



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2018-19)

Trabajo Fin de Grado

**Eficacia de los anticuerpos
monoclonales en el tratamiento del
cáncer de pulmón.**

(Revisión bibliográfica)

Alumna: Eider Herrero Garcia

Tutor/a: Dra. Sara Yubero Benito

Julio, 2019

ÍNDICE

GLOSARIO	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Cáncer.....	6
1.2. Cáncer de pulmón	6
1.2.1. Tipos de cáncer de pulmón.....	7
1.2.2. Signos y síntomas de cáncer de pulmón.....	8
1.2.3. Factores de riesgo.....	9
1.2.4. Evolución y marco actual del cáncer de pulmón.....	9
1.2.5. Diagnóstico.....	11
1.3. Tratamiento.....	11
1.4. Anticuerpos monoclonales.....	13
1.5. Justificación.....	17
1.6. Objetivos.....	18
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
3. RESULTADOS.....	21
4. DISCUSIÓN.....	29
5. CONCLUSIONES.....	34
6. BIBLIOGRAFÍA.....	35
7. ANEXOS	
Anexo 1: Factores de riesgo del CP.....	44
Anexo 2: Tabla de métodos diagnósticos.....	45
Anexo 3: Tabla de resultados de la búsqueda bibliográfica.....	47
Anexo 4: Tabla de efectos adversos de los mABs.....	49

GLOSARIO

- AAF: Aspiración con Aguja Fina.
- Aecc: Asociación española contra el cáncer.
- ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica,
- BVS: Biblioteca Virtual de la Salud.
- CP: Cáncer de Pulmón.
- CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico.
- CPCNP: Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas.
- CPCP: Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas.
- DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud.
- DOR: Duración de la respuesta.
- EGF: Factor de crecimiento epidérmico.
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos.
- FDA: administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos.
- INE: Instituto Nacional de Estadística.
- mAB: Anticuerpo Monoclonal.
- MeSH: Medical Subject Heading.
- NIH: Instituto Nacional del Cáncer.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- ORR: tasa de respuesta objetiva.
- OS: supervivencia promedio.
- PD-1: proteína de la muerte celular programada 1.
- PD-L1: ligando de la muerte programada 1.
- PET: Tomografía por emisión de positrones.
- PICO: Patients, Intervention, Comparison, Outcome.
- SLP: Supervivencia Libre de Progresión.
- TC: Tomografía computerizada.
- VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón, es considerado el cáncer con peor pronóstico, dada su agresividad e imposibilidad de realizar un diagnóstico precoz. Se estima que su incidencia aumenta, mientras que actualmente es considerado una de las principales causas de mortalidad. Las terapias actuales no responden de manera eficaz, sin embargo, los anticuerpos monoclonales, suponen una gran revolución para esta enfermedad.

Objetivo: evaluar la eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales en el cáncer de pulmón.

Material y métodos: se realizó una revisión bibliográfica basándose en la pregunta PICO. Para ello, se empleó lenguaje MeSH y DeCS, combinados con el operador booleano "AND" en distintas bases de datos. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, y tras realizar una lectura crítica basada en las plantillas CASPe, se obtuvieron finalmente 19 artículos.

Resultados: los anticuerpos monoclonales son eficaces, en especial, para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con expresión positiva PD-L1. Los anticuerpos más utilizados son: pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab. Los autores recalcan la necesidad de más estudios relacionados con esta terapia.

Discusión: los anticuerpos monoclonales dada su alta eficacia son considerados el futuro en el tratamiento del cáncer de pulmón. No obstante, a pesar de la trascendencia clínica que suponen, se debe seguir investigando para lograr más anticuerpos eficaces con menos efectos adversos.

Conclusión: los anticuerpos monoclonales son eficaces en el tratamiento de primera y segunda línea para el cáncer de pulmón no microcítico PD-L1 positivo, y producen menos efectos adversos que las terapias estándar.

Palabras clave: cáncer de pulmón, anticuerpo monoclonal, tratamiento, eficacia, efectos adversos, enfermería.

ABSTRACT

Introduction: lung cancer is considered the cancer with the worst prognosis, given its aggressiveness and the impossibility of making an early diagnostic. It's currently considered one of the main causes of mortality. Current therapies don't respond effectively, however, monoclonal antibodies are a great revolution for these diseases.

Objective: to assess the efficacy of monoclonal antibodies treatment in lung cancer.

Material and methods: a literature review was made based on the question PICO. To do this, we used MeSH and DeCS language, combined with the boolean operator "AND" in different databases. Inclusion and exclusion criteria were applied, and after making a critical reading based on the CASPe templates, 19 articles were obtained.

Results: monoclonal antibodies are effective, especially for the treatment of non-small cell lung cancer with positive expression PD-L1. The most used antibodies are: pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab. The authors emphasize the need for more studies related to this therapy.

Discussion: monoclonal antibodies given their high efficacy are considered the future of lung cancer treatment. Nevertheless, in spite of the clinical transcendence that they suppose, it's necessary to continue investigating to obtain more effective antibodies with less adverse effects.

Conclusion: monoclonal antibodies are effective in the treatment of first and second line for non-microcytic lung cancer PD-L1 positive and produce fewer adverse effects than standard therapies.

Key words: lung cancer, monoclonal antibody, treatment, effectiveness, adverse effects, nursing.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer

El cáncer es una enfermedad que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como: “El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células”.¹

En condiciones fisiológicas normales las células del organismo sufren divisiones regulares para sustituir las células viejas o muertas, asegurando así el buen funcionamiento de los órganos del cuerpo. Una serie de mecanismos son los encargados de activar la división celular, pero cuando estos mecanismos se encuentran alterados, las células afectadas sufren una división incontrolada que producirá en el futuro un tumor o nódulo; además, si logran la capacidad de infiltración de tejidos y órganos adyacentes y metastatizar a distancia en órganos diferentes, se le llamará neoplasia maligna. Los tumores se desarrollan siguiendo estas tres fases: fase iniciación, que corresponde con la presencia de un gen alterado; fase de promoción, surgiendo a partir de la liberación de factores de crecimiento celular; y fase de progresión, se producen nuevas alteraciones genéticas con poder metastásico.²

1.2. Cáncer de pulmón

Particularmente, centrándonos en el cáncer que será abordado en este trabajo, el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) define el cáncer de pulmón (CP) como: “Cáncer que se forma en los tejidos del pulmón, por lo general, en células que recubren las vías respiratorias.”³ Más adelante, se estudiará con detalle.

Los tumores malignos pulmonares pueden crecer de tres maneras diferentes: crecimiento local, invasión de dentro a fuera de la pared pulmonar y las estructuras afectadas dependerá de la localización del tumor; diseminación linfática, se trata de una expansión a través de la linfa; y diseminación hematogena (metástasis), realizándose la expansión por medio de los vasos sanguíneos.²

1.2.1. Tipos de cáncer de pulmón.

Histológicamente, el CP presenta numerosos tipos, de los cuales, los más relevantes son: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y tumores de células pequeñas. Clínicamente se establecen fundamentalmente dos tipos: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).⁴

El CPCNP o cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), abarca distintos tipos de células cancerosas, creciendo y diseminándose de formas diferentes; de tal forma que se denomina al tipo de CP en función de las células encontradas y su aspecto visto al microscopio. Constituyen el grupo más común y su tratamiento, fundamentalmente, es quirúrgico siempre y cuando no se aprecie diseminación.⁵

El CPCNP está formado por los siguientes tipos de cáncer:⁵

- Carcinoma de células escamosas: surgiendo de las células escamosas, las cuales son delgadas y planas. Puede denominarse también: carcinoma epidermoide.
- Carcinoma de células grandes: se produce a partir de diferentes tipos de células grandes.
- Adenocarcinoma: originadas a partir de las células que recubren los alveolos, además de ser las responsables de la producción de moco.

El CPCP, se encuentra constituido por dos tipos que abarcan numerosas clases de células; que se multiplican y diseminan de diversas formas. Al igual que el CPCNP, los subtipos de este cáncer reciben el nombre en función del tipo de célula y la apariencia de esta al microscopio. El 20% de los casos pertenecen a este grupo y son sensibles a la acción de los agentes citotóxicos.⁶

- Carcinoma de células pequeñas (cáncer de células en grano de avena).
- Carcinoma combinado de células pequeñas.

