



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**INMUNOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ACTUAL
PARA CÁNCER COLORRECTAL. REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

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

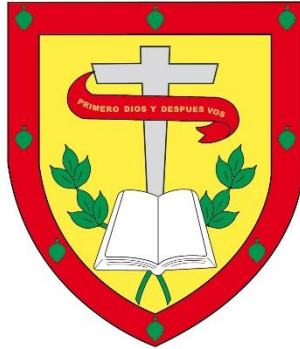
AUTOR: ELIAN ALBERTO AGUILAR MORA

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRIGUEZ

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

**INMUNOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ACTUAL PARA
CÁNCER COLORRECTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

AUTOR: ELIAN ALBERTO AGUILAR MORA

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRIGUEZ

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Elían Alberto Aguilar Mora portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0705621126**. Declaro ser el autor de la obra: **“Inmunoterapia como tratamiento actual para cáncer colorrectal. 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, **15 de julio de 2025**

F: 

Elían Alberto Aguilar Mora

C.I. 0705621126

DR. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Yo Christian Eduardo Buenaño Rodriguez certifico que el presente trabajo, denominado “Inmunoterapia como tratamiento actual para cáncer colorrectal. Revisión Sistemática”, realizado por: Elian Alberto Aguilar Mora con documento de identificación: 0705621126 previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, supervisado y revisado 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, **15 de julio del 2025**



F:

DR. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

C.I. 0705621126

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada:

A Dios, fuente de luz y fortaleza, por ser mi guía constante en este camino académico. Su amor incondicional y sus infinitas bendiciones han sido mi sustento en cada paso que he dado. En cada desafío y triunfo, reconozco tu mano protectora que me ha guiado y fortalecido.

A mi madre y mi padre Miriam Mora y Luis Aguilar cuyo amor y apoyo incondicional han sido mi mayor inspiración. Gracias por sus sacrificios, dedicación y por ser mi roca en los momentos difíciles. Cada palabra de aliento y gesto de amor que me han brindado ha sido un consuelo para mi alma, impulsándome a seguir adelante con determinación.

A las dueñas de mi corazón y responsables de la alegría que me caracteriza, mis abuelitas Virginia Chiriboga y Corina Ruiz, por su ejemplo de arduo trabajo y por brindarme su sabiduría y orientación en cada decisión que he tomado. Su presencia constante en mi vida ha sido un faro de luz que inunda mi corazón de felicidad y templanza.

A mis hermanos, Allison Aguilar y Damir Aguilar, por su amor incondicional, su apoyo constante y por ser mis cómplices en las alegrías y desafíos de la vida. Nuestra unión familiar ha sido mi mayor fortaleza y consuelo en momentos de dificultad. Aprecio profundamente cada momento compartido y cada gesto de apoyo que han sabido brindar.

A mis abuelitos, que en paz descansen, quienes desde el cielo han sido mis ángeles guardianes, guiándome y dándome fuerzas para superar cualquier obstáculo. Su amor y sabiduría siguen siendo mi inspiración diaria. Agradezco profundamente su legado de amor y valores que han dejado impregnados en mi vida, guiándome con su luz y amor incondicional.

A toda mi familia, por el inmenso cariño y el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de esta carrera. Su amor y apoyo han sido el motor que me impulsa a alcanzar mis metas. Aprecio profundamente cada sacrificio realizado y cada gesto de aliento que me han brindado en este camino académico.

Cada uno de ustedes ha sido una pieza fundamental en mi vida y en este logro. Les estaré eternamente agradecido por todo su amor, sacrificio y apoyo. Esta tesis es un pequeño tributo a su inmenso amor y dedicación hacia mí.

