LOS LIBERTADORES
FUNDACIÓN UNIVERSITARIA

APROXIMACIÓN EN LA EVALUACION, MEDIANTE UN META-ANÁLISIS, DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA

Cesar Orlando Chavarro Mateus, cochavarrom@libertadores.edu
Cristian Camilo Díaz Herrera, ccdiazh@libertadores.edu.co
Jonathan Alberto Peñaranda Téllez, jopet8180@hotmail.com

RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, razón por la cual se han identificado y documentado varios tipos de tratamiento, sin embargo, el uso crónico de los mismos genera eventos adversos que pueden llegar a empeorar la condición clínica.

Con el fin de identificar la proporción de los eventos adversos reportados en pacientes que tenían el tratamiento con el protocolo CLEOPATRA, se realizó un meta-análisis para calcular el tamaño de efecto medio en cuanto a la proporción de los pacientes que pueden llegar a presentar un evento adverso por el uso de estos medicamentos.

Palabras clave: Meta-análisis, Cáncer de mama, CLEOPATRA, evento adverso, tamaño de efecto

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent type of cancer and the most common cause of death from cancer in women worldwide, which is why several types of treatment have been identified and documented, however, the chronic use of them generates adverse events that can worsen the clinical condition.

In order to identify the proportion of adverse events reported in patients who had treatment with the CLEOPATRA protocol, a meta-analysis was carried out in order to calculate the mean effect size in terms of the proportion of patients who can reach to present an adverse event due to the use of these medications.
Keywords: Meta-analysis, Breast cancer, CLEOPATRA, adverse event, effect size

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología en la cual hay una multiplicación sin control de las células no funcionales en diferentes tejidos del cuerpo, lo que conlleva a un funcionamiento errático de estos tejidos, así como a los órganos revestidos por los mismos.

De acuerdo con los datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud, esta patología es la segunda causa de muerte en el continente americano. Así mismo, se estima que aproximadamente, un 57% de los nuevos casos de cáncer afectan a personas de 69 años de edad o más jóvenes (Organización Panamericana de la Salud, 2021).

Así mismo, los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia entre la población panamericana, así como la proporción de las muertes asociadas a los mismos, pueden verse reflejada en la tabla 1.

Tabla 1

Tipos de Cáncer con mayor frecuencia de diagnóstico y muerte en la región de las Américas

SEXO	FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO	FRECUENCIA DE MUERTE
Hombres	Próstata (21,7%), Pulmón (8,9%), Colorrectal (7,8%), Vejiga (4,5%) y Melanoma de la piel (3,4%)	Pulmón (18%), Próstata (11,1%), Colorrectal (9,4%), Hígado (6.1%) y Estómago (5,6%)
Mujeres	Mama (25,4%), Pulmón (8,5%), Colorrectal (7,9%), Tiroides (5 %) y Cervicouterino (3,8%)	Mama (13,2%), Pulmón (12,3%), Colorrectal (7%), Cervicouterino (5.3%) y Ovario (3,9%).

Nota: La tabla representa los tipos de cáncer que fueron más diagnosticados y que representaron el mayor porcentaje de muertes en la región de las Américas durante el 2020. Modificado de Día Mundial contra el Cáncer 2021: Yo Soy y voy a. (s/f). Paho.org. Recuperado el 23 de noviembre de 2021, de https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2021-yo-soy-voy

Con base en los datos de reportados por la Organización Panamericana de la Salud, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. Además, esta patología impacta en la calidad de vida de las mujeres más que cualquier otro cáncer, debido a que la carga de enfermedad, que representa el cáncer de mama es mucho mayor en los países en vías de desarrollo, donde la mayoría de las muertes por esta patología ocurren prematuramente en mujeres menores de 70 años. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021) (Romero,2014).

Esta patología se define como, "*la proliferación anormal y desordenada de células mamarias malignas que conduce al crecimiento descontrolado de un tumor dentro de la mama, el cual tiene la capacidad de invadir a otros órganos*" (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021).

Este tipo de cáncer incluye un grupo de tumores con comportamiento biológico diferente, en los cuales se conoce la influencia de un componente étnico en las características clínicas y patológicas (Kovi & Molha,1989) (Morris & Naidu, 2007).

Por otro lado, la diversidad clínica y las estrategias utilizadas para el diagnóstico y manejo de esta patología se establecen a nivel molecular, con la expresión de distintos genes que les confieren la variabilidad biológica (Perou & Sorlie, 2000).

Con base en lo anterior, se han identificado cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y tipo basal, mediante la aplicación técnicas de expresión génetica, de tal manera que se ha podido demostrar que la evaluación inmunohistoquímica de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), HER 2, Ki67, citoqueratinas de alto peso molecular 5 y 6 (CK5/6), citoqueratinas de bajo peso molecular 8 y 18 (CK 8/18), y receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con los cuales es posible catalogar los carcinomas de mama en los subtipos previamente descritos. (Sorlie & Perou, 2000) (Nielsen & Hsu, 2004) (Burness & Grushko, 2010) (Sorlie & Tibshirani, 2003) (Ravdin & Green, 1992).

Por lo tanto, el tratamiento para esta patología varía dependiendo de la clasificación o estadio del mismo, el cual es evaluado por el médico tratante. Entre las clasificaciones más comunes se encuentra el **Sistema TNM de determinación del estadio,** la cual se basa en los resultados de pruebas de diagnóstico y análisis exploratorios.

Dependiendo de los resultados de diseminación del cáncer y el tamaño del tumor, se puede agrupar los estadios del cáncer en estadio 0 (cero), que es carcinoma ductal in situ no

invasivo, y los estadios I a IV (1 a 4), que representan cáncer de mama invasivo. (Cancer, 2021)

Con base en la clasificación que tenga el paciente se puede realizar la elección del tratamiento, para los cuales se cuenta con cinco diferentes mecanismos, que se describen en la tabla 2.

Tabla 2

Tipos de tratamientos empleados en el manejo de pacientes con cáncer de mama.

TRATAMIENTO	CARACTERISTICA
Cirugía	Una operación en la que los médicos cortan el tejido con cáncer.
Quimioterapia	Se usan medicamentos con el fin de reducir o eliminar las células cancerosas.
Terapia Horomonal	Impide que las células cancerosas obtengan las hormonas que necesitan para crecer.
Terapia Biológica	Estimula el sistema inmune con el fin de que el cuerpo ayude a combatir las células cancerosas o a controlar los efectos secundarios que causan otros tratamientos contra el cáncer.
Radioterapia	Se usan rayos de alta energía para matar las células cancerosas

Nota: La tabla representa los diferentes tratamientos para controlar esta clase de cáncer, así como las características más importantes del mismo. Modificado de CDC-español. (2021, septiembre 21). ¿Cómo se trata el cáncer de mama? Cdc.gov. https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/treatment.htm

Con base en estos tratamientos, el Ministerio de Salud y Protección Social elaboró la "*Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama",* en la cual se adoptan los algoritmos de detección y manejo de estos pacientes, de acuerdo a Guía de práctica clínica del Cáncer de mama del colegio oncológico de Bruselas.

Entre los esquemas descritos en las guías de práctica clínica se encuentra el manejo de quimioterapias y terapias hormonales, dependiendo del tipo de paciente, las cuales tienen por objetivo la disminución de la cantidad de células cancerosas.

Sin embargo, el uso crónico de los medicamentos usados en estos dos tipos de terapias puede llegar a desencadenar eventos adversos o problemas relacionados con el uso de los mismos. Con lo cual, de no tratarse adecuadamente, pueden llegar a desencadenar problemas de salud adicionales, con lo cual se puede llegar a reducir la calidad de vida del paciente.

Por lo tanto, en el esquema de tratamiento es prioritario el monitoreo constante de los pacientes que reciben este tipo de tratamientos, para lo cual se hace uso de las metodologías de farmacovigilancia, las cuales se fundamentan en la recolección y análisis de los datos de los problemas relacionados con las reacciones adversas asociadas con el uso de los medicamentos (RAM).

Cabe anotar que las reacciones adversas pueden clasificarse de acuerdo con:

- **Seriedad:** Serio y No serio
- **Severidad:** Moderado, leve y grave
- **Mecanismo:** Tipo A, Tipo B, Tipo C, Tipo D, Tipo E, Tipo F

Dado lo anterior, debido a su importancia en el seguimiento de los tratamientos de los pacientes con este tipo de patología, la farmacovigilancia emplea el uso de herramientas de revisión de la literatura y comparación del impacto de las diferentes reacciones adversas reportados en la literatura, entre los cuales se encuentran los meta-análisis.

Así mismo, en el desarrollo de la práctica clínica el seguimiento de los pacientes que pueden presentar eventos adversos puede verse impactado por labores administrativas o logísticas en los diferentes servicios de atención, por lo cual es importante contar con un modelo de seguimiento que permita dar prioridad a los pacientes a los cuales se les debe hacer seguimiento, con el fin de garantizar una optimización del capital humano disponible en estos servicios.

Por lo tanto, es preciso realizar una primera revisión de la literatura, principalmente estudios primarios, con el fin de analizar los datos reportados en cuanto a características de los pacientes, así como a los eventos adversos presentados, posteriormente comparar los estudios mediante un meta-análisis y determinar cuál es el tamaño del efecto con base en los datos recolectados de la revisión de la literatura, con el con el fin de extraer conclusiones preliminares sobre el tamaño de efecto medio en el seguimiento de las reacciones adversas de estos medicamentos, así como su utilidad en la priorización del seguimiento de estos pacientes en el ámbito clínico.

REFERENTES TEORICOS

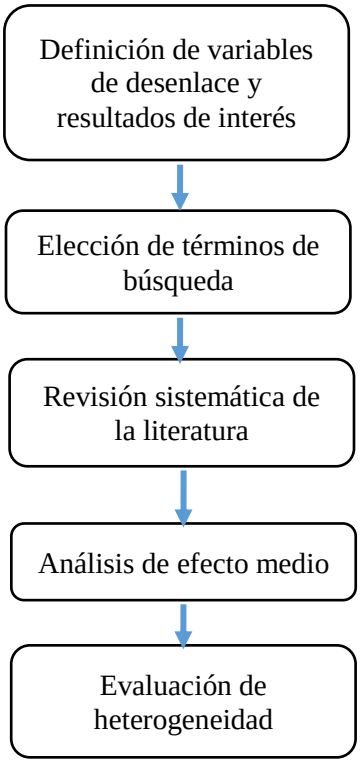
Un meta-análisis es un método estadístico cuyo propósito es hacer más robusta y potente una revisión sistemática de la literatura, en la cual se combinan resultados de dos o más estudios, provenientes de una revisión sistemática de la literatura, con el fin de sintetizar y analizar la información y la evidencia acerca de un evento de interés. (Bolaños, 2014).

Este tipo de análisis permiten determinar la dirección, el tamaño del efecto y la consistencia de los hallazgos encontrados en los estudios sobre la intervención considerada, y son una herramienta primordial en la evaluación de algunos de los factores que pueden llegar a influir en que se desencadene o no un evento adverso debido al uso de los medicamentos o a cualquier tecnología en salud. (Bolaños,2014) (Athie, 2015).