1.2.2. Signos y síntomas del cáncer de pulmón.

El CP temprano no suele presentar ni signos ni síntomas, en estos estadios son generales e inespecíficos en el 80% de los pacientes.⁷ Principalmente, depende de la extensión así como de la localización del tumor en el pulmón.² El CP es un problema que progresa sin ser detectado, generalmente se encuentra al realizar una radiografía simple de tórax por cualquier otra afección, encontrándose en el momento del diagnóstico en un estadio avanzado. Los signos y síntomas más característicos del CP avanzado son: sensibilidad en los huesos, párpado caído, parálisis facial, etc.² (Ver Tabla 1). No obstante, podemos encontrar demostraciones específicas tales como: el síndrome de Pancoast, el síndrome oclusivo de vena cava superior o el síndrome de Claude-Bernard-Horner.⁷ Cuando aparecen otros signos o síntomas suele ocurrir como consecuencia de metástasis en otros órganos.² Tanto el CPCP como el CPCNP presentan signos y síntomas muy similares en las etapas tempranas, principalmente: tos, silbido respiratorio, falta de aliento, sangre en esputo, etc.^{5,6,8}

TABLA 1: Signos y síntomas CP. Elaboración propia a partir de NIH y Aecc.^{2,5,6}

SIGNOS Y SÍNTOMAS INCIPIENTES	SIGNOS Y SÍNTOMAS AVANZADOS
<ul style="list-style-type: none"> • Molestia o dolor de tórax. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor o sensibilidad de huesos.
<ul style="list-style-type: none"> • Tos persistente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Párpado caído.
<ul style="list-style-type: none"> • Disnea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis facial.
<ul style="list-style-type: none"> • Sibilancias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor articular.
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoptisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas en las uñas.
<ul style="list-style-type: none"> • Disfonía. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor en el hombro.
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de apetito. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad.
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso sin razón conocida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusión.
<ul style="list-style-type: none"> • Mucho cansancio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mareos.
<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón de cara o venas del cuello. 	

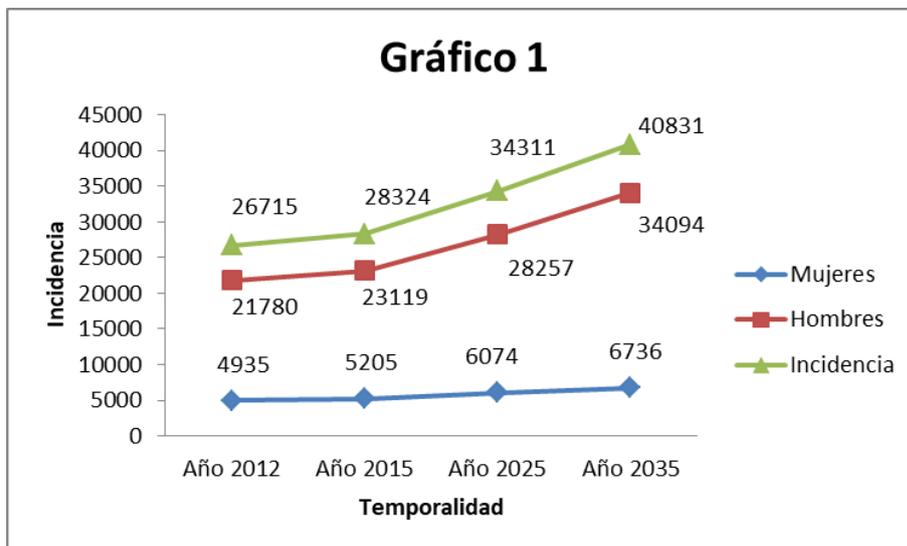
1.2.3. Factores de riesgo.

Un factor de riesgo viene definido por cualquier agente que aumente el riesgo de desarrollar una enfermedad, esto es, la exposición a este factor por parte de una persona hace que aumenten las probabilidades de padecer la enfermedad²; y en el caso del CP, los factores de riesgo más relevantes son: el hábito tabáquico, los antecedentes familiares, la edad, etc.^{2,7,8} (Anexo 1).

1.2.4. Evolución y marco actual del cáncer de pulmón.

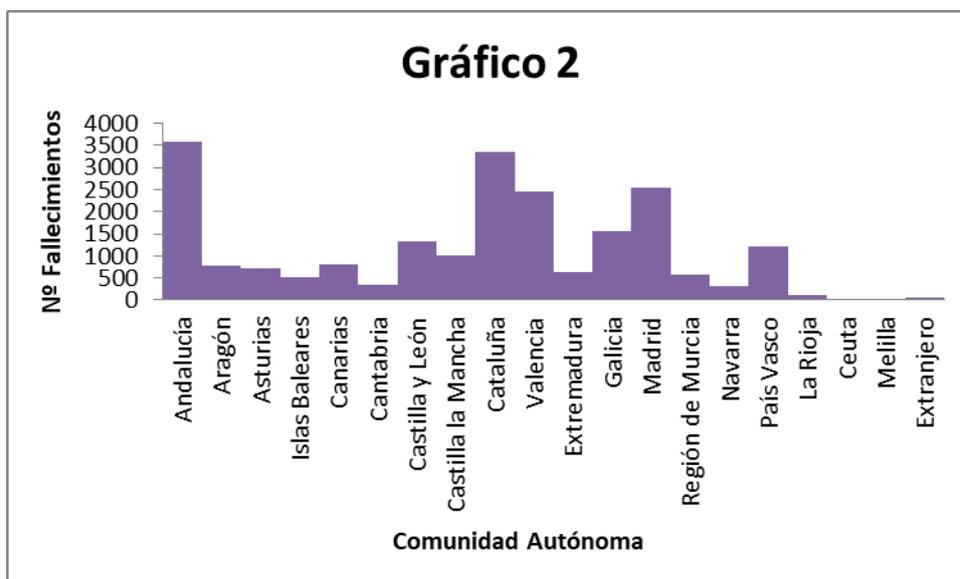
A nivel mundial, el CP se considera el cáncer más frecuente tanto en el sexo femenino como en el masculino, por orden de mortalidad el CP ocupa el primer puesto, seguido del cáncer de mama, colon y recto, estómago e hígado.⁷ Según la Asociación Española Contra el Cáncer (Aecc),² se estima que se alcanzarán, sin unas medidas de prevención apropiadas, los 2.300.000 fallecimientos por cáncer de pulmón al año en 2.030, esperándose el diagnóstico de 40.000 casos nuevos en 2.035. Las estimaciones realizadas por la Aecc indican que la incidencia total se incrementa, con un aumento significativo de la incidencia en hombres con el paso de los años; mientras que en mujeres el CP presenta un ascenso menos notable.² (Gráfico 1).

Gráfico 1: Estimaciones futuras de incidencia del cáncer de pulmón. Elaboración propia a partir de los datos de Aecc.²



Respecto a la mortalidad del CP, puede decirse que es el tumor más importante, ya que es la principal causa de muerte entre los varones y la sexta en cuanto al sexo femenino.² La edad media de fallecimiento en España para este cáncer es de 68 años en los varones y 66.6 en las mujeres.² En relación con los datos actuales, puede observarse en el gráfico 2 el número de fallecimientos por Comunidad Autónoma en el 2017, cuyos datos fueron recopilados por el Instituto Nacional de Estadística (INE).⁹

Gráfico 2: Fallecimientos por Comunidad Autónoma. Elaboración propia a partir de los datos del INE.⁹



En cuanto a la supervivencia en España, ha mejorado desde los años 80, destacando la supervivencia para los diagnosticados entre 1990 y 1994 que constituyó un 12.4%.² Según los últimos datos publicados (EUROCORE-4),² de entre todos los pacientes con CP un 10.7% sobreviven más de 5 años. Tanto en España como en el resto del mundo, el CP conforma uno de los cánceres con peor pronóstico, por la agresividad del mismo tumor y la dificultad de realizar un diagnóstico precoz. Actualmente, la supervivencia en España se encuentra situada dentro de la media Europea.²

1.2.5. Diagnóstico.

Cabe destacar, la amplia gama de procedimientos diagnósticos que existen en la actualidad para el CP (Anexo 2). La rapidez en la actuación resulta imprescindible una vez diagnosticada esta enfermedad, al igual que el estadio evolutivo en el que se encuentra el CP a fin de encaminar el tratamiento. A día de hoy, no existen procedimientos de cribado para el CP, de modo que la detección temprana resulta indispensable. En este sentido, actualmente existen ensayos clínicos esperanzadores en la integración como método de detección temprana la tomografía espiral multicorte de baja dosis⁷. La comunidad científica experta en esta enfermedad centra sus esfuerzos en verificar el empleo de la tomografía helicoidal de dosis bajas, estudios moleculares y biomarcadores séricos como útiles en el despistaje del CP.⁷

1.3. Tratamiento

Tanto el pronóstico como el tipo de tratamiento vienen determinados por el estadio del cáncer, el tipo de CP que presente el paciente, la presencia o ausencia de mutaciones en diversos genes del tumor, los síntomas o signos de enfermedad existentes y el estado de salud general del paciente.⁵ Los procedimientos terapéuticos que con mayor frecuencia se emplean para este cáncer son: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

En relación a la cirugía, constituye la primera elección de terapia en el CPCNP, siempre y cuando no exista diseminación a ganglios linfáticos. Pueden aparecer efectos adversos que aunque no sean potencialmente graves, influyen en la calidad de vida de los pacientes^{2,7}. La radioterapia consiste en usar radiaciones ionizantes para la terapia local o locorregional del cáncer, con el objetivo de exterminar células tumorales causando el menor impacto posible al tejido sano circundante; no obstante, puede aparecer efectos secundarios, tales como: astenia, reacciones en la piel, caída de pelo, etc.^{2,7} La quimioterapia se basa en la utilización de medicamentos para destruir las células tumorales y detener el crecimiento del tumor. Dado que estos fármacos

actúan de igual forma en los tejidos sanos, suelen aparecer efectos secundarios transitorios, como por ejemplo: caída de cabello, alteraciones intestinales, etc. que cesan tras finalizar el tratamiento.^{2,7}

Como tratamiento del CP, existe la terapia biológica, también conocida como inmunoterapia o terapia dirigida que se trata de un método de tratamiento para el cáncer que favorece el combate del sistema inmunitario contra la enfermedad, estimulando al organismo para que actúe contra las células cancerosas.¹⁰ La inmunoterapia utiliza organismos vivos, sustancias con procedencia orgánica o reproducciones en laboratorio.