Inmunoterapia como tratamiento actual para Cáncer colorrectal. Revisión Sistemática

Elian Alberto Aguilar Mora, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

Universidad Católica de Cuenca, elian.aguilar@est.ucacue.edu.ec

Resumen

La inmunoterapia para el cáncer colorrectal ha incrementado su desarrollo de forma acelerada en los últimos 10 años. Se han llevado a cabo en la última década varios ensayos clínicos de alta calidad que examinan la aplicación de inhibidores de la DPD-1/PD-L1 en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm). Sin embargo, los beneficios clínicos, incluyendo la efectividad y la seguridad de estos manejos contra el CCRC, siguen siendo controvertidos. **Objetivo:** Analizar la eficacia del Pembrolizumab como inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal, mediante una revisión sistemática. **Metodología:** en este estudio, se llevó a cabo una revisión sistemática para determinar la eficacia de la inmunoterapia como tratamiento actual para el CCR. Se realizaron búsquedas detalladas en varias bases de fuentes bibliográficas, incluyendo PubMed, Taylor and Francis, Scopus, ProQuest entre otros, hasta el 2023. Los términos de búsqueda utilizados fueron "cáncer colorrectal metastásico", "inmunoterapia", "PD-1", "PD-L1", y se incluyeron sujetos de estudios en distintos estadios de la patología. Se seleccionaron y analizaron los artículos relevantes que satisfacían los criterios de inclusión establecidos. **Resultados:** La terapia anti-PDL-1/PD-1 (Pembrolizumab) en dMMR/MSI-H CRC avanzado se asoció con una mejor supervivencia. Anti PD-1/PD-L1 combinado con medicamentos antiangiógenos, agentes dirigidos o quimioterapia podría ser eficaz en MSS mCRC. **Conclusiones:** La inmunoterapia fue efectiva para la mutación BRAF y KRAS/NRAS (RAS/RASRAS) CRC. La alta incidencia de reacciones adversas grado II y III al 85% revela la importancia del trabajo multidisciplinario y de seguir realizando investigaciones y actualizaciones sobre este tema.

Palabras clave: inmunoterapia, cáncer colorrectal metastásico, PD-1, PD-L1, Pembrolizumab

Abstract

Immunotherapy for colorectal cancer (CRC) has increased its development at an accelerated rate in the last 10 years. Several high-quality clinical trials have been conducted in the last decade to examine the application of programmed death receptor (1DPD-1) / programmed death ligand (PD-L1) inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). However, the clinical benefits, including the effectiveness and safety of these anti-CCRCC managements, remain controversial. **Objective:** To analyze the efficacy of Pembrolizumab as immunotherapy in patients with colorectal cancer, using a systematic review. **Methodology:** In this study, a systematic review was conducted to determine the efficacy of immunotherapy as a modern treatment for CRC. Detailed searches were performed in several bibliographic databases, including PubMed, Taylor & Francis, Scopus, and ProQuest, among others, published until 2023. The search terms used were “metastatic colorectal cancer,” “immunotherapy,” “PD-1,” “PD-L1,” and study subjects at different stages of pathology were included. Relevant articles that met the established inclusion criteria were selected and analyzed. **Results:** Anti-PDL-1/PD-1 (Pembrolizumab) therapy in advanced dMMR/MSI-H CRC was associated with improved survival. Anti PD-1/PD-L1 combined with anti-angiogenic drugs, targeted agents, or chemotherapy could be effective in MSS mCRC. **Conclusions:** Immunotherapy was effective for BRAF and KRAS/NRAS (RAS/RASRAS) mutated CRC. The high incidence of grade II and III adverse reactions at 85% reveals the importance of multidisciplinary work and further research and updates on this topic.

Keywords: immunotherapy, metastatic colorectal cancer, PD-1, PD-L1, Pembrolizumab

ÍNDICE

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	2
METODOLOGÍA.....	3
RESULTADOS.....	4
DISCUSIÓN.....	11
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

1. INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia se ha consolidado como una modalidad terapéutica que prioriza el poder del sistema inmunitario en el combate contra el cáncer colorrectal metastásico (CCRm). En este contexto, los linfocitos T CD4 emergen como figuras centrales en la interacción entre la inmunoterapia y la respuesta inmunológica ante las células cancerosas. Estos linfocitos, pertenecientes al sistema inmunológico adaptativo, desempeñan un papel crucial al coordinar y potenciar la actividad de otras células inmunitarias. La conexión intrínseca entre la inmunoterapia y los linfocitos T CD4 abre nuevas perspectivas en la comprensión y el tratamiento del CCR.