La elaboración de un meta análisis consta, en términos generales, de cinco etapas las cuales se describen en la figura 1.

Figura 1

Etapas para la elaboración de un meta-análisis



Nota: El gráfico representa cada una de las etapas que se deben surtir en el proceso de elaboración de un meta-análisis convencional. Modificado de Introducción al meta-análisis tradicional p (45) por Bolaños Díaz, Rafael & Calderón Cahua, María. Revista de Gastroenterología del Perú

Dado que los meta-análisis son estudios estadísticos complementarios a los estudios clínicos, pues permiten comprobar la consistencia de los estudios clínicos que han evaluado la intervención y generar un estimador del efecto con mayor poder estadístico que el de cada estudio por separado, es preeminente determinar el tipo del efecto que se va a evaluar y que se va a comparar (Sandoya, 2018).

Es importante anotar que dependiendo del tipo de respuesta que se va a estudiar se debe escoger el tipo de análisis del efecto, así para las respuestas de tipo binario el efecto se medirá mediante la evaluación de proporciones, el *odds ratio* y el riesgo relativo, en cuanto a las variables de tipo continuo el tamaño del efecto se medirá mediante la diferencia de medias. (Fisterra, 2021).

En los diferentes estudios, el seguimiento de los eventos adversos se reporta en forma de proporción por lo cual se puede obtener la desviación del efecto en cada uno de los estudios mediante la ecuación 1.

$$\sigma = \sqrt{\frac{P(1-P)}{N}} \quad (1)$$

Así mismo, el intervalo de confianza del 95% para cada uno de los efectos evaluados se puede calcular mediante la ecuación 2

$$P - 1.96 * \sqrt{\frac{P*(1-P)}{N}} \leq P \leq P + 1.96 * \sqrt{\frac{P*(1-P)}{N}} \quad (2)$$

Con base en los resultados obtenidos se puede calcular el peso de cada uno de los estudios, el cual es el inverso de la desviación del efecto en el estudio, tal como se muestra en la ecuación 3

$$W = \frac{1}{\sigma} \quad (3)$$

Así las cosas, con el tamaño del efecto por cada estudio (Y_i) y con el peso por estudio W_i se podrá calcular el tamaño del efecto combinado como la razón entre la sumatoria de los productos del peso y el efecto de los estudios sobre la sumatoria de los pesos de cada estudio ($(\Sigma W_i * Y_i) / \Sigma W_i$) (Bolaños, 2021) (Fau & Nabzo 2020). Es importante anotar que, los modelos estadísticos que sigue un meta-análisis pueden dividirse en dos, los modelos de efectos fijos y los modelos de efectos aleatorios, los cuales se diferencian principalmente en el cálculo del efecto combinado o efecto medio.

En el modelo de efectos fijos, se asume que el tamaño del efecto es una constante fija y desconocida, que es común en todos los estudios, por lo cual las diferencias entre las estimaciones del tamaño del efecto únicamente se deben a la variabilidad intra-estudios, por otro lado, en el modelo de efectos aleatorios se considera que el tamaño del efecto proviene de una distribución de parámetros con una media y una variabilidad entre-estudios, con lo cual las diferencias en las estimaciones en el tamaño del efecto pueden venir dadas por la variabilidad intra-estudios y entre-estudios. (Fau & Nabzo 2020).

Cabe anotar que el cálculo del efecto medio, tanto en modelos de efectos fijos como discretos, para efectos del tipo proporciones responden al análisis de variables del tipo dicotómico, por

lo cual se debe realizar la transformación de estos datos mediante la función de enlace *logit.* Esta función permite transformar las proporciones del efecto estudiado a una escala continua, lo que proporciona una estimación de la relación de las proporciones que se están estudiando.

A pesar de sus ventajas, los meta-análisis presentan tres limitaciones sujetas a los estudios que se han seleccionado, las cuales deben ser evaluadas al momento del análisis, estas son la heterogeneidad, el sesgo de publicación y el sesgo de selección.

La heterogeneidad evalúa cómo influyen los diferentes factores asociados a los pacientes y a los tratamientos en el estudio, por su parte, el sesgo de publicación alude al riesgo que los resultados de los estudios publicados solamente reflejen resultados positivos y el sesgo de selección alude a la selección de los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, con lo cual se puede sobreestimar el tamaño del efecto que se está evaluando. (Sandoya, 2008).

Por lo tanto, la evaluación del impacto de estos sesgos es una parte crucial en los análisis del impacto de los meta-análisis, con lo cual siempre se recomienda realizar la comparación con la evidencia clínica obtenida en el seguimiento de los pacientes que están bajo el tratamiento de interés.

METODOLOGÍA

Fase 1. Definición de variables de desenlace y resultados de interés

En esta fase se evaluaron los diferentes protocolos de tratamiento que se encuentran descritos en la "*Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama"* publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social.

De acuerdo con los algoritmos reportados en el capítulo 2 de la guía se tomaron en consideración tres protocolos:

- **AC:** Tratamiento con Doxorubicina y Ciclofosfamida por tres semanas.
- **CB:** Tratamiento con Carboplatino por tres semanas y Placlitaxel semanal
- **CLEOPATRA:** Tratamiento con Docetaxel, Pertuzumab y Trastuzumab semanal

Para el caso de estudio se propone la revisión de los casos clínicos de los pacientes con el protocolo CLEOPATRA, toda vez que es el protocolo que tiene mayor administración y rotación en el ámbito clínico.

Para cada uno de los estudios evaluados se tomaron los eventos adversos catalogados en función de la seriedad, principalmente los eventos adversos de tipo serio que se hayan manifestado en los pacientes que recibieron el tratamiento con el protocolo CLEOPATRA.

Fase 2. Elección de términos de búsqueda

En esta fase se busca obtener la información relacionada con los eventos adversos relacionados con el uso de este protocolo en pacientes con cáncer de mama.

El método utilizado para para la búsqueda fue una revisión en la base de datos de *Clinical Trials* en la cual se implementaron las ecuaciones de búsqueda descritas en la tabla 4

Tabla 4

Ecuaciones de búsqueda bibliográfica

Criterio 1	Operador	Criterio 2	Operador	Criterio 3	Operador	Criterio 4	Operador	Criterio 5
Adverse effect	AND	pertuzumab	AND	docetaxel	AND	trastuzumab	AND	Breast Cancer
docetaxel	AND	pertuzumab	AND	trastuzumab	AND	toxicity	AND	Breast Cancer
Adverse effect	AND	pertuzumab	AND	docetaxel	AND	trastuzumab	AND	Breast Neoplasms
docetaxel	AND	pertuzumab	AND	trastuzumab	AND	toxicity	AND	Breast Neoplasms

Fuente: Elaboración Propia. Nota: La tabla representa los diferentes criterios y los operadores booleanos empleados en la búsqueda de estudios clínicos en la base de datos de Clinical Trials.

Estas ecuaciones de búsqueda permiten evaluar en la base de datos los términos comunes en la búsqueda (Breast Cancer) y los términos MesH (Breast Noeplasm), con lo cual se puede ampliar la cantidad de estudios clínicos de interés que se pueden llegar a encontrar.

Fase 3. Revisión sistemática de la literatura

Una vez obtenidos los resultados, se revisaron los estudios y se seleccionaron mediante los siguientes criterios de inclusión

- Estudios que obtuvieran resultados y que se encontraran en estado de “terminado”.
- Estudios cuyos resultados fueron publicados como mínimo hace cinco años.
- Estudios en los cuales no se comparase el mismo protocolo en los dos grupos de estudio.
- Estudios en los cuales se reportase características similares en los grupos de estudio, así como los mismos eventos adversos.

Cada uno de los estudios seleccionados se consolidaron en bases de datos separadas por cada evento adverso reportado, así como por las características de la población reportada en cada estudio.

Fase 4. Análisis de efecto medio

En esta fase se procedió a calcular el tamaño de efecto medio de los estudios recopilados en la fase 3. Dada la naturaleza de los estudios, se realizó el cálculo del efecto medio mediante la metodología de efectos aleatorios utilizando la metodología de cálculo de máxima verosimilitud.

Fase 5. Evaluación de heterogeneidad

Se evaluó la sensibilidad y las influencias de los estudios utilizados en los diferentes meta-análisis con el fin de evidenciar si había algún estudio que estuviera influenciando en el tamaño del efecto calculado, así como también evaluar la heterogeneidad y los posibles sesgos de publicación.

RESULTADOS

Para la primera fase, la revisión de la literatura arrojó que el protocolo que más se recomienda en pacientes que sufren de cáncer de mama es el protocolo CLEOPATRA, debido a que este protocolo se utiliza tanto en pacientes a los cuales se les realizará el procedimiento quirúrgico de extirpación del tumor (tratamientos neoadjuvantes), así como pacientes que una vez realizada la cirugía requieren seguir con el tratamiento (tratamiento adyuvante), lo que en comparación con los otros protocolos descritos en la fase 1, tiene un mayor impacto en el seguimiento que se realiza en los pacientes con cáncer de mama.

De igual manera se seleccionó este protocolo con base en la información reportada en la base de datos del instituto de cáncer del gobierno de Nueva Gales del Sur, la cual es una fuente de información relevante para el seguimiento de estos pacientes (Cancer Treatments, 2021).

En cuanto a los eventos adversos, la base de datos del instituto de cáncer del gobierno de Nueva Gales del Sur reporta cerca de veinte eventos adversos de tipo serio asociados a la terapia con el protocolo CLEOPATRA.

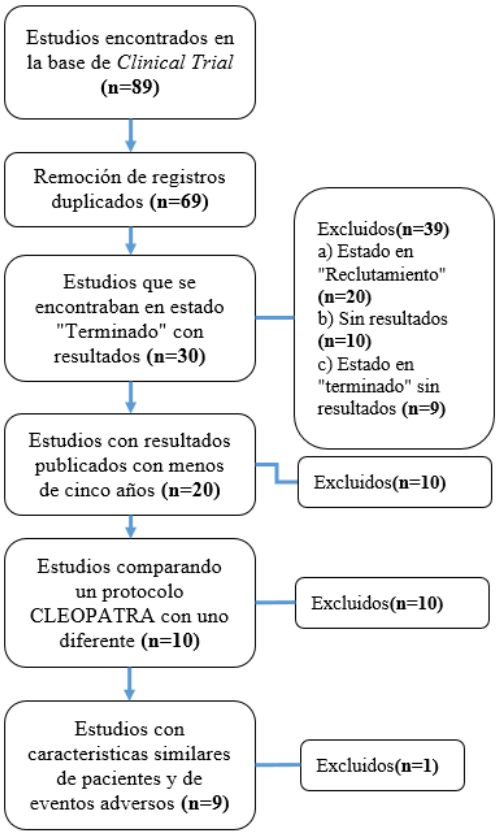
Sin embargo, para este estudio se seleccionaron siete eventos para realizar el cálculo del efecto medio, debido a su importancia en el seguimiento clínico de estos pacientes, los cuales son Astenia, Diarrea, Falla Cardiaca, Fibrilación Ventricular, Leucopenia, Neutropenia, Neutropenia Febril.

