



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA A BASE DEL
PEMBROLIZUMAB EN CANCER DE PULMON ESTADIO IIIB:**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

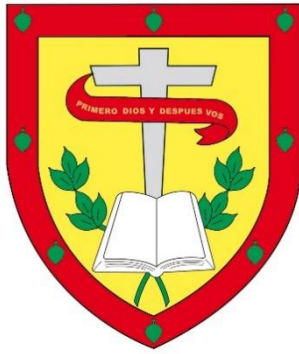
AUTOR: JORGE LUIS ALVAREZ VAZQUEZ

DIRECTOR: CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRÍGUEZ

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA Y SEGURIDA DE LA INMUNOTERAPIA A BASE DEL

PEMBROLIZUMAB EN CANCER DE PULMON ESTADIO IIIB, REVISION

SISTEMATICA

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

MÉDICO

AUTOR: JORGE LUIS ALVAREZ VAZQUEZ

DIRECTOR: CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

AZOGUEZ-ECUADOR

2025

DIOS PATRIA CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jorge Luis Alvarez Vazquez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302391099. Declaro ser el autor de la obra: **"Eficacia y seguridad de la Inmunoterapia a base del pembrolizumab en cáncer de pulmón estadio IIIB: revisión sistemática"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 22 de octubre del 2025

F:

Alvarez Vazquez Jorge Luis

C.I. 0302391099

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Christian Eduardo Rodríguez Buenaño

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "Eficacia y seguridad de la inmunoterapia a base del pembrolizumab en cáncer de pulmón estadio IIIB: revisión sistemática", realizado por: Jorge Luis Alvarez Vazquez, con documentos de identidad: 0302391099, previo a la obtención del título del Título de Médico ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues 22 de octubre del 2025

Dr. Christian Buenaño II
ONCÓLOGO CLÍNICO
Reg. Senescyt 1007 16 1027482
RUC: 0103739652601

CHRISTIAN EDUARDO RODRÍGUEZ BUENAÑO

0103739652

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

A mis padres, Gustavo y Blanca, quienes han sido mi mayor fuente de inspiración y fortaleza. Gracias por estar siempre a mi lado, por sus sacrificios, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, y por enseñarme con su ejemplo que todo esfuerzo vale la pena. Este logro es tan mío como suyo, porque sin su amor y apoyo incondicional, nada de esto habría sido posible.

A mi hermano Mateo, por su alegría, por sus palabras de ánimo y por recordarme siempre la importancia de seguir adelante con una sonrisa. Gracias por estar presente y ser parte de este camino, incluso en los momentos más exigentes.

A Domenica, gracias por acompañarme con paciencia y cariño durante todo este proceso. Tu apoyo constante, tus palabras de aliento y tu fe en mí me dieron la motivación que muchas veces necesité para seguir adelante.

A todos ustedes, gracias por ser mi motor, mi refugio y mi inspiración. Este triunfo lleva su nombre.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo con todo mi corazón a mis padres, Gustavo y Blanca, por ser el pilar más fuerte en mi vida. Por su amor incondicional, por su esfuerzo constante y por enseñarme que los sueños se alcanzan con trabajo, humildad y perseverancia. Todo lo que soy se los debo a ustedes.

A mi hermano Mateo, por su alegría y su energía, que siempre me recordaron la importancia de disfrutar el camino tanto como la meta.

Este logro es para ustedes, con todo mi cariño y gratitud.

*Eficacia y seguridad de la inmunoterapia a base del pembrolizumab en cancer de pulmón estadio IIIB:
revisión sistemática.*

Jorge Luis Alvarez Vazquez, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

Universidad católica de cuenca, jlalvarezv99@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Introducción: A nivel mundial, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa un desafío prioritario en salud pública por su elevada mortalidad, particularmente en estadios avanzados como el IIIB. La inmunoterapia ha emergido como una alternativa innovadora, siendo el pembrolizumab, inhibidor de PD-1, uno de los fármacos más relevantes, orientado a prolongar la supervivencia y optimizar la calidad de vida. **Objetivo:** Valorar la eficacia y seguridad del pembrolizumab como inmunoterapia en pacientes con CPCNP estadio IIIB.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA 2020. Se incluyeron estudios publicados entre 2019 y 2025 en bases de datos como Scopus, PubMed y ScienceDirect, empleando descriptores relacionados con CPCNP, estadio IIIB, inmunoterapia y pembrolizumab. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión estrictos, priorizando ensayos clínicos. **Resultados:** Se seleccionaron 10 ensayos clínicos que evaluaron supervivencia global, supervivencia libre de progresión y respuesta objetiva tumoral. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea y disfunciones endocrinas. Los eventos graves, como neumonitis o hepatitis inmunomediada, fueron poco comunes y en la mayoría de los casos controlables.

Conclusiones: El pembrolizumab demuestra ser una opción eficaz y segura para pacientes con CPCNP en estadio IIIB, al mejorar de manera consistente los desenlaces clínicos más relevantes y mantener un perfil de toxicidad manejable. Su incorporación en esquemas multimodales fortalece su rol como tratamiento de referencia en este contexto.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, CPCNP, Pembrolizumab, Inmunoterapia.

Efficacy and Safety of Pembrolizumab-Based Immunotherapy in Stage IIIB Lung Cancer: A Systematic Review

Jorge Luis Alvarez Vazquez, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

Catholic University of Cuenca, Azogues Campus. jlalvarezv99@est.ucacue.edu.ec

Introduction: Worldwide, non-small cell lung cancer (NSCLC) represents a priority public health challenge due to its high mortality rate, particularly in advanced stages such as stage IIIB. Immunotherapy has emerged as an innovative alternative, with pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, being one of the most relevant drugs, aimed at prolonging survival and optimizing quality of life. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab as immunotherapy in patients with stage IIIB NSCLC. **Methodology:** A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Studies published between 2019 and 2025 in databases such as Scopus, PubMed, and ScienceDirect were included, using descriptors related to NSCLC, stage IIIB, immunotherapy, and pembrolizumab. Strict inclusion and exclusion criteria were applied, prioritizing clinical trials. **Results:** Ten clinical trials were selected, evaluating overall survival, progression-free survival, and objective tumor response. The most common adverse effects were fatigue, diarrhea, rash, and endocrine dysfunction. Serious events, such as pneumonitis or immune-mediated hepatitis, were uncommon and generally manageable. **Conclusions:** Pembrolizumab proves to be an effective and safe option for patients with stage IIIB NSCLC, consistently improving the most relevant clinical outcomes and maintaining a manageable toxicity profile. Its incorporation into multimodal regimens strengthens its role as a reference treatment in this context.

Keywords: lung cancer, NSCLC, pembrolizumab, immunotherapy

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT.....	¡Error! Marcador no definido.
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVO ESPEFICICO	5
METODOLOGÍA	5
Estrategia de Búsqueda	5
Pregunta de investigación (PICO).....	6
• Resultados (O):.....	6
Criterios de elegibilidad Inclusión.....	6
Exclusión.....	6
Organización y manejo de la información.....	7
Análisis de la información.....	7
Evaluacion de calidad de los estudios	7
Evaluacion de riesgo de sesgo.....	8
RESULTADOS.....	8
Figura 1. Flujograma PRISMA 2020	8
Tabla 1. Calidad y rigor metodológico de los ensayos clínicos incluidos conforme a NHLBI.....	10
Tabla 2. Evaluacion de riesgo de sesgo (ROB2).....	11
DISCUSION	13
CONCLUSION	17
REFERENCIAS	18
ANEXOS.....	22
TABLA 3. Caracterización de los estudios	22
Tabla 4. Resultados de eficacia clínica.....	25
Tabla 5. Eventos adversos asociados a pembrolizumab.....	26

INTRODUCCIÓN

A nivel global, el cáncer de pulmón se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad oncológica. Su impacto no solo radica en la frecuencia con la que se presenta, sino también en el hecho de que gran parte de los diagnósticos ocurren cuando la enfermedad ya se encuentra en fases avanzadas, lo que limita las posibilidades de tratamiento curativo. Este escenario se ha visto reforzado por múltiples determinantes, entre ellos el envejecimiento poblacional, la continuidad del hábito tabáquico, la exposición a contaminantes ambientales y a riesgos ocupacionales, que en conjunto explican por qué esta neoplasia se mantiene como un problema crítico de salud pública mundial. (1,2).

