



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

EFFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA CON PEMBROLIZUMAB VERSUS  
INMUNOTERAPIA CON PEMBROLIZUMAB COMBINADA CON  
QUIMIORRADIACIÓN EN EL CÁNCER DE CÉRVIX. REVISIÓN SISTEMÁTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: ERIKA JOHANNA RIVERA CHICAIZA**

**DIRECTOR: DR. CHRISTIAN BUENAÑO RODRÍGUEZ**

**AZOGUES - ECUADOR  
2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Erika Johanna Rivera Chicaiza** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107239402**. Declaro ser el autor de la obra: **“Efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab versus inmunoterapia con pembrolizumab combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix. 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, **21 de octubre de 2024**

F: .....

**Erika Johanna Rivera Chicaiza**

**C.I. 0107239402**

---

**CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Christian Eduardo Buenaño Rodríguez  
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA  
De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **"Efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab versus inmunoterapia con pembrolizumab combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix. Revisión sistemática"**, realizado por: **Erika Johanna Rivera Chicaiza**, con documentos de identidad: **0107239402**, previo a la obtención del título de **Título académico** 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, 21 de octubre del 2024

**Dr. Christian Buenaño R.**  
**ONCÓLOGO CLÍNICO**  
**Reg. Senecyt 1007 10 102718**  
**RUC: 0103739652001**

Dr. Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

0103739652

DIRECTOR

## **AGRADECIMIENTO**

Hoy que esto ha sido posible para mí quiero agradecer en primer lugar a Dios mi padre eterno quien ha sido el autor de vida, el fundador de mis sueños, quien a puesto el don sobre mí, quien ha sido fuente y fortaleza inagotable en este camino, quien ha sido lámpara a mis pies, para guiar cada paso, cada decisión que he dado, pues me ha concedido su gracia eterna y ha puesto su espíritu en mi para poder cumplir un sueño conforme a su voluntad.

Gracias a mis padres Andrés Rivera y Yolanda Chicaiza, cuyo amor y apoyo incondicional, han sido fuente contaste de inspiración a lo largo de mi vida, gracias por creer en mis capacidades aun cuando yo dudaba de ellas, gracias por los sacrificios que hicieron para que yo pudiera cumplir mis sueños y metas. Su fortaleza y perseverancia me han enseñado la importancia del trabajo arduo

A mi hermano Sneider quien en innumerables momentos ha sido fuerza y apoyo en este largo camino, quien con su compañía y amor ha sido pieza fundamental de este logro, gracias por preocuparte si me alimentaba de la manera correcta, gracias por ser uno de los pilares de mi vida que aun me mantienen de pie.

Al igual quiero agradecer a las personas que han sido un apoyo importante durante esta trayectoria, Jonnathan P quien con su confianza, amor y paciencia ha sabido ser mi ayuda idónea. Gracias a Karen T, Renata P, Valeria J, Fernanda Z quienes con sus palabras de ánimo, cariño y fe me han acompañado durante estos años de carrera.

A la Universidad Católica de Azogues, facultad de Medicina quien me ha visto crecer, me ha brindado de sus conocimientos y enseñado sobre la disciplina y ética profesional.

A mi director de tesis Christian Eduardo Buenaño quien me dio de su tiempo y conocimientos para la realización de esta investigación.

## **DEDICATORIA**

Al Padre, Hijo y Espíritu Santo por derramar su gracia y sus dones sobre mí, por su indudable compañía en el transcurso de mi vida y de mi carrera, pues sus promesas me han mantenido de pie, su amor y misericordia han guiado mi vida, porque me ha elegido como instrumento, me ha ungido y me ha enviado a sanar.

A mis padres y hermano que sin su apoyo, paciencia, amor y disciplina no habría llegado a este punto de la carrera, sus enseñanzas me han mantenido con fe, sus sacrificios me han dado la fortaleza de seguir adelante y su fe en mí me ha motivado a esforzarme cada día.

A mi pareja Jonnathan que con su amor y confianza han sido piezas fundamentales de este logro, su compañía en este recorrido ha sido alentador ya que su fe y paciencia en mí, me ha dado la seguridad y convicción de lo que puedo lograr.

A mis amigas Renata, Karen, Fernanda y Valeria quienes que con sus oraciones han sabido fortalecerme en los momentos de angustia, de miedo y de ansiedad, quienes me han brindado un abrazo en los momentos de debilidad.

Este trabajo es dedicado a cada persona que ha sido parte de este proceso, las que ya no están y las que aun permaneces, pues han aportado un granito de arena para la formación y edificación de la persona que soy hoy en día.

Efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab versus inmunoterapia con pembrolizumab combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix.  
Revisión sistemática

Erika Johanna Rivera Chicaiza, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuenca, ejriverac02@est.ucacue.edu.ec

## Resumen

El cáncer de cérvix es una neoplasia maligna que se origina en las células del cuello del útero, ocasionado por una infección de transmisión sexual del virus del papiloma humano, es una patología de alta incidencia entre las mujeres alrededor del mundo que requiere de un diagnóstico temprano para una mayor efectividad de su tratamiento. **Objetivo general:** Analizar la efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab versus inmunoterapia combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix. **Metodología:** Revisión sistemática tipo cualitativo en estudios de ensayos clínicos controlados, revisiones bibliográficas y revisiones sistemáticas que reportan efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab versus inmunoterapia con pembrolizumab combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix desde 2016 a 2024, en los idiomas inglés y español. **Resultados:** los estudios corroboraron la eficacia de la inmunoterapia con Pembrolizumab combinado con quimiorradioterapia para el cáncer de cérvix, la tasa de supervivencia global se incrementó en pacientes tratados con Pembrolizumab combinado con quimiorradioterapia más de 50% de pacientes, los efectos adversos del pembrolizumab son: fatiga, cefaleas, neumonitis, hipotiroidismo, neutropenia, anemia, rash cutáneo. **Conclusiones:** el uso de pembrolizumab tiene mayor efectividad al combinarla con quimiorradiación.

*Palabras clave:* cáncer cervicouterino, pembrolizumab, inmunoterapia, quimioterapia

*Effectiveness of Pembrolizumab Immunotherapy versus Pembrolizumab Immunotherapy  
Combined with Chemoradiation in Cervical Cancer.  
A Systematic Review*

**Abstract**

Cervical cancer is a malignant neoplasm that originates in the cells of the cervix and is caused by a sexually transmitted infection of the human papillomavirus (HPV). It is a highly prevalent condition among women worldwide, requiring early diagnosis to improve treatment efficacy. **Objective:** To analyze the effectiveness of pembrolizumab immunotherapy versus pembrolizumab immunotherapy combined with chemoradiation in cervical cancer. **Methodology:** A qualitative systematic review of controlled clinical trials was conducted on literature reviews and systematic reviews in English and Spanish reporting the effectiveness of pembrolizumab immunotherapy versus pembrolizumab combined with chemoradiation in cervical cancer from 2016 to 2024. **Results:** Studies confirmed the effectiveness of pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for cervical cancer, with overall survival rates increasing by more than 50% in patients treated with this combination. Adverse effects of pembrolizumab include fatigue, headaches, pneumonitis, hypothyroidism, neutropenia, anemia, and skin rash. **Conclusions:** Pembrolizumab shows greater effectiveness when combined with chemoradiation.