(1)

La inmunoterapia, en su evolución histórica desde sus primeros indicios hasta consolidarse como un pilar fundamental en la lucha contra el CCRm, ha experimentado un cambio significativo. La idea de activar el sistema inmunológico contra el cáncer se inició a finales del siglo XIX con pocos resultados, pero fue en los últimos 10 años del siglo XX cuando la investigación alcanzó un punto de inflexión crucial, sentando las bases para la inmunoterapia moderna. En este desarrollo, el Pembrolizumab se destaca como un inhibidor check point celular direccionado hacia la proteína 1-PD, revolucionando el campo de la inmunoterapia al ampliar su aplicación al tratamiento del CCRm. Su capacidad para desbloquear las defensas inmunológicas y potenciar la respuesta contra las células cancerosas marca un cambio paradigmático en el abordaje del CCRm. (1)

El CCRm emerge como una carga significativa para la salud global, según los datos proporcionados por GLOBOCAN. Este tipo de cáncer ocupa el cuarto lugar en incidencia tanto en mujeres como hombres a nivel mundial. En el 2021, se estimaron alrededor de 1.8 millones de casos nuevos, consolidando al CCRm como una de las principales neoplasias con un gran impacto en cuanto a la morbimortalidad de los pacientes. La incidencia fluctúa significativamente en diversas zonas y regiones del mundo, siendo notablemente alta en países como Estados Unidos, China, India y Brasil. En los Estados Unidos más de 140 000 personas fueron diagnosticadas con CCRm en el año 2022, y hasta 1 de cada 7 con menos de 50 años. Estos datos subrayan la urgente necesidad de explorar y desarrollar enfoques terapéuticos avanzados, como la inmunoterapia.(2)

La inmunoterapia es un enfoque innovador en el tratamiento del CCRm ya que ha demostrado ser efectivo en algunos pacientes que antes del desarrollo de este tratamiento habían perdido completamente la esperanza. Su importancia radica especialmente en que puede ser una medida eficaz para combatir uno de las más agresivas y comunes neoplasias en todo el mundo, el mismo que se estima es responsable de más de un millón y medio de decesos al año, y que, a pesar de los avances en el tratamiento, este cáncer sigue siendo una enfermedad sumamente mortal. (2)

OBJETIVOS

Objetivo General

- Analizar la eficacia del Pembrolizumab como inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, mediante revisión sistemática.

Objetivos específicos

- Identificar la tasa de supervivencia de los pacientes tras haber sido sometidos a inmunoterapia con Pembrolizumab.
- Describir los efectos adversos más frecuentes en pacientes sometidos a inmunoterapia con Pembrolizumab.
- Determinar en qué fase y en qué características específicas del CCR, el Pembrolizumab fue más eficiente

2. METODOLOGÍA

La presente investigación se fundamenta en un estudio descriptivo basado en una revisión sistemática, para la misma se recurrió a la guía PRISMA 2020. La búsqueda se llevó a cabo en diversas bases bibliográficas, como Scopus, Taylor and Francis, Proquest y Pubmed. Se utilizó de palabras clave como Immunotherapy, metastatic colorectal cancer, PD-1, PD-L1, y a la vez se empleó el uso del operador booleano: AND, para limitar la búsqueda. La recopilación de artículos se realizó entre septiembre y enero de 2024. Se incluyeron artículos publicados entre 2019 y 2023 en inglés, español y portugués, que abordaran el tratamiento con Pembrolizumab, describieran los objetivos analizados y cumplieran con lo establecido en cuanto a los criterios especificados en la matriz.

Posteriormente seleccionamos los artículos que nos servirán para realizar la revisión mediante la lectura de títulos y posteriormente mediante el análisis de resúmenes. Se incluyeron artículos de metaanálisis, originales, estudios de caso, descriptivos y observacionales que abordaran las variables que son objeto del actual estudio como lo son: la eficacia, complicaciones, subgrupos y mutaciones específicas del CCR en el que el pembrolizumab fue más efectivo. Se excluyeron las publicaciones que utilizaban otros tipos de tratamientos biológicos que no fuera el mencionado en la matriz o que analizaban otras variables que se alejan de los objetivos planteados para esta revisión, así como los estudios que no estuvieran disponibles o completos. Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero para administrar y organizar la información, y los datos más importantes de los artículos seleccionados, para poderlos registrar en la matriz de búsqueda. (Tabla 1.)

Se realizó un análisis de los datos encontrados en las bibliografías que posteriormente fueron exhibidas en tablas las mismas acorde a cada uno de los objetivos previamente establecidos.