Por otro lado, los términos de búsqueda empleados en la fase 2 y la revisión de la literatura arrojo un total de ochenta y nueve estudios clínicos, para esto se realizó la búsqueda de estudios clínicos en la base de datos de *Clinal Trials*, la cual es un recurso de la librería nacional de medicina de Estados Unidos y es una de las bases de datos que recopila más estudios clínicos a nivel mundial.

La evaluación de los criterios de inclusión, así como la selección de los estudios que se utilizaron para el meta-análisis se describen en la figura 2.

Figura 2.

Revisión de los estudios encontrados en la base de datos de Clinical Trials.



Nota. Elaboración propia. El gráfico muestra la revisión de los estudios que se encontraron en la base de datos de Clinical Trials así como la aplicación de los parámetros de exclusión.

De la revisión de los estudios seleccionados, se observó que las características de los pacientes que se reportan en cada uno de los estudios corresponden a la edad, sexo y a la presencia o ausencia de los receptores de estrógeno y progesterona, sin embargo, otros parámetros como el tamaño medio del tumor o la clasificación del estadio del cáncerfueron reportados en los estudios, no se reportaron bajo las mismas condiciones, con lo cual no se pudieron tomar en cuenta.

Los datos de cada uno de los eventos adversos, así como las características de los estudios revisados se describen en las tablas de la 5 a la 11.

Tabla 5.

Datos del evento adverso Astenia en los estudios clínicos seleccionados y revisados.

Código Estudio	Año	N	Edad	Astenia	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02131064	2018	221	49,3	6	0,03	(0,008-0,052)	0,0115
NCT01966471	2021	918	51,6	0	0	0	0,0000
NCT00567190	2018	402	53,4	2	0,4900	(0,441-0,539)	0,0249
NCT02445586	2019	52	50,2	4	0,0769	(0,004-0,149)	0,0369
NCT00934856	2017	33	54,2	0	0	0	0,0000
NCT02896855	2021	122	50,7	0	0	0	0,0000
NCT01572038	2020	1436	54,4	6	0,0042	(0,001-0,008)	0,0017
NCT01491737	2020	129	60,9	4	0,031	(0,001-0,061)	0,0153
NCT02019277	2018	50	52,9	0	0,02	(0,000-0,059)	0,0198

Fuente: elaboración propia. Nota, RAM Reacción Adversa asociada al uso de Medicamentos

Tabla 6.

Datos del evento adverso Diarrea en los estudios clínicos seleccionados y revisados.

Código Estudio	Año	N	Edad	Diarrea	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02131064	2018	221	49,3	32	0,15	(0,103-0,197)	0,0240
NCT01966471	2021	918	51,6	20	0,02	(0,011-0,029)	0,0046
NCT00567190	2018	402	53,4	13	0,0323	(0,015-0,050)	0,0088
NCT02445586	2019	52	50,2	5	0,0952	(0,015-0,175)	0,0407
NCT00934856	2017	33	54,2	1	0,0303	(0-0,089)	0,0298
NCT02896855	2021	122	50,7	0	0	0	0,0000
NCT01572038	2020	1436	54,4	36	0,0251	(0,017-0,033)	0,0041
NCT01491737	2020	129	60,9	9	0,071	(0,027-0,115)	0,0226
NCT02019277	2018	50	52,9	1	0,02	(0-0,059)	0,0198

Fuente: elaboración propia. Nota, RAM Reacción Adversa asociada al uso de Medicamentos

Tabla 7.

Datos del evento adverso Falla Cardiaca en los estudios clínicos seleccionados y revisados.

Código Estudio	Año	N	Edad	Falla Cardiaca	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02131064	2018	221	49,3	2	0,0001	(0-0,001)	0,0007
NCT01966471	2021	918	51,6	3	0,003	(0-0,007)	0,0018
NCT00567190	2018	402	53,4	2	0,0049	(0-0,012)	0,0035
NCT02445586	2019	52	50,2	0	0,0000	0	0,0000
NCT00934856	2017	33	54,2	0	0	0	0,0000
NCT02896855	2021	122	50,7	0	0	0	0,0000
NCT01572038	2020	1436	54,4	2	0,0014	(0-0,003)	0,0010
NCT01491737	2020	129	60,9	5	0,039	(0,006-0,072)	0,0170
NCT02019277	2018	50	52,9	1	0,02	(0-0,059)	0,0198

Fuente: elaboración propia. Nota, RAM Reacción Adversa asociada al uso de Medicamentos

Tabla 8.

Datos del evento adverso Fibrilación Ventricular en los estudios clínicos seleccionados y revisados.

Código Estudio	Año	N	Edad	Fibrilación Ventricular	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02131064	2018	221	49,3	2	0,0001	(0-0,001)	0,0007
NCT01966471	2021	918	51,6	3	0,003	(0-0,007)	0,0018
NCT00567190	2018	402	53,4	6	0,0149	(0,003-0,027)	0,0060
NCT02445586	2019	52	50,2	2	0,0385	(0-0,091)	0,0267
NCT00934856	2017	33	54,2	0	0	0	0,0000
NCT02896855	2021	122	50,7	0	0	0	0,0000
NCT01572038	2020	1436	54,4	2	0,0014	(0-0,003)	0,0010
NCT01491737	2020	129	60,9	0	0	0	0,0000
NCT02019277	2018	50	52,9	0	0	0	0,0000

Fuente: elaboración propia. Nota, RAM Reacción Adversa asociada al uso de Medicamentos

Tabla 9.

Datos del evento adverso Leucopenia en los estudios clínicos seleccionados y revisados.

Código Estudio	Año	N	Edad	Leucopenia	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02131064	2018	221	49,3	2	0,00009	(0-0,001)	0,0006
NCT01966471	2021	918	51,6	2	0,002	(0-0,005)	0,0015
NCT00567190	2018	402	53,4	0	0,0000	0	0,0000
NCT02445586	2019	52	50,2	0	0,0000	0	0,0000
NCT00934856	2017	33	54,2	0	0	0	0,0000
NCT02896855	2021	122	50,7	3	0.0246	(0-0,052)	0,0140
NCT01572038	2020	1436	54,4	2	0,0014	(0-0,003)	0,0010
NCT01491737	2020	129	60,9	1	0,01	(0-0,027)	0,0088
NCT02019277	2018	50	52,9	0	0	0	0,0000

Fuente: elaboración propia. Nota, RAM Reacción Adversa asociada al uso de Medicamentos

Tabla 10.

Datos del evento adverso Neutropenia en los estudios clínicos seleccionados y revisados.

Código Estudio	Año	N	Edad	Neutropenia	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02131064	2018	221	49,3	20	0,09	(0,052-0,128)	0,0193
NCT01966471	2021	918	51,6	16	0,02	(0,011-0,029)	0,0046
NCT00567190	2018	402	53,4	18	0,0440	(0,024-0,064)	0,0102

Código Estudio	Año	N	Edad	Neutropenia	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02445586	2019	52	50,2	0	0,0000	0	0,0000
NCT00934856	2017	33	54,2	2	0,0606	(0-0,142)	0,0415
NCT02896855	2021	122	50,7	3	0	(0,027-0,120)	0,0237
NCT01572038	2020	1436	54,4	47	0,0327	(0,024-0,042)	0,0047
NCT01491737	2020	129	60,9	4	0,031	(0,001-0,061)	0,0153
NCT02019277	2018	50	52,9	1	0,02	(0-0,059)	0,0198

Fuente: elaboración propia. Nota, RAM Reacción Adversa asociada al uso de Medicamentos

Tabla 11.

Datos del evento adverso Neutropenia Febril en los estudios clínicos seleccionados y revisados.

Código Estudio	Año	N	Edad	Neutropenia Febril	Proporción RAM	IC-95%	Error en la proporción
NCT02131064	2018	221	49,3	23	0,11	(0,069-0,151)	0,0210
NCT01966471	2021	918	51,6	51	0,06	(0,045-0,075)	0,0078
NCT00567190	2018	402	53,4	46	0,1144	(0,083-0,146)	0,0159
NCT02445586	2019	52	50,2	2	0,0358	(0-0,086)	0,0258
NCT00934856	2017	33	54,2	1	0,0303	(0-0,089)	0,0298
NCT02896855	2021	122	50,7	3	0	(0-0,052)	0,0140
NCT01572038	2020	1436	54,4	71	0,0494	(0,038-0,061)	0,0057
NCT01491737	2020	129	60,9	4	0,031	(0,001-0,061)	0,0153
NCT02019277	2018	50	52,9	4	0,08	(0,005-0,155)	0,0384

Fuente: elaboración propia. Nota, RAM Reacción Adversa asociada al uso de Medicamentos

Con base en los datos reportados para cada uno de los eventos adversos de interés, se realizó el cálculo de las proporciones y el tamaño de efecto medio para cada uno de los eventos adversos de interés, los cuales se resumen en la tabla 11.

A su vez, los datos de la proporción de los pacientes a los cuales se les brindó el tratamiento con el protocolo CLEOPATRA y que expresaron los receptores de estrógeno o progesterona presentaron un tamaño de efecto medio estadísticamente significativo.

Tabla 11

Tamaños de evento calculados para cada uno de los eventos adversos de interés

Evento Adverso	Tamaño de Efecto Medio	IC-95%
Astenia	0,017	(0,0056-0,051)
Diarrea	0,0430	(0,023-0,080)
Falla Cardiáca	0,0074	(0,0026-0,0208)
Fibrilación Ventricular	0,0075	(0,0025-0,023)
Leucopenia	0,0056	(0,0018-0,017)
Neutropenia	0,0350	(0,021-0,057)
Neutropenia Febril	0,0514	(0,033-0,078)