El sistema inmunitario presenta la capacidad natural de detección y destrucción de las células anormales. No obstante, las células cancerosas pueden evitar al sistema inmunitario por distintos métodos: al producir cambios genéticos haciéndose menos perceptibles para el sistema inmunitario, a través de proteínas de superficie capaces de inactivar las células del sistema inmune o induciendo a las células normales adyacentes la producción de sustancias que inactivan las respuestas inmunitarias.¹¹

Las terapias dirigidas contra el cáncer, utilizan medicamentos o sustancias capaces de bloquear el crecimiento y diseminación de las células cancerosas, por impedir la participación de moléculas específicas en el crecimiento, diseminación y avance de la enfermedad.¹² Se diferencian de la quimioterapia por estar seleccionadas para actuar sobre blancos concretos y por ser citostáticas.¹³

En la actualidad se utilizan diversos tipos de terapias biológicas, cada una de ellas combatiendo el cáncer de formas diferentes:¹³

- Inhibidores de punto de control inmunitario.
- Terapia de células inmunitarias (terapia celular adoptiva o inmunoterapia adoptiva).
- Anticuerpos terapéuticos.

- Vacunas terapéuticas.
- Sustancias moduladoras inmunitarias.

Se han aprobado muchas terapias dirigidas diferentes para usarse en el tratamiento del cáncer. Estas terapias incluyen: terapias hormonales, inhibidores de transducción, moduladores de la expresión de genes, inductores o inhibidores de apoptosis, inhibidores de la angiogénesis, inmunoterapias, moléculas para depositar toxinas y anticuerpos monoclonales (mABs). Estos mABs son actualmente una terapia muy prometedora para el CP y el objeto de estudio de este trabajo.

1.4. Anticuerpos monoclonales

El anticuerpo, por definición, es una proteína sintetizada por el sistema inmune y secretada por los Linfocitos B al descubrir sustancias perjudiciales en el organismo^{13,14}. Una molécula de anticuerpo se encuentra formada por 4 cadenas polipeptídicas: 2 cadenas pesadas y 2 ligeras; enlazadas por puentes de disulfuro aportándole una estructura en forma de “Y”^{15,14}. Tanto las cadenas pesadas como las cadenas ligeras constan de una porción variable donde se produce la unión al antígeno, para posteriormente producir multitud de respuestas. Dicha unión se elabora mediante un enlace entre la zona fijadora del antígeno y el determinante angiogénico, y se caracteriza por: avidéz, afinidad y especificidad¹⁶ Por otro lado, es importante conocer que el antígeno sería una sustancia capaz de inducir la síntesis de anticuerpos. Cuando el sistema inmunitario desconoce dicha sustancia la ataca con el fin de eliminarla; puede proceder tanto del exterior como del interior del organismo¹⁷.

Los mAB son clones de linfocitos B¹⁸ diseñados en el laboratorio de forma que puedan restablecer, mejorar o imitar la acometida del sistema inmune a las células cancerosas. Éstos colocan moléculas tóxicas capaces de producir la muerte específica de células cancerosas. Cuando el mAB se ha fundido con una célula de su blanco, la molécula toxica unida a él absorbe la célula provocando su lisis. La toxina transportada por el anticuerpo no perjudicará a

las células no diana. Los blancos terapéuticos actuales de los mABs son: virus, células tumorales, citoquinas, factores de crecimiento, como pueden ser el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)¹⁵; y otros anticuerpos¹⁹.

Los mABs cumplen las siguientes funciones:¹¹

- Detección de células cancerosas.
- Destrucción de las membranas celulares.
- Detener el crecimiento de las células.
- Inhibir el desarrollo de vasos sanguíneos.
- Cercar a los inhibidores del sistema inmune.
- Agredir de forma directa a las células cancerosas.
- Transferir el tratamiento de radiación.
- Transferir quimioterapia.
- Agregarse al sistema inmunitario y células cancerosas.

Los mABs y los anticuerpos policlonales, son considerados los dos tipos de anticuerpos primarios. Por un lado, los policlonales presentan una especificidad multiepítoto; mientras que los mABs constan de especificidad a un solo epítoto, lo que produce menor reactividad cruzada¹⁴. Dada la monoespecificidad y homogeneidad de los mABs, los conduce a una mayor eficacia en comparación con los anticuerpos policlonales.

La aplicación terapéutica de los mABs, abarca numerosas enfermedades; sin embargo, es en el cáncer donde su aplicación terapéutica se vuelve más relevante, como por ejemplo: cáncer colorrectal, cáncer de mama o CP, que será abordado en este trabajo. El siguiente área donde se hace notoria la aplicación de los mABs es en las enfermedades autoinmunes, tales como: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc.^{15,19} Además, los mABs han demostrado su eficacia tanto en técnicas de diagnóstico y prevención para rechazo de trasplantes como en enfermedades dermatológicas, infecciosas, neurológicas, etc.^{15,18,19}

Los mABs pueden dividirse en cuatro tipos:^{19,20}

- Anticuerpos murinos: procedencia absoluta del ratón. Este tipo de mABs presentan limitaciones en su administración debido a que el sistema inmunitario de los pacientes ataca estos anticuerpos por considerarlos extraños. Fácilmente reconocibles por su terminación –momab.
- Anticuerpos quiméricos: estos anticuerpos se encuentran formados por regiones variables del ratón y porciones constantes de humano, por medio de esta técnica de combinación disminuyó la respuesta inmunitaria del paciente contra el anticuerpo. Constan de la terminación –ximab para aportar su origen.
- Anticuerpos humanizados: la práctica totalidad del anticuerpo es de origen humano salvo un pequeño porcentaje perteneciente al ratón. Con la terminación –zumab en todos sus anticuerpos.
- Anticuerpos humanos: anticuerpos completamente humanos en los que no se observa una respuesta del sistema inmunitario; considerándolos los más eficaces. Se puede observar su procedencia en la terminación –umab de su nomenclatura.

Respecto a los inhibidores inmunitarios de los puntos de control, constituyen un tipo de mABs capacitados para proceder sobre determinados tipos de proteínas y producir una respuesta inmune contra las células cancerosas.

Existen fármacos con diferentes dianas dentro de este grupo de mABs, como pueden ser: los inhibidores de la proteína de la muerte celular programada 1 (PD-1), proteína presente en las células tumorales; centrados en el tratamiento del CPCNP, melanoma de la piel, cáncer de riñón, cáncer de estómago, etc.; inhibidores del ligando de la muerte programada 1 (PD-L1)²¹, proteína presente en las células T²¹; como terapia para el CP y carcinoma de células de Merkel; y, por último, fármacos dirigidos a CTLA-4, proteína presente en las células T²², principalmente empleados para el melanoma de la piel.²³

Por último, destacar que los mABs son un tipo de terapia que generalmente presenta menos efectos secundarios en comparación con la quimioterapia, por

lo que la hace una terapia prometedora, ya que las terapias estándar generan grandes efectos adversos. De entre los efectos adversos leves que pueden producir, se encuentran: fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, etc. y algunos efectos más graves como: recuento bajo de células sanguíneas, afectación cardiovascular, pulmonar, etc.

1.5. Justificación

El cáncer de pulmón, en la actualidad, tiene una gran prevalencia, y tal y como se mencionó anteriormente se estima alcanzar 40.000 casos nuevos al año,² por lo que se considera un problema de salud pública debido a la alta incidencia y mortalidad que presenta. Además, la mayoría de los estudios y sondeos realizados con el fin de observar la tendencia del CP en el tiempo, indican incrementos en su incidencia² Por todos estos datos, queda justificado la realización de una revisión bibliográfica actual sobre este tipo de cáncer, que permita un entendimiento del tema dada la trascendencia clínica que supone.

En este sentido, otra razón importante que justifica la realización de este trabajo, es que aún con los avances científicos y tecnológicos, el CP se encuentra entre las tres principales causas de mortalidad a nivel mundial.⁷ Es por ello, que la necesidad de descubrir e investigar nuevas terapias para el CP resulta evidente. Los expertos se decantan por la utilización de mABs, dada su alta eficacia en comparación con el resto de terapias para el CP y consideran a los mABs un descubrimiento prometedor y esperanzador, capaz de convertirse en un tratamiento potencial contra este cáncer en un futuro próximo.

Por otro lado, los profesionales sanitarios, tanto médicos como enfermeras, serían las herramientas fundamentales en el manejo de este nuevo tratamiento, con el fin de ofrecer un tratamiento óptimo y beneficioso a los pacientes. Sin embargo, el papel de enfermería no está claramente definido en estos términos, posiblemente debido a la falta de información e investigación por parte de este colectivo.

