumab fue mayor en comparación con el grupo control (9.4% vs 5.5%). Para los eventos adversos anemia (10.1% vs 10.4%), trombocitopenia (10.8% vs 10.4%) y neutropenia (34.7% vs 33.9%) la incidencia fue similar entre los grupos en cuyo tratamiento terapéutico se incluyó anti EGFR.

Cuadro 6. Incidencia combinada de los eventos adversos hematológicos graves en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que recibieron algunos de los cuatro anticuerpos monoclonales y aquellos que no.

Evento adverso	Anticuerpo monoclonal con quimioterapia			Quimioterapia		
	Eventos	Total	Incidencia (%)	Eventos	Total	Incidencia (%)
Anemia	234	2319	10.1	244	2338	10.4
Leucopenia	323	1360	23.8	249	1369	18.2
Trombocitopenia	165	1530	10.8	156	1504	10.4
Neutropenia	817	2357	34.7	800	2360	33.9
Neutropenia febril	145	1604	9.0	115	1599	7.2
Tromboembolismo	103	1246	8.3	57	1196	4.8

4.3. Anemia

Once de las catorce publicaciones reportaron datos de anemia severa. Siete estudios fueron de cetuximab, uno de panitumumab, uno de nimotuzumab y dos de necitumumab. Los resultados del metaanálisis muestran que no hay diferencias en el riesgo a presentar anemia severa entre los pacientes que recibieron mab dirigidos contra EGFR y los pacientes que recibieron solo quimioterapia (RR= 0.97 [IC95% 0.82-1.15], P=0.74), Figura 9.

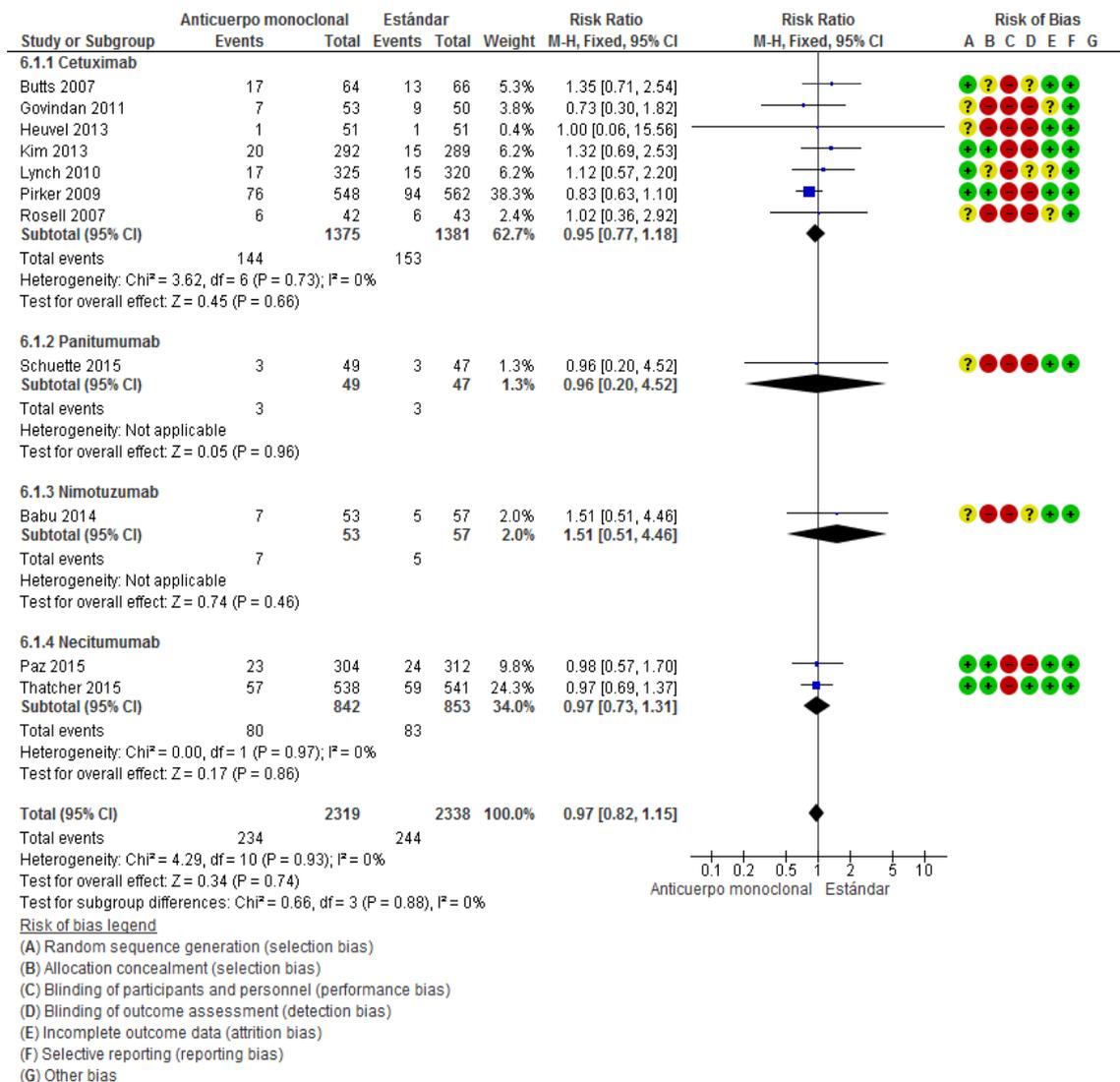


Figura 9. Forest plot para anemia grado 3/4. Metaanálisis de anemia grado 3/4 asociada con el uso del anticuerpo monoclonal más tratamiento estándar contra tratamiento estándar solo. Se muestra el análisis del riesgo de sesgo con una evaluación basada en dominios. A) generación de la secuencia, B) ocultación de la asignación, C) cegamiento, D) datos de resultados incompletos, E) notificación selectiva de los resultados y G) otros aspectos.

4.4. Leucopenia

Siete de las catorce publicaciones reportaron datos de leucopenia severa. Cinco estudios fueron de cetuximab, uno de panitumumab y uno de nimotuzumab. Los resultados del metaanálisis indican que el riesgo de desarrollar leucopenia de grado severo es mayor con el tratamiento estándar combinado con mab comparado con el tratamiento estándar solo, ya que entre ambos grupos existe una diferencia estadísticamente significativa. (RR= 1.30 [IC95% 1.13-1.50], P=0.0002), Figura 10. La leucopenia severa fue más frecuente en el subgrupo de cetuximab.