Los reportes epidemiológicos recientes evidencian la magnitud del cáncer de pulmón dentro de la carga global del cáncer. En 2022, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) estimó alrededor de 20 millones de diagnósticos oncológicos en el mundo, de los cuales aproximadamente 2,5 millones correspondieron a CA de pulmón, lo que indica cerca del 12,4 % del total. En ese mismo año, esta enfermedad ocasionó alrededor de 1,8 millones de muertes, cifra que corresponde al 18,7 % de todas las defunciones relacionadas con cáncer. Estas estadísticas confirman que el cáncer de pulmón no solo se ubica entre las neoplasias más frecuentes, sino que también constituye la principal causa de mortalidad oncológica, por encima de tumores como mama, colon y próstata. (3,4).

En el contexto latinoamericano, el cáncer de pulmón también representa una carga significativa. Según estimaciones de GLOBOCAN 2022, esta neoplasia fue el cuarto más frecuente en el Caribe y América Latina, con aproximadamente 105 306 casos nuevos, lo que equivale al 6,8 % de todos los diagnósticos oncológicos (5). En Ecuador, los datos del mismo observatorio registraron 1 348. Este tipo de neoplasia presenta una tasa de incidencia del 4,4 %, lo que la ubica en el séptimo lugar entre los cánceres más comunes. Lo que ratifica su relevancia como problema de salud pública (6).

La mayor parte del cáncer de pulmón corresponde a carcinoma de células no pequeñas (CPCNP), que comprende alrededor del 85 % de los diagnósticos e incluye adenocarcinoma, carcinoma

escamoso y de células grandes, con marcada heterogeneidad clínica y biológica. Por otro lado, el carcinoma de células pequeñas (CPCP) representa aproximadamente el 15 % de los casos. (1,2).

Dentro del CPCNP, la estadificación clínica resulta fundamental para establecer la estrategia terapéutica. El TNM, según la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), constituye el criterio estándar a nivel mundial para establecer el estadio de un tumor. La metodología considera el tamaño y alcance del tumor original (T), la participación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la eventual diseminación a distancia (M). En particular, el estadio IIIB se define como una enfermedad localmente avanzada, en la cual el tumor puede comprometer estructuras torácicas críticas o coexistir con un compromiso linfático mediastínico extenso, sin evidenciar diseminación metastásica lejana (6).

Los pacientes, en esta fase de la enfermedad, tienden a mostrar síntomas clínicos como tos persistente, dolor torácico constante, dificultad para respirar e incluso episodios de hemoptisis. Esto demuestra que el tumor está progresando y que la función respiratoria se ve comprometida. La mediana de supervivencia, sin tratamientos innovadores, sigue siendo baja en comparación con etapas más tempranas, lo que hace del IIIB un momento crucial para la intervención médica. En este contexto, se han evidenciado las limitaciones de los métodos terapéuticos convencionales, como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia; lo cual ha fomentado la búsqueda de opciones más efectivas (7,8).

En tiempos recientes, la introducción de tecnologías de diagnóstico avanzadas, como la tomografía por emisión de positrones, la resonancia magnética y la tomografía computarizada de alta resolución, ha permitido una estadificación más precisa de las enfermedades y un mejor reconocimiento de los pacientes que tienen el potencial para beneficiarse con tratamientos específicos. Los avances en la biología molecular y en la investigación de la inmunología del cáncer han posibilitado, a su vez, que se desarrollen tratamientos específicos y personalizados para cada paciente, lo cual ha tenido un impacto positivo en el pronóstico y evolución de los enfermos (7)

La inmunoterapia es una de estas innovaciones y ha cambiado la forma en que se trata el CPCNP avanzado. Su base esencial consiste en reforzar la reacción del sistema inmunológico ante las células tumorales, sobrepasando los mecanismos de evasión que son propios de esta neoplasia. En

este contexto, los inhibidores de puntos de control inmunológico han cobrado protagonismo, al bloquear señales que limitan la activación y eficacia de los linfocitos T (4,9).

Los principales objetivos de la inmunoterapia son PD-1, CTLA-4 y PD-L1. El acoplamiento de PD-L1, que se encuentra en las células neoplásicas, con PD-1, un receptor ubicado en los linfocitos T, obstaculiza la función inmunitaria y favorece el avance del tumor. El medicamento pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, interfiere en este proceso al evitar esa interacción. Esto posibilita que la función citotóxica de los linfocitos T contra el cáncer se reactive. Por este efecto, se ha vuelto una de las terapias más utilizadas para tratar el cáncer de pulmón no de células pequeñas en sus etapas avanzadas (10,11).

En el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), el microambiente tumoral constituye un entorno complicado en el que se relacionan diferentes clases celulares, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios que ayudan al avance del padecimiento. Las células neoplásicas producen un ambiente inmunosupresor por medio de la secreción de citocinas como VEGF, IL-10 y TGF- β . Estas citocinas limitan la actividad citotóxica de los linfocitos T, al mismo tiempo que favorecen la infiltración de macrófagos relacionados con el tumor (TAMs) y células T reguladoras (Tregs). Esta situación no solo permite la evasión del sistema inmunológico, sino que además determina una respuesta menos eficaz a los tratamientos convencionales, lo que subraya la necesidad de estrategias capaces de revertir el estado de inmunosupresión (12,13).

El progreso de los inhibidores inmunitarios de puntos de control (ICI, por sus siglas en inglés) ha representado un avance esencial en este campo. Estos agentes han demostrado que son capaces de reactivar linfocitos que estaban previamente agotados y de restablecer así la vigilancia inmunológica, al bloquear moléculas esenciales como PD-1/PD-L1 y CTLA-4. En contraste con la quimioterapia citotóxica, que tiene un efecto antineoplásico a través de afectar directamente el ADN o interferir en la mitosis, la inmunoterapia refuerza un mecanismo fisiológico preexistente, lo que en numerosas ocasiones hace más larga la respuesta clínica (9,11).

Un factor fundamental para seleccionar a los pacientes aptos para inmunoterapia es la presencia de PD-L1 en células cancerosas. La inmunohistoquímica permite estratificar la expresión en categorías (<1 %, 1–49 % y \geq 50 %), siendo este último grupo el que muestra una mayor probabilidad de respuesta favorable al pembrolizumab en monoterapia. No obstante, se ha identificado que incluso pacientes con baja o nula expresión pueden beneficiarse en esquemas combinados con quimioterapia, lo cual pone de manifiesto la necesidad de seguir explorando

biomarcadores adicionales, como la carga mutacional tumoral (TMB) o las firmas de expresión génica, para optimizar la selección terapéutica (14,15).