**Keywords:** cervical cancer, pembrolizumab, immunotherapy, chemotherapy

## INDICE

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad.....	I
CERTIFICACION DEL DIRECTOR.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA .....	IV
Resumen.....	V
Abstract .....	VI
INDICE .....	VII
Introducción .....	1
Objetivos .....	3
<i>Objetivo General</i> .....	3
<i>Objetivos específicos</i> .....	4
Metodología .....	4
Resultados .....	6
Discusión .....	16
Conclusiones .....	20
<b>Referencia</b> .....	22
<b>Anexos</b> .....	26
ANEXO 1: Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlados .....	26
Declaratoria de Autoría y Responsabilidad .....	27

## **Introducción**

El cáncer de cérvix es un tumor maligno que se origina en las células del cuello uterino, ocasionado por una infección de transmisión sexual por el virus del papiloma humano, el mismo que se divide en VPH de bajo riesgo como los genotipo 6 y 11 que producen verrugas benignas y de alto riesgo oncogénico como el VPH 16 y 18 produciendo cáncer de cuello uterino, el mecanismo por el medio en el que el VPH provoca lesiones premalignas y malignas es la síntesis de proteínas E6 Y E7 que se consideran como conductoras oncogénicas codificadas por el VPH (1).

Las proteínas E1 y E2 tienen la función de disminuir los niveles de expresión de las proteínas E6 y E7, pero estas se ven afectadas por la fusión del genoma viral en la célula hospedadora motivo por el cual hay una mayor expresión de las proteínas E6 y E7, estas proteínas tienen diferentes funciones que ayudan al desarrollo del cáncer la proteína E7 inhibe la ruta de retinoblastoma que promueve la transformación de las células. La proteína E6 tiene la función de degradar a p53, disminuye a p521 y al aumento de telomerasa transcriptasa inversa provocando una infección persistente lo que lleva a una inestabilidad genética produciendo una transformación celular y como resultado final el desarrollo de cáncer (1).

En el cáncer de cérvix existen tres tipos histológicos: carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y adenoescamoso que expresa el 70%, 25% y 5% de los casos de CC, la zona de transformación es el sitio de mayor incidencia de la formación de estos grupos de cáncer de cérvix. Es un cáncer de alta incidencia que ocupa el cuarto lugar y tiene una alta morbimortalidad en las mujeres que son mayores de 30 años de edad, con una incidencia de 600.000 casos nuevos en el año 2022 aproximadamente (2).

En este mismo año un 94% de las muertes se dio en países en vías de desarrollo, la supervivencia global en etapa temprana es de aproximadamente del 5%, en cambio el pronóstico en una etapa metastásica es entre 13 y 17 meses aproximadamente(2).

Hay factores de riesgo que están relacionados con el cáncer de cérvix como: el uso de anticonceptivos orales, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, inicio de actividad sexual a una edad temprana, multiparidad e inmunosupresión. Este cáncer al inicio puede ser asintomático en algunas mujeres, conforme avanza la enfermedad llega

a presentar sintomatología como sangrado vaginal después de las relaciones sexuales, sangrado menstrual abundante, dolor pélvico (3).

Los estadios del cáncer de cérvix según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) considera el tamaño del tumor y la extensión a estructuras adyacentes, el cáncer de cérvix se dividen en cuatro estadios en donde un 80% se detectan en etapas tempranas por medio de exámenes complementarios como el Papanicolaou (3).

Examen que busca anomalías en las células del cérvix, la colposcopia donde se examina el cuello uterino en busca de lesiones, la inmunohistoquímica p16 que permite identificar los cambios displásicos o malignos que se dan en las células del cérvix, que ayuda a la estadificación del cáncer, biopsia en donde se extrae tejido del cuello uterino en busca de células pre cancerosas y exámenes de imagen como ecografía transvaginal, tomografía y resonancia magnética pélvica que ayudan a detectar la extensión del tumor, la PET es muy sensible para detectar metástasis ganglionar y visceral (4).

En pacientes con estadios tempranos como IA el tratamiento indicado es la conización, traquelectomía o histerectomía, este último dependerá de factores asociados a la edad y deseo de fertilidad, en estadios localmente avanzados como estadio IB, IB3 y IIA el tratamiento es la quimiorradiación, estos tratamientos son eficaces sin embargo en el cáncer de cérvix recidivante o metastásico el tratamiento indicado son las terapias sistémicas con Cisplatino/Paclitaxel más bevacizumab, carboplatino más Paclitaxel más bevacizumab, entre otros. Estos tratamientos han tenido una tasa de supervivencia baja por lo que es necesario nuevos métodos terapéuticos como la inmunoterapia con Pembrolizumab en donde se ha obtenido resultados favorables con una mejor tasa de supervivencia global. (5).

Los tratamientos son eficaces sin embargo en el cáncer de cérvix recidivante o metastásico el tratamiento indicado son las terapias sistémicas con Cisplatino/Paclitaxel más Bevacizumab, Carboplatino más Paclitaxel más Bevacizumab, entre otros. Estos tratamientos han tenido una tasa de supervivencia baja por lo que es necesario nuevos métodos terapéuticos como la inmunoterapia con Pembrolizumab en donde se ha obtenido resultados favorables con una mejor tasa de supervivencia global (5).

La inmunoterapia es un tratamiento que se centra en agentes que estimulan el sistema inmunológico es decir que activa la inmunidad celular que esta mediada por los linfocitos

T para destruir células tumorales. En el cáncer de cuello de cérvix recidivante o metastásicos, la terapia actual es poco satisfactoria provocando una supervivencia global baja por lo que se busca nuevos esquemas de tratamiento con resultados favorables que tenga una buena respuesta en cuanto a la supervivencia global (6).

Esta revisión se centra en los inhibidores de puntos de control inmunológico como el Pembrolizumab ya que esta ayuda al sistema inmunológico a identificar neoplasias de manera eficaz, al unirse con PD-1 o PD-L1 bloquea su conexión, provocando que las células T se inactiven por las células tumorales. Además de conocer los beneficios terapéuticos de la combinación entre el Pembrolizumab y otro esquema de tratamiento como la quimiorradiación y los efectos adversos de la inmunoterapia (7)

La revisión del tema tiene importancia teórica, práctica y social. Los resultados contribuirán a sistematizar los referentes teóricos del tema que permitan analizar la efectividad de la inmunoterapia en el tratamiento de cáncer de cérvix. Los resultados contribuirán a ampliar los conocimientos y manejo de la enfermedad sobre los beneficios terapéuticos de la combinación entre el Pembrolizumab y otro esquema de tratamiento como la quimiorradiación y los efectos adversos de la inmunoterapia. En lo social sus resultados beneficiarán a todas las mujeres que padecen esta patología.

La siguiente pregunta es la que se utiliza para orientar esta revisión sistemática, teniendo en cuenta el contexto del estudio, población y problema de interés y la intervención realizada:

¿Cuál es la efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab en comparación con la inmunoterapia con pembrolizumab combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix?

## **Objetivos**

### *Objetivo General*

- Analizar la efectividad de la inmunoterapia con Pembrolizumab vs inmunoterapia combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix.

### *Objetivos específicos*

- Describir la calidad y la metodología de los artículos que describen la efectividad de la inmunoterapia en el cáncer de cérvix.
- Identificar la supervivencia general del Pembrolizumab y del Pembrolizumab más quimiorradiación
- Describir los efectos adversos del Pembrolizumab en el cáncer de cérvix metastásico.