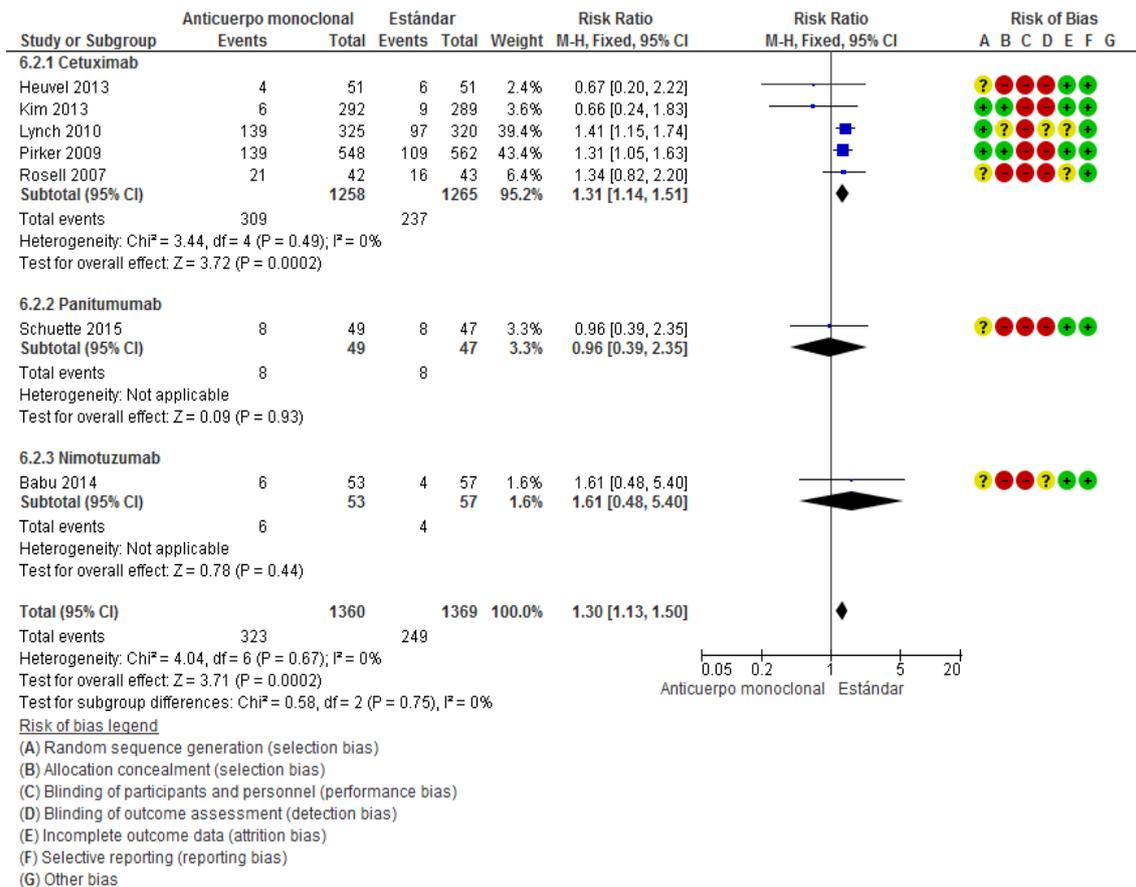


Figura 10. Forest plot para el evento adverso: Leucopenia grado 3/4. Metaanálisis de leucopenia grado 3/4 asociada con el uso del anticuerpo monoclonal más tratamiento estándar contra tratamiento estándar solo. Se muestra el análisis del riesgo de sesgo con una evaluación basada en dominios. A) generación de la secuencia, B) ocultación de la asignación, C) cegamiento, D) datos de resultados incompletos, E) notificación selectiva de los resultados y G) otros aspectos.

4.5. Trombocitopenia

Diez de las catorce publicaciones mostraron datos de trombocitopenia severa. Seis estudios fueron de cetuximab, dos de panitumumab, uno de nimotuzumab y uno de necitumumab. Los resultados del metaanálisis demuestran que no hay aumento en el riesgo de trombocitopenia severa entre los pacientes que recibieron mab dirigidos contra EGFR y los pacientes que recibieron solo quimioterapia para tratar CPCNP (RR=1.05 [IC95% 0.86-1.28] P=0.63), Figura 11.