1.6. Objetivos

Objetivo general

- Evaluar mediante una revisión bibliográfica la eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con cáncer de pulmón.

Objetivos específicos

- Identificar los anticuerpos monoclonales más utilizados en la actualidad para el tratamiento del cáncer de pulmón, junto con sus beneficios y efectos adversos.
- Examinar el papel de enfermería en todo el proceso de tratamiento con anticuerpos monoclonales para el cáncer pulmonar.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder desarrollar este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica actual, realizándose una búsqueda bibliográfica estructurada desde Febrero hasta Junio de 2019.

Para hallar la evidencia científica deseable, la estrategia seguida dio comienzo con el planteamiento de la pregunta de investigación, en base al modelo PICO, para centrar de este modo el objeto de estudio

¿Resulta eficaz el tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con cáncer de pulmón respecto a otros tratamientos existentes?

- **Patients:** pacientes con cáncer de pulmón.
- **Intervencion:** tratamiento con anticuerpos monoclonales.
- **Comparision:** tratamientos existentes para el cáncer de pulmón.
- **Outcome:** eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Los términos empleados para realizar la búsqueda de información fueron palabras naturales y términos del lenguaje controlado, conseguidas por medio de la utilización de tesauros Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y de los Medical Subject Heading (MeSH).

TABLA 2: Términos utilizados en la búsqueda. Elaboración propia.

LENGUAJE NATURAL	DeCS	MeSH
Cáncer de pulmón	Neoplasias pulmonares	Lung neoplasms
Anticuerpos monoclonales	Anticuerpos monoclonales	Monoclonal antibodies
Cuidados de enfermería	Atención de enfermería	Nursing care

Posteriormente se elaboraron las estrategias de búsqueda a partir del empleo del operador Booleano “AND” que permite la combinación de los términos en la búsqueda.

A continuación, se procedió a la búsqueda de información de calidad y con

evidencia científica mediante las siguientes bases de datos: Pubmed, Biblioteca Cochrane Plus, Dialnet, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS) y Cuiden Plus.

Asimismo, se consultaron diversas páginas web donde se abordaba el tema principal de este trabajo.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para limitar la búsqueda en consonancia con el objetivo del trabajo, son:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Artículos centrados en población adulta.
- Artículos publicados en una temporalidad no superior a los últimos 5 años.
- Artículos escritos tanto en español como en inglés.
- Utilización de artículos tipo: revisiones, revisiones sistemáticas y estudios observacionales.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Aquellos artículos con acceso restringido, no disponibles de forma libre al texto completo.
- Artículos que hicieran alusión exclusiva al tratamiento de las metástasis o a otros tipos de cáncer no pulmonar.

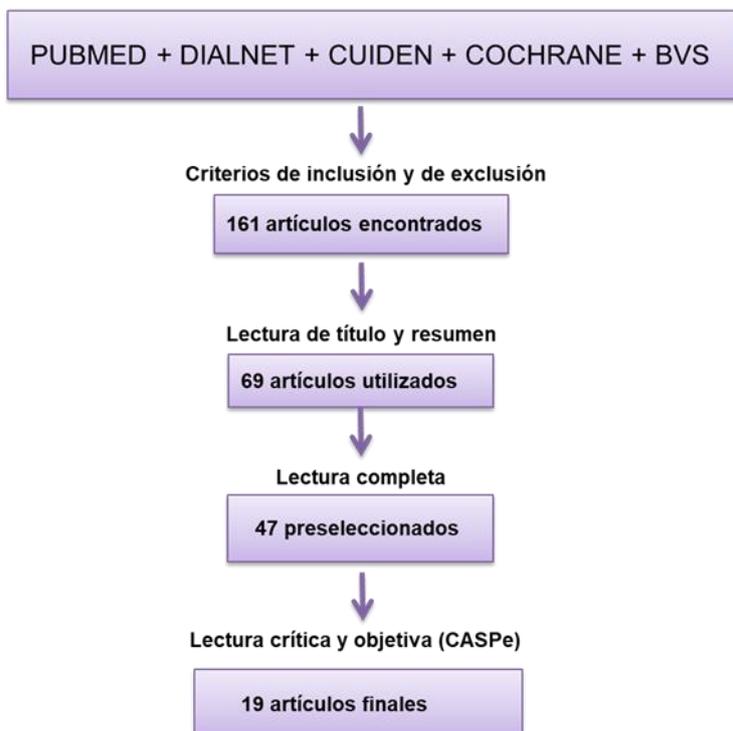
Tras la aplicación de los límites de búsqueda, se seleccionaron los artículos por medio de la lectura del título y resumen y se eligieron aquellos que podrían aportar información a los objetivos del trabajo. A continuación, éstos artículos elegidos fueron sometidos a una lectura completa. Desechándose aquellos que estaban duplicados o que no aportaban datos relevantes o nuevos. Con dichos artículos preseleccionados se llevó a cabo una lectura crítica y objetiva a través de la parrilla CaSPE con el fin de seleccionar aquellos artículos que tuviesen calidad científica.

3. RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda bibliográfica en las bases de datos empleadas, se muestra en una tabla recopilatoria (Anexo 3) el número de artículos encontrados, preseleccionados y seleccionados.

Después de realizar la búsqueda en las bases de datos, mediante las palabras clave y los criterios de inclusión y exclusión, se encontraron un total de 161 artículos. Dichos artículos se sometieron a la lectura de título y resumen con el fin de localizar aquellos que cumplieren con los objetivos planteados, obteniéndose así 69 artículos. Se optó por la lectura completa para comprobar si existían duplicaciones con respecto a otras bases de datos y si los datos aportados por los artículos resultaban de interés para la ejecución del trabajo. Teniendo en cuenta lo anterior, se preseleccionaron 47 artículos para la lectura crítica y objetiva, mediante las plantillas CASPe²⁴. Finalmente, los artículos seleccionados de forma definitiva son 19, siendo visible en la siguiente figura.

Figura 1. Diagrama de flujo. Elaboración propia



A continuación, se expone una síntesis de los artículos finalmente seleccionados:

Chen R et al²⁵ realizaron una revisión bibliográfica con el objeto de aportar información sobre la seguridad y eficacia de nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab para el tratamiento del CPCNP avanzado. Los resultados encontrados indican que estos mABs tienen una supervivencia significativamente más larga en comparación con otras terapias estudiadas y un perfil de seguridad manejable. Los autores señalan que los tres anticuerpos han sido aprobados para la práctica clínica, y que pembrolizumab se administra en CPCNP PD-L1 positivos, mientras que nivolumab y atezolizumab en tumores independientemente de PD-L1. Los investigadores sugieren que los tres mABs presentan unos niveles de eficacia y seguridad recomendables como tratamiento de segunda línea para el CP.

Passiglia F et al²⁶, también se centraron en estudiar los mABs nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, y realizaron una revisión bibliográfica y meta-análisis con el objetivo de conocer el inhibidor de punto de control más adecuado para pacientes con CPCNP pretratados, por medio de una comparación indirecta de estos tres mABs. Se observa que pembrolizumab produce una mejora de la supervivencia promedio (OS), supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta objetiva (ORR) en pacientes que expresan PD-L1 > 50%, y los autores consideran que sería apto para reducir el volumen tumoral o en enfermedades respiratorias. Por otro lado, los resultados indican que nivolumab, sólo se ve beneficiado en términos de SLP y perfil de toxicidad, situación similar a la de atezolizumab donde el único indicio de mejora, sin importar la expresión PD-L1, se observa en OS. Los autores concluyen que en aquellos pacientes que presentan PDL1 positivos se emplea pembrolizumab, a diferencia de nivolumab y atezolizumab que su uso es independiente del estado del tumor.

Chen YM²⁷ realiza una revisión bibliográfica con el fin de aportar conocimientos científicos actuales sobre los inhibidores de punto de control inmunitario en el tratamiento contra el CPCNP. Los resultados del estudio KEYNOTE-021 indican que pembrolizumab junto con la quimioterapia basada en platino, aportan mayores beneficios en comparación con la quimioterapia sola en cuanto a seguridad, tolerabilidad y actividad clínica; y los estudios relacionados con nivolumab favorecen y clarifican la eficacia del anticuerpo. Por otra parte, atezolizumab reporta mejoras en la OS cuando se trata de expresiones altas de PD-L1 con una mejora en la SLP y las ORR. Otro mABs estudiado, el durvalumab cuenta con resultados beneficiosos en histología escamosa en cuanto a la tasa de supervivencia. Finalmente, el autor concluye el firme establecimiento de nivolumab y pembrolizumab como tratamiento de segunda línea, además de reafirmar el descubrimiento tan importante que supuso la inmunoterapia con inhibidor del punto de control.

O'Kane GM et al²⁸ realizaron una revisión bibliográfica, para aportar información sobre los efectos adversos provocados por la administración de la proteína de la muerte celular programada-1 (PD-1) en pacientes con CP. Estos autores hallaron resultados significativos, y concluyeron que los efectos adversos específicos más comunes fueron: diarrea, toxicidad hepática, toxicidad pancreática, neumonitis, trastornos endocrinos, toxicidad cutánea y trastornos neurológicos.