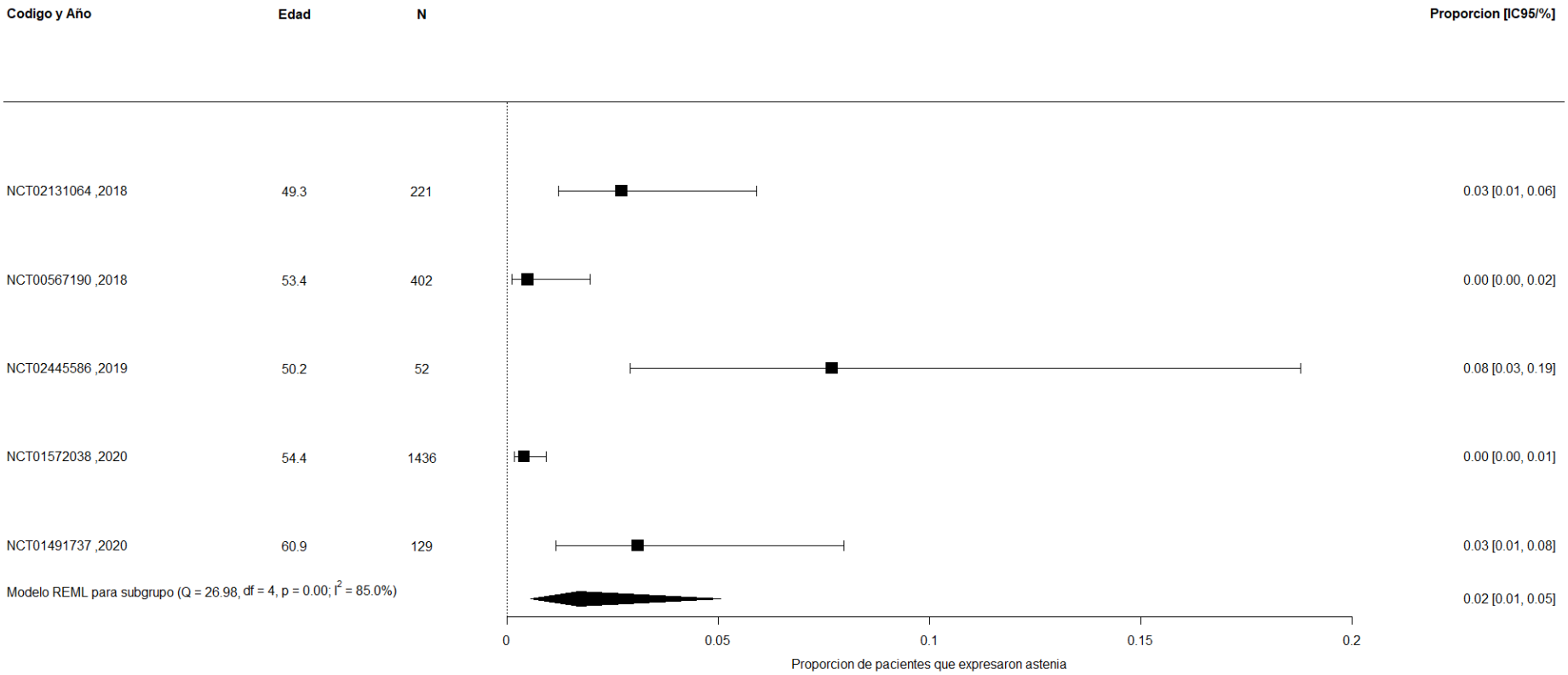
Fuente: elaboración propia. Nota, los tamaños de efecto medio muestran la proporción estimada de los pacientes que fueron calculados mediante el meta-análisis.

Los tamaños de efecto medio calculados para cada uno de los eventos adversos fueron estadísticamente significativos, sin embargo, no en todos los estudios se reportaron pacientes que presentaran algunos de los eventos adversos de interés, por lo cual, para el cálculo del efecto medio para los eventos adversos de astenia, falla cardiaca, fibrilación ventricular y leucopenia se calcularon con los estudios que reportaron casos de estos eventos.

En las gráficas de la 3 a la 9 se puede evidenciar relación entre el tamaño de efecto medio calculado y los tamaños de efecto de cada uno de los estudios revisado y en los cuales se reportaron pacientes que hayan presentado el evento adverso de interés.

Gráfica 3

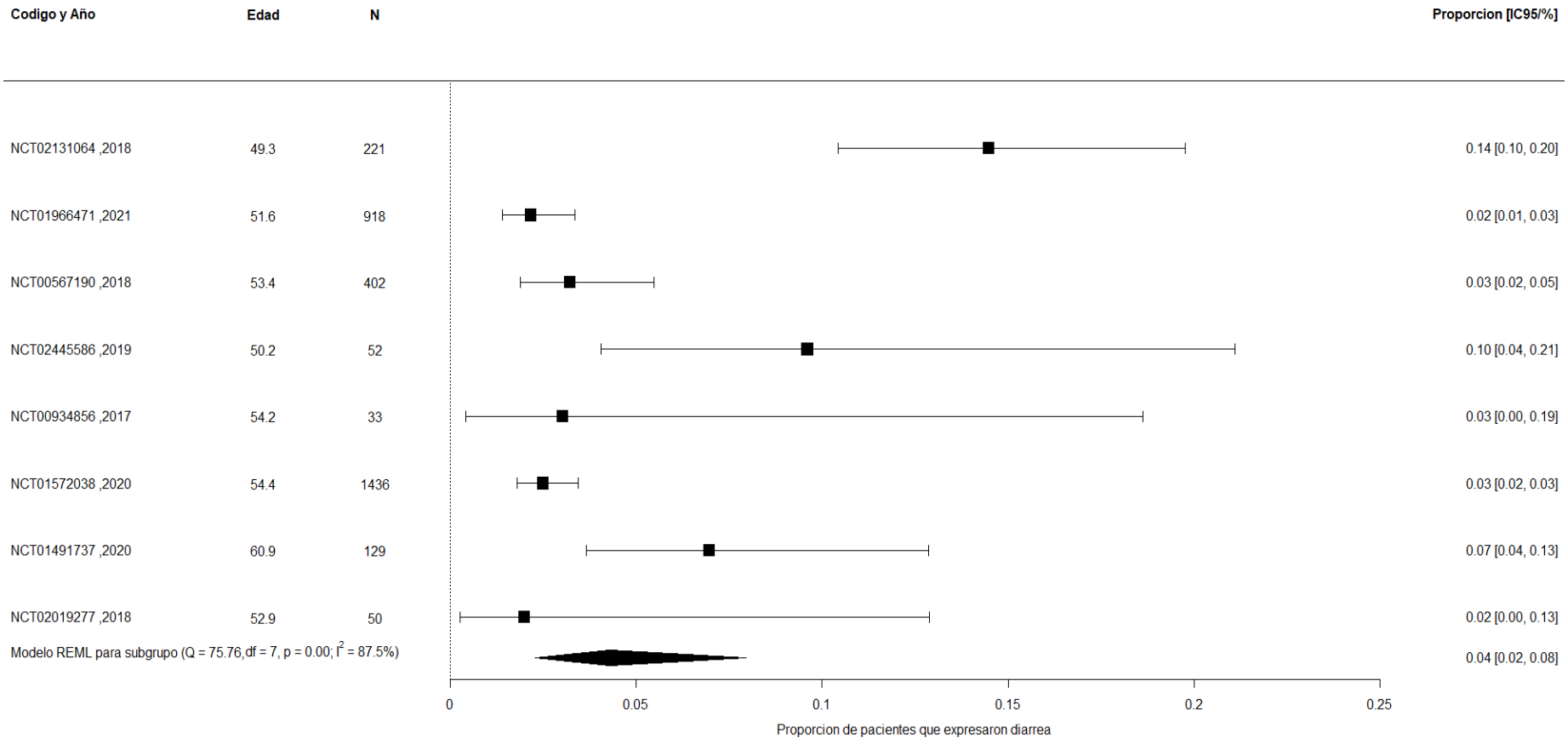
Forest-plot del evento adverso astenia



Fuente: elaboración propia. Nota, el gráfico evidencia la relación entre el tamaño de efecto medio y los efectos reportados para cada uno de los estudios evaluados en cuanto al evento adverso astenia.

Gráfica 4

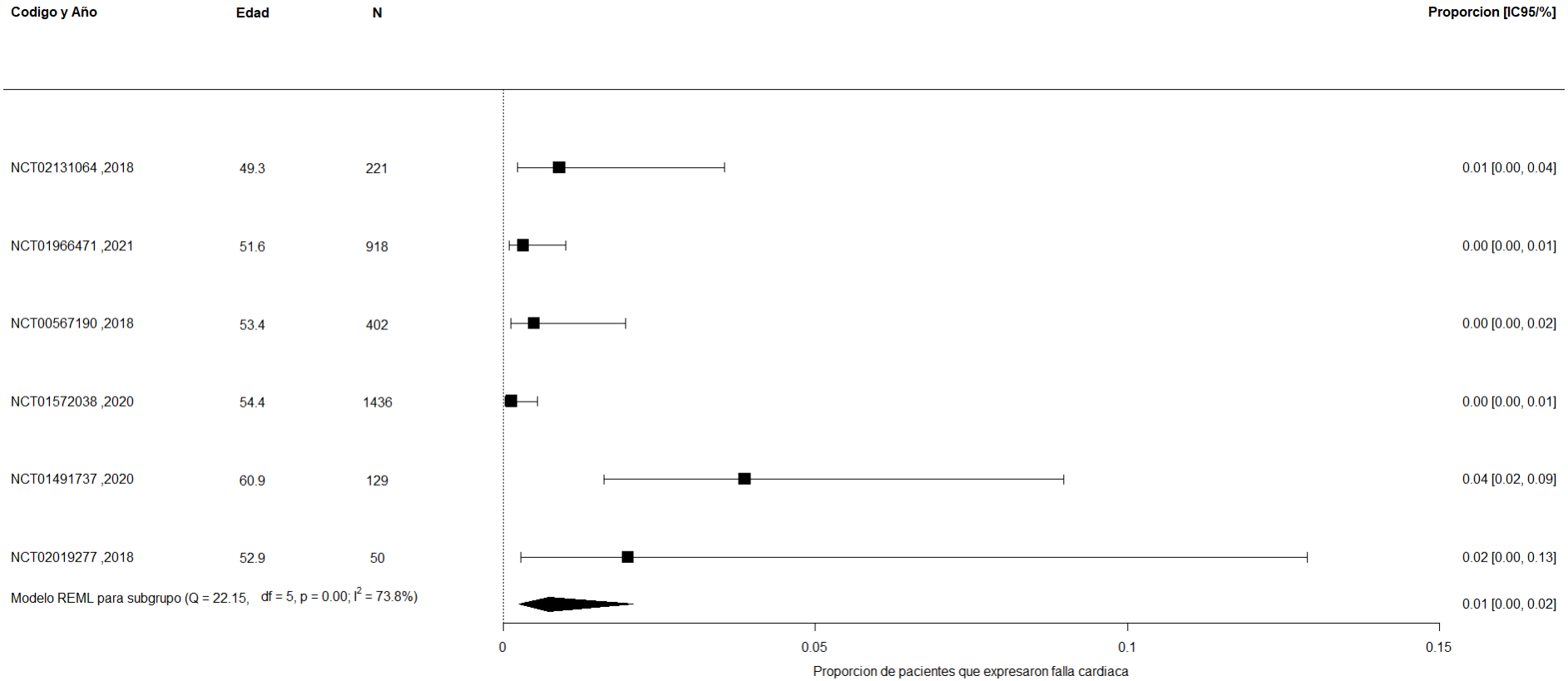
Forest-plot del evento adverso diarrea



Fuente: elaboración propia. Nota, el gráfico evidencia la relación entre el tamaño de efecto medio y los efectos reportados para cada uno de los estudios evaluados en cuanto al evento adverso diarrea.