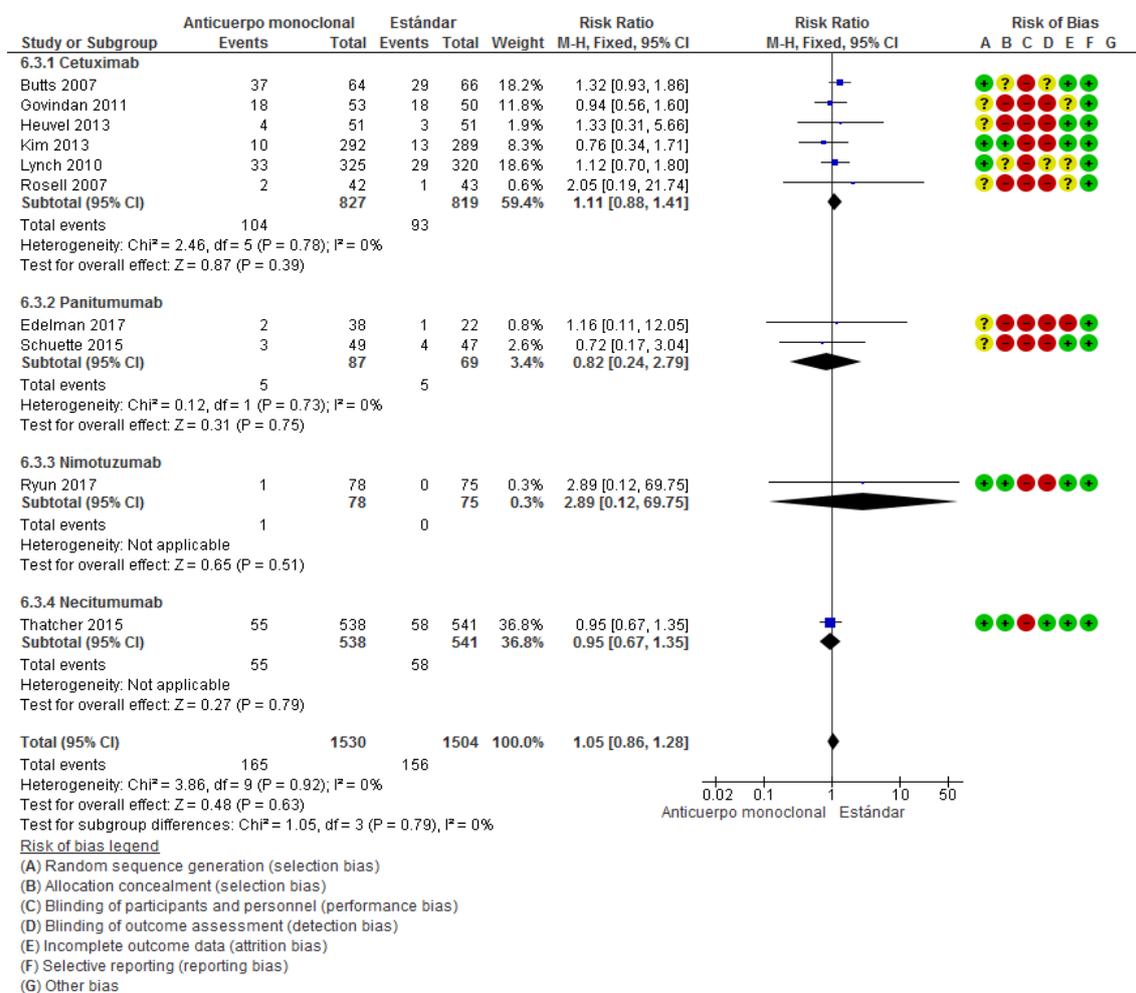


Figura 11. Forest plot para el evento adverso: Trombocitopenia grado 3/4. Metaanálisis de trombocitopenia grado 3/4 asociada con el uso del anticuerpo monoclonal más tratamiento estándar contra tratamiento estándar solo. Se muestra el análisis del riesgo de sesgo con una evaluación basada en dominios. A) generación de la secuencia, B) ocultación de la asignación, C) cegamiento, D) datos de resultados incompletos, E) notificación selectiva de los resultados y G) otros aspectos.

4.6. Neutropenia

Doce de las catorce publicaciones reportaron resultados de neutropenia de grado severo. Siete fueron de cetuximab, dos de panitumumab, uno de nimotuzumab y dos de necitumumab. Los resultados del metaanálisis señalan que no hay diferencias en el riesgo para la manifestación de neutropenia severa entre los pacientes que recibieron mab dirigidos contra EGFR y los pacientes que recibieron solo quimioterapia para tratar CPCNP (RR=1.03 [IC95% 0.95-1.10], P=0.48), Figura 12. Sin embargo, los pacientes que recibieron cetuximab mostraron una tendencia a padecer neutropenia severa que no fue estadísticamente significativa.

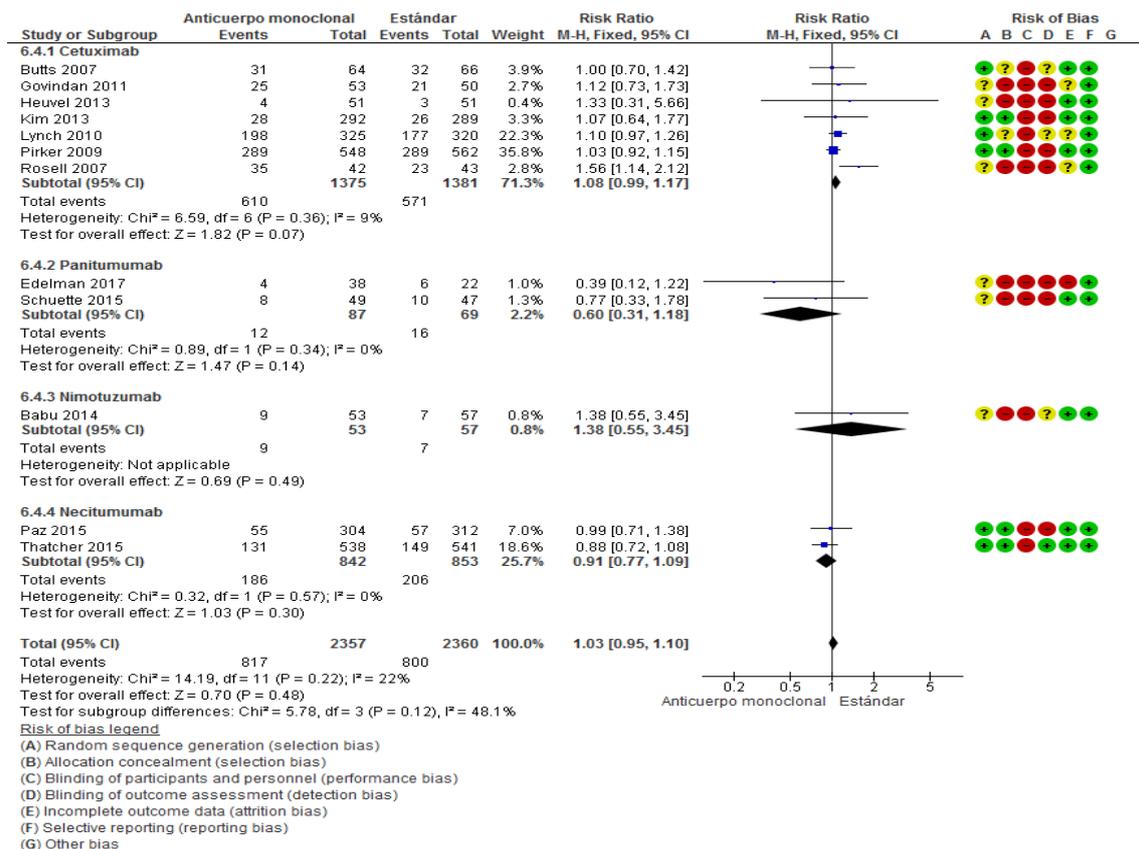


Figura 12. Forest plot para el evento adverso: Neutropenia grado 3/4. Metaanálisis de neutropenia grado 3/4 asociada con el uso del anticuerpo monoclonal más tratamiento estándar contra tratamiento estándar solo. Se muestra el análisis del riesgo de sesgo con una evaluación basada en dominios. A) generación de la secuencia, B) ocultación de la asignación, C) cegamiento, D) datos de resultados incompletos, E) notificación selectiva de los resultados y G) otros aspectos.

4.7. Neutropenia febril

Siete de las catorce publicaciones reportaron datos de neutropenia febril. Tres estudios fueron de cetuximab, dos de panitumumab, uno de nimotuzumab y uno de necitumumab. Los resultados del metaanálisis indican que el riesgo de desarrollar neutropenia febril es mayor con el tratamiento estándar combinado con mab en comparación con el tratamiento estándar (RR=1.28 [IC95% 1.02-1.60], P=0.03), Figura 13. En el subanálisis, los pacientes que recibieron cetuximab mostraron mayor riesgo de neutropenia febril, mientras que los pacientes que recibieron panitumumab, necitumumab y nimotuzumab, no se observó diferencia entre ambos grupos.