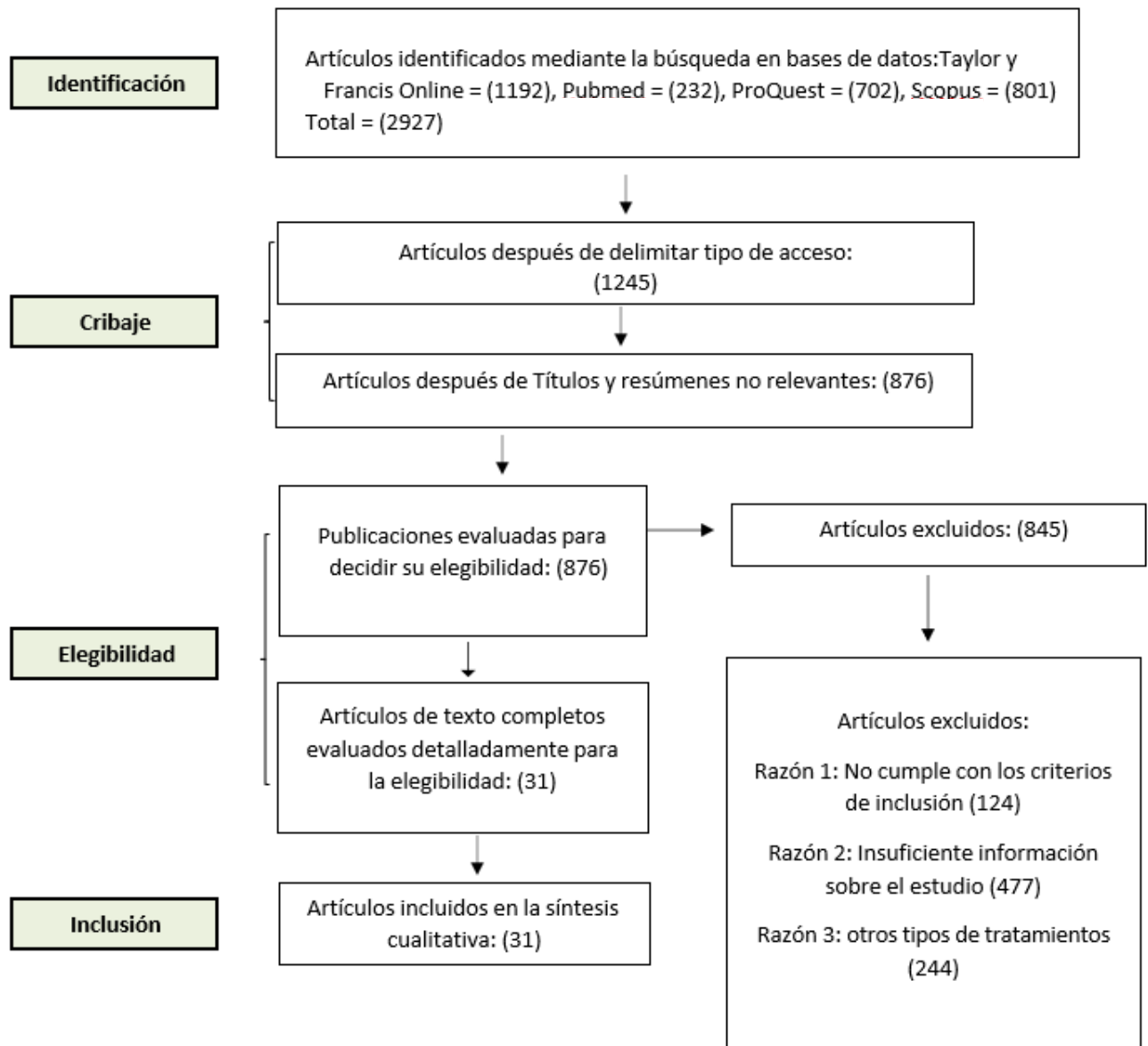
El criterio de valoración de la literatura se basó en la tasa de respuesta objetiva según RECIST versión 1.1 mediante una revisión central independiente, la tasa de supervivencia general y libre de progresión a 1 año (OSR / PFSR), la tasa de eventos adversos y respuestas adversas graves (EA / AAG) y la tasa de respuesta objetiva según los grupos y mutaciones específicas del CCR (ORR). Los criterios tomados en cuenta para una valoración secundaria fueron la duración del tratamiento, tasa de control de enfermedades (DCR), y las tasas generales de respuestas dentro de las que consideramos la enfermedad progresiva (PD), respuesta completa (CR), enfermedad estable (SD) y respuesta parcial (PR)