### **Metodología**

#### Diseño

Es un estudio no experimental, descriptivo, transversal, retrospectivo cuyo objetivo es analizar la efectividad de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de cérvix metastásico y su supervivencia global, por lo que se realiza una revisión sistemática cualitativa aplicando la guía PRISMA 2020 que se basa en artículos científicos, ensayos clínicos, metaanálisis publicados en el periodo 2016-2024.

#### Criterios de elegibilidad

##### Criterios de inclusión:

- Artículos sobre mujeres con cáncer de cérvix recidivante o metastásico
- Artículos que hablen de la inmunoterapia con Pembrolizumab y la inmunoterapia con Pembrolizumab en combinación con quimiorradiación
- Artículos publicados en los 10 últimos años
- Artículos en idiomas español e inglés

##### Criterios de exclusión:

- Artículos duplicados o con información incompleta
- Artículos sobre cáncer de cuello uterino que son localmente avanzado
- Literatura gris como tesis de pre y posgrado que estén dentro del rango establecido

#### Estrategia de búsqueda

Se realizará una revisión sistemática en base a artículos publicados en PUBMED, ELSIEVER, WEB OF SCIENCE, estudios realizados a nivel internacional publicados en bases de datos científicos entre los años 2014 – 2024, se incluirá artículos en español e inglés y términos Mesh/DeCs para facilitar la búsqueda para lo cual se ha utilizado

palabras claves en español como: “cáncer de cérvix”, “inmunoterapia”, “efectividad”, “Pembrolizumab” y en inglés “effectiveness”, “Immunotherapy” y “uterine cervical neoplasms”, además se usó operadores booleanos como AND, OR o NOT para generar las ecuaciones de búsqueda.

Los principales operadores y descriptores lógicos serán: inmunoterapia del cáncer de cérvix, Pembrolizumab, tasa de supervivencia global, efectos adversos, las fórmulas en inglés que fueron utilizadas son las siguientes: metastatic cervical cancer, effectiveness OR efficacy of immunotherapy, Pembrolizumab AND chemoradiation.

#### Organización de la información

Por medio de una revisión primero se realizará una lectura crítica de los artículos, lo que permitirá entender la información y comprobar su relación con el tema de estudio, se tendrá en cuenta los criterios de elegibilidad tanto de inclusión como de exclusión ya mencionados con anterioridad, estos estarán organizados mediante la matriz de búsqueda en donde la elección de los artículos se ejecutará guiándonos en la importancia, relevancia y criterios de elegibilidad por lo que de cada artículo se filtrará la información según el tipo de documento, el título, autor, año de publicación, etc., se revisarán los resúmenes y si es necesario los artículos completos con la finalidad de decidir si contiene o no información relacionada con el objetivo planteado en esta revisión luego se realizará un análisis de toda la información recopilada, para lograr una mejor comprensión teniendo en cuenta el nivel de calidad de los estudios para lo cual se utilizará la herramienta “Study Quality Assessment Tools” for Systematic Reviews del National, Heart, Lung and Blood Institute, dentro del tema de estudio y finalmente se citará con normas VANCOUVER, para esto se utilizará el gestor bibliográfico ZOTERO.

#### Análisis de la información

Se realizará de acuerdo a cada nivel de evidencia de cada artículo científico, para esto se realizará un análisis en función: abordaje conceptual de la inmunoterapia; factores adversos que se presentaron en cada ensayo clínico, la tasa de supervivencia global que obtuvo cada ensayo y la combinación terapéutica, la misma que se basará en estudios realizados a nivel internacional. Para el análisis de los datos, los artículos fueron procesados según cada objetivo y guiados por el método PICO (Patients-Intervention-Comparison-Outcomes).

Pregunta de Investigación	¿Cuál es la efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab en comparación con la inmunoterapia con pembrolizumab combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix?		Palabras Clave
<b>Estrategia PICO</b>	P: Paciente	Pacientes con cáncer de cérvix	cáncer de cérvix
	I: Intervención	Utilización de inmunoterapia con Pembrolizumab en el cáncer de cérvix	Inmunoterapia cáncer de cérvix
	C. Comparación	Eficacia y seguridad de la inmunoterapias con pembrolizumab y la inmunoterapias con pembrolizumab más quimiorradiación	Eficacia
	O: Outcomes Resultados	Eficacia y seguridad de inmunoterapia en el cáncer de cérvix	Eficacia y seguridad refractiva

#### Evaluación de la calidad de la evidencia

Para el mecanismo de evaluación de calidad de los artículos seleccionado, se utilizó la herramienta determinada por National, Heart, Lung, and Blood Institute la cual es usada en estudios de intervención controlados. La valoración de los artículos abarcados en las tablas de resultados obtiene un puntaje sobre 14 para calificar como baja de 1-5 puntos, media 6-10 y alta de 11-14. Cada artículo debe de pasar por 14 preguntas dependiendo del tipo de estudio. Además, para la evaluación de sesgo se calificará los artículos según la semaforización, y se evaluará el sesgo de sesgo de la siguiente manera: bueno verde, amarillo regular y malo rojo (8).