Un componente inseparable en la evaluación del pembrolizumab es la seguridad. A diferencia de los efectos secundarios típicos de los tratamientos quimioterapéuticos como mielo supresión, alopecia o náusea—, los inhibidores de puntos de control inmunitario se asocian con eventos adversos inmunomediados (irAEs). Estos incluyen toxicidades endocrinas (hipotiroidismo, hipofisitis), gastrointestinales (colitis), dermatológicas (exantema, prurito) y pulmonares (neumonitis). Aunque la mayoría son de grado leve a moderado y responden a tratamiento inmunosupresor con corticosteroides, un pequeño porcentaje puede ser grave o potencialmente mortal si no se reconoce a tiempo. Esto resalta la importancia de protocolos de monitoreo y manejo oportuno de los pacientes bajo inmunoterapia (16).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar la eficacia y seguridad del pembrolizumab como estrategia de inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón en estadio IIIB, empleando un enfoque metodológico sistemático para examinar la literatura documentada.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Identificar y recopilar estudios clínicos relevantes que evalúen el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón estadio IIIB.
- Describir los resultados clínicos reportados en relación con la eficacia del pembrolizumab, considerando indicadores como la supervivencia global, la respuesta tumoral y la supervivencia libre de progresión
- Identificar los eventos adversos asociados al uso de pembrolizumab, destacando los efectos secundarios más frecuentes y su gravedad

METODOLOGÍA

Estrategia de Búsqueda

Se realizó un rastreo amplio de estudios científicos publicados en inglés, español y portugués, con un enfoque internacional. Para este propósito se consultaron bases de datos biomédicas de gran relevancia como PubMed/MEDLINE, Elsevier, Scopus y ScienceDirect, además de bibliotecas virtuales y portales pertenecientes a sociedades científicas. La estrategia de búsqueda se estructuró utilizando descriptores normalizados aplicando términos de Medical Subject Headings (MeSH) y DeCS combinados con lógica booleanas (AND, OR, NOT) para garantizar una recuperación más precisa de la información. Cuando fue necesario acceder a artículos en otros idiomas, se empleó la herramienta de traducción DeepL Translate.

- **Términos MeSH:** Pembrolizumab, Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Clinical Trials.
- **Términos DeCS:** Inmunoterapia, Cáncer de pulmón, Ensayos clínicos, Anticuerpos monoclonales.

Pregunta de investigación (PICO)

- **Población (P):** Adultos diagnosticados con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), en estadio IIIB.
- **Intervención (I):** Administración de pembrolizumab, ya sea como monoterapia o en combinación con quimioterapia y/o quimiorradioterapia, según el diseño de los estudios incluidos.
- **Comparación (C):** Tratamiento estándar utilizado en cada ensayo (quimioterapia, radioterapia, quimiorradioterapia o placebo).
- **Resultados (O):**
 - **Eficacia:** Tasa de respuesta objetiva (ORR), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).
 - **Seguridad:** Eventos adversos generales y efectos adversos inmunomediados.

Criterios de elegibilidad

Inclusión

- Ensayos clínicos originales publicados en revistas indexadas.
- Estudios disponibles en acceso abierto.
- Idiomas: inglés, español o portugués.
- Periodo de publicación: de 2019 a 2025.
- Investigaciones que reporten resultados de eficacia y seguridad en pacientes con CPCNP estadio IIIB.

Exclusión

- Publicaciones en idiomas distintos a los establecidos.
- Documentos previos a 2019.
- Estudios observacionales, monografías, tesis y literatura no arbitrada.
- Artículos sin información verificable sobre autoría, año o procedencia.
- Investigaciones que no incluyan resultados específicos de pembrolizumab en CPCNP estadio IIIB.

Organización y manejo de la información

Tras la búsqueda inicial, los artículos fueron seleccionados y organizados en función de su relevancia para los objetivos de la revisión. Para la gestión de referencias se empleó el software Zotero, donde se clasificaron las publicaciones según variables clave: título, tipo de estudio, autores, año de publicación y contexto geográfico. El proceso de selección se desarrolló siguiendo la guía PRISMA 2020, con una primera revisión de títulos y resúmenes y, posteriormente, la lectura a texto completo cuando fue necesario, garantizando así la pertinencia y calidad de los estudios incluidos.

Análisis de la información

La información extraída de cada estudio se registró en matrices comparativas que incluyeron: año de publicación, autoría, objetivos del estudio, fuente de información, desenlaces principales y conclusiones. El análisis fue de tipo cualitativo y descriptivo, con el fin de identificar patrones en eficacia y seguridad del pembrolizumab, así como posibles aportes diagnósticos o terapéuticos derivados de la evidencia más reciente.

Evaluación de calidad de los estudios

La rigurosidad metodológica de los estudios clínicos seleccionados se evaluó empleando la herramienta Study Quality Assessment Tool del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) para ensayos clínicos aleatorizados. Esta herramienta consta de 14 criterios que incluyen la descripción de los criterios de elegibilidad y exclusión, incluyendo los procedimientos de aleatorización y enmascaramiento de la asignación, comparación de características basales, cegamiento de participantes y evaluadores, seguimiento de los participantes, adherencia al protocolo, análisis por intención de tratar (ITT), tamaño muestral, definición clara de resultados, análisis estadístico apropiado, declaración de conflictos de interés, reporte de eventos adversos y duración del seguimiento.

Cada criterio fue evaluado mediante un sistema de colores: verde si cumple con el criterio, rojo si no cumple y gris si no se reporta o no aplica. Además, se asignó una puntuación total correspondiente a la cantidad de criterios cumplidos (máximo 14 puntos) y se determinó la calidad

global en letras como Buena, Regular o Mala, siguiendo la clasificación estándar del NHLBI: estudios que cumplen 12–14 criterios se consideran de Buena calidad, aquellos que cumplen 8–11 criterios como Regular, y menos de 8 criterios como Mala calidad como se muestra en la Tabla 1.