3. RESULTADOS

3.1 Resultado de la búsqueda bibliométrica

Luego de la búsqueda con la fórmula efectuada y de haber aplicado correctamente los filtros especificados en la matriz, se reconocieron 876 estudios tal como se observa en la figura 1.

Diagrama de Flujo



Fuente: Artículos de la matriz incluidos en la revisión

Figura 1. Flujograma de selección de artículos. *PRISMA 2020*

Tras haber eliminado los artículos repetidos y haber aplicado los filtros por año, título e idioma, se examinaron 876 estudios de los cuales fueron excluidos 124 artículos de caso, 477 artículos y 244 metaanálisis que no describían datos como complicaciones, fármacos como el Pembolizumab y sus efectos beneficiosos o ineficaces en pacientes con este tipo de cáncer o simplemente estudios que detallaban los resultados obtenidos con Pembolizumab en pacientes con cualquier otro tipo de cáncer que no correspondiese al descrito en esta revisión. Finalmente fueron 31 artículos los disponibles. Las evidencias se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos sobre inmunoterapia como tratamiento actual para cáncer colorrectal

Autor	Año	País	Título	Tipo de estudio	Base de Datos	Tamaño de población
Wensink et al.	2021	Andorra	A review of the sensitivity of metastatic colorectal cancer patients with deficient mismatch repair to standard-of-care chemotherapy and monoclonal antibodies, with recommendations for future research	Transversal	Pubmed	895
Mezheyeuski et al.	2023	Albania	An immune score reflecting pro- and anti-tumoural balance of tumour microenvironment has major prognostic impact and predicts immunotherapy response in solid cancers.	Transversal	Taylor and francis	445
Burnett-Hartman et al.	2021	Canadá	An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer	Transversal	Pubmed	654
Zhang et al.	2022	Francia	Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis	Transversal	Taylor and francis	397
IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-	2019	Francia	Colorectal cancer screening	Transversal	Scopus	482
Duan et al.	2022	Australia	Colorectal Cancer: An Overview	Descriptivo - Transversal	Pubmed	244
Campbell et al.	2023	Francia	Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy	Transversal - Temporalmente retrospectivo	Pubmed	3321
Kurilin et al.	2022	Bangladesh	Dendritic cells transfected with a polyepitope DNA construct stimulate an antitumor cytotoxic response in various tumors	Descriptivo - Transversal	Proquest	790
Li et al.	2022	Barein	Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 therapy in the treatment of advanced colorectal cancer: a meta-analysis	Transversal - Analítico	Pubmed	456
Arora et al.	2019	Camboya	Existing and Emerging Biomarkers for Immune Checkpoint Immunotherapy in Solid Tumors	Transversal	Proquest	250
Weng et al.	2022	Australia	Exploring immunotherapy in colorectal cancer	Transversal	Pubmed	274
Cai et al.	2022	Benin	Identification of tumour immune infiltration-associated snoRNAs (TIIsno) for predicting prognosis and immune landscape in patients with colon cancer via a TIIsno score model	Transversal	Taylor and francis	445
Ganesh et al.	2019	Argelia	Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential	Transversal	Proquest	301
Azimi et al.	2022	Argelia	Intestinal Microbiota: Novel Personalized Cancer Immunotherapy in Colorectal Cancer	Observacional - Analítico - Transversal	Pubmed	124
Xu et al.	2020	Canadá	MIR22HG acts as a tumor suppressor via TGFβ/SMAD signaling and facilitates immunotherapy in colorectal cancer	Transversal	Taylor and francis	106
Cheng V et al.	2022	Canadá	Colorectal Cancer and Onset of Anxiety and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis	Transversal	Scopus	141