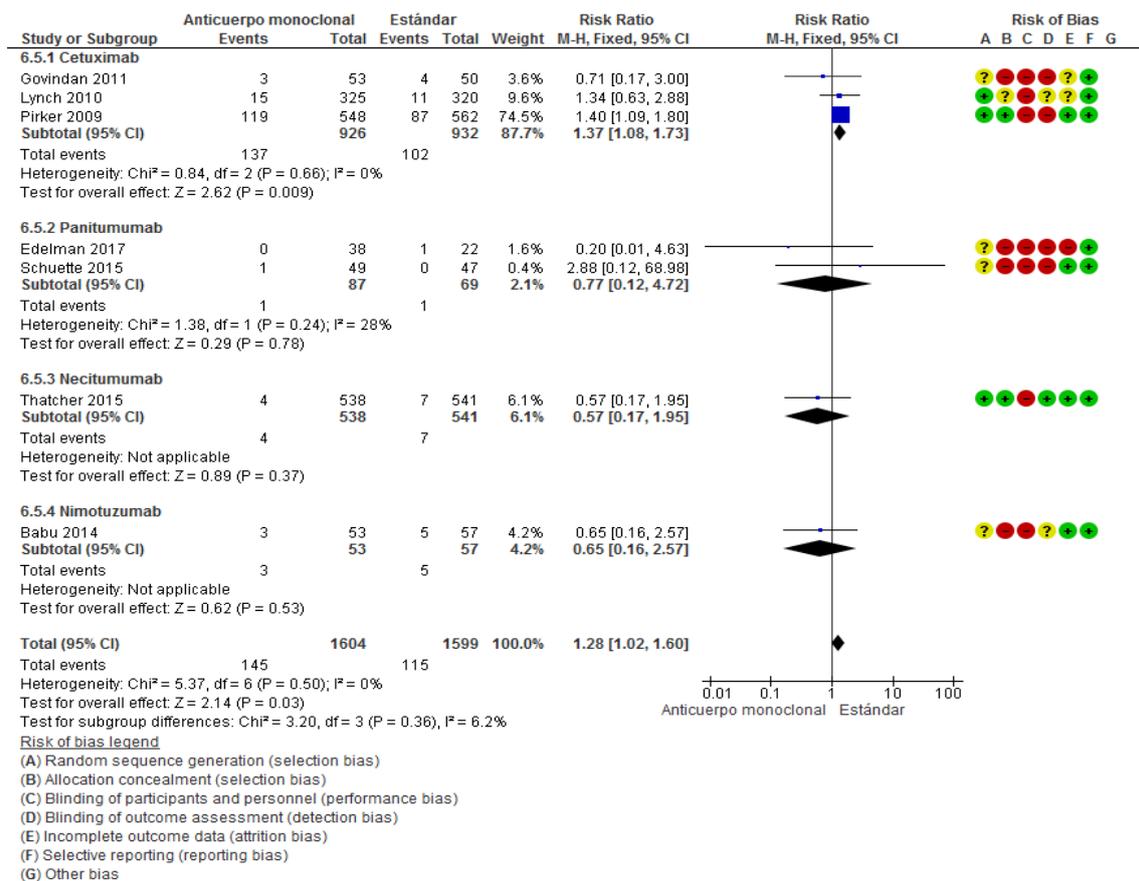


Figura 13. Forest plot para el evento adverso: Neutropenia febril grado 3/4. Metaanálisis de neutropenia febril grado 3/4 asociada con el uso del anticuerpo monoclonal más tratamiento estándar contra tratamiento estándar solo. Se muestra el análisis del riesgo de sesgo con una evaluación basada en dominios. A) generación de la secuencia, B) ocultación de la asignación, C) cegamiento, D) datos de resultados incompletos, E) notificación selectiva de los resultados y G) otros aspectos.

4.8. Tromboembolismo venoso y arterial

Cuatro de las catorce publicaciones reportaron datos de tromboembolismo de grado severo. Uno de cetuximab, uno de panitumumab y dos de necitumumab. Los resultados del metaanálisis indican un mayor riesgo a desarrollar tromboembolismo venoso y/o arterial de grado severo en los pacientes que recibieron los mabs en comparación con aquellos no lo recibieron (RR=1.76 [IC95% 1.29-2.41], P=0.0004), Figura 14.