Morgensztern D. et al²⁹ ejecutan una revisión bibliográfica con el fin de justificar el empleo de inhibidores de punto de control en pacientes con CPCNP avanzado, atendiendo de forma específica a los riesgos y beneficios de pembrolizumab y nivolumab. Nivolumab se estudió por medio de los ensayos CheckMate 017 y t CheckMate 057, y se obtuvieron respuestas opuestas en torno a la eficacia del anticuerpo en las expresiones positivas o negativas de PD-L1; CheckMate 017 considera no predictiva la expresión, aún viéndose en el estudio un beneficio en los tumores negativos de esta expresión; mientras que CheckMate 057 apoya el uso del anticuerpo en positividad PD-L1. Los

autores concluyeron que pese al importante avance que representa el empleo de estos dos mABs frente a terapias más convencionales, exclusivamente un subgrupo de pacientes puede resultar beneficiado.

Chen J. et al³⁰ realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatoriamente para determinar tanto la incidencia como el riesgo de desarrollar hipertensión durante el tratamiento con bevacizumab en pacientes con CPCNP. Se encontró que la incidencia de hipertensión en todos los grados osciló entre el 5.36% y el 47.9%, apareciendo con mayor frecuencia en pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, y con menor en el CP avanzado. Los autores concluyeron que el tratamiento con este mAB produce un mayor riesgo de desarrollo de hipertensión, por lo que consideran necesario un monitoreo temprano.

Sheng J. et al³¹ llevaron a cabo un meta-análisis de ensayos controlados aleatoriamente con el objeto de comparar la ventaja y toxicidad del uso de mABs en adición a la quimioterapia en contraposición de la quimioterapia como monoterapia para el CPCNP avanzado. Los resultados indicaron que supuso una mejora en términos de OS, SLP y tasa de control de enfermedades, particularmente en pacientes con CPCNP escamoso y pacientes ingenuos de terapia. Además los autores encontraron que los efectos adversos al administrar conjuntamente estas dos terapias sufrieron un aumento notable, y concluyeron que los mABs junto con la quimioterapia aportaban mayores beneficios con un perfil de toxicidad controlable.

Johnson DB et al³² llevaron a cabo una revisión bibliográfica teniendo como objetivo conocer las últimas actualizaciones e implicaciones en la práctica clínica de los inhibidores del punto de control inmunológico en el CP. Los autores encontraron en los resultados una respuesta más favorable con pembrolizumab en varones fumadores con CP, y observaron que el mAB ipilimumab logró mejorar la SLP y la ORR; aunque sin beneficio significativo en la supervivencia global. A partir de la observación de los estudios, los

investigadores concluyen la viabilidad de combinación de terapias tradicionales con estos agentes, teniendo en cuenta la respuesta rápida y la toxicidad controlable que ofrecen.

Villaruz LC et al³³ por medio de una revisión bibliográfica quieren aportar conocimientos actualizados acerca de la función de la anti-angiogénesis en el CPCNP. Atendiendo a bevacizumab, los resultados en términos de la OS no fueron significativos y se observa una mayor tasa de sangrados cuando se emplea este mAB. Los autores consideran el papel de bevacizumab limitado como terapia de mantenimiento. Por otro lado, la administración de docetaxel y ramucirumab en pacientes con CPCNP avanzado o no escamoso tras la quimioterapia de platino, aportó mejoras en todos los niveles. Villaruz y sus compañeros concluyen que los mABs bevacizumab y ramucirumab presentan un nivel de actividad favorecedor a la supervivencia global, no obstante la suma de antiangiogénicos en ciertos grupos de pacientes puede incrementar la toxicidad.

Remon J. et al³⁴ realizaron una revisión bibliográfica para conocer y discutir los resultados disconformes acerca del uso del punto de control inmunológico para el tratamiento de primera línea contra el CP. Basándose en los estudios revisados, como son KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 y KEYNOTE-001; los autores indican que pembrolizumab sería un buen candidato para el tratamiento de primera línea dado que consideran al mAB superior cuando se compara con la quimioterapia a base de platino, sobretudo en pacientes que expresan positividad PD-L1 con hábito tabáquico actual o pasado. Las distintas discrepancias en los estudios analizados llevan a los autores a concluir, la necesidad de unos ajustes de los resultados negativos de nivolumab en referencia al tratamiento de primera línea.

Khan M. et al³⁵ a través de un meta-análisis de ensayos controlados aleatoriamente realizaron una comparación de seguridad y eficacia entre la quimioterapia y los inhibidores del punto de control inmunológico. Los

resultados que encontraron revelaron una mayor supervivencia con pembrolizumab, no limitada a la expresión PD-L1, en comparación con la quimioterapia. Mientras que, si bien encontraron una ventaja en la OS de atezolizumab, consideran que el mAB no obtuvo ninguna diferencia frente a docetaxel, medicamento quimioterápico. Se llegó a la conclusión de que las terapias anti-PD1/PD-L1 son una elección segura y eficaz para el CPCNP avanzado, pudiéndose recomendar de forma selectiva.

Lim JS et al³⁶ en su revisión bibliográfica revisan la evidencia actual del nivolumab y la tolerabilidad para el tratamiento del CP escamoso. Los resultados indicaron que una terapia basada en este mAB reportaba beneficios estadísticos en todos los términos estudiados, lo que les llevó a la conclusión de que el nivolumab ofrecía unos mejores resultados, seguridad y tolerabilidad en comparación con terapias convencionales.

Zu-Yao Y. et al³⁷ realizaron una revisión bibliográfica y un meta-análisis para poder hacer una comparación entre la quimioterapia más cetuximab y la quimioterapia sola en términos de eficacia y toxicidad en aquellos pacientes con CPCNP avanzado no pretratado. Los autores optan por la quimioterapia más cetuximab a modo de mejorar la supervivencia general, sin embargo se encontraron con un mayor número de efectos adversos controlables.

Hanna N. et al³⁸ por medio de una revisión bibliográfica quieren aportar evidencias actuales acerca del tratamiento en pacientes con CPCNP en estadio IV. Al revisar la combinación de nivolumab con la quimioterapia de doblete de platino en expresiones positivas de PD-L1, no se obtuvo diferencias significativas. Sin embargo, los resultados con atezolizumab indicaron que produce una supervivencia incrementada independientemente de PD-L1, al igual que un beneficio en la OS en pacientes con CPCNP escamoso y no escamoso. Las conclusiones a las que llegaron los realizadores del trabajo, se basan en una serie de recomendaciones individualizadas para cada tipo de cáncer de pulmón de cara a la práctica clínica, como puede ser la

administración de pembrolizumab en pacientes con una alta expresión PD-L1 o nivolumab en CP de células escamosas o no escamocelular.

Guo-Wu Z. et al³⁹ realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatoriamente para dar a conocer la eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 en pacientes con CPCNP avanzado que han recibido un tratamiento anterior. Los resultados obtenidos mostraron un beneficio significativo de la OS, SLP y ORR. Cabe destacar, que los pacientes con una sobreexpresión de PD-L1 lograban un SLP prolongado y un OS, más largo a medida que se incrementaba el nivel de esta expresión. Estos hallazgos, les llevó a la conclusión de que la terapia con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 aporta un perfil de seguridad mejor, además de una mejora significativa en los pacientes con este CP avanzado y pretratado.

Melosky B et al⁴⁰ llevan a cabo una revisión sistemática con el objetivo de aportar evidencia clínica para el empleo de inhibidores de punto de control como segunda línea en el tratamiento del CPCNP. Los resultados reportados por los estudios CheckMate 017, CheckMate 057 y CheckMate 063 muestran una mejora en la mediana de la duración de la respuesta (DOR), ORR, OS y SLP en comparación con la quimioterapia; lo cual apoya las conclusiones dadas por Melosky y sus compañeros sobre la utilidad de nivolumab como tratamiento de segunda línea en estos pacientes.

Lauro S. et al⁴¹ realizaron una revisión bibliográfica, para confirmar la eficacia y seguridad de bevacizumab. Los investigadores encontraron que este mAB supone un beneficio en cuanto a resultados se refiere, sobretodo en calidad de vida y supervivencia; aunque los resultados en términos de OS no suelen ser significativos. Se concluye con la importancia de analizar de forma individual a los pacientes que podrían beneficiarse de iniciar un tratamiento con bevacizumab, para poder asegurarse los resultados óptimos.

Khunger M et al⁴² a través de una revisión sistemática y meta-análisis de diferentes ensayos clínicos que estudian el nivel de incidencia de

neumonitis en pacientes con CPCNP tratados con anti-PD-1/PD-L1. Los autores concluyeron que existe una mayor relación de casos de neumonitis en aquellos pacientes en tratamiento con inhibidores PD-1.

Santini FC et al⁴³ realizan una revisión bibliográfica teniendo como fin el aclarar el uso preclínico y clínico de atezolizumab en el tratamiento del CPCN. Los resultados mostraron la dependencia de atezolizumab a la expresión PD-L1, observándose una mejora de la ORR con atezolizumab cuanto mayor era la expresión positiva PD-L1. Además de una duración media de la respuesta más prolongada en atezolizumab en comparación con docetaxel. Finalmente, concluyen que el empleo de atezolizumab supone un adelanto en el tratamiento de este cáncer, por las mejoras respuestas reportadas en cuanto al CPCNP lo que condujo a ser aprobado para la práctica clínica. Los autores también consideran este anticuerpo una cuestión de debate.