Chen et al.	2023	Canadá	Modeling the Tumor Microenvironment and Cancer Immunotherapy in Next-Generation Humanized Mice	Meta-análisis	Taylor and francis	455
Wang et al.	2021	Australia	Targeted Immunotherapies in Gastrointestinal Cancer: From Molecular Mechanisms to Implications	Meta-análisis	Pubmed	789
Bai et al.	2022	Benin	Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: The Fundamental Indication and Application on Immunotherapy	Meta-análisis	Taylor and francis	149
Zhang et al	2022	Australia	Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis	Meta-análisis	Pubmed	1129
Li et al	2022	Bangladés	Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 therapy in the treatment of advanced colorectal cancer: a meta-analysis	Meta-análisis	Scopus	1503
Ganesh	2019	Francia	Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential	Meta-análisis	Pubmed	1041
Merck Sharp	2023	Alemania	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164)	Meta-análisis	Pubmed	124
Le et al	2020	Canadá	PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency	Meta-análisis	Pubmed	41
Andre et al	2020	Australia	Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer	Meta-análisis		3307
Le et al	2020	Canadá	Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164	Meta-análisis	Pubmed	124
Andre Thierry et al	2021	Canadá	Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta o reparación de desajuste deficiente tratados con pembrolizumab de primera línea versus quimioterapia (KEYNOTE-177): un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto	Meta-análisis	Pubmed	456
Haag et al	2022	Alemania	Pembrolizumab and maraviroc in refractory mismatch repair proficient/microsatellite-stable metastatic colorectal cancer – The PICCASSO phase I trial	Meta-análisis	Pubmed	211
Yoshino et al	2022	Alemania	Pembrolizumab in Asian patients with microsatellite-instability-high/mismatch-repair-deficient colorectal cancer	Meta-análisis	Proquest	48
Herting et al	2021	Francia	A Multi-Center, Single Arm, Phase Ib study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Chemotherapy for Patients with Advanced Colorectal Cancer: HCRN G114-186	Meta-análisis	Scopus	30
Casak et al	2021	Canadá	FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI-H/dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma.	Meta-análisis	Pubmed	339

3.2 Tasa de supervivencia del Pembrolizumab como inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal.

De los 31 artículos revisados. 10 artículos hablan sobre la tasa de supervivencia general y libre de progresión a un año de los pacientes estudios, en los que podemos observar que al utilizar Pembrolizumab como inhibidor Check Point Celular en pacientes con CCRm con una duración mayor o igual a 12 meses se obtienen mejorías clínicas evidentes como tasas de supervivencia general que oscilan entre 22 % y 78% según factores que pueden mejorar o empeorar los resultados, así mismo en cuanto a la tasa libre de progresión a 1 año se han obtenido resultados favorables que pueden ir desde un 3,2 % hasta un 80%

Tabla 2. Tasa de supervivencia del Pembrolizumab como inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal.

Autor	Año	Inhibidores de PD-1/PD-L1 o Quimioterapia	Edad media	Población	Tasa de supervivencia general y libre de progresión a 1 año (OSR/ PFSR)				Duración del tratamiento (promedio)
					c	%	c	%	
					Pembro		QT		
Zhang et al.	2022	Pembrolizumab	56	1129	249 / 203	22 % / 18 %	191 / 124	17 % / 11 %	13.11 m
Li et al	2022	Pembrolizumab	53	1503	857 / 691	57 % / 46%	615 / 495	41 % / 33 %	12 m
Ganesh et al	2019	Pembrolizumab	54	1041	488 / 405	47 % / 39 %			12 m
Merck sharp et al.	2023	Pembrolizumab	55	124	49 / 4	39,2% / 3,2%	42 / 3	34 % / 3 %	10 m
Le et al.	2020	Pembrolizumab	54	41	7 / 7	78% / 78%			9 m
Andre et al.	2020	Pembrolizumab	63	3307	Cont / 545	cont / 16,5 %	Cont / 271	Cont / 8,2 %	11 m
Le et al.	2020	Pembrolizumab	56	124	62 / 46	50% / 37.5 %	55 / 40	45 % / 33 %	24 m
Yoshino et al	2022	Pembrolizumab	65	48	36 / 29	77 % / 62 %	35 / 22	73 / 46 %	20 m
Herting et al.	2022	Pembrolizumab	47	30	/ 24	/ 80 %	/ 21	/ 71 %	10 m
Casak et al.	2021	Pembrolizumab	63	300	190 / 162	63 % / 54 %			11, 1m

*Estudios que incluyeron a individuos sometidos a este tipo de inmunoterapia.