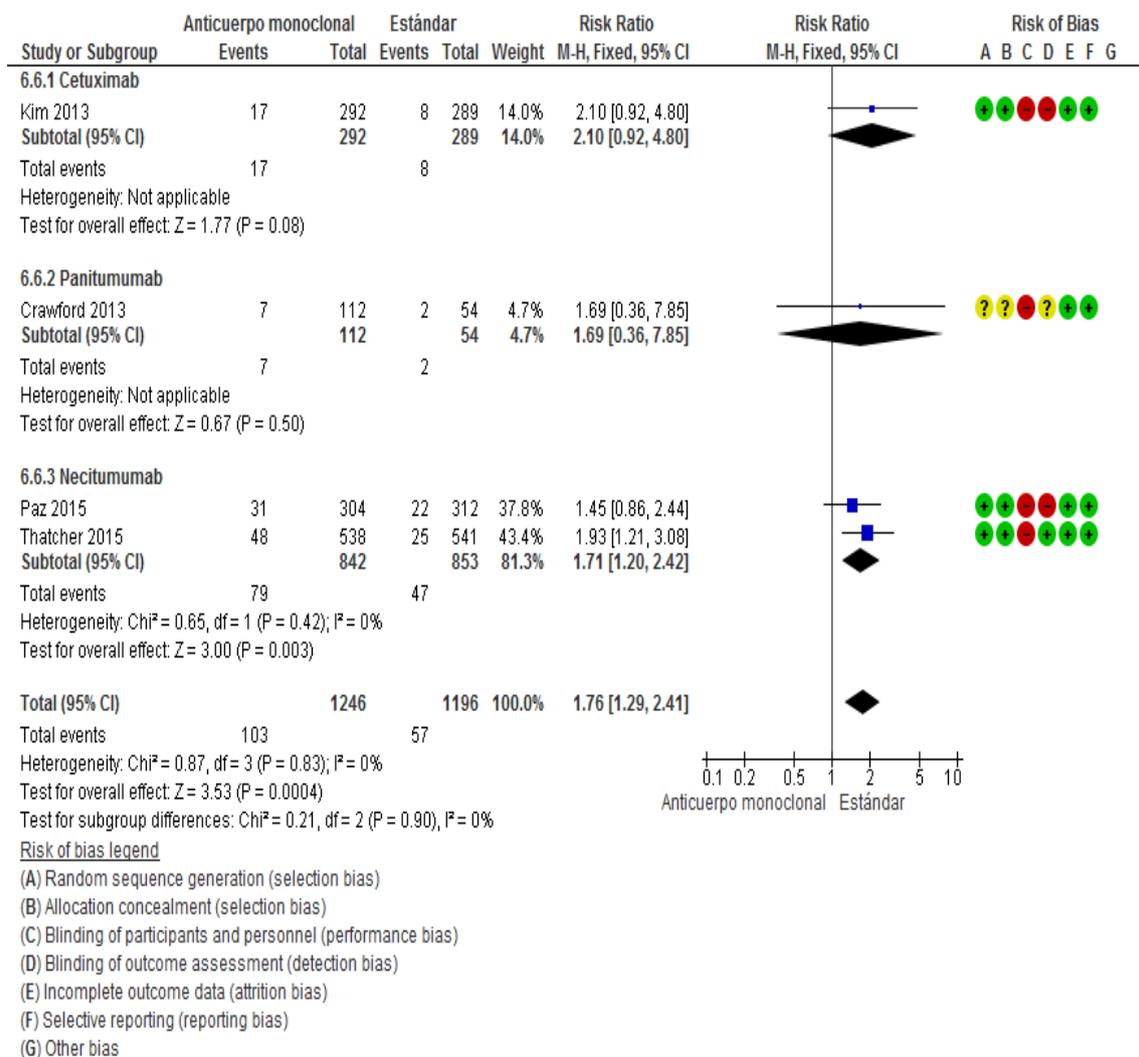


Figura 14. Forest plot para el evento adverso: Tromboembolismo grado 3/4. Metaanálisis de tromboembolismo grado 3/4 asociada con el uso del anticuerpo monoclonal más tratamiento estándar contra tratamiento estándar solo. Se muestra el análisis del riesgo de sesgo con una evaluación basada en dominios A) generación de la secuencia, B) ocultación de la asignación, C) cegamiento, D) datos de resultados incompletos, E) notificación selectiva de los resultados y G) otros aspectos.

4.9. Análisis de sensibilidad

En general, los valores de RR obtenidos para cada evento adverso son consistentes, Sin embargo, para neutropenia febril cuando se excluyó el estudio de Pirker 2009, estudio con mayor peso en el análisis, trajo como resultado que el RR combinado dejó de ser estadísticamente significativo. En contraste, para el tromboembolismo, el grupo de necitumumab tuvo el mayor peso de los estudios para el cálculo combinado del RR, sin embargo, sus datos fueron excluidos, produciendo resultados similares, por lo tanto, los resultados son consistentes.

4.10. Sesgo de publicación

El sesgo de publicación de los estudios individuales se evaluó mediante un *funnel plot*. En todos los casos los *funnel plots*, tienen la apariencia de un embudo invertido, esa figura señala que no existe presencia de sesgo, cuando hay sesgo de publicación no se forma el *funnel plot*, es decir, no aparecen las líneas punteadas. Por tanto, en todos los casos no existe sesgo de publicación, estos resultados se muestran en la Figura 15.

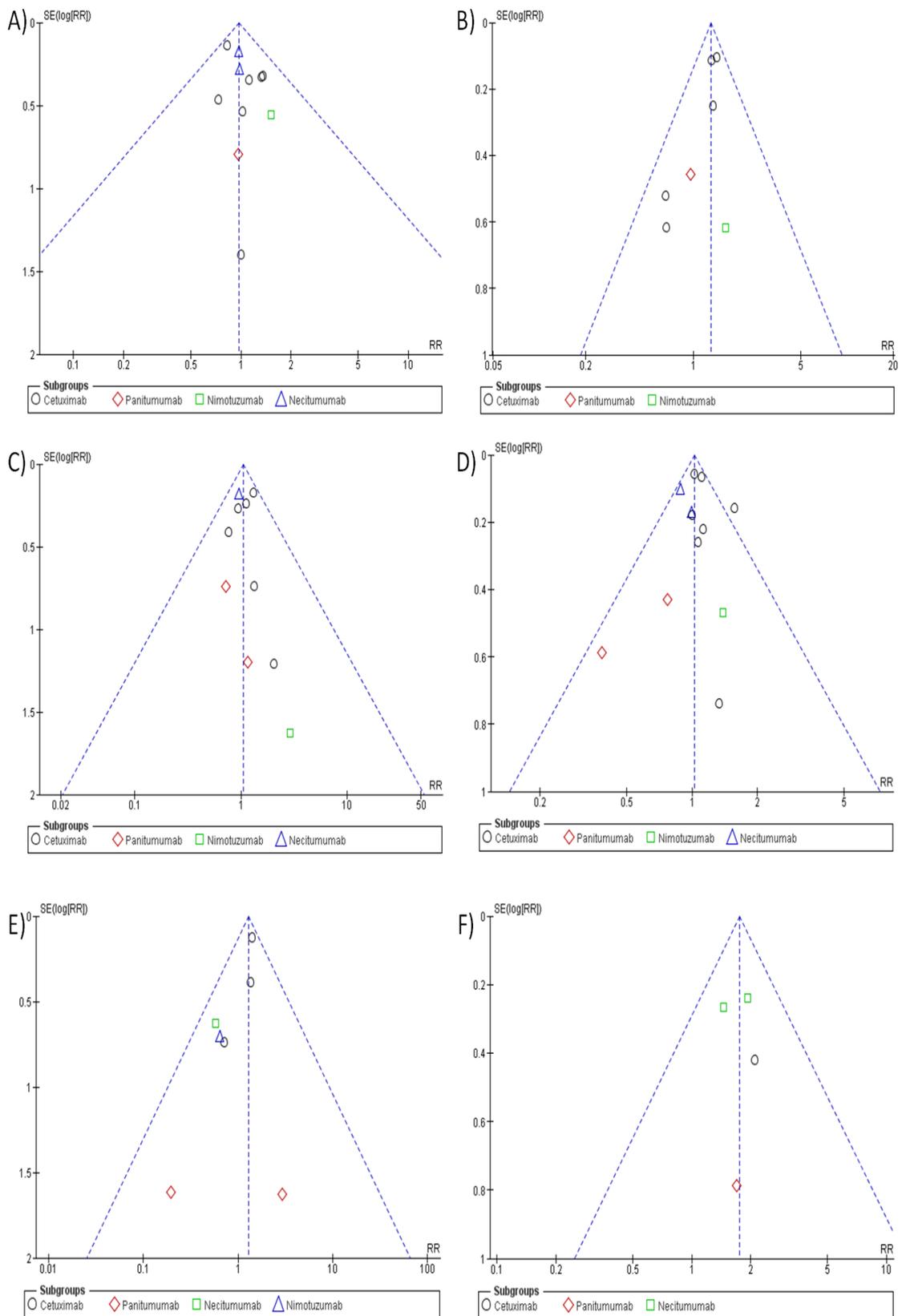


Figura 15. Funnel plot para evaluar el sesgo de publicación para cada uno de los eventos adversos analizados. A) Anemia, B) leucopenia, C) trombocitopenia, D) neutropenia, E) neutropenia febril y F) tromboembolismo venoso y arterial de grado 3/4. Cada figura representa un estudio separado para la asociación indicada.