Gráfica 5

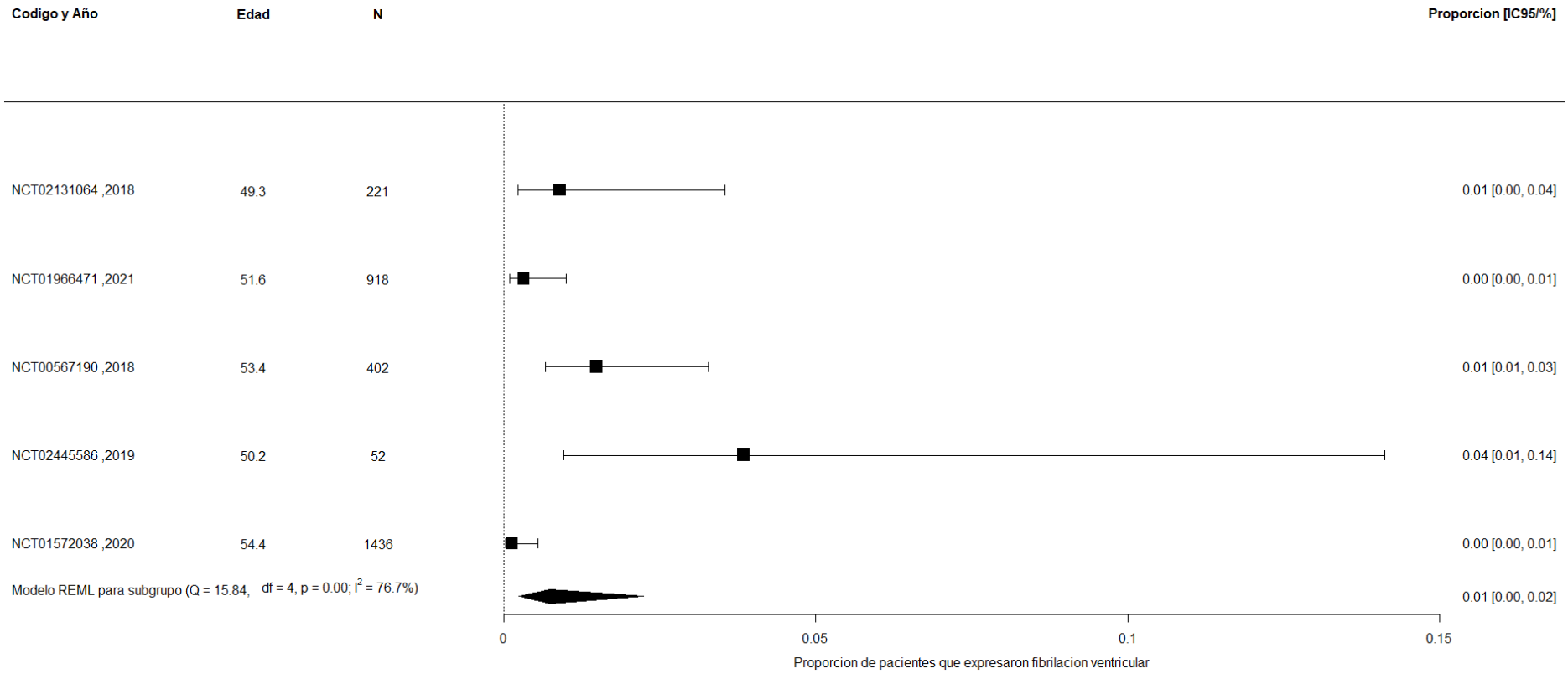
Forest-plot del evento adverso falla cardiaca



Fuente: elaboración propia. Nota, el gráfico evidencia la relación entre el tamaño de efecto medio y los efectos reportados para cada uno de los estudios evaluados en cuanto al evento adverso falla cardiaca.

Gráfica 6

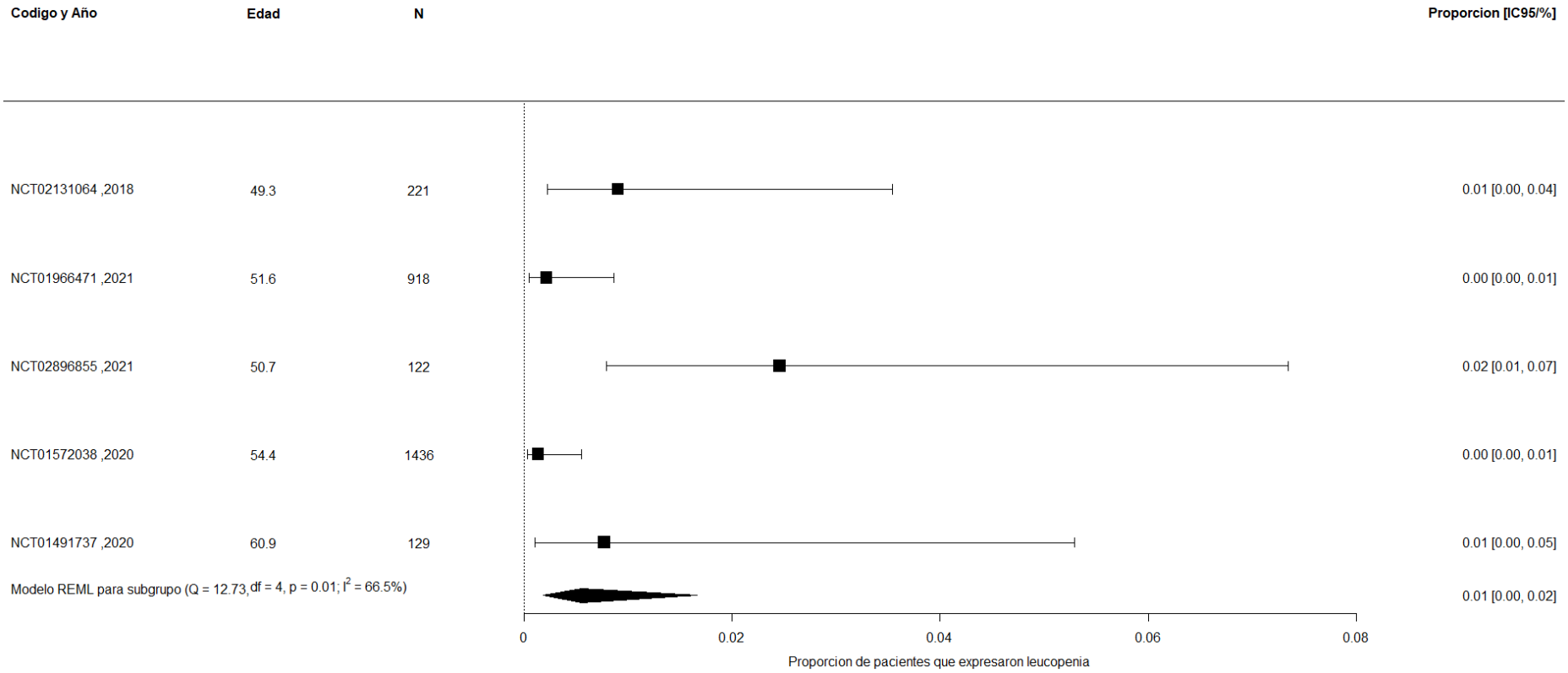
Forest-plot del evento adverso fibrilación ventricular



Fuente: elaboración propia. Nota, el gráfico evidencia la relación entre el tamaño de efecto medio y los efectos reportados para cada uno de los estudios evaluados en cuanto al evento adverso fibrilación ventricular.

Gráfica 7

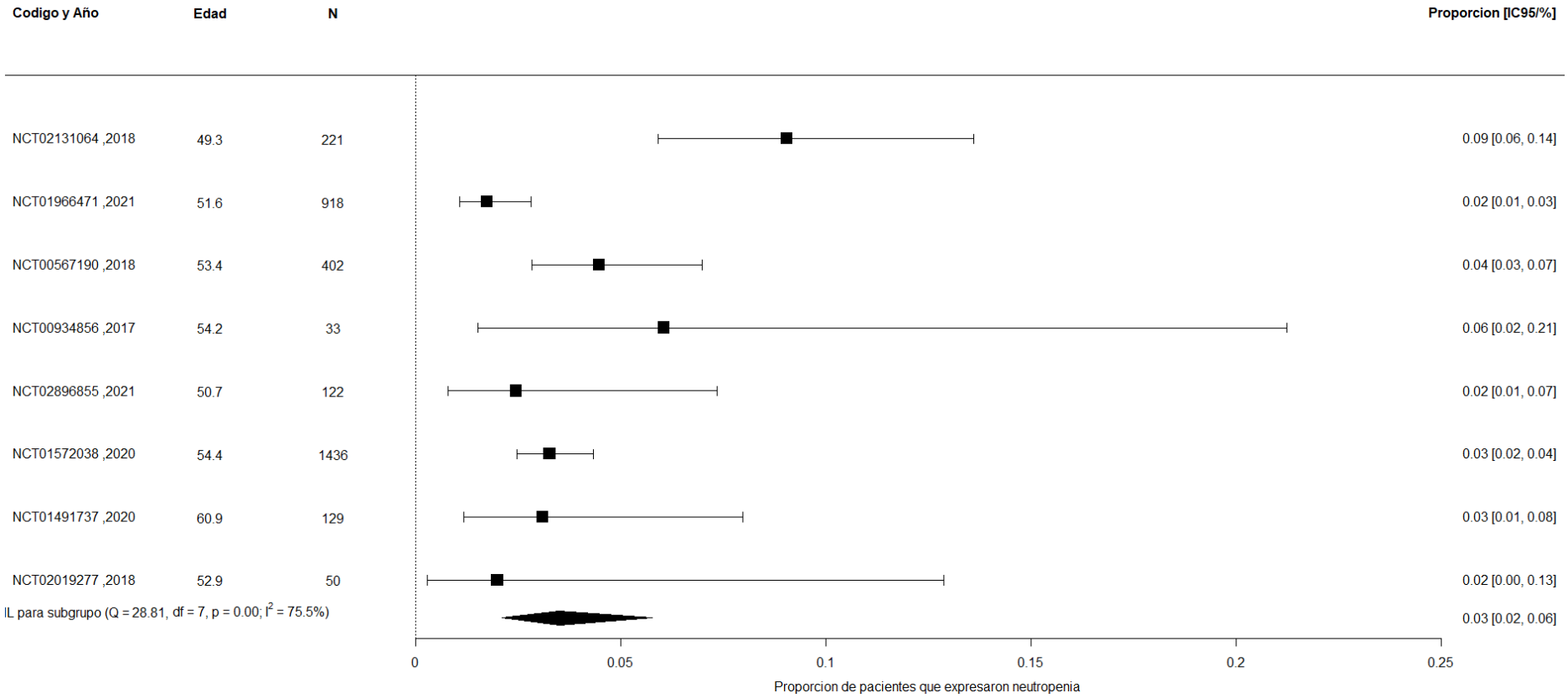
Forest-plot del evento adverso leucopenia



Fuente: elaboración propia. Nota, el gráfico evidencia la relación entre el tamaño de efecto medio y los efectos reportados para cada uno de los estudios evaluados en cuanto al evento adverso leucopenia.