Tabla 3. Tasa de supervivencia del Pembrolizumab como inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal.

Autor	Año	Inhibidores de PD-1/PD-L1 o Quimioterapia	Edad media	Población	Tasas generales de respuesta %				Tasa de respuesta objetiva (TRO)	DCR	Tasa general de eventos adversos y respuesta adversas graves (EA/AAG)	
					CR	PR	SD	PD			EA	AAG (Grade 3-4 o +)
Zhang et al.	2022	Pembrolizumab	56	1129	44%	11,51 %	27,01 %	17 %	0,16	0,50	0,84	0,30
Li et al.	2022	Pembrolizumab	53	1503	41 %	13,4 %	21 %	14 %	23 %	49 %	85 %	3%
Ganesh et al.	2019	Pembrolizumab	54	1041	43 %	12 %	24 %	19 %	29 %		87 %	3,2 %
Marck Sharp et al.	2023	Pembrolizumab	55	124	7 %	11 %	10 %	24 %		53,2 %	98,4 %	
Le et al.	2020	Pembrolizumab	54	41	1 %	8 %	7 %	14 %	40 %	51 %	98 %	41 %
Andre et al.	2020	Pembrolizumab	63	3307	11,1 %	32,7 %	20,9 %	29,4 %	31		97 %	56 %
Le et al.	2023	Pembrolizumab	56	124	11 %	55 %	44 %	86 %	66 %	54 %	66 %	14.5 %
Yoshino et al.	2022	Pembrolizumab	65	48	18 %	32 %	9 %	36 %	50 %	49 %	100 %	46 %
Herting et al.	2022	Pembrolizumab	47	30	6,7 %	50,0 %	43,3 %	0 %	56,7 %	47 %	11 %	6,66 %
Casak et al.	2021	Pembrolizumab	63	300	69 %	33 %		11 %	43,8 %	41 %	≥ 5 %	20 %

3.3 Principales efectos adversos en pacientes sometidos a inmunoterapia con Pembrolizumab

12 artículos de los 31 revisados nos revelan datos sobre los principales efectos adversos en pacientes sometidos a inmunoterapia con Pembrolizumab, dentro de los que se pudo observar de forma detallada que los que con más frecuencia se presentaron fueron diarrea (44 %), vómito (22 %), erupción cutánea (13 %), náuseas (31 %), pirexia (18 %), hipotiroidismo (12 %) y anemia (18 %), promediando así una tasa de eventos adversos (EA) grado I y II y respuestas adversas graves (AAG) grado III y IV del 71,55 % (IC 95 %); 23,17 % (IC 95 %), respectivamente.

Tabla 4. Efectos adversos en pacientes sometidos a inmunoterapia con Pembrolizumab

Autor Año	Población	Diarrea	Nauseas	vómitos	Erupción cutánea	Fatiga	Disminución del apetito	Dolor abdominal	Pirexia	Aumento del AST	Aumento del ALT	Hipotiroidismo	Pancreatitis	Anemia	Trombocitopenia	Infarto agudo de miocardio
Zhang et al. 2022	1129	27 %	21,04 %	12,15 %	22,44 %	39 %	27,12 %	21 %	14,01 %	20 %	11,02 %	9,05 %		25 %	2,74 %	
Li et al et al. 2022	1503	36,0 %	25,10 %	15,02 %	22,37 %	32,82 %	28,50 %	20,60 %	19,88 %	22,46 %	17,90 %	12,62 %	10,23 %			
Ganesh et al.	1041	24,6 %	10 %	9,02 %	25 %	10 %	12,02 %	10 %	11 %			5,01 %	11,2 %	14 %		
Marck Sharp et al. 2023	124	3,17 %	1,6 %	1,59 %	16,67 %	28,4 %	76,74 %	3,2 %	3,28 %			15,23 %	1,64 %	1,59 %	1,59 %	1,64 %
Le et al. 2020	41	10 %	12 %	10 %	24 %	32 %	10 %	24 %	12 %		7 %	10 %	15 %	20 %		
Andre et al. 2020	3307	44 %	31 %	22 %	13 %	38 %	24 %	24 %	18 %	16 %	14 %	12 %	1 %	18 %		
Le et al. 2020	124	12 %	12 %	11 %	10,5 %	10 %	8 %	13 %	7,08 %			15 %	4 %			
Yoshino et al. 2022	48	14 %	0 %	0 %	15 %	9 %	9 %	7 %	14 %	9 %	9 %	14 %		15 %		
Herting et al. 2021	30	5 %	4,8	3 %	2,2 %	4,3 %	4,1 %	8 %	7 %	3 %		2 %	83,3	7,3 %		
Kasak et al. 2021	300	5 %	3 %	1 %		4 %	1 %	5 %		3 %	3 %			5 %		