4. DISCUSIÓN

Como respuesta al objetivo general planteado, los resultados de esta revisión demuestran la eficacia de los diversos mAB para el tratamiento del CP, siendo en general más eficaces en el CPCNP, del mismo modo que para las expresiones positivas de PD-L1. Este hecho supone una gran trascendencia clínica, ya que los tratamientos estándar de esta enfermedad resultaban un tanto deficitarios. Cabe reseñar, la importancia de la detección temprana en el CP para ampliar las posibilidades terapéuticas. En este sentido, en los resultados se destaca la gran población de pacientes con CP avanzado. Respecto al primer objetivo específico planteado, en base a nuestros resultados, los mAB más utilizados actualmente serían: pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab y bevacizumab.

Pembrolizumab se considera uno de los principales mAB para el tratamiento del CP, según distintos estudios que coinciden en su eficacia para el CPCNP con expresión positiva PD-L1^{25,26,29,34,27,35,40,32}. Remon J et al³⁴ hacen hincapié en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, y sugieren que la magnitud del beneficio es directamente proporcional a la expresión PD-L1. Hay que destacar que este mAB fue el primero en ser aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de medicamentos (EMA), como tratamiento de 1º línea para CPCNP PD-L1 positivo. Es por tanto que en base a los resultados, pembrolizumab lograría su máxima eficacia en aquellos pacientes que hayan sido o son fumadores, y además padezcan CPCNP con expresión positiva PDL-L1. Esta terapia supondría un gran avance en el tratamiento del CP con una importante mejora en la calidad de vida de los pacientes, dado que las terapias estándar provocan un empeoramiento de la misma. Además, numerosos estudios se están realizando con pembrolizumab en combinación con diferentes terapias, como el estudio que evaluará la combinación del mAB con ipilimumab en pacientes con CPCNP²⁷, que podrían soliviantar los resultados ya de por sí revolucionarios que ofrece este mAB.

Otro de los principales mAB para tratamiento del CP es el nivolumab, cuyos efectos positivos quedan evidentes en diversos estudios^{29,34,27,40,26,38,35}. Cada uno de ellos concuerda en su eficacia, pero no clarifican con exactitud el tipo de CP en el que podría resultar más beneficioso. Según la evidencia, la FDA aprobó el mAB para el tratamiento en 2º línea del CPCNP escamoso avanzado, así como pacientes seleccionados con patología escamosa; sin embargo, la directriz de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda este mAB para el tratamiento tanto de histología escamosa como no escamocelular^{25,38,27,35,34,40}. El descubrimiento de nivolumab se considera de gran relevancia e importancia clínica debido a los resultados en CP escamoso, no obstante, sería preciso realizar estudios adicionales con el fin de concretar el tipo de paciente apto para este tratamiento.

Siguiendo en la línea de principales mAB para el CP, se encuentra atezolizumab que ha sido aprobado tanto para pacientes pretratados de CPCNP, como para el tratamiento de 1º línea sin tener en cuenta la expresión PD-L1.^{35,26} Sin embargo, también se encontraron numerosos estudios que revelaron la eficacia de atezolizumab en expresiones positivas de PD-L1, así como unos resultados no estadísticamente significativos en expresiones negativas o mínimas de PD-L1.^{40,27} Es por ello que atezolizumab, se consideraría un mAB de gran relevancia clínica en el tratamiento del CP, no obstante, a pesar de estar aprobado clínicamente, dada la variedad de resultados en los estudios, se requiere de una mayor investigación que pueda clarificar y concretar su efectividad.

Por otro lado, Bevacizumab, pese a ser el único agente angiogénico que cuenta con la aprobación para administrarse solo en el tratamiento de 1º línea en CPCNP seleccionados, genera cierta controversia entre los expertos debido a sus efectos adversos.^{33,41} Este mAB, queda desaconsejado en pacientes con histología escamosa y patologías favorecedoras de sangrado^{33,41} pero reporta resultados aptos para el tratamiento en monoterapia, terapia combinada y terapia de mantenimiento, alegando beneficios en la calidad de vida y

supervivencia.^{33,41} Sin embargo, Salvatore L et al⁴¹ consideran que deben analizarse individualmente los casos ya que no tienen claro la idoneidad del tratamiento. Es por ello que se requieren más estudios con el fin de determinar el tipo de paciente que pueda resultar beneficiado y conseguir la reducción de los efectos adversos y costes, ya que el mAB cuenta con resultados relevantes que lo respaldan.

Otros mABs estudiados que reportan beneficios en el tratamiento de CP pero que requieren de más investigación para esclarecer su eficacia y el tipo de paciente apropiado para su aplicación son: ramucirumab, avelumumab, ipilimumab, durvalumab y cetuximab. El ramucirumab, a través de sus evidencias podría considerarse una opción de 2º línea en el tratamiento del CPCNP no seleccionado,^{33,38} sin embargo, no se puede realizar una recomendación en su beneficio o en su contra, principalmente porque no produce mejorías en cuanto a la calidad de vida se refiere. También avelumumab demostró su eficacia ante PD-L1 positiva^{40,27} pero aún queda por determinar con exactitud las posibles implicaciones terapéuticas. En relación con ipilimumab, ha demostrado resultados prometedores en terapia combinada de 1º línea en la enfermedad escamosa,^{32,27} pero parece no aportar una solución eficaz para el tratamiento del CPCNP; por lo que se debería seguir con las líneas de investigación. El mAB cetuximab, demostró su eficacia en combinación la quimioterapia, salvo que presentaba un mayor número de efectos adversos³⁷. Por último, en el mAB durvalumab se ha producido una aceleración de su desarrollo, tras observar una mejora en la patología escamosa^{27,40} que sugiere un potencial efecto en este tipo de CP.

Cabe señalar, que todos los resultados encontrados evidencian que los mAB suponen un gran avance y una esperanza en el tratamiento del CP, por lo que queda claro la necesidad y trascendencia de seguir investigando e innovando en esta terapia desde todos los puntos de vista sanitarios. Además, dado que una fracción reducida de pacientes puede beneficiarse de la inmunoterapia, la determinación de los expertos por ampliar el abanico de opciones a través de

combinaciones y estudios complementarios es esencial para el avance del tratamiento de dicha enfermedad. Dos de los estudios más esperados son los que prueban la eficacia combinada de nivolumab junto con ipilimumab y durvalumab con tremelimumab^{34,32}, considerándose este tipo de combinaciones el futuro del tratamiento contra el CP.

Un aspecto destacable, serían los efectos adversos producidos por los mABs; en concreto la terapia anti-PD-1/PD-L1 reporta menos complicaciones en comparación con la quimioterapia,^{35,29} sin embargo, este tipo de terapia se asocia a un mayor riesgo de sufrir efectos adversos inmunitarios.^{35,38,39} En general los más comunes en la terapia con mAB son: hiper/hipotiroidismo, erupción cutánea, eventos hematológicos, eventos gastrointestinales y neumonitis.^{35,39} (Anexo 4). La neumonitis es el efecto adverso que más preocupa a los profesionales sanitarios cuando se administra un mAB, en este sentido el nivolumab produce con mayor frecuencia episodios de neumonitis, sin embargo, pembrolizumab, atezolizumab y durvalumab también pueden producirlo.^{40,29,38,32,26} Cabe reseñar, que bevacizumab produce sangrado con gran frecuencia, por lo que se administra de manera cuidadosa y selectiva. Además, cuando la quimioterapia se asocia a mABs, las reacciones adversas de ésta se pueden ver exacerbadas,³¹ por lo que con el fin de asegurar una buena atención, es imprescindible la vigilancia continuada de dichos efectos adversos, especialmente de los inmunitarios.

Resaltar que en base a los resultados, es evidente que los mABs pese a tener ciertos efectos adversos, son más seguros y son mejor tolerados por lo pacientes que la quimioterapia o la quimioterapia combinada con mABs. Es por tanto importante comentar que se hace necesaria más investigación que quizá pueda minimizar dichos efectos adversos y aporte nuevos datos sobre ellos. Esto supondría un gran avance en clínica ya que permitiría poder mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

En la realización del segundo objetivo específico planteado, se han encontrado limitaciones, dado que los estudios que relacionaban el papel de enfermería y el tratamiento con mABs para el CP, eran inexistentes. Sin embargo, cabe destacar, que la investigación por parte del colectivo enfermero en este ámbito resultaría muy relevante ya que son fundamentales desde el punto de vista de la administración del mAB. En este sentido, deberían además contar con los conocimientos necesarios sobre ellos y su trascendencia fisiológica, con el fin de transmitir y realizar una educación sanitaria tanto a pacientes como a familiares.