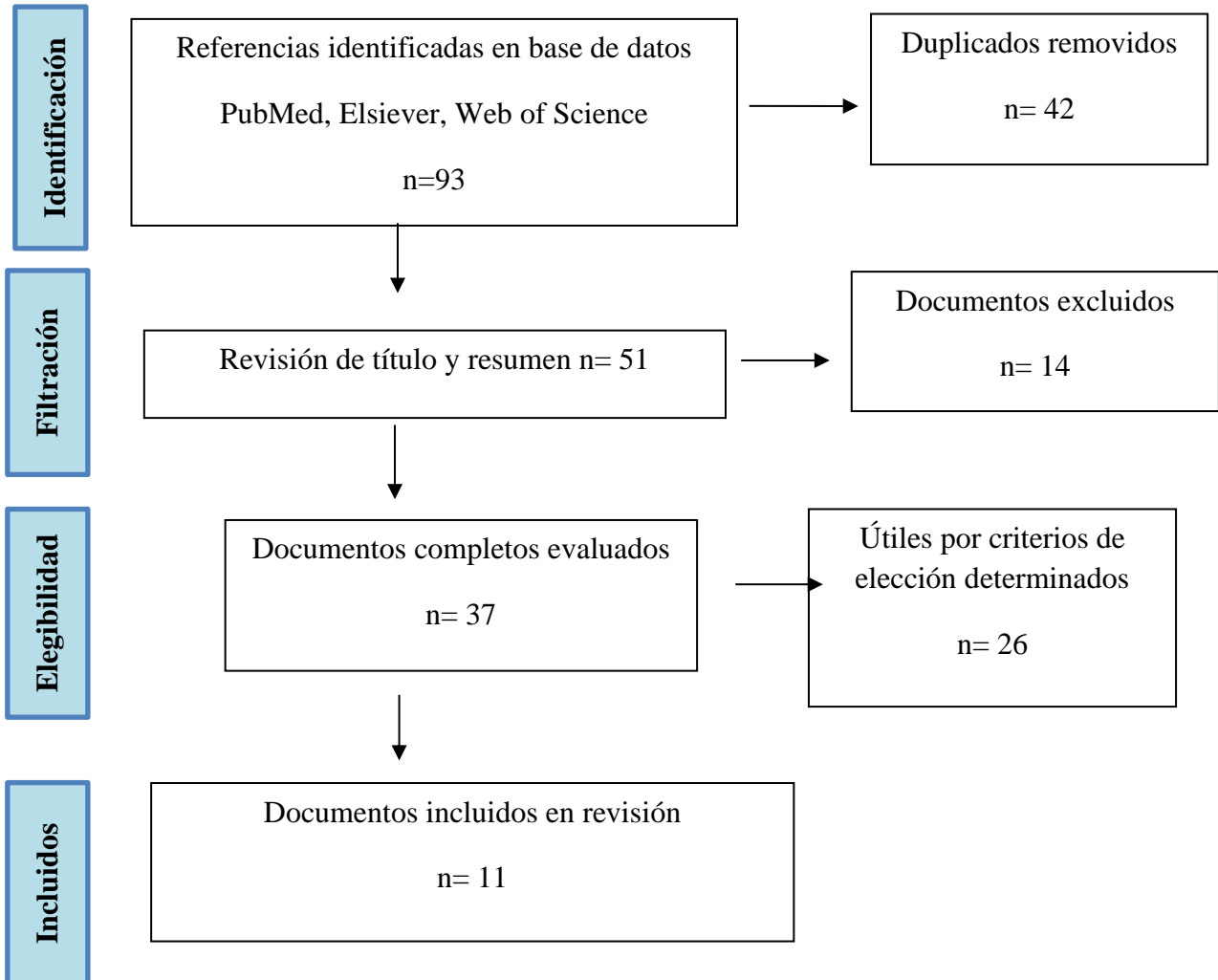
#### Resultados

En esta revisión sistemática se ha iniciado la búsqueda a partir de las variables que respondan a los objetivos planteados. Se encontraron 11 artículos que satisfacen los criterios de inclusión. Se han seleccionado 6 artículos que tienen relación con la efectividad de la inmunoterapia con Pembrolizumab, 4 que se relacionan con la efectividad de la inmunoterapia con Pembrolizumab combinada con quimiorradiación y 8 sobre los efectos adversos que produce la inmunoterapia con Pembrolizumab.

La evaluación de calidad de los estudios de intervención controlados, hay un total de 11 artículos publicados en los últimos 10 años. De estos artículos se valora la calidad de la

evidencia científica y la metodología con el objetivo de garantizar la eficacia del trabajo de investigación

**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA 2020



**Tabla 2. Evaluación de calidad, metodología y sesgo de los estudios incluidos efectividad de la inmunoterapia en el cáncer de cérvix**

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
Colombo N/ 2021 (9)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13/14	ALTA
Nishio S/2022 (10)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
Chen R/ 2022 (11)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	5/14	BAJA
Chung HC/ 2020 (12)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
Kwok G / 2016 (13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
Borcoman /2020 (14)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
Lorusso / 2020 (15)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Jimenez R/ 2020 ( 52)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
Kranawetter M/2018 (17)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	MEDIA

Frenel J/ 201 (18)															11/14	ALTA
Miller K/ 2021 (19)															9/14	MEDIA
									APLICA						CALIDAD	SESGO
															11-14	BAJO RIESGO
									No se puede determinar						6-10	RIESGO POCO CLARO
						1-5	ALTO RIESGO									

**Interpretación 1:** en la siguiente tabla se enseña la valoración de la calidad, se obtiene una puntuación de 13 en 1 artículo, 12 en un artículo, 11 en 3 artículos, 10 en 3 artículos, 9 en 2 artículos y 5 en un artículo de un total de 11 artículos de ensayos clínicos, descriptivos. En específico, el 45.4% de los 11 artículos incluidos en el presente estudio son de alta calidad, el 45.4% de los estudios son de media calidad en cuanto al 11.1% tiene bajo riesgo

**Interpretación 2:** en cuanto a la valoración de sesgo de cada artículo incluido en esta revisión se establece que existe un riesgo bajo de sesgo con un 72,07 %, riesgo poco claro en un 17,5%, alto riesgo en un 10,3%. En conclusión, los artículos evaluados son de bajo riesgo de sesgo.

**Tabla 3. Comparación de la efectividad entre la inmunoterapia con Pembrolizumab y la inmunoterapia con Pembrolizumab más quimiorradiación**

Autor	Titulo	Tipo de estudio	Muestra /edad	Tratamiento/Dosis/ Tiempo de seguimiento	Grupo de comparación	Tasa de supervivencia	Efectividad
<b>Colombiano N / 2021</b>	Pembrolizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, fase 3	617 (308 con Pembrolizumab y 309 con placebo) con PD-L1 CPS $\geq 1$ / mayores de 18 años	Pembrolizumab 200mg IV cada 3 semanas durante máximo 35 ciclos + Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> + Cisplatino 50mg/m <sup>2</sup> + Carboplatino 5mg/ml por 1 min cada 3 semanas durante 6 ciclos + con o sin Bevacizumab 15mg/kg cada 3 semanas 46 meses seguimiento	Eficacia de inmunoterapia con Pembrolizumab + quimioterapia en comparación con placebo + quimioterapia	SSP es de 10,4 meses con Pembrolizumab y 8,2 meses con placebo SG en 24 meses fue de 53% con Pembrolizumab y 41,7 % con placebo	La SSP y la SG fue más significativa en el grupo que usaron Pembrolizumab, en comparación con el placebo, la mediana de SG fue de 24,4 meses, hubo una disminución en el riesgo de progresión o de muerte ya que fue inferior a 1, con un intervalo de confianza del 95%.  La duración media del tratamiento es de 10 meses con Pembrolizumab y de 7,7 meses con placebo. No aumento los efectos tóxicos de la quimioterapia, pero si hubo mayores efectos adversos con Pembrolizumab que con el placebo.
<b>Nishio S/ 2022</b>	Pembrolizumab más quimioterapia en pacientes japonesas con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:	Estudio aleatorizado, doble ciego, fase 3	57 mujeres japonesas (35 con Pembrolizumab + quimioterapia y 22 con placebo más quimioterapia)	200mg de Pembrolizumab o placebo por 35 ciclos con quimioterapia; Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> + Cisplatino 50mg/m <sup>2</sup> carboplatino 5) con o	Eficacia de inmunoterapia con quimioterapia en comparación con placebo más quimioterapia	La mediana de SSP con Pembrolizumab fue de 10,2 meses en cambio con el placebo fue de 11,5 meses. Se estimo que la SG en 24 meses fue de 75% con	Prolongación SSP y SG Pembrolizumab con quimioterapia frente al placebo con quimioterapia, el Índice de Confianza fue 95% fueron más amplios en el subgrupo de Japón en comparación con el estudio global debido a un menor número de pacientes, la media del tratamiento es de 15,6 meses en los participantes que utilizaron Pembrolizumab y de 12,5 en los participantes que utilizaron placebo.