Gráfica 8

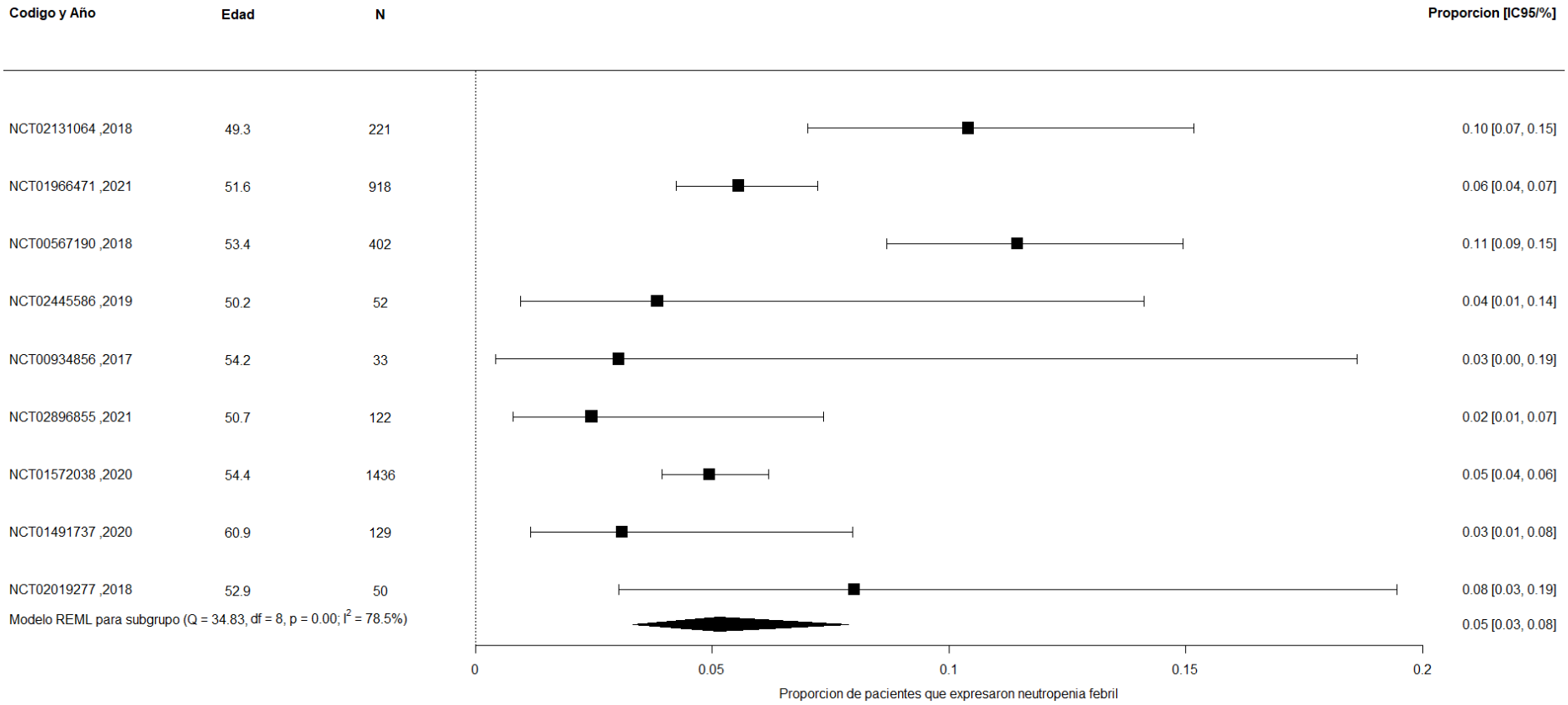
Forest-plot del evento adverso neutropenia



Fuente: elaboración propia. Nota: el gráfico evidencia la relación entre el tamaño de efecto medio y los efectos reportados para cada uno de los estudios evaluados en cuanto al evento adverso neutropenia.

Gráfica 9

Forest-plot del evento adverso neutropenia febril



Fuente: elaboración propia. Nota: el gráfico evidencia la relación entre el tamaño de efecto medio y los efectos reportados para cada uno de los estudios evaluados en cuanto al evento adverso neutropenia febril.

Con base en los resultados obtenidos del tamaño de efecto medio calculado para cada uno de los eventos adversos de interés, con el fin de confirmar si los tamaños de efecto calculados mediante los meta-análisis se ven influenciados tanto por los sesgos de publicación, así como por la variabilidad tanto intra como entre estudios.

Los datos de variabilidad intra y entre estudios evaluados mediante el cálculo del agregado de inconsistencia I^2 y la influencia de los estudios en el cálculo del efecto medio se describen en la tabla 11.

Tabla 11

Heterogeneidad intra y entre estudios de los tamaños de efecto calculados

Evento Adverso	**I^2**
Astenia	85%
Diarrea	87,5%
Falla Cardiáca	73,8%
Fibrilación Ventricular	76,7%
Leucopenia	65,5%
Neutropenia	75,5%
Neutropenia Febril	78,5%

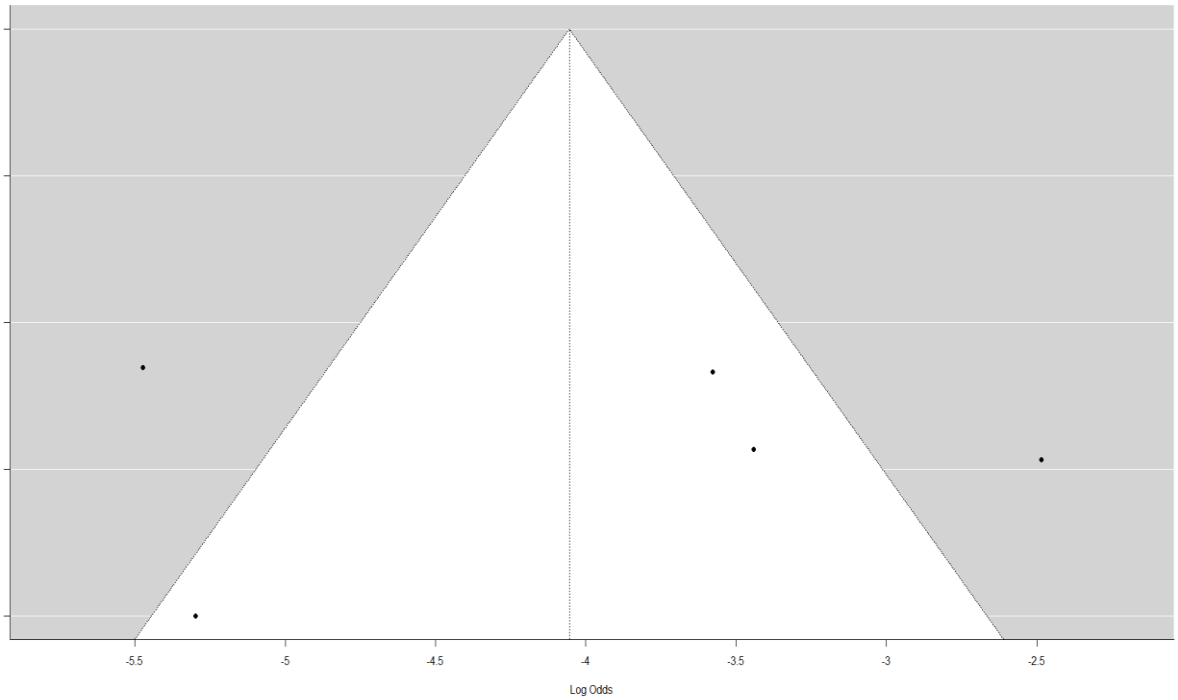
Fuente: elaboración propia. Nota, los valores de inconsistencia (I^2) muestran que a pesar de ser estudios primarios hay una gran variabilidad entre los estudios.

Los datos del agregado de inconsistencia I^2 muestran que hay una variabilidad entre los estudios, con lo cual el tamaño de efecto medio puede verse afectado por características propias de la población de estudio en cada uno de los estudios clínicos evaluados.

Así mismo, se evidencio que para cada uno de los efectos adversos de interés en este estudio hay un sesgo de publicación, lo cual impacta en el tamaño de efecto medio calculado para los mismos. La evaluación de los sesgos de publicación se evidencia en los gráficos del 10 al 16.

Gráfico 10

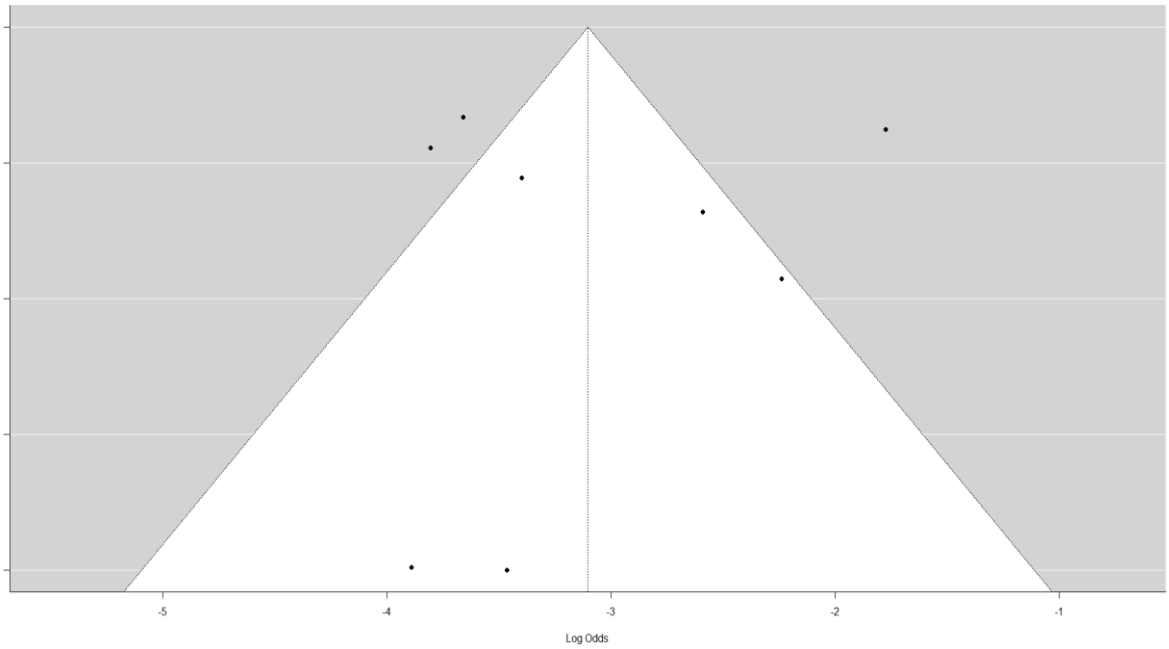
Evaluación del Sesgo de publicación para el evento adverso de astenia



Fuente: elaboración propia. Nota: de los 5 estudios empleados para el cálculo del efecto medio para el evento adverso astenia, se evidencia que dos estudios presentan sesgo de publicación.