5. CONCLUSIONES

Tras la realización de la revisión bibliográfica se pueden afirmar las siguientes conclusiones:

- Los anticuerpos monoclonales son eficaces para el tratamiento en el cáncer de pulmón, tanto de primera como de segunda línea y especialmente de forma muy efectiva en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas con expresión PD-L1 positiva.
- Pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab, además de ser anticuerpos aprobados para la clínica, son los más utilizados en la actualidad en el tratamiento del cáncer de pulmón.
- Los mABs producen efectos adversos siendo los relacionados con el sistema inmunitario los más comunes, no obstante, dichos mABs gozan de unas tasas de toxicidad reducidas en comparación con las terapias estándar, como puede ser la quimioterapia.
- No se ha podido cumplir el objetivo específico relacionado con enfermería debido a la ausencia de artículos sobre este tema, a pesar de que la investigación por parte de este colectivo podría resultar muy interesante tanto para el tratamiento como para el cuidado de los pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2017 [10 de Junio de 2019]. Tema de salud: cáncer. [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
2. Asociación española contra el cáncer [Internet]. Madrid: Asociación española contra el cáncer. 2018 [10 de Junio de 2019]. Cáncer de pulmón [aprox. 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/que-es-cancer-pulmon>
3. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU. 2019 [10 de Junio de 2019]. Definición de cáncer de pulmón [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cancer-de-pulmon>
4. Ministerio de Sanidad y Consumo [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2005 [10 de Julio de 2019]. La situación del cáncer en España. [191 pantallas]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
5. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU. 2019 [10 de Junio de 2019]. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas [aprox. 5 pantallas]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/paciente/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq>

6. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU. 2019 [10 de Junio de 2019]. Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas [aprox. 5 pantallas]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/paciente/tratamiento-pulmon-celulas-pequenas-pdq>
7. Amorín kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2013;30 (1); 85-92. Disponible en https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1726-46342013000100017&script=sci_arttext&tlng=en
8. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 2016 [10 de Junio de 2019]. Cáncer de pulmón [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007270.htm>
<http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p417/a2017/l0/&file=02001.px&L=0>
9. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 2016 [10 de Junio de 2019]. Inmunoterapia para el cáncer [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/cancerimmunotherapy.html>
10. MayoClinic.org [Internet]. Arizona: Mayo Foundation for Medical Education and Research. 1998 [2019; 10 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/monoclonal-antibody/art-20047808>

11. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 2016 [10 de Junio de 2019]. Disponible en:
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000903.htm>
12. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU. 2019 [10 de Junio de 2019]. Terapia dirigida [aprox. 3 pantallas]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>
13. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 2019 [10 de Julio de 2019]. Anticuerpo [aprox. 1 pantalla]. Disponible en:
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002223.htm>
14. Labclinics [Internet]. Barcelona: Labclinics; 2015 [10 de Julio de 2019]. Anticuerpos policlonales vs monoclonales [aprox. 2 pantallas]. Disponible en:
<https://www.labclinics.com/anticuerpos-policlonales-vs-monoclonales/>
15. Garcia Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. 2010 [10 de Julio de 2019]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485310002914>
16. Condori López PE. Reacción antígeno anticuerpo. Rev. Act. Clin. Med v.13 La Paz oct. 2011 [10 de Julio de 2019]. Disponible en:
http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682011001000009&script=sci_arttext
17. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 2019 [10 de Julio de 2019]. Antígeno [aprox. 1 pantalla]. Disponible en:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002224.htm>

18. Juan C Aguilón G, Juan Contreras L, Andrés Dotte G, Andrea Cruzat C, Diego Catalán M, Lorena Salazar A, María Carmen Molina S, Julia Guerrero P, Mercedes López N, Lilian Soto S, Flavio Salazar-Onfray, Miguel Cuchacovich T. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. Rev Méd Chile 2003; 131: 1445-1453. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872003001200013&script=sci_arttext
19. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos: informe de vigilancia tecnológica. 2007 [10 de Julio de 2019]. GEN-ES07006.
20. Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Anticuerpos monoclonales en oncología. Serv Farm HC Bcn. Vol 26. Nº1 pp-28-43,2002.
21. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU. 2019 [10 de Junio de 2019]. Inhibidores de punto de control inmunitario [aprox. 1 pantalla]. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>
22. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU. 2019 [10 de Junio de 2019]. CTLA-4 [aprox. 1 pantalla]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/ctla-4>

23. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 2019 [10 de Julio de 2019]. Inmunoterapia contra el cáncer [aprox. 6 pantallas]. Disponible en:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000903.htm>

24. Redcaspe.org. CaSPE Programa de Habilidades de Lectura Crítica Español [sede web]. Alicante: redcaspe.org; 1998 [acceso 27 de Mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/>

25. Chen R, Tao Y, Xu X, Shan L, Jiang H, Yin Q, Pei L, Cai F, Ma L, Yu Y. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Discov Med*. 2018 Oct;26(143):155-166. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586539>

26. Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listì A, Bazan V, Russo A. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *Int J Cancer*. 2018 Mar 15;142(6):1277-1284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080213>

27. Chen YM. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. *J Chin Med Assoc*. 2017 Jan;80(1):7-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693088>

28. O'Kane GM, Labbé C, Doherty MK, Young K, Albaba H, Leighl NB. Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death Protein-1 Axis Inhibitors in Lung Cancer. *Oncologist*. 2017 Jan;22(1):70-80.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27534573>

29. Morgensztern D, Herbst RS. Nivolumab and Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016 Aug 1;22(15):3713-7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27252413>
30. Chen J, Lu Y, Zheng Y. Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Aug 18;9:4751-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26316712>
31. Sheng J, Yang YP, Zhao YY, Qin T, Hu ZH, Zhou T, Zhang YX, Hong SD, Ma YX, Zhao HY, Huang Y, Zhang L. The Efficacy of Combining EGFR Monoclonal Antibody With Chemotherapy for Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis From 9 Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug;94(34):e1400.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313787>
32. Johnson DB, Rieth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. *Curr Treat Options Oncol.* 2014 Dec;15(4):658-69.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096781>
33. Villaruz LC, Socinski MA. The role of anti-angiogenesis in non-small-cell lung cancer: an update. *Curr Oncol Rep.* 2015 Jun;17(6):26.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25947099>
34. Remon J, Besse B, Soria JC. Successes and failures: what did we learn from recent first-line treatment immunotherapy trials in non-small cell lung cancer? *BMC Med.* 2017 Mar 13;15(1):55..
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28285592>

35. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, Liu M, Yuan Y. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(33):e11936. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113497>
36. Lim JS, Soo RA. Nivolumab in the treatment of metastatic squamous non-small cell lung cancer: a review of the evidence. *Ther Adv Respir Dis*. 2016 Oct;10(5):444-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480166>
37. Cochrane Database of Systematic Reviews Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer (Review) Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF, Tang JL Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF, Tang JL. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD009948. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009948.pub2/full#CD009948-abs-0001>
38. Hanna, Nasser; Johnson, David; Temin, Sarah; Baker, Sherman; Brahmer, Julie; Ellis, Peter M; Giaccone, Giuseppe; Hesketh, Paul J; Jaiyesimi, Ishmael; Leighl, Natasha B; Riely, Gregory J; Schiller, Joan H; Schneider, Bryan J; Smith, Thomas J; Tashbar, Joan; Biermann, William A; Masters, Gregory. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*; 35(30): 3484-3515, 2017 Oct 20.

Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-28806116>

39.Zhou, Guo-Wu; Xiong, Ye; Chen, Si; Xia, Fan; Li, Qiang; Hu, Jia. Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*; 95(35): e4611, 2016 Aug. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-27583876>

40.Melosky, Barbara; Chu, Quincy; Juergens, Rosalyn; Leighl, Natasha; McLeod, Deanna; Hirsh, Vera. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *J Clin Oncol*; 34(14): 1676-88, 2016 05 10. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-26884577>

41.Lauro, Salvatore; Onesti, Concetta Elisa; Righini, Riccardo; Marchetti, Paolo. The use of bevacizumab in non-small cell lung cancer: an update. *Anticancer Res*; 34(4): 1537-45, 2014 Apr. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-24692680>

42.Khunger, Monica; Rakshit, Sagar; Pasupuleti, Vinay; Hernandez, Adrian V; Mazzone, Peter; Stevenson, James; Pennell, Nathan A; Velcheti, Vamsidhar. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*; 152(2): 271-281, 2017 08. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-28499515>

- 43.Santini FC, Rudin CM. Atezolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Sep;10(9):935-945.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28714780>

7. ANEXOS

ANEXO 1: Factores de riesgo del CP. Elaboración propia a partir de Aecc y un artículo de Scielo y MedlinePlus.^{2,7,8}