	resultados de KEYNOTE -826			sin Bevacizumab 15 mg/kg		Pembrolizumab y 56% con placebo	
<b>Chen R 2022</b>	Efecto de la inmunoterapia sobre el microambiente inmunitario en el cáncer de cuello uterino avanzado recurrente	Ensayo aleatorizado, fase II	8	Pembrolizumab 200mg cada 3 semanas	Eficacia de inmunoterapia con Pembrolizumab 200 mg y con dosis diferentes	NR	La dosis de Pembrolizumab que aprobó la FDA fue de 200mg durante 3 semanas, debido a la diferencia de tolerancia entre individuos, se eligió dosis diferentes y algunos pacientes lograron una actividad anticancerígena similar cuando se les administraron dosis pequeñas, también se obtuvo como resultado un aumento de la infiltración de linfocitos T, células asesinas naturales y células B dando un beneficio clínico muy alto
<b>Chung HC</b>	Eficacia y seguridad de Pembrolizumab en el cáncer de cuello uterino avanzado previamente tratado: resultados del estudio de fase II KEYNOTE-158	Estudio multicohorte de Fase II	98 Mediana de edad 46	Pembrolizumab 200mg cada 3 semanas durante 2 años  Periodo de seguimiento 10,2 meses	Monoterapia con Pembrolizumab	La SG es de 12 meses en los pacientes con Pembrolizumab, se mostró una ORR del 12,2%	Actividad tumoral muy buena y seguridad manejable, presenta una buena actividad antitumoral con una tasa global de 12,2%. Se realizaron estudios de imagen que evidencian una reducción del tamaño del tumor en más de la mitad de los pacientes
<b>Borcoman / 2020</b>	Estudio Keynote-158: la FDA otorgó la aprobación acelerada de Pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con cáncer	Ensayo fase II	46 pacientes Mediana de edad 46 años	Pembrolizumab 200 mg/kg IV cada 2 semanas durante hasta 2 años	Monoterapia con Pembrolizumab	La SSP fue de 2 meses y la SG fueron de 11 meses	Tiene una eficacia muy prometedora con Pembrolizumab en pacientes que fueron tratados con anterioridad con otros medicamentos de primera línea, este estudio demostró un perfil de seguridad que es bien tolerado, sin embargo, el número pacientes en este estudio no tiene un diseño para valorar la eficacia del mismo.

	de cuello uterino avanzado con PD-L1 positivo						
<b>Lorusso / 2020</b>	Pembrolizumab o placebo con quimiorradioterapia seguido de Pembrolizumab o placebo para el cáncer de cuello uterino, de alto riesgo y de reciente diagnóstico (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase 3	Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado	1060 participantes (531 grupo de placebo con quimiorradiación y 529 al grupo de Pembrolizumab con quimiorradiación) / NR	Pembrolizumab 200mg o placebo cada 3 semanas más quimiorradioterapia, seguido de 15 ciclos de Pembrolizumab 400mg o placebo cada seis semanas.  Mediana de seguimiento 17,9 meses	Pembrolizumab + quimiorradiación en comparación con placebo + quimiorradiación	la mediana de SSP en ninguno de los grupos; las tasas a los 24 meses fueron de un 68 % en el grupo de Pembrolizumab-quimiorradioterapia en comparación a un 57 % en los pacientes con placebo-quimiorradioterapia. La tasa de SG en 24 meses fue de 87% en los pacientes que utilizó Pembrolizumab + quimiorradiación y un 81% en pacientes con placebo + quimiorradiación	El riesgo de progresión fue de 0,70 lo que fue bueno porque cumplió con el objetivo del estudio. El uso de Pembrolizumab más quimiorradiación tuvo una mejora muy significativa en la SSP y SG dando un pronóstico muy bueno.
<b>Jiménez R / 2020</b>	Tratamiento de inmunoterapia contra el cáncer de cuello uterino	Estudio abierto de fase 2	24 pacientes	10mg/kg de Pembrolizumab cada 2 semanas por 24 meses	Pembrolizumab en comparación con placebo	La SG fue de 11 meses	La tasa de respuesta general en 77 pacientes fue de 14,3% demostrando una buena eficacia y seguridad del Pembrolizumab para ser un tratamiento de primera línea.
<b>Kranawetter / 2017</b>	Actividad de Pembrolizumab en el cáncer de cuello uterino recurrente	Ensayo clínico	11 pacientes	200mg por IV cada 3 semanas  21 meses	Monoterapia con Pembrolizumab	La mediana de SG fue de 26 semanas y la SG a los 6 meses es de un 65%	Se utilizó tomografía computarizada en donde se mostró en 2 pacientes una estabilización de la enfermedad dando una tasa de beneficio clínico del 36%, además se observó una actividad antitumoral de

							hasta 52 semanas. Fue un tratamiento bien tolerado a excepción de un paciente que presentó toxicidad
<b>Frenel J/ 2017</b>	Seguridad y eficacia de Pembrolizumab en el cáncer de cuello uterino avanzado con ligando de muerte programada 1 positivo: resultados del ensayo de fase Ib KEYNOTE-028	Ensayo multicéntrico, de fase Ib, un brazo	46pacientes Pacientes con edad de 26 a 62 años con una mediana de 42	10mg/kg durante 30 min una vez cada 2 semanas / 24 meses  Mediana de seguimiento 11 meses (1,3 a 32,2 meses)	Monoterapia con Pembrolizumab	La mediana de la supervivencia sin progresión de todos los pacientes fue de 2 meses, la SSP en 6 meses fue de un 21% y la SSP en 12 meses fue de un 4%. En cambio, la mediana de la SG fue de 11 meses y la SG en 6 fue de un 67% y a los 12 meses fue del 40%.	Dentro de los resultados sobre su efectividad se observó una disminución de los diámetros de la lesión diana, este ensayo tiene una prometedora actividad antitumoral la tasa de respuesta objetiva en este ensayo es del 17%, además la SG y la SSP indica la potencialidad que tiene Pembrolizumab como tratamiento para el cáncer de cérvix, no hubo efectos adversos que se relacionen con la mortalidad de los pacientes por lo que sugiere ser un medicamento bien tolerado
<b>Miller K / 2017</b>	Patrón de enfermedad y respuesta al Pembrolizumab en el cáncer de cuello uterino recurrente	Ensayo fase I	14 pacientes Con edad de 22 a 77 años, con una mediana de 59 años	200 mg cada tres semanas Periodo de seguimiento 39 meses	Monoterapia con Pembrolizumab	La SG media fue de 11,2 meses, la SSP en 12 meses fue del 71%	Mediante la tomografía se evaluó la respuesta del tratamiento, el Pembrolizumab demostró una excelente actividad con una ORR del 21 % y una DCB del 36 % la supervivencia

**Tabla 4. Efectos adversos del Pembrolizumab en el cáncer de cérvix metastásico**

AUTOR AÑO	Características del paciente		Características de intervención			Comparación	EFECTOS ADVERSOS
	Muestra	EDAD	Seguimiento	Tipo de estudio	Dosis		
<b>Colombo N / 2021</b>	617 (308 con Pembrolizumab y 309 con placebo) con PD-L1 CPS $\geq$ 1	mayores de 18 años	46 meses	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, fase 3	Pembrolizumab 200mg IV cada 3 semanas durante máximo 35 ciclos	Eficacia de inmunoterapia con Pembrolizumab + quimioterapia en comparación con placebo + quimioterapia	El grado máximo de efectos adversos al que se llegó es grado 3 a 5, con un 54.4% grado 3, con un 22.8% grado 4 y un 4,6% grado 5, un total del 81,8% del total de los pacientes. Se presentaron efectos adversos graves en 157/308 (51,14%) de los participantes siendo más frecuente la neutropenia febril y anemia, en cambio los efectos adversos menos graves y más comunes se presentaron en 298/308 participantes que usaron Pembrolizumab y estos fueron anemia, fatiga, cefalea, náuseas, vómitos, diarreas, alopecia, artralgia, infección del tracto urinario, elevación de AST/ALT/bilirrubinas, hiperglucemia, hipofisitis, nefritis.
<b>Nishio S/ 2022</b>	57 mujeres japonesas (35 con Pembrolizumab + quimioterapia y 22 con placebo más quimioterapia)	NR	46 meses	Estudio aleatorizado, doble ciego, fase 3	Pembrolizumab 200 mg o placebo durante hasta 35 ciclos más quimioterapia (Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> o Carboplatino 5) con o sin Bevacizumab 15 mg/kg	Eficacia de inmunoterapia con quimioterapia en comparación con placebo más quimioterapia	Se presentaron efectos adversos de grado 3 a 5 en el 94% del total de los participantes que utilizaron Pembrolizumab, mientras que en los pacientes con placebo se mostraron efectos adversos en el 100% de los participantes, los EA más frecuentes fueron alopecia, neuropatía sensorial periférica, disminución del recuento de neutrófilos y anemia, los EA inmunomediados más frecuentes son hipertiroidismo, reacciones cutáneas graves, tiroiditis.
<b>Chung HC</b>	98 pacientes	Mediana de edad 46		Estudio multicohorte de Fase II	Pembrolizumab 200mg cada 3 semanas durante 2 años / 10,2 meses	Monoterapia con Pembrolizumab	Se presentaron efectos adversos en un 65,3% de los pacientes siendo los más frecuentes hipotiroidismo, fatiga y disminución del apetito. En el 12,25 se presentaron efectos adversos de grado 3 a 4. No se presentó EA que llevaran a la muerte
<b>Knowk / 2016</b>	132 pacientes	NR	24 meses	Estudio aleatorizado	Pembrolizumab 200mg cada 3 semanas	Monoterapia con Pembrolizumab	Presento EA de grado 3 a 4 en un 5% de los participantes, efectos como: la neumonitis, colitis, lesión hepática y