4.11. Número necesario a tratar

Para determinar el impacto clínico de los resultados se calculó el número necesario a tratar (NNT) para cada evento adverso hematológico grave asociado al tratamiento con antiEGFR. Para la leucopenia, neutropenia febril y tromboembolismo, eventos adversos asociados a la administración de los antiEGFR, el NNT fue de 18, 54 y 29 pacientes respectivamente.

Por otro lado, la neutropenia es un evento adverso que presenta una mayor incidencia con el uso de cetuximab, el NNT fue de 33.

5. Discusión

El presente estudio sintetizó la evidencia sobre el riesgo de padecer eventos adversos hematológicos graves de los cuatro mabs dirigidos contra EGFR para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas mediante un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Nuestros resultados sugieren un mayor riesgo a desarrollar tromboembolismo arterial y venoso en pacientes que reciben anti-EGFR en pacientes con CPCNP. Resultados similares, fueron observados en una revisión sistemática y metaanálisis que mostro una mayor incidencia a padecer eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos tratados con cetuximab (5.7 vs 3.9) y panitumumab (6.1 vs 4.8) en comparación con los brazos control.⁷² Empero, en este estudio no se incluyeron ECA con pacientes con CPCNP. En el mismo sentido, Miroddi y cols., reportaron que el uso de cetuximab y panitumumab aumentaban el riesgo de tromboembolismo venoso (RR= 1.46 [IC95% 1.27-1.69]) y pulmonar (RR= 1.55 [IC95% 1.20-2.0]) en pacientes con diversos tipos de cáncer.⁷³

Evidencia previa muestra que los fármacos quimioterapéuticos pueden inducir la activación de las plaquetas, regular positivamente los factores protrombóticos e inducir lesión endotelial.⁷⁴ Sin embargo, no es claro el mecanismo por el cual los anti-EGFR contribuyen a la patogénesis de los eventos trombóticos en pacientes con CPCNP, aunque pueden surgir hipótesis de mecanismos potenciales. La función del bloqueo del EGFR en la inducción directa del daño endotelial o el aumento de la trombogenicidad no ha sido probado, pero parece probable que los anti-EGFR pueden prolongar el descubrimiento de estructuras endoteliales debido a la administración conjunta

de medicamentos por vía intravenosa, favoreciendo la activación plaquetaria, adhesión leucocitaria, estrés oxidativo, coagulación e inflamación; todos factores que conducen a tromboembolismo.⁷⁵ Asimismo, se sabe que el EGF actúa como mitógeno que estimula el crecimiento de diversas poblaciones de células, incluidas las endoteliales.⁷⁶ En consecuencia, el bloqueo de la activación de EGFR, por los anticuerpos, causaría la internalización del receptor dentro de la célula que conduce una disminución de la concentración de los ligandos del tipo EGF relacionados con la angiogénesis, lo que resulta en la modulación negativa de la angiogénesis;⁷⁷ este hecho favorece el daño endotelial que puede resultar en el tromboembolismo.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos tromboembólicos inducidos por los mab dirigidos contra EGFR no han sido explorados. No obstante, nuestros resultados apoyan la sugerencia de utilizar con precaución los anti-EGFR en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica como son la embolia pulmonar, trombosis venosa profunda e infarto de miocardio, así como en pacientes o con factores de riesgo preexistentes de enfermedad tromboembólica, tales como, edad avanzada (>65 años), pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con obesidad, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados.⁵⁰

Este estudio es el primero en explorar el papel del necitumumab en el desarrollo de tromboembolismo en pacientes con cáncer. De forma interesante, el necitumumab es el anti-EGFR con mayor incidencia de eventos de tromboembolismo que el observado con cetuximab y panitumumab. Aunque dentro del metaanálisis, los ECA de necitumumab representan el 78% de todos

los pacientes incluidos en el estudio, el análisis de sensibilidad reveló consistencia en los resultados.

Con respecto a los eventos adversos leucopenia y neutropenia el subanálisis demostró que los pacientes que recibieron cetuximab tuvieron mayor riesgo de padecer los EA antes mencionados en comparación con los pacientes asignados al grupo control. Interesantemente, Cui y cols., combinaron los resultados de seguridad de 18 ECA y determinaron que el cetuximab aumentaba el riesgo a presentar toxicidad hematológica al combinar los resultados de leucopenia y neutropenia en pacientes con CPCNP (RR= 1.15 [IC95% 1.08-1.22]), pero no en pacientes con cáncer colorrectal, pancreático, esofágico, de mama, así como de cabeza y cuello.⁷⁸ Múltiples mecanismos podrían estar involucrados en la patogénesis de la leucopenia y neutropenia severa asociada a cetuximab. Una probable hipótesis es la mielosupresión directa. El EGF y la familia de proteínas de tipo EGF juegan un papel importante tanto en los procesos fisiológicos, como la proliferación y diferenciación celular.⁴

Los pacientes con cáncer tienen una mayor susceptibilidad a infecciones graves,⁷⁹ especialmente cuando reciben quimioterapias citotóxicas como las utilizadas para tratar el CPCNP. De forma interesante, los pacientes que recibieron cetuximab mostraron mayor riesgo a presentar neutropenia febril. Este hecho puede explicarse porque el EGF potencia el efecto proinflamatorio del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que conduce a la activación inducida de los neutrófilos humanos.⁸⁰ Esta circunstancia podría estar mediando la aparición de la neutropenia febril en pacientes que reciben anti-EGFR. No obstante, el efecto no se observó con nimotuzumab, necitumumab y panitumumab,

sugiriendo un patrón diferencial de eventos adversos hematológicos debido probablemente al quimerismo estructural del cetuximab.

Es importante indicar, que la contribución de cetuximab a una mayor incidencia de leucopenia, neutropenia y neutropenia febril puede ser el resultado del mayor peso de pacientes incluidos en los estudios, 95%, 71% y 88% respectivamente, y en particular al ECA de Piker 2009 el cual tiene el mayor peso de los estudios dentro del grupo de cetuximab para neutropenia febril que corresponde al 74%. Por tanto, se requiere más ensayos clínicos para poder determinar el riesgo a padecer reacciones hematológicas en pacientes que reciban nimotuzumab y necitumumab.

En contraste, los resultados combinados no indican que exista una diferencia estadística para desarrollar anemia o trombocitopenia de grado severo en los pacientes con CPCNP que fueron tratados con quimioterapia o con quimioterapia más alguno de los anti-EGFR. Sin embargo, resultados de un metaanálisis previo indican un mayor riesgo de desarrollar anemia de grado grave en pacientes oncológicos tratados con cetuximab.⁷⁸ La discrepancia con nuestros resultados puede encontrarse en que algunos tipos de cáncer pueden ser más susceptibles a desarrollar anemias como el caso de los pacientes con cáncer colorrectal que son tratados con cetuximab.