FACTOR DE RIESGO	DEFINICIÓN
TABACO	La principal causa y el factor de riesgo más importante en el CP. Cuanto más temprano adquiera la persona el hábito tabáquico, cuantos más cigarros fume y cuantos más años mantenga el hábito, mayor será el riesgo de desarrollar CP.
FUMADORES PASIVOS	La exposición al humo del tabaco que se encuentre en el ambiente, simula a los fumadores con un hábito tabáquico de uno o dos cigarrillos al día.
EXPOSICIÓN A RADIACIÓN	Por ejemplo: radioterapia de mama o tórax, radón ya sea en el lugar de trabajo o en el hogar, pruebas de imagen (TC), radiación producida por una bomba atómica, etc.
CONTAMINACIÓN	Residir en un lugar con altos niveles de contaminación ambiental produce alrededor de 500.000 fallecimientos por CP y 1.6 millones por EPOC.
FACTORES GENÉTICOS	Los antecedentes familiares de dicha enfermedad incrementan el riesgo de padecer CP
EXPOSICIÓN A CANCERÍGENOS	Consumo de complementos de betacarotenos, altos niveles de arsénico en el agua potable, exposición o contacto con asbestos, trabajadores del petróleo, exposición a sustancias químicas con poder cancerígeno y el humo de leña.
EDAD	Riesgo muy relevante. Cuanto más avanzada sea la edad, mayor riesgo de padecer CP.
SEXO	El sexo masculino presenta unas tasas de cáncer tres veces por encima que el sexo femenino, debido a la tardía iniciación de las mujeres en el hábito tabáquico.
ENFERMEDADES	Se ha relacionado con EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia, virus del papiloma humano (VPH) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

ANEXO 2: Tabla de métodos diagnóstico. Elaboración propia la Aecc, NIH y un artículo de Scielo.^{2,5,6,7}

MÉTODOS DIAGNÓSTICO	DEFINICIÓN
Examen físico y antecedentes	Comprobar el estado de salud general en el que se encuentra el paciente, así como identificar la existencia de signos patológicos.
Pruebas de laboratorio	La analítica sanguínea y de orina, son las primeras pruebas a realiza, contribuyen al diagnóstico, planificación, control del tratamiento y vigilancia del desarrollo del CP.
Radiografía de tórax	Constituye una de las pruebas imprescindibles para el diagnóstico del CP, además de aportar información anatómica del área afectada.
Tomografía computerizada (TC)	Presenta la capacidad de diferenciar entre carcinomas epidermoides, adenocarcinomas in situ y adenocarcinomas. Este procedimiento es de vital relevancia en la toma de decisiones sobre el tratamiento.
Citología de esputo	Una muestra de esputo es analizada al microscopio con el fin de determinar el tipo de células presentes. Para afirmar la presencia o no de células cancerosas.
Toracocentesis	Consiste en la extracción de una muestra del líquido presente entre el revestimiento torácico y el pulmón por medio de una aguja fina.
Biopsia por aspiración con aguja fina (AAF) del pulmón	Se extrae líquido o tejido del pulmón para obtener células directamente de la lesión por medio de una punción torácica con aguja fina. Este método se realiza generalmente cuando el tumor es periférico y de difícil acceso mediante broncoscopia.
Broncoscopia	Examina y toma muestras del interior de la tráquea y las vías respiratorias mayores o bronquios directamente desde el interior, para observar las zonas anormales, aportando un diagnóstico rápido.
Toracoscopia	Intervención quirúrgica realizada a través de un corte

	efectuado entre dos costillas por el que se introduce el toracoscopio. Se pueden extraer tejidos o muestras de ganglios linfáticos.
Mediastinoscopia	Intervención quirúrgica para la observación de zonas anormales en los órganos, ganglios linfáticos y tejidos situados entre los pulmones.
Mediastinoscopia anterior	Procedimiento quirúrgico con el fin de observar los tejidos y órganos situados entre ambos pulmones y los situados entre corazón y esternón.
Biopsia de ganglio linfático	Extirpación parcial o total de un ganglio linfático para ser analizado.
Prueba molecular	Prueba de laboratorio con capacidad para la detección de genes, proteínas, u otras moléculas procedentes de tejidos, sangre o cualquier otro líquido corporal.
Prueba inmumohistoquímica	Se utilizan anticuerpos para detectar ciertos antígenos que puedan contener la muestra del tejido. Este procedimiento sirve para diferenciar distintos tipos de cáncer.
Microscopía óptica y electrónica	La muestra de tejido se observa tanto con microscopias comunes como con microscopios de alta potencia para hacer visibles los cambios que experimentan las células.
Gammagrafía ósea	Valoración de la existencia o ausencia de metástasis óseas, hasta un 50-80% más sensible con respecto a las radiografías.
Tomografía por emisión de positrones (PET)	Detección de lesiones invisibles por otras técnicas. Una de las variantes, es la fusión de la PET con la TC. Resulta de gran valía en la valoración del estadio clínico y localización del tumor.
Resonancia magnética	Valora los daños contiguos a la pared del tórax y sulcus superior, además de valorar los ganglios linfáticos del mediastino. Atiende al tipo de lesión primaria, localización y tamaño.
Biopsia por aspiración con aguja fina (AAF)	Proceso altamente empleado por presentar una elevada sensibilidad, especificidad y diagnóstico, tratándose de una técnica fácil, breve y con mínimos efectos adversos.
Espirometría	Evalúa la capacidad pulmonar por media de un soplido.

Utilizado para la valoración de una cirugía parcial o total de un pulmón.

ANEXO 3: Tabla de resultados de la búsqueda bibliográfica. Elaboración propia.

BASE DE DATOS	CRITERIOS DE BÚSQUDA	RESULTADOS	PRESELECCIÓN	SELECCIÓN
PUMED	("Lung neoplasms"[Mesh]) AND "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]	94	29	13
	((("Lung neoplasms"[Mesh]) AND "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Nursing care"[Mesh])	0	0	0
	((("Lung neoplasms"[Mesh]) AND "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Nursing"[Mesh])	0	0	0
	("Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Nursing care"[Mesh]	0	0	0
	("Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Nursing care"[Mesh]	0	0	0
DIALNET	"Neoplasia pulmonar" AND "Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	0	0	0
	"Cáncer de pulmón" AND "Anticuerpos monoclonales"	12	1	0
	"Cáncer de pulmón" AND "Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	0	0	0
	"Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	1	0	0
CUIDEN	"Cáncer de pulmón" AND "Anticuerpos monoclonales"	0	0	0
	"Neoplasia pulmonar" AND "Anticuerpos monoclonales"	0	0	0
	"Cáncer de pulmón" AND "Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	0	0	0
	"Neoplasia pulmonar" AND "Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	0	0	0
	"Cáncer de pulmón" AND "Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados"	0	0	0

	"Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	0	0	0
COCHRANE	Lung neoplasms AND Monoclonal antibodies	4	1	1
	Lung neoplasms AND Monoclonal antibodies AND Nursing care	0	0	0
	Lung neoplasms AND Monoclonal antibodies AND Nursing	0	0	0
	Monoclonal antibodies AND Nursing care	0	0	0
BVS	"Neoplasia pulmonar" AND "Anticuerpos monoclonales"	46	14	5
	"Neoplasia pulmonar" AND "Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	0	0	0
	"Neoplasia pulmonar" AND "Anticuerpos monoclonales" AND "Atención de enfermería"	0	0	0
	"Anticuerpos monoclonales" AND "Cuidados de enfermería"	2	0	0
	"Anticuerpos monoclonales" AND "Atención de enfermería"	2	0	0

Anexo 4: Tabla de efectos adversos de los mABs. Elaboración propia.

Anticuerpo monoclonal	Eventos adversos	Referencia artículo
Pembrolizumab	- Neumonitis	41,30,33,27,29
	- Fatiga	
	- Prurito	
	- Disminución del apetito	
	- Artralgia	
	- Diarrea	
	- Nauseas	
	- Pirexia	
	- Toxicidad hepática	
	- Toxicidad pancreática	
Nivolumab	- Neumonitis	41,30,39,33,27,29
	- Fatiga	
	- Disminución del apetito	
	- Astenia	
	- Nauseas	
	- Encefalitis	
	- Neutropenia	
	- Anemia	
	- Trombocitopenia	
	- Lesión renal aguda	
	- Toxicidad hepática	
	- Toxicidad pancreática	
	Atezolizumab	
- Disminución del apetito		
- Disnea		
- Nauseas		
- Fatiga		
- Pirexia		
- Diarrea		
- Hipotiroidismo		

	- Erupción	
	- Elevación de las transaminasas	
Bevacizumab	- Sangrado (mucocutáneo y hemoptisis mayor)	34,42,29
	- Aumento toxicidad hematológica	
	- Neutropenia, neutropenia febril, neutropenia sensorial.	
	- Trombocitopenia	
	- Anemia	
	- Fatiga	
	- Alopecia	
	- Hipertensión	
	- Proteinuria	
	- Síndrome nefrótico	
	- Perforación gastrointestinal	
	- Insuficiencia cardiaca	
	- Hemorragias pulmonares	
	- Tromboembolismo venoso	
	- Eventos gastrointestinales	
	- Hemorragia del SNC	
Durvalumab	- Neumonitis	41,29
	- Erupción cutánea	
	- Diarrea	
	- Prurito	
	- Transaminasas elevadas	
	- Trastornos tiroideos	
Ipilimumab	- Eventos inmunitarios	33,29
	- Erupción cutánea	
	- Colitis	
	- Hipofisitis	
	- Diarrea	
Ramucirumab	- Neutropenia, neutropenia febril	34,29
	- Fatiga	
	- Leucopenia	

	- Hipertensión	
	- Hemorragia pulmonar	
Avelumumab	- Neumonitis	29
	- Fatiga	
	- Reacción a la infusión	
	- Hipotiroidismo	
	- Insuficiencia suprarrenal	
	- Insuficiencia respiratoria aguda	