							cetoacidosis diabética. En un 20% se presentan efectos adversos de grado 1 a 2 como la fatiga; la neumonitis es un efecto adverso grave poco frecuente
<b>Borcoman E / 2020</b>	46 pacientes	Mediana de edad 46 años	24 meses	Ensayo fase II	Pembrolizumab 200 mg/kg IV cada 2 semanas durante hasta 2 años	Monoterapia con Pembrolizumab	Se presentaron efectos adversos en un pequeño porcentaje de grado 3 a 4 como hepatitis, reacciones cutáneas graves e insuficiencia suprarrenal
<b>Lorusso / 2020</b>	1060 participantes	NR	Mediana de seguimiento 17,9 meses	Ensayo clínico aleatorizado, doble siego, fase 3	Pembrolizumab 200mg o placebo cada 3 semanas con quimiorradioterapia, seguido de 15 ciclos de Pembrolizumab 400mg o placebo 6 semanas	Pembrolizumab + quimiorradiación en comparación con placebo + quimiorradiación	Los efectos adversos que se presentaron fueron de grado 3 en 75% de los pacientes con Pembrolizumab + quimiorradiación y de un 69% en los pacientes con placebo + quimiorradiación
<b>Jiménez 2020</b>	98	NR	1 año	Ensayo	10 mg/kg de Pembrolizumab cada 2 semanas durante 24 meses	Pembrolizumab en comparación con placebo	Se presentaron eventos adversos de grado 3 como: anemia, hemorragia, fístula e infección
<b>Frenel J / 2017</b>	46 pacientes	Entre 26 a 62 años	Mediana de seguimiento 11 meses (1,3 a 32,2 meses)	Ensayo multicéntrico de fase Ib, un brazo	10mg/kg durante 30 min una vez cada 2 semanas / 24 meses	Monoterapia con Pembrolizumab	18 pacientes se observó efectos adversos relacionados con el medicamento como exantema y pirexia, en 5 pacientes se presentó efectos adversos de grado 3 como neutropenia, colitis, síndrome de Guillain Barré, no se produjeron muertes relacionadas con el ensayo.

## **Discusión**

Debido a que el cáncer de cérvix es un tumor ginecológico muy común entre las mujeres, con una tasa de mortalidad alta que lo coloca en el cuarto lugar de causas de muerte en mujeres de 25 a 64 años de edad, tiene varias opciones de tratamiento en los cuales se incluye cirugías, quimioterapias y radioterapias, estos tratamientos han tenido unos avances favorables, pero no los esperados ya que han presentado limitaciones por lo que el avance del tratamiento del cáncer de cérvix y el pronóstico del mismo ha sido poco satisfactorio (20).

Debido a estudios realizados sobre la inmunología tumoral, sus mecanismos de resistencia y respuesta inmunitaria, la inmunoterapia ha tenido un enfoque muy importante y prometedor en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, los resultados de ensayos realizados, ha hecho que la FDA apruebe este medicamento como monoterapia en pacientes que tengan cáncer de cérvix recurrente, metastásico con un PD-L1 positivo en el año 2018, por lo que se ha seguido realizando ensayos clínico para comprobar su eficacia y seguridad en estos pacientes ya sea como monoterapia o combinada con quimiorradiación (21).

En el tratamiento de cáncer de cérvix se ha visto que hay una afectación tanto a células sanas como cancerosas y provocando efectos secundarios de alta toxicidad, por lo que en los últimos años se ha apelado a la inmunoterapia, ya que este solo afecta a las células cancerosas con la cual se han obtenido resultados satisfactorios y con menos efectos adversos (22).

La presente revisión sistemática se enfoca en la calidad de los estudios recopilados para conocer la efectividad, la tasa de supervivencia y la seguridad que tiene este medicamento al presentar o no efectos adversos, luego de la búsqueda exhaustiva se obtiene que el 45.4 % de los artículos tienen una calidad alta, un 45.4% de los artículos tiene una calidad media y un 11% de los artículos una calidad baja, y en los sesgos, el 72,07% son de riesgo bajo, el 10,3% son de riesgo alto y el 17,5% tiene un riesgo poco claro (9)

Se observó que en el 18% de los artículos hay una muestra de más de 600 pacientes que participan en los ensayos clínicos, por otro lado, en el 82% de los artículos hay una muestra reducida de pacientes ya que son ensayos clínicos que se encuentran en fase I o fase II, en estos estudios no se puede demostrar diferencias significativas a las que se desea demostrar con el medicamento. En el 81,8% se ha utilizado una dosis de 200mg vía venosa cada 3 semanas de Pembrolizumab en la mayoría de los artículos, mientras que en un 18% de los

artículos se ha utilizado una dosis de 10mg/kg de peso. En el 100% de los artículos hay un tiempo de seguimiento mayor a 1 año, lo que reduce el sesgo de seguimiento, ya que el tiempo adecuado para observar la efectividad, la seguridad o la toxicidad del medicamento es mayor a 6 meses (36, 37, 46, 47).

En los estudios obtenidos se observa en que la edad de las pacientes es diferente dando como resultado mujeres de 20-64 años en donde la supervivencia a los 5 años se presentó en el 76.7% y en mujeres mayores de 64 años en el 46.9%.

En los artículos recolectados se pudo evidenciar un estudio realizado por Chen et al.(11), en el cual se administra a las pacientes dosis de Pembrolizumab de 200 mg durante 3 semanas y dosis diferentes, y algunos pacientes lograron una actividad anticancerígena similar a la que obtienen cuando se les administra pequeñas dosis de Pembrolizumab.

En un estudio realizado por Stefanou dakis et al.(23), obtuvieron resultados similares con Pembrolizumab en el cual se manifestó una actividad antitumoral prometedora en modalidades de tratamiento como la quimioterapia y la radioterapia los cuales ayudan a mejorar la eficacia general del tratamiento.