Gráfico 11

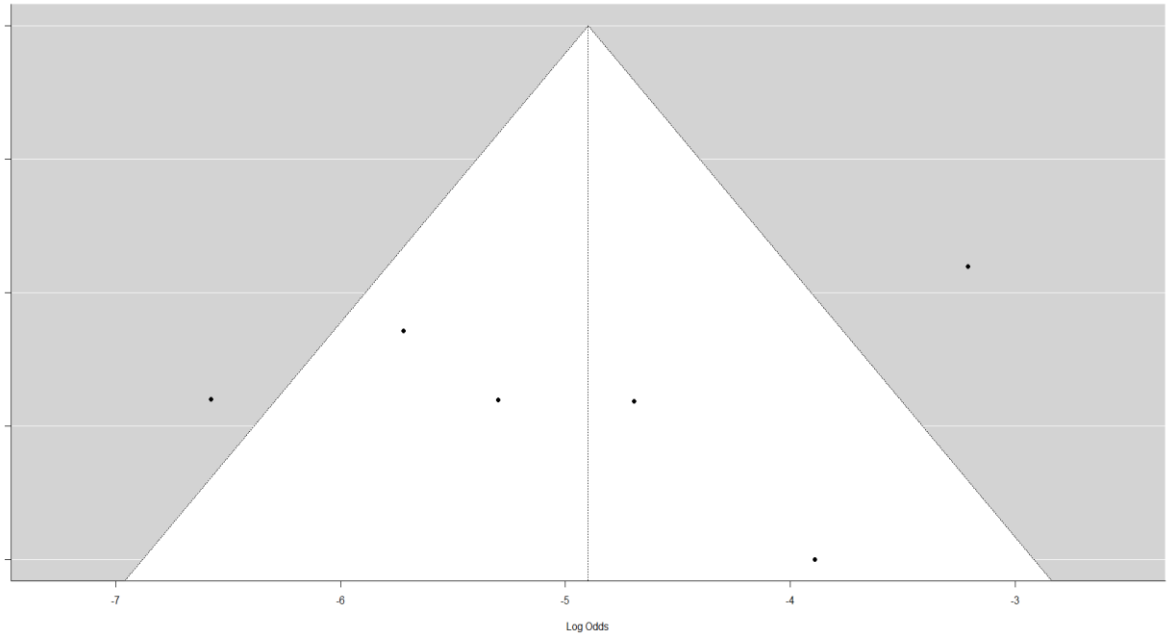
Evaluación del Sesgo de publicación para el evento adverso de diarrea



Fuente: elaboración propia. Nota, de los 8 estudios empleados para el cálculo del efecto medio para el evento adverso diarrea, se evidencia que tres estudios presentan sesgo de publicación.

Gráfico 12

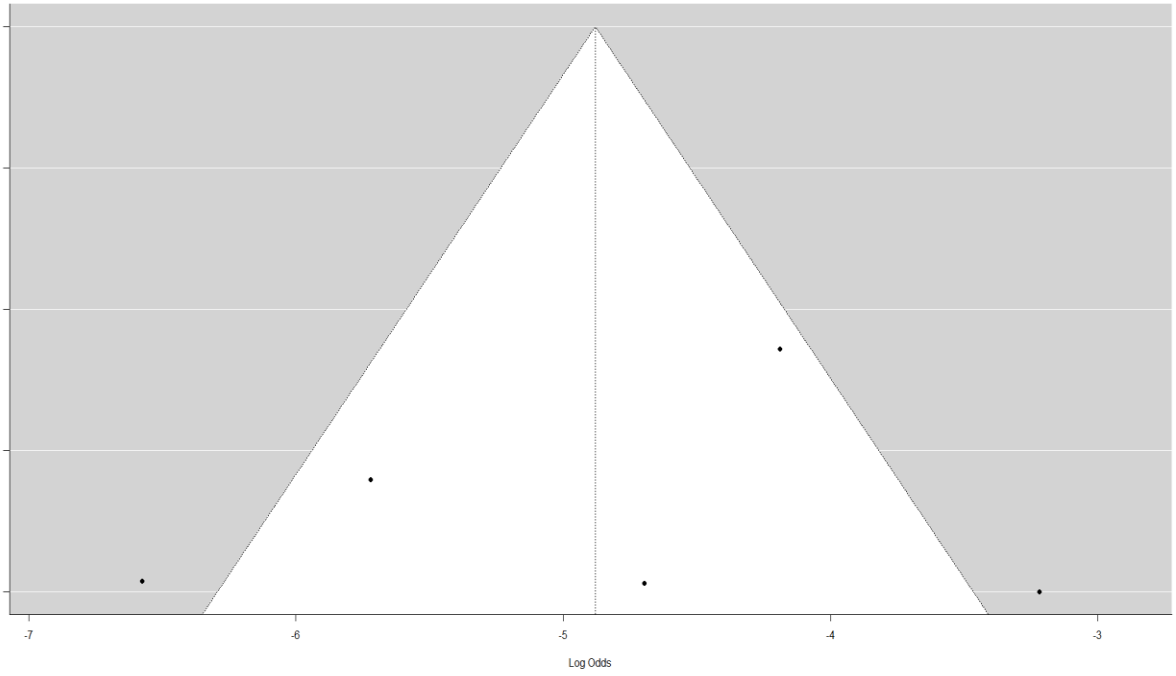
Evaluación del Sesgo de publicación para el evento adverso de falla cardiaca



Fuente: elaboración propia. Nota, de los 6 estudios empleados para el cálculo del efecto medio para el evento adverso falla cardiaca, se evidencia que dos estudios presentan sesgo de publicación.

Gráfico 13

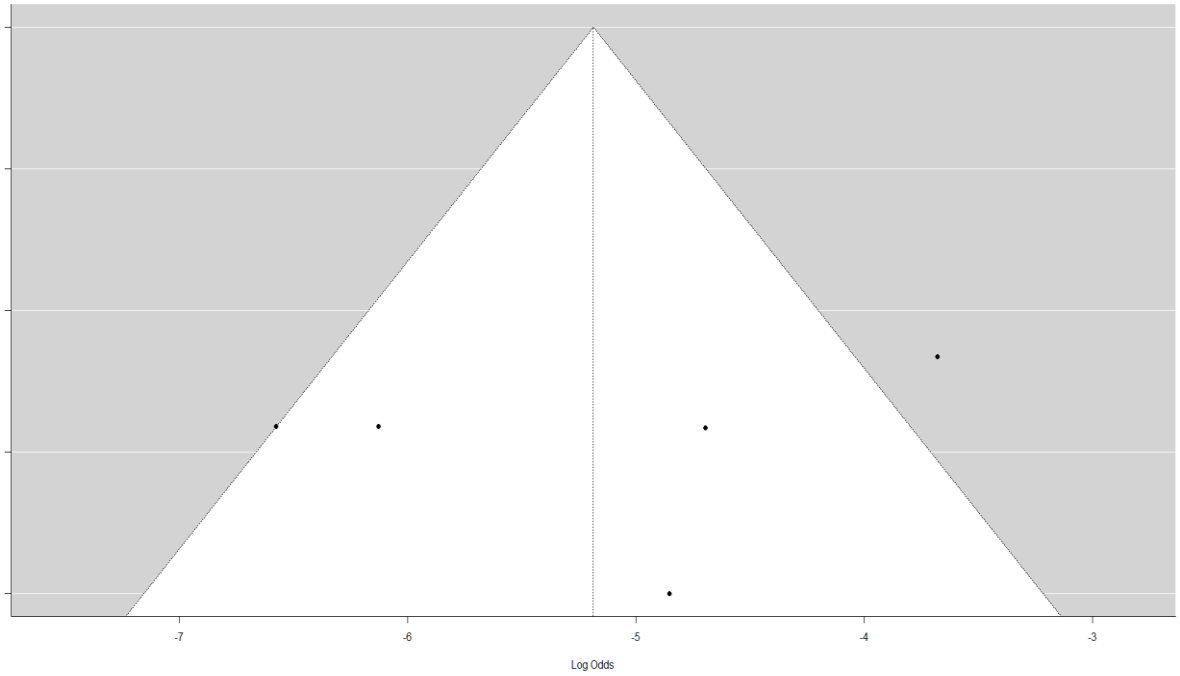
Evaluación del Sesgo de publicación para el evento adverso de fibrilación ventricular



Fuente: elaboración propia. Nota, de los 5 estudios empleados para el cálculo del efecto medio para el evento adverso fibrilación ventricular, se evidencia que dos estudios presentan sesgo de publicación.

Gráfico 14

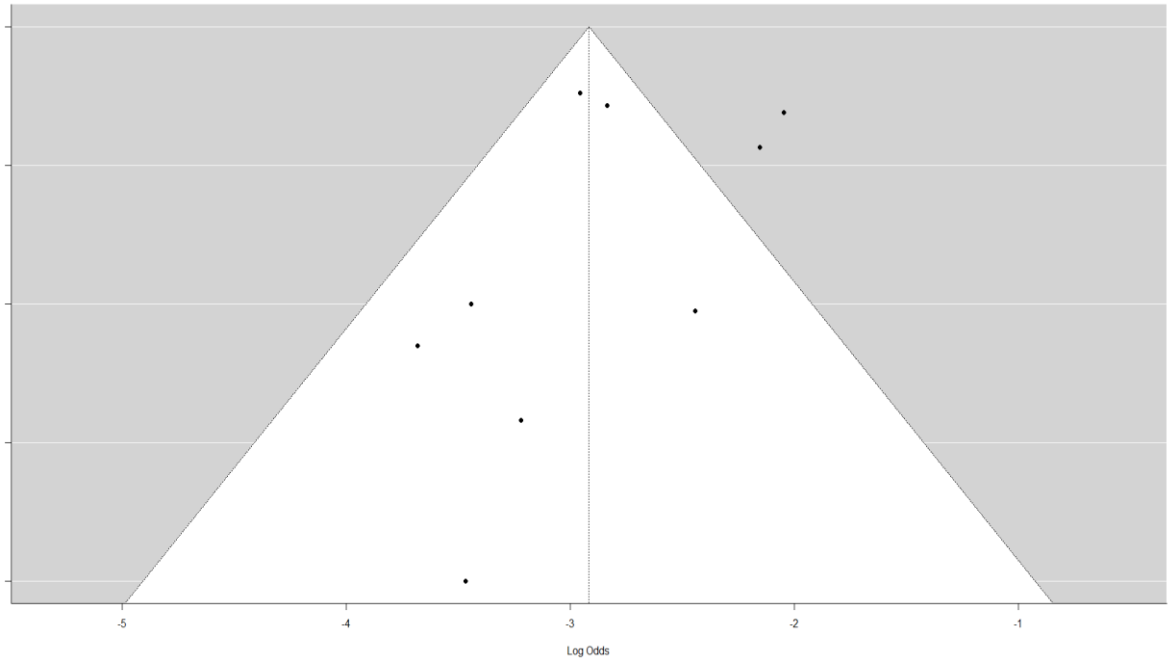
Evaluación del Sesgo de publicación para el evento adverso de leucopenia



Fuente: elaboración propia. Nota, de los 5 estudios empleados para el cálculo del efecto medio para el evento adverso leucopenia, se evidencia que dos estudios presentan sesgo de publicación.