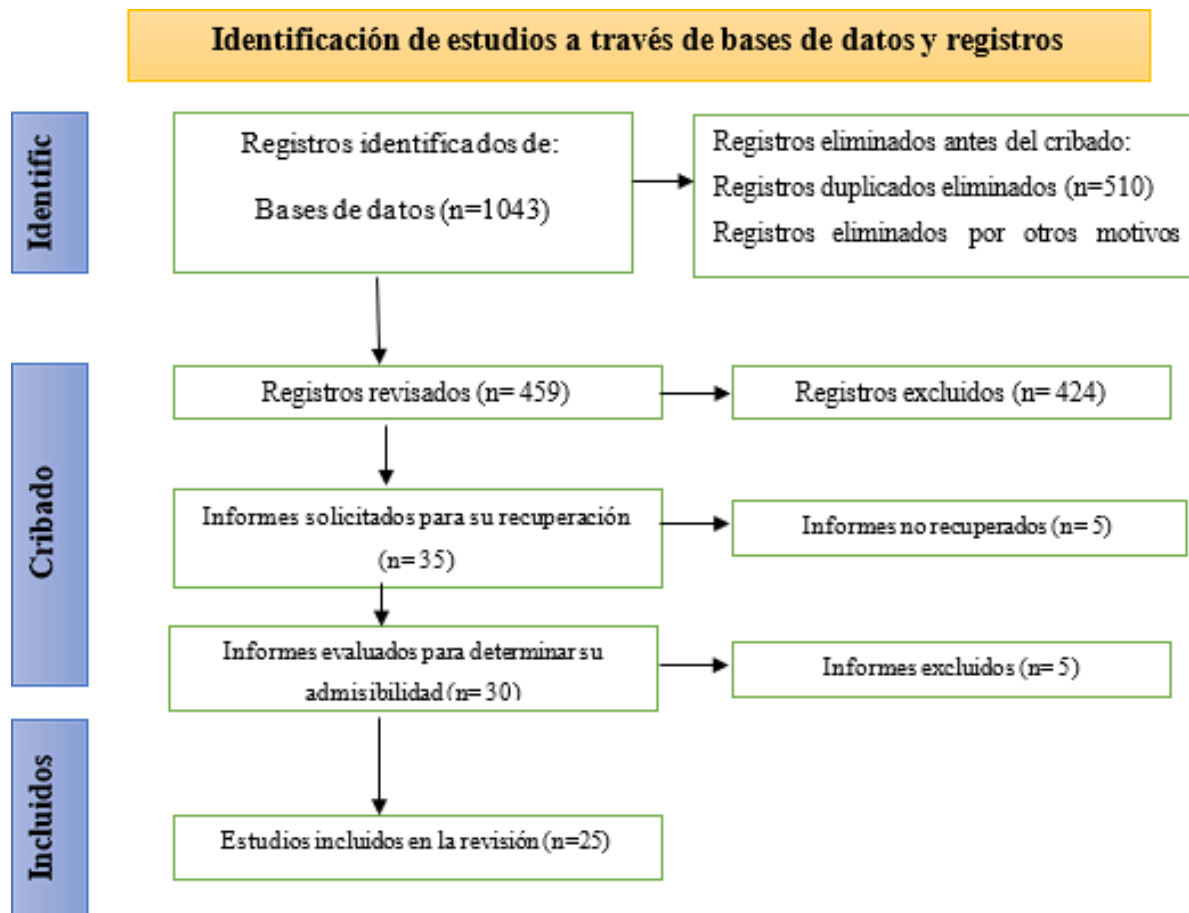
Evaluación de riesgo de sesgo

El examen de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios clínicos incluidos se efectuó utilizando dos herramientas complementarias: la herramienta NHLBI para ensayos clínicos aleatorizados y RoB 2 (Risk of Bias 2) del Cochrane Collaboration. Se consideraron 14 criterios del NHLBI, incluyendo aleatorización, cegamiento, seguimiento, adherencia al protocolo, análisis por intención de tratar, tamaño muestral, definición de resultados, análisis estadístico, reporte de eventos adversos y conflictos de interés, asignando colores para indicar cumplimiento (verde), incumplimiento (rojo) o no reportado (gris) y puntuación global en letras (Buena, Regular o Mala). Simultáneamente, el riesgo de sesgo se evaluó en cinco dominios mediante RoB 2: randomización, desviaciones de la intervención, datos incompletos, medición del resultado y selección del reporte, calificando cada dominio como bajo, alto o poco claro. Esta metodología permite una valoración objetiva y reproducible de la confiabilidad y validez de los estudios, proporcionando una base sólida para la interpretación de los resultados de la revisión.

RESULTADOS

La búsqueda realizada en múltiples bases de datos y registros permitió identificar un total de 1,043 publicaciones. Tras una depuración inicial, se eliminaron 510 duplicados y 74 referencias adicionales por diversas razones, quedando 459 documentos para la etapa de revisión. En este proceso, 424 fueron descartados por no cumplir con los criterios previamente definidos. Posteriormente, se solicitó el acceso a 35 artículos en texto completo, aunque 5 de ellos no estuvieron disponibles. De los 30 estudios analizados en detalle, 5 fueron excluidos debido a limitaciones metodológicas o de contenido, lo que resultó en la inclusión final de 25 investigaciones dentro de la revisión sistemática.

Figura 1. Flujograma PRISMA 2020



Elaborado por: Jorge Luis Álvarez Vázquez

Fuente: Artículos de la matriz incluidos en la revisión

El análisis de estos datos muestra que, tras un proceso riguroso de selección y filtrado, se logró concentrar la evidencia en un conjunto representativo de estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Esta selección asegura que los artículos analizados aporten información relevante y confiable sobre el tema en estudio, permitiendo organizar los resultados de manera coherente y estructurada. Los estudios incluidos se presentan en la Tabla 3, detallando título, autoría, objetivos, tipo de estudio, muestra, intervención y resultados principales, lo que facilita su comparación y síntesis para la discusión y análisis posteriores.

Tabla 1. Calidad y rigor metodológico de los ensayos clínicos incluidos conforme a NHLBI

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
Mok TS, et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13/14	Buena
Garassino et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena
Novello et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena
Martin Reck et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena
Herbst et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena
Jabbour et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	Regular
Garon et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena
Michael Boyer et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena
Wakelee et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena
Durm et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	Buena

Elaborado por: Elaborado por: Jorge Luis Álvarez Vázquez

La calidad metodológica de los diez ensayos clínicos evaluados se consideró en su mayoría buena, cumpliendo entre 13 y 14 de los 14 criterios establecidos por la herramienta NHLBI. Específicamente, nueve de los estudios alcanzaron la puntuación máxima o cercana a ella, reflejando un adecuado diseño experimental, correcta aleatorización, seguimiento completo de los participantes, análisis estadístico apropiado y reporte claro de eventos adversos. Solo el estudio de

Jabbour et al., 2021 presentó limitaciones importantes, al no ser aleatorizado, no incluir cegamiento de participantes ni análisis por intención de tratar, lo que redujo su puntuación a 9/14 y clasificó su calidad global como regular.

Entre los criterios evaluados, los más comúnmente cumplidos fueron la descripción de criterios de inclusión/exclusión, comparabilidad de características basales, tamaño muestral, análisis estadístico y reporte de eventos adversos. En contraste, los criterios menos cumplidos incluyeron el cegamiento de participantes y la aplicación del análisis por intención de tratar en algunos estudios.

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgo (ROB2)

Estudio	Año	Randomización	Desviaciones de la intervención	Datos faltantes	Medición del resultado	Selección de resultados reportados	Riesgo de sesgo global
KEYNOTE-042	2019	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo
KEYNOTE-189	2023	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo
KEYNOTE-407	2023	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo
Martin Reck et al.	2021	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo
KEYNOTE-010	2021	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo
KEYNOTE-799	2021	● Alto	● Medio	● Medio	● Bajo	● Medio	● Alto
KEYNOTE-001	2019	● Alto	● Medio	● Medio	● Medio	● Medio	● Alto
KEYNOTE-598	2021	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo	● Bajo
Wakelee et al.	2023	● Alto	● Medio	● Medio	● Bajo	● Medio	● Alto
Durm et al.	2020	● Alto	● Medio	● Medio	● Bajo	● Medio	● Alto

Elaborado por: Elaborado por: Jorge Luis Álvarez Vázquez

El estudio del sesgo a través de la herramienta RoB 2 reveló que la mayoría de los ensayos clínicos incluidos presentan un riesgo reducido de sesgo en la mayoría de los parámetros analizados. Específicamente, los dominios de randomización, medición de resultados y selección del reporte fueron los mejor cumplidos. Algunos estudios presentaron riesgo alto o poco claro en los dominios de cegamiento y desviaciones de la intervención, principalmente en estudios no cegados o no aleatorizados, como fue el caso de Jabbour et al., 2021.

Se resumen en la Tabla 4 las características metodológicas de los ensayos clínicos incluidos en la revisión. Predominaron los estudios multicéntricos de fase II y III, publicados entre 2019 y 2025, con tamaños muestrales variables que oscilaron entre 120 y 800 participantes. En la mayoría de los casos, la población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadio IIIB confirmado histológicamente, y en varios ensayos se empleó el pembrolizumab en combinación con quimioterapia o quimiorradioterapia.

Finalmente, la Tabla 5 recoge los principales desenlaces clínicos reportados. De manera general, los ensayos evidenciaron mejoría en libre de progresión y la supervivencia global con pembrolizumab, tanto en monoterapia como en esquemas combinados. Respecto a seguridad, los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, alteraciones gastrointestinales y endocrinas, mientras que las toxicidades inmunomediadas graves, como neumonitis o hepatitis, se reportaron con menor frecuencia y fueron manejables con intervención médica oportuna.

DISCUSION

Los ensayos clínicos demuestran que pembrolizumab representa un avance significativo en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapas avanzadas, como la etapa IIIB. En general, las investigaciones demuestran que la utilización de pembrolizumab, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia y/o quimiorradioterapia, tiene resultados mejores que los tratamientos convencionales.