En el CC recurrente o metastásico la terapia a base de cisplatino es muy común, pero con resultados poco favorables; en los resultados del ensayo de KEYNOTE -028 el Pembrolizumab tiene una actividad antitumoral muy buena con una mediana de tasa de supervivencia global de 11 meses, y una tasa de SG a los 6 meses de 67%, además de ser un estudio bien tolerado y seguro ya que los efectos adversos que más se produjeron fue exantema y pirexia, en menor cantidad se observó neutropenia, síndrome de Guillain Barré y no se observó ninguna muerte (18)

Según el estudio realizado por Nishio et al. (10) los hallazgos encontrados en el ensayo KEYNOTE-826, Pembrolizumab con quimioterapia con o sin Bevacizumab puede extender la supervivencia frente al placebo más quimioterapia como sin Bevacizumab obteniendo un perfil de seguridad muy manejable en el grupo de pacientes japonesas con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, ya que Pembrolizumab más quimioterapia mejoró la SSP frente a placebo más quimioterapia en el grupo de pacientes con CPS de PD-L1  $\geq 1$

La efectividad de la inmunoterapia con Pembrolizumab y la inmunoterapia con Pembrolizumab más quimiorradiación se ha analizado en diferentes estudios. Como en Colombo et al.(9), en donde constataron esa efectividad donde las pacientes que recibieron

Pembrolizumab la mediana de SSP fue de 10.4 meses y en los pacientes que no recibieron fue de 8.2 meses, en general en 24 meses la supervivencia en los que recibieron Pembrolizumab fue del 53.0% frente a un 41.7 % de los que no recibieron Pembrolizumab.

Un estudio con resultados similares fue realizado por Lorusso et al.(15), en el cual se evaluó la eficacia y la seguridad al combinar Pembrolizumab con quimiorradiación en pacientes que tienen cáncer cervical, en donde se obtuvo una tasa de supervivencia a los 24 meses del 68% frente a un 57% en los que no recibieron este medicamento.

En el cáncer de cérvix recurrente o metastásico la terapia a base de cisplatino es muy común, pero con resultados poco satisfactorios y favorables; en los resultados del ensayo de KEYNOTE -028 el Pembrolizumab tiene una actividad antitumoral muy buena con una tasa de SG de 11 meses, y una tasa de SG a los 6 meses del 67%, además de ser un estudio bien tolerado y seguro ya que los efectos adversos que se presentaron con frecuencia fueron exantema y pirexia, se observó con menor cantidad efectos adversos como síndrome de Guillain Barré y neutropenia, además no se observó ninguna muerte (18).

Otros estudios realizados por Schmidt et al (24), Monk et al.(31) y Lorusso et al.(15), se obtuvieron resultados similares, con un aumento de supervivencia general después del tratamiento con Pembrolizumab combinado con quimiorradiación con lo cual se mejoró de forma significativa la SSP en pacientes con cáncer de cérvix.

Por lo contrario, un estudio realizado por Jiménez et al (16), dio como resultado una tasa de supervivencia general de 11 meses, estando vivos a los 6 meses el 67% de los pacientes. Similar resultado fue el estudio de Balan et al.(25), en donde se incluyeron seis estudios con 846 pacientes que fueron tratado con Pembrolizumab en donde se mostró que Pembrolizumab, ya sea utilizado como monoterapia o combinado con quimioterapia, extendió la SG en una mediana de 10,35 meses.

En el artículo de Colombo et al. (9), los eventos adversos que se presentaron fue de grado 3 a 5 siendo más frecuentes los siguientes: anemia (30% en los pacientes con Pembrolizumab y 26,9% en el grupo de pacientes con placebo) y neutropenia (12,4% y 9,7%, respectivamente).

Según Monk et al (26), los de efectos adversos que más se presentaron fueron de grado 3 en un 82,4 % en quimioterapia con Pembrolizumab y del 75,4 % con quimioterapia con placebo. Estos resultados muestran que el Pembrolizumab más quimioterapia, con o sin bevacizumab,

continuó proporcionando mejoras clínicamente significativas en la SG en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

El estudio de Frenel et al (18), la seguridad de los efectos adversos se controló durante todo el ensayo y por 30 días luego de la suspensión del tratamiento (90 días para EA graves y EA inmunomediados), los efectos adversos fueron calificados conforme los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer. Los EA inmunomediados se definieron como eventos con causas inmunológicas potencialmente relacionadas con el fármaco que eran consistentes con un fenómeno inmunológico, independientemente de la atribución al tratamiento o la relación inmunológica por parte del investigador.

Diferentes a estos resultados son los eventos adversos identificados por Balan et al. (32), como: fatiga, náuseas, diarrea y relacionados con el sistema inmunológico. En el estudio realizado por Lorusso et al (15), se obtuvo que los efectos adversos de grado 3 o superior fueron del 75% en los pacientes que utilizaron quimiorradiación con Pembrolizumab y del 69% en los pacientes que utilizaron quimiorradiación con placebo.

Jiménez et al.(16), en su estudio observó resultados similares como reacciones adversas graves más comunes: anemia, fístula, hemorragia e infección. En tanto Colombo et al (9), identificó anemia y neutropenia.

En esta revisión sistemática en donde se incorporaron 8 artículos que hablan sobre los efectos adversos del Pembrolizumab , se observó que un 12.5% presentan efectos adversos de grado 1 a 2 como: fatiga, náuseas, disminución de apetito, en un 50% se observó efectos adversos de grado 3 a 4 como neutropenia, hepatitis, insuficiencia suprarrenal, colitis, fístula, síndrome de Guillain Barré, entre otros, en un 37.5% se observó efectos adversos de grado 5 como neumonitis en un porcentaje muy bajo de la población, lo que les llevo a la suspensión del Pembrolizumab (38, 39, 47)

## **Conclusiones**

La calidad de los artículos que conforman esta revisión es de un 45,4% de alta calidad y el 45,4% de media calidad. Respecto a la valoración de los artículos que destacan la efectividad de la inmunoterapia dio como resultado bajo riesgo de sesgo (70,7%). Lo que favorece a la utilización de la información recolectada en esta revisión.

La inmunoterapia representa una alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer cervical, el cual constituye una patología de alta prevalencia y mortalidad a nivel global, los estudios corroboran la eficacia de la inmunoterapia con Pembrolizumab combinado con quimiorradiación como un potencial de tratamiento de 1era línea para el cáncer de cérvix. La tasa de supervivencia global se incrementa en pacientes tratados con Pembrolizumab combinado con quimiorradiación en más del 50% de los pacientes con cáncer de cérvix en comparación a los pacientes que son tratados con monoterapia con Pembrolizumab

Los efectos adversos del Pembrolizumab en el cáncer de cérvix son: fatiga, rash cutáneo, náuseas, diarreas siendo los más frecuentes, hipotiroidismo, disminución del apetito, fiebre, diarrea, siendo los más frecuentes la neutropenia febril y la anemia, en cambio, los relacionados con el sistema inmunológico, así como eventos raros, pero con severidad como fotosensibilidad, artralgia, neumonitis y vitíligo (36, 37, 46, 52)

## **Recomendaciones**

Los estudios futuros deberán investigar los efectos y estrategias a largo plazo para integrar Pembrolizumab de manera óptima en las líneas de tratamiento actuales, con la finalidad de incrementar los beneficios para los pacientes con esta patología.

### Limitaciones de este estudio

En este estudio como en cualquier otro estudio presenta un sesgo subjetivo que se ha intentado disminuir con la inclusión de estudios de diferentes países en su mayor cantidad, lo que fortalece el análisis del tema tratado, no obstante, a ello, la mayoría de los estudios incluye pequeñas muestras de pacientes por lo que se debe en el futuro tener una amplia búsqueda de bibliografías las cuales presentan un ingreso limitado a sus fuentes de referencia debido a que tienen un costo.