Gráfico 15

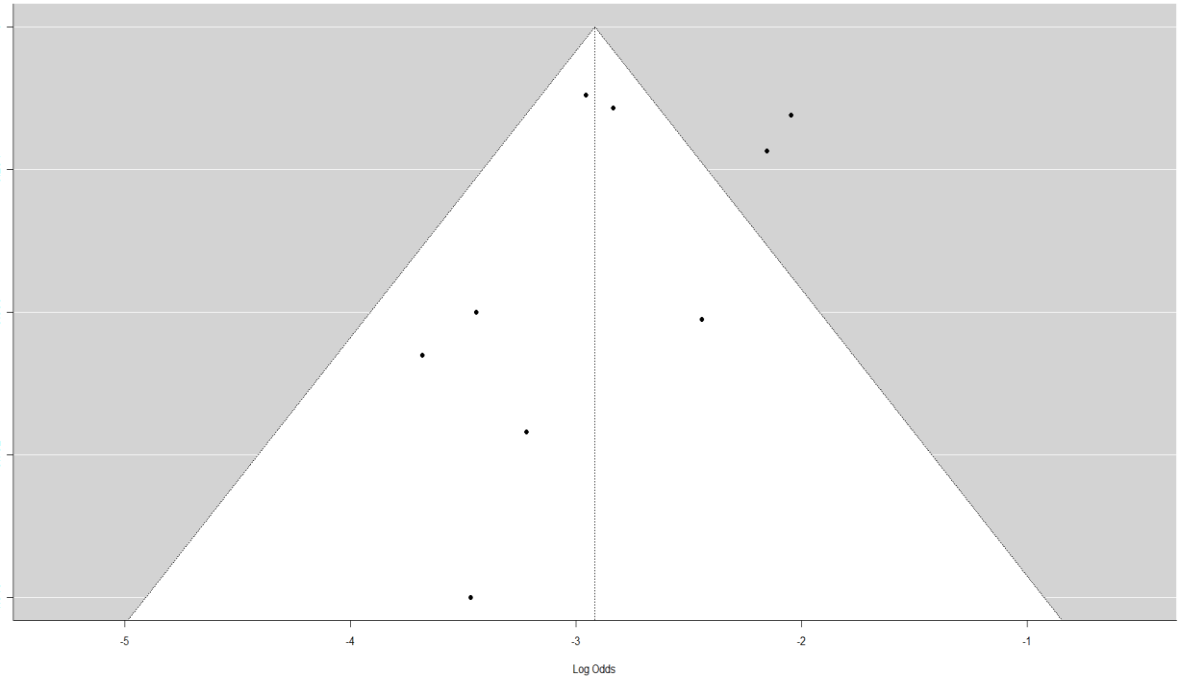
Evaluación del Sesgo de publicación para el evento adverso de neutropenia



Fuente: elaboración propia. Nota, de los 9 estudios empleados para el cálculo del efecto medio para el evento adverso neutropenia, se evidencia que dos estudios presentan sesgo de publicación.

Gráfico 16

Evaluación del Sesgo de publicación para el evento adverso de neutropenia febril



Fuente: elaboración propia. Nota, de los 9 estudios empleados para el cálculo del efecto medio para el evento adverso neutropenia febril, se evidencia que dos estudios presentan sesgo de publicación.

DISCUSIÓN

La revisión de la literatura de estudios primarios permitió evidenciar que la característica principal de la población que se reporta para todos los sujetos en el estudio, consiste en la proporción de pacientes que expresan los receptores de estrógeno y progesterona, lo cual se relaciona con la importancia que tienen estos receptores en la elección de tratamientos complementarios al protocolo CLEOPATRA y que pueden llegar a impactar en la incidencia de los eventos adversos de interés.

Así mismo, no todos los estudios reportaron pacientes con el mismo tipo de evento adverso, con lo cual el cálculo del tamaño de efecto medio se ve directamente impactado, lo que puede llegar a favorecer la heterogeneidad en cuanto al tamaño de efecto calculado en los meta-análisis.

Las gráficas de la 3 a la 9 muestran la relación de los tamaños de efecto calculado frente a los tamaños de efecto reportados en cada uno de los estudios analizados, en estos gráficos se puede evidenciar el efecto del tamaño de la población en el tamaño del efecto, pues los estudios que tuvieron un menos tamaño de población presentan los menos valores de precisión frente al efecto reportado. Adicionalmente, estos gráficos evidencian que todos los tamaños de efecto calculados presentan intervalos de confianza amplios.

Así las cosas, los eventos adversos la neutropenia febril y diarrea presentaron los mayores valores de tamaño de efecto calculado, con un valor de 5,14% y 4,30% respectivamente, a pesar de tener una heterogeneidad del 78,5% y 87.5%, tal como se puede evidenciar en las gráficas 9 y 4, lo que sugiere que los pacientes que están bajo este protocolo de tratamiento pueden ser susceptibles a infecciones o a deshidratación. Cabe anotar que, el valor de efecto medio de neutropenia febril encontrado en este estudio es de gran relevancia en el ámbito clínico, toda vez que se trata de una complicación frecuente en los pacientes oncológicos y se presenta en promedio en el 1% de los tratamientos con quimioterapia.

Lo anterior debido a que la neutropenia febril consiste en una disminución del número de neutrófilos caracterizada por episodios de fiebre, con lo cual el paciente es más susceptible a infecciones. Por su parte, la diarrea, a pesar de ser una característica común en los pacientes que reciben este tipo de tratamiento, también puede asociarse a procesos infecciosos.

Estos eventos adversos, en especial la neutropenia tiene consecuencias clínicas y económicas, ya que la aparición de neutropenia febril lleva al retraso en el esquema de la quimioterapia y de esta forma de la efectividad del tratamiento farmacológico. Adicionalmente, puede conllevar a hospitalización, hemocultivos y uso de antibióticos intravenosos en instituciones prestadores de salud y hasta la muerte cuando se complica el estado del paciente. La neutropenia febril tiene un 5% de mortalidad en tumores sólidos como es el caso del cáncer de mama, por lo que es de gran importancia su vigilancia prioritaria con el fin de limitar o prevenir la neutropenia generada por estos medicamentos. Consecuentemente, la neutropenia afecta la calidad de vida y de paso los costos asociados a la atención médica que requieren los pacientes.

Con lo cual el seguimiento de estos dos eventos adversos representa un punto de partida para el seguimiento de los pacientes que están siendo tratados con este protocolo, con el fin de evitar la progresión de eventos infecciosos que puedan aumentar las complicaciones de los pacientes.

Cabe resaltar que en el caso de la falla cardiaca y la fibrilación ventricular presentaron un tamaño de efecto medio de 0,7% en ambos casos, si bien comparado con los otros eventos adversos reportados en este estudio no parece muy significativo, la inclusión de características de tipo cardiovascular. Lo anterior enmarcado en el riesgo cardiovascular que representa el consumo de manera crónica del medicamento Doxorrubicina, el cual se encuentra implementado en el protocolo de interés.

De igual manera, los meta-análisis realizados en este estudio presentan una alta heterogenenidad, la cual puede estar suscitadas al tipo de población de estudio, teniendo en cuenta que no todos los estudios publican de igual manera las mismas variables de seguimiento de los pacientes. Esta falta de estandarización en el reporte de las características de los pacientes, también influye en la presencia de sesgos de publicación.

Con base en los resultados obtenidos con relación al tamaño de efecto medio, así como en las proporciones reportadas de los pacientes que están bajo el tratamiento de su quimioterapia con el protocolo CLEOPATRA, se abre la puerta para contrastar los tamaños de efecto medio y el posible el impacto de la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona en la incidencia de estos eventos adversos.

Lo anterior, teniendo en cuenta que en estudios similares como el de Jackson & Freeman, en el cual se evalúa la frecuencia de eventos adversos asociados al uso de medicamentos del tipo bifosfanatos en pacientes con cáncer de mama, uno de los factores determinantes para la incidencia de eventos adversos consiste en las características de la población de estudio, pues estos pueden ser factores que generen ruido en los análisis y afecten directamente el tamaño de efecto evaluado.

CONCLUSIONES

1. La expresión de los receptores de progesterona y estrógenos es la característica de los pacientes que es común en todos los estudios primarios, por lo que puede ser un factor a considerar para evaluar su impacto en la incidencia de los eventos adversos de interés evaluados.
2. Los tamaños de efecto medio para los eventos adversos con mayor valor, encontrados en este estudio son la neutropenia febril, neutropenia y diarrea con lo cual pueden ser tomados como punto de partida en el seguimiento clínico de los pacientes que reciben el protocolo de tratamiento CLEOPATRA.
3. Para mitigar los sesgos de publicación, así como la heterogeneidad asociada a la comparación de los estudios, se plantea ampliar los criterios de búsqueda en otras bases de datos especializadas en el manejo de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Día Mundial contra el Cáncer 2021: Yo Soy y voy a. (s/f). Paho.org. Recuperado el 23 de noviembre de 2021, de https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2021-yo-soy-voy

Cáncer de mama. (s/f). Paho.org. Recuperado el 23 de noviembre de 2021, de https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama

Colombia, Ministerio. de Salud. y. Protección. Social. (s/f). Cáncer de mama. Gov.co. Recuperado el 23 de noviembre de 2021, de https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/Cancer-de-mama.aspx

Romero Placeres, M. (2014). Importancia de la carga de enfermedad debida a factores ambientales. Revista cubana de higiene y epidemiología, 52(2), 149–151.

CDC-español. (2021, septiembre 21). ¿Cómo se trata el cáncer de mama? Cdc.gov. https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/treatment.htm

Athié Rubio, J. A. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. Gaceta mexicana de oncología, 14(2), 71–74.

Bolaños Díaz, Rafael, & Calderón Cahua, María. (2014). Introducción al meta-análisis tradicional. Revista de Gastroenterología del Perú, 34(1), 45-51. Recuperado en 15 de noviembre de 2021, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292014000100007&lng=es&tlng=es. (meta análisis tradicional)

Kovi J, Mohla S, Norris HJ, Sampson CC, Heshmat MY. Breast lesions in black women. Pathol Annu. 1989;24 Pt 1:199-218.

Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, MacCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute`s Surveillance, Epidemmiology, and End Results database. Cancer. 2007;110(4):876-84. doi: 10.1002/cncr.22836.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Run M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portrtraits of human breast tumors. Nature. 2000;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093.

Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclases with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098.

Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z etal.Inmunohistochemical and clínica characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5367-5374. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.

Burness ML, Grushko T, Olopade OI. Epidermal Growth factor Receptor in triple negative and basal like breast cáncer: promising clinical target or only a marker?. Cancer J. 2010;16(1):23-32. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181d24fc1.

Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(14):8418-23. doi: 10.1073/pnas.0932692100.

Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuiree WL, Fabian C, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor positive patients with metastatic

breast cáncer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10(8):1284-91. doi: 10.1200/JCO.1992.10.8.1284.

Cáncer de mama - Estadios. (2012, junio 21). Cancer.net. https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estadios

Cancer Treatments Online. (s/f). Org.au. Recuperado el 23 de noviembre de 2021, de https://www.eviq.org.au/

Fau, Christian, & Nabzo, Solange. (2020). Metaanálisis: bases conceptuales, análisis e interpretación estadística. Revista mexicana de oftalmología, 94(6), 260-273. Epub 25 de junio de 2021.https://doi.org/10.24875/rmo.m20000134 (conceptos de meta análisis)

Revisiones sistemáticas y Metaanálisis (II). (s/f). Fisterra.com. Recuperado el 24 de noviembre de 2021, de https://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanálisis/rsymetaanálisis2.asp

Jackson C, Freeman ALJ, Szlamka Z, Spiegelhalter DJ. The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2021 Feb 5;16(2):e0246441. doi: 10.1371/journal.pone.0246441. PMID: 33544765; PMCID: PMC7864400.

Sobrevilla Calvo, P. D. J., Sobrevilla Moreno, N., & Ochoa Carrillo, F. J. (2016). Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. Gaceta Mexicana de Oncología, 15(6), 344–349. https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006

Neutropenia febril en el paciente oncológico. (n.d.). Fisterra.Com. Retrieved November 26, 2021, from https://www.fisterra.com/guias-clinicas/neutropenia-febril-paciente-oncologico/