Según el estudio KEYNOTE-042 (Mok et al., 2019), pembrolizumab en primera línea en pacientes con CPNCP no tratado previamente mejoró la supervivencia global incluso en pacientes con PD-L1 ≥ 1 %. Estos resultados indican que la inmunoterapia podría ser una terapia de primera línea independientemente del nivel de expresión del marcador. Por otro lado, el estudio de Martin Reck et al. (2021) demostró que los pacientes con TPS ≥ 50 % obtienen un beneficio clínico duradero con pembrolizumab, lo que refuerza la utilidad de PD-L1 como marcador predictivo de respuesta al tratamiento.

Garassino et al. (2023) y Novello et al. (2023) lideraron los ensayos KEYNOTE-189 y KEYNOTE-407, que evaluaron la eficacia de pembrolizumab combinado con quimioterapia basada en platino en pacientes con NSCLC escamoso y no escamoso. Los estudios mostraron un incremento significativo en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta objetiva en comparación con la quimioterapia sola. Estos hallazgos sugieren que la combinación de inmunoterapia y quimioterapia proporciona beneficios clínicos consistentes sin importar el subtipo histológico, representando un avance significativo frente a los esquemas tradicionales de quimioterapia.

En enfermedad localmente avanzada, los ensayos KEYNOTE-799 (Jabbour et al., 2021), Wakelee et al. (2023) y Durm et al. (2020) respaldan la eficacia de pembrolizumab en pacientes en estadio IIIB. Estos estudios, tanto de consolidación postquimiorradioterapia como perioperatorios, demuestran beneficios significativos en SG, SLP y ORR. Estos resultados reafirman que la inmunoterapia es efectiva no solo en enfermedad metastásica, sino también en enfermedad localmente avanzada, expandiendo las opciones terapéuticas.

Al analizar la eficacia clínica de pembrolizumab, los estudios muestran patrones consistentes de beneficio. Mok et al. (2019) reportaron una SG de 20.0 meses en pacientes con TPS $\geq 50\%$ frente a 12.2 meses en quimioterapia, SLP de 7.1 frente a 6.4 meses y ORR de 45% frente a 30%. Estos resultados son coherentes con Martin Reck et al. (2021), quienes reportaron SG de 26.3 meses, SLP de 7.7 meses y ORR de 46.1%, confirmando que la eficacia de pembrolizumab es reproducible en distintas poblaciones y estudios multicéntricos.

En los estudios de combinación con quimioterapia, Garassino et al. (2023) encontraron que la SG a cinco años alcanzó 19.4% versus 11.3% con placebo, SLP de 7.5% versus 0.6% y ORR de 48.3% versus 19.9%. Novello et al. (2023) reportaron SG de 18.4% frente a 9.7%, SLP de 10.8% frente a 3.5% y ORR de 62.2% frente a 38.8%. La comparación entre ambos estudios indica que la combinación de pembrolizumab con quimioterapia mejora de manera significativa la eficacia, y estos beneficios son consistentes sin importar el subtipo histológico (escamoso o no escamoso).

En los estudios centrados en estadio IIIB, Jabbour et al. (2021) reportaron una SG no alcanzada a un año en la cohorte A, con SLP no alcanzada y ORR de 70.5%. Wakelee et al. (2023) encontraron SG a 24 meses del 80.9% versus 77.6% con placebo, SLP de 62.4% versus 40.6% y ORR de 30.2% frente a 11.0%. Durm et al. (2020) mostraron SG mediana de 35.8 meses, SLP de 18.7 meses y ORR de 43.5%. La correlación entre estos hallazgos evidencia que pembrolizumab, ya sea en consolidación o perioperatoriamente, genera resultados clínicos superiores a los reportados en estudios previos sin inmunoterapia, confirmando su papel en enfermedad localmente avanzada.

Estudios como los de Herbst et al. (2021) y Michael Boyer et al. (2021) permiten profundizar en la relación entre la expresión de PD-L1 y la eficacia. Herbst et al. confirmaron que en pacientes previamente tratados con TPS $\geq 50\%$, pembrolizumab mejora significativamente la SG y SLP frente a docetaxel. Por su parte, Boyer et al. demostraron que la combinación de ipilimumab con pembrolizumab no aporta mejoras adicionales, Se infiere que los pacientes con PD-L1 elevado pueden recibir monoterapia de manera efectiva, evitando efectos secundarios superfluos.

En síntesis, los hallazgos de todos los estudios analizados muestran un patrón uniforme: pembrolizumab, ya sea solo o combinado con quimioterapia, mejora consistentemente la SG, SLP y ORR en NSCLC avanzado y estadio IIIB. La consistencia de los resultados entre distintos

estudios, poblaciones y subtipos histológicos refuerza la validez externa y confirma que los beneficios clínicos son reproducibles.

El perfil de seguridad de pembrolizumab, según los ensayos analizados, es aceptable y manejable. La fatiga, astenia y fiebre fueron los eventos generales más frecuentes, mientras que los eventos cutáneos, endocrinos y gastrointestinales se presentaron en menor proporción. Mok et al. (2019) reportaron fatiga en 8%, rash en 7%, diarrea en 5% y neumonitis en 7%. Garassino et al. (2023) y Novello et al. (2023) reportaron fatiga en 43% y 24.5%, rash en 22% y 18.7%, diarrea en 32.3% y 33.5%, respectivamente, y neumonitis en 4.9% y 8.3%. Estas diferencias reflejan la variabilidad entre pacientes, dosis y combinaciones terapéuticas, pero confirman que los eventos adversos son predecibles y generalmente manejables.

En el estadio IIIB, Jabbour et al. (2021) reportaron fatiga en 26.8%, rash en 16.1%, diarrea en 14.3% y neumonitis en 19.6%, mientras que Wakelee et al. (2023) observaron fatiga en 27.3%, rash en 11.4%, diarrea en 13.1% y neumonitis en 5.8%. Durm et al. (2020) informaron fatiga en 47%, rash en 15.1%, diarrea en 16.1% y neumonitis en 17.2%. Estos datos muestran que, aunque los eventos adversos son frecuentes, no comprometen significativamente la seguridad, incluso en pacientes sometidos a quimiorradioterapia y consolidación.

La combinación con ipilimumab, evaluada por Michael Boyer et al. (2021), mostró un aumento de eventos inmunomediados sin mejorar la eficacia, indicando que las combinaciones adicionales deben seleccionarse con cuidado, priorizando la monoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 para minimizar toxicidad innecesaria.

La revisión evidencia que pembrolizumab no solo prolonga la SG, SLP y ORR, sino que además ofrece opciones terapéuticas innovadoras en el estadio IIIB. La administración perioperatoria, la consolidación post-quimiorradioterapia y la combinación con quimioterapia reflejan estrategias terapéuticas emergentes que amplían las posibilidades de tratamiento. La consistencia de los resultados entre Mok et al., Garassino et al., Novello et al., Jabbour et al., Wakelee et al. y Durm et al. confirma que los beneficios son reproducibles y aplicables a distintas poblaciones y subtipos histológicos.

Además, los hallazgos correlacionan la expresión de PD-L1 con la eficacia clínica, validando su uso como biomarcador predictivo, mientras que la seguridad y los eventos adversos permiten definir estrategias de monitoreo y manejo individualizado. Los estudios que incluyen estrategias de consolidación y perioperatorio representan un aporte novedoso, demostrando que pembrolizumab puede modificar la historia natural de la enfermedad en estadio IIIB

CONCLUSION

Los últimos ensayos clínicos con pembrolizumab en CPCNP en estadio IIIB refuerzan la evidencia sobre su eficacia en enfermedad localmente avanzada. Tanto la monoterapia como la combinación con quimioterapia basada en platino o quimiorradioterapia muestran beneficios consistentes en puntos finales importantes. Los datos muestran que el tratamiento mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, incluso en pacientes con expresión baja o moderada de PD-L1. Abriendo así la puerta a nuevas posibilidades terapéuticas más allá de los casos con alta expresión del marcador.