### Conflictos de interés.

El autor no declara conflictos de interés.

## Referencia

1. Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, Nath A, Das D, Basu A, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: Molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 de junio de 2022;174:103675.
2. Neumeier S, Tanaka LF, Liang LA, Klug SJ. Epidemiology of cervical cancer in elderly women: Analysis of incidence, treatment, and survival using German registry data. *Cancer Med*. 5 de julio de 2023;12(16):17284-95.
3. Zhao M, Gu R yan, Ding S rui, Luo L, Jia Y, Gao C xin, et al. Risk factors of cervical cancer among ethnic minorities in Yunnan Province, China: a case–control study. *European Journal of Cancer Prevention [Internet]*. mayo de 2022 [citado 11 de julio de 2024];31(3):287-92. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/CEJ.0000000000000704>
4. Magiera K, Rybak J, Magiera B, Grabarczyk A, Grabowska-Szczurek M. Cervical cancer – risk factors and new opportunities for prevention in Poland. *Med Srod [Internet]*. 16 de enero de 2024 [citado 11 de julio de 2024];26(3-4):109-13. Disponible en: <https://www.environmed.pl/Cervical-cancer-risk-factors-and-new-opportunities-for-prevention-in-Poland,178419,0,2.html>
5. Medina DVG, Álvarez DMO, Márquez DLR, Rivera DAC, Sanz DYDV. CARCINOMA DE CUELLO UTERINO: CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES Y EL ROL DE LA RM. *Seram [Internet]*. 18 de mayo de 2021 [citado 5 de junio de 2024];1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/3827>
6. Real B del. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2024 [citado 12 de mayo de 2024]. La inmunoterapia se convierte en un nuevo estándar de tratamiento en cáncer de cérvix metastásico con mayor supervivencia global. Disponible en: <https://seom.org/notas-prensa/210443-la-inmunoterapia-se-convierte-en-un-nuevo-estandar-de-tratamiento-en-cancer-de-cervix-metastasico-con-mayor-supervivencia-global-ndp>

7. Real B del. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2024 [citado 12 de mayo de 2024]. La inmunoterapia se convierte en un nuevo estándar de tratamiento en cáncer de cérvix metastásico con mayor supervivencia global. Disponible en: <https://seom.org/notas-prensa/210443-la-inmunoterapia-se-convierte-en-un-nuevo-estandar-de-tratamiento-en-cancer-de-cervix-metastasico-con-mayor-supervivencia-global-ndp>
8. Herramientas de evaluación de la calidad de los estudios | NHLBI, NIH [Internet]. [citado 11 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
9. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 11 de noviembre de 2021;385(20):1856-67.
10. Nishio S, Yonemori K, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826. *Cancer Science*. noviembre de 2022;113(11):3877.
11. Chen R, Yang W, Li Y, Cheng X, Nie Y, Liu D, et al. Effect of immunotherapy on the immune microenvironment in advanced recurrent cervical cancer. *International Immunopharmacology* [Internet]. 2022;106. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108630>
12. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2019;37(17):1470-8.
13. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 11 de julio de 2016;12(11):2777-89.
14. Borcoman E, Le Tourneau C. Keynote-158 study, FDA granted accelerated approval of pembrolizumab for the treatment of patients with advanced PD-L1-positive cervical cancer. *Ann Transl Med*. diciembre de 2020;8(23):1611-1611.

15. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Pier E. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 403(10434):1341-50.
16. Jiménez-Lima R, Arango-Bravo E, Galicia-Carmona T, Lino-Silva LS, Trejo-Durán GE, Alvarado-Silva C, et al. Immunotherapy Treatment Against Cervical Cancer. *RIC*. 17 de septiembre de 2020;72(4):4183.
17. Kranawetter M, Röhrich S, Müllauer L, Obermair H, Reinthaller A, Grimm C, et al. Activity of Pembrolizumab in Recurrent Cervical Cancer: Case Series and Review of Published Data. *Int J Gynecol Cancer*. julio de 2018;28(6):1196-202.
18. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol*. 20 de diciembre de 2017;35(36):4035-41.
19. Miller KM, Filippova OT, Hayes SA, Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Broach V, et al. Pattern of disease and response to pembrolizumab in recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 10 de julio de 2021;37:100831.
20. Redondo KFV, Cascante RAA, Solís MJH. Cáncer de cérvix: generalidades. *Revista Medica Sinergia*. 1 de septiembre de 2022;7(9):e898-e898.
21. Huang Y, Yoh K, Szamreta EA, Xu X, Hershman DL, Wright JD. Patterns of pembrolizumab use for recurrent cervical cancer. *JCO*. junio de 2024;42(16\_suppl):e17528-e17528.
22. Grau-Bejar JF, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, Mirallas O, Oaknin A. Advances in immunotherapy for cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol*. enero de 2023;15:175883592311638.
23. Stefanoudakis D, Karopoulou E, Matsas A, Katsampoula GA, Tsarna E, Stamoula E, et al. Immunotherapy in Cervical and Endometrial Cancer: Current Landscape and

- Future Directions. *Life* [Internet]. 6 de marzo de 2024 [citado 9 de julio de 2024];14(3):344. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/14/3/344>
24. Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M, Garcia M, Siepmann T, Hasenburg A, et al. Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer—A Systematic Review of Clinical Trials. *Cancers*. 17 de enero de 2022;14(2):441.
25. Balan L, Cimpean AM, Nandarge PS, Sorop B, Balan C, Balica MA, et al. Clinical Outcomes and Molecular Predictors of Pembrolizumab (Keytruda) as a PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor in Advanced and Metastatic Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 16 de mayo de 2024;12(5):1109.
26. Monk BJ, Enomoto T, Kast WM, McCormack M, Tan DSP, Wu X, et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 1 de mayo de 2024];106. Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(22\)00049-4/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(22)00049-4/fulltext)

## Anexos

### ANEXO 1: Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlados

CRITERIOS	CUMPLE
El estudio se describió como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, ¿un ensayo clínico aleatorizado o un RCT?	
¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, uso de asignación generada aleatoriamente)?	
¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de modo que no se pudieran predecir las asignaciones)?	
¿Los participantes y proveedores del estudio estaban cegados a la asignación del grupo de tratamiento?	
¿Las personas que evaluaron los resultados desconocían las asignaciones grupales de los participantes?	
¿Los grupos eran similares al inicio en cuanto a características importantes que podrían afectar los resultados (por ejemplo, datos demográficos, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?	
¿La tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20 % o menos del número asignado al tratamiento?	
¿La tasa de abandono diferencial (entre los grupos de tratamiento) al final del estudio fue de 15 puntos porcentuales o inferior?	
¿Hubo una alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?	
¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)?	
¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio?	
¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder?	
¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos de manera predeterminada (es decir, se identificaron antes de que se realizaran los análisis)?	
¿Todos los participantes asignados aleatoriamente fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, se utilizó un análisis por intención de tratar?	

#### Cálculo de puntaje: 0-14

Puntuación mayor a 11: calidad adecuada

Puntuación 6-10: calidad regular

Puntuación menor a 1-5: calidad baja.



**Erika Johanna Rivera Chicaiza** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107239402**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Efectividad de la inmunoterapia con pembrolizumab versus inmunoterapia con pembrolizumab combinada con quimiorradiación en el cáncer de cérvix. 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 trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **21 de octubre de 2024**

F: 

Erika Johanna Rivera Chicaiza

**C.I. 0107239402**