Es un hecho conocido que los agentes quimioterapéuticos ejercen su acción sobre las células cancerígenas, que son derivadas de células sanas y que comparten con estas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. Además, las células más afectadas por

el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, el tubo digestivo, el sistema reproductor y la médula ósea. Por otro lado, en la médula ósea se producen las células hematopoyéticas (células progenitoras de las células sanguíneas), estas son las más expuestas a esta destrucción, efecto que se conoce como mielosupresión. Así que la mayoría de los quimioterápicos empleados producen la disminución de las células sanguíneas, al actuar sobre la maduración y proliferación de sus células precursoras. Dicho de otra manera ambos tratamientos con o sin anticuerpos monoclonales, deterioran el funcionamiento de la médula ósea y disminuyen la proliferación celular, provocando una reducción en el número de células sanguíneas.⁸¹

El metaanálisis es una herramienta estadística que permite combinar resultados de distintos estudios con la finalidad de aumentar el tamaño de la muestra. Sin embargo, el estudio puede tener algunas limitaciones, como lo es, el sesgo de publicación. Por lo tanto, es posible que se pierdan algunos estudios elegibles que no se publicaron o que los investigadores sean más propensos a no informar o editar los resultados negativos en algunas áreas de investigación.

Otra limitación, es que los datos se resumieron a partir de los resultados de ensayos clínicos publicados, y la información individual del paciente no estaba disponible. Por esa razón, no es posible realizar análisis de subgrupos según los posibles factores de riesgo para el desarrollo de EA hematológicos (en especial, del tromboembolismo), como podrían ser el daño endotelial, la edad, el estado funcional, así como, el historial de tabaquismo. En consecuencia, es necesario realizar estudios farmacoepidemiológicos que exploren la contribución de estos

factores de riesgo en el desarrollo de tromboembolia en pacientes con CPCNP que reciben tratamiento con anti-EGFR.

6. Conclusiones

- Los pacientes con CPCNP que reciben tratamiento con antiEGFR presentan mayor riesgo a desarrollar eventos tromboembólicos, neutropenia febril y leucopenia.
- Los pacientes con CPCNP que reciben tratamiento con cetuximab podrían presentar mayor riesgo a desarrollar neutropenia.

7. Referencias

1. World Health Organization (WHO). Cancer. WHO media center: 2018 [06/02/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
2. Cancer.Net. Cáncer de pulmón de células pequeñas: Estadísticas. ASCO.[06/02/2018] Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as/estad%C3%ADsticas>.
3. Matthew M.J. Panel report: Morphologic classification of bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 1973; 3(4):299-301.
4. Carreón O.Z, Mendiola A.V, Steider B.W, Cruz I.S. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su relación con el cáncer. *VERTIENTES. Revista Especializada en Ciencias de la Salud.* 2012; 15(1):15-25.
5. Harari P.M, Allen G.W, Bonner J.A. Biology of Interactions: antiepidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol.* 2007; 25(26):4057-65.
6. Machado N.P, Tellez G.A, Castaño J.C. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infect.* 2006; 10:186-97.
7. Instituto Nacional De Cancerología. Cáncer de pulmón. México: 2015 [21/10/2017]. Disponible en: <http://cancerdepulmon.com.mx/seccion-educativa>.
8. Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1):7-30.
9. Paul A, Chan D, Dienhart D, Tolley R. Neuropeptide Signal Transduction in Lung Cancer: Clinical Implications of Bradykinin Sensitivity and Overall Heterogeneity. *Cancer Res.* 1992; 52:24-31.
10. Cancer.Net. Cáncer de pulmón de células pequeñas: Introducción. ASCO; 2016 Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as/introducci%C3%B3n>.
11. Bunn P, Franklin W. Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2002; 29(5):38-44.
12. Metro G, Bouche G, Jezdic S, Crinò L, et al. Cáncer de pulmón de células no pequeñas: una guía para pacientes. Basada en la Guía de Práctica Clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO); 2016 Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf>.
13. Instituto Nacional Del Cáncer. Información general sobre el cáncer de pulmón de células no pequeñas. NCI. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequeñas-pdq>.
14. Instituto Nacional de Cancerología. Estadísticas de cáncer de pulmón: 2015 Disponible en: <http://cancerdepulmon.com.mx/seccion-educativa>.
15. Pinzón C.E, Serrano M.L, Sanabria M.C. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev Cien Salud.* Bogotá (Colombia). 2009; 7(2):47-66.

16. Lemmon M.A, Schlessinger J. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell*. 2010; 141(7):1117-34.
17. Carretero C.M. Cetuximab. *Offarm*. 2005; 24(6):126-30. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13076827&pident_usuario=0&pident_revista=4&fichero=4v24n06a13076827pdf001.pdf&ty=115&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es.
18. Nicholson R.I, Gee J.M, Harper M.E. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*. 2001; 37(Suppl 4):S9-15.
19. Costas L, Abeldaño A. Efectos adversos dermatológicos de los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. 2011, [18-29]. Disponible en: <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/856/469>.
20. Arteaga C.L. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol*. 2002; 29(5):3-9.
21. Cancer.Net. Cáncer de pulmón células no pequeñas: Estadios. ASCO. 2016. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/estadios>.
22. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6):1471-4.
23. Instituto Nacional del Cáncer. Información sobre los estadios del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Grupos de estadificación de la AJCC y definiciones TNM. 2017. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#link/49014_toc.
24. Cancer.Net. Cáncer de pulmón células no pequeñas: Opciones de tratamiento. Cirugía. 2014. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/opciones-de-tratamiento>.
25. Albain K.S, Swann R.S. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9687):379-86.
26. Instituto Nacional del Cáncer. Radioterapia. 2016. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>.
27. Langendijk J.A, ten Velde G.P. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(1):149-55.
28. Bezjak A, Dixon P. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54(3):719-28.
29. Cáncer. ¿Qué es la quimioterapia? Asociación Española Contra El Cáncer (AECC). 2015. actualizado 2017. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/Quimioterapia/Paginas/Quees.aspx>.
30. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD006157.

31. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995; 311(7010):899-909.
32. Weick J.K, Crowley J, Natale R.B, Hom B.L, et al. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1991; 9(7):1157-62.
33. Cancer.Net. Qué es la inmunoterapia. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/qu%C3%A9-es-la-inmunoterapia>.
34. Abyntek Biopharma. Anticuerpos anti PD-1 y PD-L1 e Inmunoterapia. 2017. Disponible en: <http://www.abynetek.com/anticuerpos-anti-pd-1-y-pd-l1-e-inmunoterapia/>.
35. Chemocare. Terapia dirigida: Anticuerpos monoclonales, antiangiogénesis y otras terapias contra el cáncer. 2016. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/terapia-dirigida.aspx>.
36. Sandler A, Gray R, Perry M.C, Brahmer J, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *NEJM*. 2006; 355(24):2542-50.
37. Mok T, Kim D.W. First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). 2014 ASCO Annual Meeting. Disponible en: <https://meetinglibrary.asco.org/record/98882/poster>.
38. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV. Inhibidores de la tirosina cinasa de EGFR (primera línea). 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#link/48948>.
39. Pirker R, Filipits M. Monoclonal antibodies against EGFR in non-small cell lung cancer. *Crit Rev in Oncol Hematol*. 2011; 80(1):1-9.
40. Secretaria de Salud de México (SSA). Guía de referencia rápida para la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas [07/02/2018]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/030_GPC_Ca_PulmCP/IMSS_030_08_GRR.pdf.
41. European Society for Medical Oncology (ESMO). Serie de Guías Para Pacientes basada en las Directrices de Práctica Clínica de la ESMO [08/02/2018]. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf>.
42. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Patients: Non-small cell lung cancer: NCCN; 2018 [19/02/2018]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
43. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de pulmón células no pequeñas: Opciones de tratamiento 2017 [19/02/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/opciones-de-tratamiento>.

44. Drugs.com. Erbitux Approval History. 2016. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/erbitux.html>.
45. Merck. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Cetuximab (Erbitux) Agencia Europea De Medicamentos (EMA). 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
46. CIMAB. CIMAher (nimotuzumab). Anticuerpo Monoclonal humanizado anti receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico. 2011. Disponible en: http://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=cim&alias=322-bio-cimaher-nimotuzumab-prospecto&Itemid=226.
47. Ruthann M. FDA Drug Approval Summary: Panitumumab (Vectibix™). *Oncologist*. 2007; 12(5):577-83.
48. Amgen. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Vectibix: Agencia Europea De Medicamentos (EMA). 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
49. Administración de medicamentos y alimentos. FDA approves Portrazza to treat advanced squamous non-small cell lung cancer. 2015 Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm474131.htm>.
50. Eli Lilly. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Portrazza: Agencia Europea de Medicamentos (EMA). 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf.
51. Nanau R.M. Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies in Arthritis Patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2014; 17(3):324-61.
52. Instituto Nacional del Cáncer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0: Departamento de salud y servicios humanos de EE.UU. 2010. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
53. U.S. National Library of Medicine. Fact Sheet. Medical Subject Headings (MeSH) 2018 [20/02/2018]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/mesh.html>.
54. Centro Cochrane Iberoamericano. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0: Cochrane; 2012 [13/02/2018]. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
55. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. 5.3 ed: 2014.
56. Molina M. Divide y vencerás. 2013 [13/02/2018]. Disponible en: <http://www.cienciasinseso.com/tag/test-de-mantel-haenszel/>.
57. Sedgwick P. How to read a forest plot. *BMJ*. 2012; 345.
58. Babu K.G, Prabhash K, Vaid A.K, Sirohi B, et al. Nimotuzumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label Phase II study. *Oncotargets Ther*. 2014; 7:1051-60.

59. Butts C.A, Bodkin D, Middleman E.L, Englund C.W, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin, With or Without Cetuximab, As First-Line Therapy for Patients With Advanced or Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(36):5777-84.
60. Crawford J, Swanson P, Schwarzenberger P, Sandler A, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Paclitaxel and Carboplatin with or without Panitumumab for First-Line Treatment of Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2013; 8(12):1510-8.
61. Edelman M.J, Hu C, Le Q.T, Donington J.S, et al. Randomized Phase II Study of Preoperative Chemoradiotherapy; Panitumumab Followed by Consolidation Chemotherapy in Potentially Operable Locally Advanced (Stage IIIa, N2+) Non Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0839. *J Thorac Oncol*. 2013; 12(9):1413-20.
62. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, et al. Randomized Phase II Study of Pemetrexed, Carboplatin, and Thoracic Radiation With or Without Cetuximab in Patients With Locally Advanced Unresectable Non–Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 30407. *J Clin Oncol*. 2011; 29(23):3120-5.
63. van den Heuvel M.M, Uyterlinde W, Vincent A.D, de Jong J, et al. Additional weekly Cetuximab to concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma: Efficacy and safety outcomes of a randomized, multi-center phase II study investigating. *Radiother Oncol*. 2014; 110(1):126-31.
64. Kim E.S, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 14(13):1326-36.
65. Lynch T.J, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, et al. Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Results of the Randomized Multicenter Phase III Trial BMS099. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6):911-7.
66. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu T.E, Fischer J.R, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 16 (3):328-37.
67. Pirker R, Pereira J.R, Szczesna A, von Pawel J, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009; 373 (9674):1525-31.
68. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19(2):362-9.
69. Kim H.R, Jang J.S, Sun J-M, Ahn M-J, et al. A randomized, phase II study of gefitinib alone versus nimotuzumab plus gefitinib after platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (KCSG LU12-01). *Oncotarget*. 2017; 8(9):15943-51.
70. Schuette W, Behringer D, Stoehmacher J, Kollmeier J, et al. CHAMP: A Phase II Study of Panitumumab With Pemetrexed and Cisplatin Versus Pemetrexed and Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Primary Nonsquamous Non

Small-Cell Lung Cancer With Particular Regard to the KRAS Status. *Clin Lung Cancer*. 2015; 16(6):447-56.

71. Thatcher N, Hirsch F, Luft A, Szczesna A, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(7):763-74.

72. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2012; 23(7):1672-9.

73. Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J Cancer*. 2016; 139(10):2370-80.

74. Otten H.B, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med*. 2004; 164(2):190-4.

75. Mawatari M, Okamura K, Matsuda T, Hamanaka R, et al. Tumor necrosis factor and epidermal growth factor modulate migration of human microvascular endothelial cells and production of tissue-type plasminogen activator and its inhibitor. *Exp Cell Res*. 1991; 192(2):574-80.

76. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella F. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *Biomed Res Inter*. 2014; 2014:801896.

77. Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*. 1997; 151(6):1523-30.

78. Cui R, Chu L, Liu ZQ, Xiao YY, et al. Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab: A pooled analysis of 18 randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2015; 136(4):936-44.

79. Bodey G, Buckley M, Sathe Y, Freireich E. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966; 64(2):328-40.

80. Lewkowicz P, Tchórzewski H, Dytynska K, Banasik M. Epidermal growth factor enhances TNF- α -induced priming of human neutrophils. *Immunol Lett*. 2005; 96(2):203-10.

81. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2016. Disponible en: <https://www.seom.org/es/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos#content>