Asimismo, la comparación entre ensayos revela que la combinación de pembrolizumab con quimioterapia o radioterapia no solo mejora el tratamiento, sino que también genera reacciones objetivas más duraderas y estables, lo cual es un progreso importante en relación con los resultados alcanzados mediante la quimioterapia convencional.

Los resultados clínicos señalan que, incluso en investigaciones con un seguimiento de cinco años, la introducción de pembrolizumab genera avances significativos tanto en la mediana de supervivencia global como en las tasas de respuesta objetiva. Los estudios perioperatorios y los ensayos de consolidación posteriores a la quimiorradioterapia revelan que, al añadir pembrolizumab, se incrementa el porcentaje de respuestas patológicas significativas en comparación con las terapias tradicionales, así como la tasa de supervivencia libre de progresión. Estos efectos se observan de manera consistente en distintos subgrupos, incluyendo pacientes con niveles bajos y altos de PD-L1, lo que resalta la solidez del beneficio clínico. Asimismo, en situaciones de enfermedad avanzada a nivel local pero no metastásica, la evidencia indica que comenzar a usar pembrolizumab antes de que aparezcan metástasis a distancia puede hacer que la evolución de la enfermedad mejore y que el tiempo de respuesta sea más largo.

El análisis comparativo de la investigación revela correlaciones significativas, que indican que la combinación de pembrolizumab y quimioterapia basada en platino mejora la supervivencia total y la libre de progresión a diferencia de la monoterapia. La adición de radioterapia concurrente, en cambio, aumenta los efectos clínicos en los pacientes seleccionados. Sin embargo, la monoterapia con pembrolizumab sigue siendo eficaz, en particular en personas con una expresión elevada de PD-L1. Esto confirma observaciones anteriores sobre pacientes metastásicos y extiende su uso a

aquellos que están en estadio IIIB. Esta combinación de resultados ofrece un marco de referencia valioso para entender la conexión entre la intensidad del tratamiento y los resultados clínicos, y para orientar las decisiones terapéuticas en el cáncer pulmonar localmente avanzado.

En cuanto a la seguridad, los estudios examinados muestran un perfil de eventos adversos que es manejable y consistente. Este perfil se distingue sobre todo por la fatiga, fiebre, erupciones cutáneas, diarrea y problemas endocrinos como el hipotiroidismo o el hipertiroidismo. A pesar de que se han notificado eventos serios, como un aumento de las transaminasas o neumonitis, su incidencia no es muy alta y la mayor parte de los casos fueron tratables a través de modificaciones terapéuticas, tratamiento sintomático o interrupción temporal del medicamento. El análisis comparativo entre la monoterapia y las combinaciones terapéuticas demuestra que los acontecimientos adversos se incrementan de manera leve al añadir quimioterapia o radioterapia, sobre todo en el campo hematológico y gastrointestinal; sin embargo, esto no pone en peligro la viabilidad general del tratamiento. Este balance favorable entre eficacia y seguridad respalda la integración de pembrolizumab en el manejo de pacientes con NSCLC estadio IIIB, mostrando que los beneficios clínicos superan de manera significativa los riesgos asociados a la toxicidad.

Además, el análisis de múltiples ensayos permite identificar aportes novedosos que complementan la evidencia existente. La recopilación de datos específicos de estadio IIIB muestra que el impacto del pembrolizumab en este grupo de pacientes es comparable al observado en contextos metastásicos, lo que confirma la consistencia de su efecto antitumoral a lo largo de distintos estadios de la enfermedad. Asimismo, los estudios perioperatorios y de consolidación post quimiorradioterapia aportan información sobre la integración del fármaco en esquemas terapéuticos multimodales, mostrando que su uso puede mejorar tanto la supervivencia como la respuesta tumoral de manera sostenida, lo que constituye un avance relevante para la optimización del manejo clínico del NSCLC localmente avanzado.

REFERENCIAS

1. Basumallik N, Agarwal M. Small Cell Lung Cancer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 3 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/>

2. Fan Y, Jiang Y, Gong L, Wang Y, Su Z, Li X, et al. Epidemiological and demographic drivers of lung cancer mortality from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. *Front Public Health* [Internet]. 5 de mayo de 2023 [citado 4 de septiembre de 2025];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1054200/full>
3. Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L, et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. enero de 2021 [citado 3 de septiembre de 2025];10(1):506-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867742/>
4. Ji X, Chen J, Ye J, Xu S, Lin B, Hou K. Epidemiological Analysis of Global and Regional Lung Cancer Mortality: Based on 30-Year Data Analysis of Global Burden Disease Database. *Healthcare* [Internet]. 7 de noviembre de 2023 [citado 4 de septiembre de 2025];11(22):2920. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10671048/>
5. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
6. Tarupi W, Abril A, Cabrera F, Imbaquingo V. Cáncer en Quito: análisis de base poblacional de las principales localizaciones, 2015-2019. *Metro Cienc* [Internet]. 15 de septiembre de 2024 [citado 3 de septiembre de 2025];32(3):24-34. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/714>
7. Zhang S, Huang Y, Chen M, Huang G, Zheng B, Chen C. Immunochemotherapy includes pembrolizumab for stage IIIB lung squamous cell carcinoma: a case report. *Ann Transl Med* [Internet]. septiembre de 2022 [citado 3 de septiembre de 2025];10(18):1028. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9577729/>
8. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer* [Internet]. 2024 [citado 4 de septiembre de 2025];130(8):1330-48. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.35128>
9. Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. junio de 2021 [citado 4 de septiembre de 2025];18(6):345-62. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00473-5>
10. Siddiqui F, Vaqar S, Siddiqui AH. Lung Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 4 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>
11. Cheng W, Kang K, Zhao A, Wu Y. Dual blockade immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 in lung cancer. *J Hematol Oncol* [Internet]. 27 de julio de 2024 [citado 3 de septiembre de 2025];17(1):54. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01581-2>

12. Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res* [Internet]. 13 de septiembre de 2019 [citado 4 de septiembre de 2025];79(18):4557-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3962>
13. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*. 1 de octubre de 2016;2(10):1346-53.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de julio de 2021 [citado 3 de septiembre de 2025];39(21):2339-49. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00174>
15. Verschueren MV, Peters BJ, Bloem LT, Kruik VR, Uitvlugt EB, Bijsmans AR, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Per PD-L1 Stratum In Patients With Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: Real-World Effectiveness Versus Trial Efficacy. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 1 de marzo de 2024 [citado 7 de septiembre de 2025];25(2):119-127.e1. Disponible en: [https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(23\)00268-1/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(23)00268-1/fulltext)
16. Kichloo A, Albosta M, Dahiya D, Guidi JC, Aljadah M, Singh J, et al. Systemic adverse effects and toxicities associated with immunotherapy: A review. *World J Clin Oncol* [Internet]. 24 de marzo de 2021 [citado 4 de septiembre de 2025];12(3):150-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7968107/>
17. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 4 de mayo de 2019 [citado 3 de septiembre de 2025];393(10183):1819-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618324097>
18. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de abril de 2023;41(11):1992-8.
19. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de abril de 2023;41(11):1999-2006.
20. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. octubre de 2021;16(10):1718-32.

21. Jabbour SK, Lee KH, Frost N, Breder V, Kowalski DM, Pollock T, et al. Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non–Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 4 de septiembre de 2025];7(9):1351-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2301>
22. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. octubre de 2019 [citado 4 de septiembre de 2025];37(28):2518-27. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.00934>
23. Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, Park K, Lee DH, Çiçin I, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de julio de 2021 [citado 4 de septiembre de 2025];39(21):2327-38. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03579>
24. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 de agosto de 2023;389(6):491-503.
25. Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK, Liu Z, Sadiq AA, Zon RT, et al. A Phase 2 Trial of Consolidation Pembrolizumab Following Concurrent Chemoradiation for Patients With Unresectable Stage III Non–Small Cell Lung Cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14–179. *Cancer* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 7 de septiembre de 2025];126(19):4353-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10865991/>

ANEXOS

ANEXO 1: TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 3. Caracterización de los estudios

N	Título del estudio	Autor y Año	Objetivo	Tipo de estudio	Muestra	Intervención	Conclusión
1	Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042) (17).	Mok TS, Wu YL, Kudaba I, et al., 2019	Evaluar si el mono fármaco pembrolizumab mejora la supervivencia global en comparación con la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado o metastásico, sin tratamiento previo, y con PD-L1 TPS mayor o igual a 1%.	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto, controlado.	1274 637 con pembrolizumab 637 con quimioterapia	Grupo de intervención: Pembrolizumab monoterapia 200mg cada 3 semanas. Grupo control: Quimioterapia con regímenes estándar (como carboplatino más pemetrexed o paclitaxel).	Pembrolizumab mostró una supervivencia global significativamente mayor en comparación con la quimioterapia en todos los grupos de TPS. Se sugiere que pembrolizumab puede ser una opción razonable incluso para pacientes con baja expresión de PD-L1.
2	Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study (18)	Garassino et al., 2023	Evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab combinado con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en NSCLC metastásico previamente no tratado	Ensayo clínico de fase 3	616 pacientes	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platino vs. Placebo + Pemetrexed + Platino	

3	Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study (19).	Novello et al., 2023	Evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab combinado con quimioterapia en NSCLC escamoso metastásico	Ensayo clínico de fase III	559 pacientes	Pembrolizumab 200 mg más quimioterapia (carboplatino y paclitaxel/nab-paclitaxel)	Pembrolizumab más quimioterapia mejora la supervivencia global y libre de progresión con toxicidad manejable.
4	Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50% (14).	Martin Reck et al., 2021	Evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en comparación con quimioterapia en pacientes con NSCLC metastásico y PD-L1 TPS \geq 50%	Ensayo clínico aleatorizado, abierto	305 pacientes	Pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) vs. quimioterapia basada en platino	Pembrolizumab mostró un beneficio significativo en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva en comparación con la quimioterapia.
5	Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC (20).	Herbst et al., 2021	Comparar la eficacia de pembrolizumab vs. docetaxel en NSCLC avanzado	Ensayo clínico multicéntrico	1034	Pembrolizumab (2 mg/kg o 10 mg/kg) vs. docetaxel (75 mg/m ²)	Pembrolizumab proporciona una mejor supervivencia global en comparación con docetaxel.
6	Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer	Jabbour et al., 2021	Evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab con cCRT en NSCLC estadio III	Ensayo clínico Fase 2, no aleatorizado	216 pacientes	216 pacientes	Promueve actividad antitumoral y tiene un perfil de seguridad manejable.

	The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial (21)						
7	Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study (22)	Garon et al., 2019	Evaluar la supervivencia global y la seguridad de pembrolizumab en pacientes con NSCLC avanzado	Ensayo clínico Estudio de fase I	550 pacientes (101 nuevos, 449 tratados previamente)	Pembrolizumab mostró una actividad antitumoral duradera y altas tasas de supervivencia a 5 años.	
8	Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study (23)	Michael Boyer et al., 2021	Evaluar la eficacia de la combinación de pembrolizumab e ipilimumab en comparación con pembrolizumab solo en pacientes con NSCLC metastásico y alta expresión de PD-L1.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	568 pacientes con NSCLC metastásico previamente no tratados	Grupo de Ipilimumab: 1 mg/kg cada 6 semanas + Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas - Grupo de Placebo: Placebo cada 6 semanas + Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas	La adición de ipilimumab a pembrolizumab no mejora la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión en comparación con la monoterapia con pembrolizumab y está asociada con mayor toxicidad.
9	Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (24).	Wakelee et al., 2023	Evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab perioperatorio en cáncer de pulmón no pequeño en estadio IIIB	Estudio clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado	797	Pembrolizumab + quimioterapia vs placebo + quimioterapia	Pembrolizumab mejoró la supervivencia libre de progresión y la respuesta patológica mayor en comparación con la quimioterapia sola.

10	A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage iii non-small cell lung cancer: hoosier cancer research network lun 14-179 (25).	Durm et al., 2020	Evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab como terapia de consolidación tras quimiorradioterapia	Ensayo clínico de fase 2	93 pacientes con NSCLC estadio IIIB	Pembrolizumab (200 mg IV cada 3 semanas durante hasta 12 meses)	Pembrolizumab mejora significativamente el tiempo a la enfermedad metastásica, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con controles históricos.
----	--	-------------------	---	--------------------------	-------------------------------------	---	--

Elaborado por: Jorge Luis Álvarez Vázquez

Tabla 4. Resultados de eficacia clínica

N	Autor y Año	Supervivencia Global /SG)	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Respuesta Objetiva tumoral (ORR)
1	Mok TS, Wu YL, Kudaba I, et al., 2019	SG en TPS \geq 50%: 20,0 meses (CI 15,4-24,9) con pembrolizumab vs 12,2 meses (CI 10,4-14,2) con quimioterapia	PFS en TPS \geq 50%: 7,1 meses (CI 5,9-9,0) con pembrolizumab vs 6,4 meses (CI 6,1-6,9) con quimioterapia	ORR en TPS \geq 50%: 45% con pembrolizumab vs 30% con quimioterapia
2	Garassino et al., 2023	5 años: 19.4% vs. 11.3% (placebo)	5 años: 7.5% vs. 0.6% (placebo)	48.3% (pembrolizumab) vs. 19.9% (placebo)
3	Novello et al., 2023	5 años: 18.4% (pembrolizumab) vs 9.7% (placebo)	5 años: 10.8% (pembrolizumab) vs 3.5% (placebo)	62.2% (pembrolizumab) vs 38.8% (placebo)
4	Martin Reck et al., 2021	26.3 meses (31.9% a 5 años)	7.7 meses (12.8% a 5 años)	46.1% en pembrolizumab vs. 31.1% en quimioterapia

5	Herbst et al., 2021	25.0% (PD-L1 TPS 50%) vs. 8.2% (Docetaxel)	18.2% (PD-L1 TPS 50%) vs. 0% (Docetaxel)	33.1% (PD-L1 TPS 50%) vs. 9.2% (Docetaxel)
6	Jabbour et al., 2021	No alcanzada (81.3% a 1 año en cohorte A)	No alcanzada (67.1% a 1 año en cohorte A)	70.5% en cohorte A
7	Garon et al., 2019	SG a 5 años: 23.2% (naïve), 15.5% (tratados previamente)	SLP a 5 años: 13.0% (naïve), 7.0% (tratados previamente)	ORR: 41.6% (naïve), 22.9% (tratados previamente)
8	Michael Boyer et al., 2021	21.4 meses (pembrolizumab-ipilimumab) vs. 21.9 meses (pembrolizumab-placebo)	8.2 meses (pembrolizumab-ipilimumab) vs. 8.4 meses (pembrolizumab-placebo)	45.4% en ambos grupos
9	Wakelee et al., 2023	80.9% a 24 meses (pembrolizumab) vs 77.6% (placebo)	62.4% a 24 meses (pembrolizumab) vs 40.6% (placebo)	30.2% (pembrolizumab) vs 11.0% (placebo)
10	Durm et al., 2020	Mediana de 35.8 meses (1-, 2- y 3-años: 81.2%, 62.0%, 48.5%)	Mediana de 18.7 meses	43.5% de los pacientes alcanzaron una respuesta objetiva (respuesta completa o parcial)

Elaborado por: Jorge Luis Álvarez Vázquez

Tabla 5. Eventos adversos asociados a pembrolizumab

Autor	Generales	Piel/Cutáneas	Gastrointestinales	Pulmonares	Hepáticas	Endocrinas	Renales
Mok TS, Wu YL, Kudaba I, et al., 2019	Fatiga: 8% Fiebre: <1% Astenia: 4%	Rash: 7% Prurito: 7% Vitiligo: <1%	Diarrea: 5% Colitis: 1% Nausea: 5%	Neumonitis: 7%	Elevación de transaminasas: (7%) Hepatitis: 1%	Hipotiroidismo: 12% Hipertiroidismo: 6% Hipofisitis: <1%	Nefritis intersticial: <1%

			Vomito: 2%			Insuficiencia suprarrenal: <1%	
Garassino et al., 2023	Fatiga: 43% Fiebre: 22 % Astenia: 22%	Rash: 22.0% Prurito: 8.0% Vitiligo: 1.5% Dermatitis exfoliativa: 2.5%	Diarrea: 32.3% Colitis: 3.2% Náusea: 58.0% Vómito: 26.9%	Neumonitis: 4.9% Tos relacionada al tratamiento: 25.4%	Elevación de transaminasas (AST/ALT): 19.0% Hepatitis autoinmune: 1.7% Ictericia: 1.0%	Hipotiroidismo: 7.9% Hipertiroidismo: 4.9% Tiroiditis: 0.5% Hipofisitis: 0.5% Insuficiencia suprarrenal: 0.5% Diabetes mellitus tipo 1: 0.5%	Nefritis intersticial: 2.0% Insuficiencia renal aguda: 1.0%
Novello et al., 2023	Fatiga: 24.5%, Fiebre: 15.1%, Astenia: 22.7%	Rash: 18.7% Prurito: 18.3%	Diarrea: 33.5% Colitis: 3.2% Náusea: 36.3% Vómito: 18.3%	Neumonitis: 8.3% Tos relacionada al tratamiento: 17.6%	Elevación de transaminasas (AST/ALT): 12.2% Hepatitis autoinmune: 2.2%	Hipotiroidismo: 12.2% Hipertiroidismo: 7.6% Tiroiditis: 1.1% Hipofisitis: 1.4% Insuficiencia suprarrenal: 0.4%	Nefritis intersticial aguda: 0.7% Insuficiencia renal aguda: 0.4%

<p>Martin Reck et al., 2021</p>	<p>Fatiga: 14.3% Fiebre: 11.7% Astenia: 10.4%</p>	<p>Rash: 11% Prurito: 13% Vitiligo: 4.5 % Dermatitis exfoliativa: 2.6%</p>	<p>Diarrea: 16.2% Colitis: 3.9% Náusea: 9.7% Vómito: 2.6%</p>	<p>Tos relacionada al tratamiento: 5.2% Neumonitis: 8.4%</p>	<p>Elevación de transaminasas (AST/ALT): 10.4% Hepatitis autoinmune: 1.3% Ictericia: 2.0%</p>	<p>Hipotiroidismo: 10.4% Hipertiroidismo: 7.1% Tiroiditis: 1.9% Hipofisitis: 0.6% Insuficiencia suprarrenal: 0.6% Diabetes mellitus tipo 1: 0.6%</p>	<p>Nefritis intersticial: 1.3% Insuficiencia renal aguda: 0.6%</p>
<p>Herbst et al., 2021</p>	<p>Fatiga: 15.8% Astenia: 7.0%</p>	<p>Rash: 12.2% Prurito: 10.6%</p>	<p>Diarrea: 8.5% Colitis: 0.9% Náusea: 11.9%</p>	<p>Neumonitis: 5.9%</p>	<p>Elevación de transaminasas (AST/ALT): 7.8% Hepatitis autoinmune: 0.9%</p>	<p>Hipotiroidismo: 8.8% Hipertiroidismo: 4.8% Tiroiditis: 0.9% Hipofisitis: 0.6% Insuficiencia suprarrenal: 0.9% Diabetes mellitus tipo 1: 0.4%</p>	<p>Nefritis intersticial: 0.9% Insuficiencia renal aguda: 0.3%</p>

Jabbour et al., 2021	Fatiga: 26.8% Fiebre: 20.5% Astenia: 15.2%	Rash: 16.1% Prurito: 10.7% Vitiligo: 1.8% Dermatitis exfoliativa: 3.6%	Diarrea: 14.3% Colitis: 3.6% Náusea: 20.5% Vómito: 7.1%	Neumonitis: 19.6% Tos relacionada al tratamiento: 14.3%	Elevación de transaminasas (AST/ALT): 28.6% Hepatitis autoinmune: 1.8% Ictericia: 2.7%	Hipotiroidismo: 16.1% Hipertiroidismo: 8.9% Tiroiditis: 1.8% Hipofisitis: 0.9% Insuficiencia suprarrenal: 0.9% Diabetes mellitus tipo 1: 0.9%	Nefritis intersticial: 2.7% Insuficiencia renal aguda: 1.8%
Garon et al., 2019	Fatiga: 9% Fiebre: 4% Astenia: 7%	Rash: 9% Prurito: 5% Vitiligo: 2%	Diarrea: 10% Colitis: 5% Náusea: 8% Vómito: 6%	Neumonitis: 5% Tos relacionada al tratamiento: 3%	Elevación de transaminasas (AST/ALT): 15% Hepatitis autoinmune: 2% Ictericia: 1%	Hipotiroidismo: 9% Hipertiroidismo: 2% Tiroiditis: 1% Hipofisitis: 1% Insuficiencia suprarrenal: 1% Diabetes mellitus tipo 1: 1%	Nefritis intersticial: 3% Insuficiencia renal aguda: 2%
Michael Boyer et al., 2021	Fiebre: 12.8% Astenia: 18.1%	Rash: 19.9% Prurito: 24.5% Vitiligo: 0.4%	Diarrea: 24.8% Colitis: 10.3% Náusea: 17.4% Vómito: 17 %	Neumonitis: 11.3% Tos relacionada al tratamiento: 17 %	Elevación de transaminasas (AST/ALT): 12.8% Hepatitis autoinmune: 1.1% Ictericia: 1.4%	Hipotiroidismo: 15.2% Hipertiroidismo: 6% Tiroiditis: 1.1% Hipofisitis: 1.1% Insuficiencia suprarrenal: 5.7%	Nefritis intersticial: 5% Insuficiencia renal aguda: 1.1%

Wakelee et al., 2023	Fatiga: 27.3% Fiebre: 10.0% Astenia: 18.0%	Rash: 11.4% Prurito: 10.0% Vitiligo: 1.0%	Diarrea: 13.1% Colitis: 5.0% Náusea: 54.3% Vómito: 18.9%	Neumonitis: 5.8% Tos relacionada al tratamiento: 4.0%	Elevación de transaminasas (AST/ALT): 8.0% Hepatitis autoinmune: 1.5% Ictericia: 2.0%	Hipotiroidismo: 12.0% Hipertiroidismo: 3.0% Tiroiditis: 2.0% Hipofisitis: 1.0% Insuficiencia suprarrenal: 1.5% Diabetes mellitus tipo 1: 0.5%	Nefritis intersticial: 1.5% Insuficiencia renal aguda: 0.8%
Durm et al., 2020	Fatiga: 47%	Rash : 15.1% Prurito: 11.8%	Diarrea: 16.1% Colitis: 3.2% Nausea: 14.0%	Neumonitis: 17.2% Tos relacionada al tratamiento: 25.8%	Elevación de transaminasas (AST/ALT): 5.4%	Hipotiroidismo: 12.9% Hipertiroidismo: 7.5%	Nefritis intersticial: 5.4%

*Nota: la suma puede sobrestimar, ya que un mismo paciente puede presentar más de un evento.

Elaborado por: Jorge Luis Álvarez Vázquez



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jorge Luis Alvarez Vazquez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302391099. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación "Eficacia y seguridad de la Inmunoterapia a base de pembrolizumab en cancer de pulmón estadio IIIB: revisión sistemática" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 22 de octubre de 2025

F: 
Alvarez Vazquez Jorge Luis

C.I. 0302391099