3.4 Fases y características específicas del CCR en el que el Pembrolizumab fue más eficiente

10 de todos los artículos disponibles nos brindan datos acerca de la fase en la que la mayoría de los estudios con Pembrolizumab fueron realizados dando como evidente que el 100% de los casos se realizaron en pacientes con CCRm irresecable de los cuales se pudieron obtener datos sobre la tasa de respuesta objetiva (ORR) para CCRm dMMR – MSI, MSS/pMMR, mutaciones BRAF y RAS, en las que se evidencio una significativa respuesta favorable para dichas mutaciones BRAF Y RAS y no así para el subgrupo de pacientes con MSS/pMMR. El subgrupo más frecuente de estudio fue el de pacientes con CCRm dMMR – MSI

Tabla 5. Fases y características específicas del CCR en el que el Pembrolizumab fue más eficiente

Autor	Población	Estadio		Tasa de respuesta objetiva (ORR)				
		Resecable	Irresecable	Subgrupos / estado de mutación				
				dMMR-MSI-H ≥ 5%	dMMR-MSI-H <5%	MSS/pMMR	Mutante BRAF	Mutante RAS
Zhang et al.	1129	0 %	100 %	40 %	4 %	11 %	38 %	
Li et al.	1503	0 %	100 %		37 %	10%	42%	19%
Ganesh et al.	1041	0 %	100 %	29 %		7 %	12 %	17 %
Marck Sharp et al.	124	0 %	100 %	33,85 5		4 %	11 %	21 %
Le et al.	41	0 %	100 %	40 % (4-10)		11 % (2-18)	11 %	18 %
Andre et al.	3307	0 %	100 %	27 %				
Herting et al.	30	0 %	100 %	56,7 %		0 %	0 %	0 %
Yoshino et al.	307	0 %	100 %	50 %		16 %	33 %	13 %
Casak et al.	300	0 %	100 %	43 %				
Le et al.	124	0 %	100 %	33 %		12 %	42.86 %	47.06 %

4. DISCUSIÓN

El CCRm es la cuarta neoplasia más incidente en ambos sexos alrededor del mundo según el GLOBOCAN. Durante los últimos años se ha investigado el efecto de la inmunoterapia en pacientes con CCRm en los que terapias convencionales no ha demostrado una mejoría clínica relevante, sin embargo, desde la aprobación de la inmunoterapia por la FDA en el 2015 esta ha ofrecido mejorías y resultados clínicamente alentadores.

En esta actual investigación se hizo uso de una variedad de artículos científicos que al ser filtrados por distintos factores quedaron a disposición treinta y uno, de los cuales por su contenido los que mayor relevancia aportaron fueron 11 artículos que correspondieron a diferentes metaanálisis de los que predominaban países europeos, asiáticos y de Norte América, que aportaron datos sobre la eficacia y efectos adversos del Pembrolizumab en el contexto del cáncer colorrectal metastásico en diferentes subgrupos con inestabilidad de microsatélites, PDL-1 y mutaciones BRAF Y RAS.

Los datos de los estudio previos confirman que la inmunoterapia con pembrolizumab proporciona respuestas duraderas con un perfil de seguridad manejable en pacientes con CCR avanzado o metastásico MSI-H/dMMR, MSS/pMMR siendo menos efectiva en esta segunda y demostrando altas tasas de efectividad para pacientes con ciertas mutaciones específicas BRAF Y RAS con tasas de respuestas objetivas (ORR) que lo respalda significativamente en todos los estudios detallados en las tablas, en los que los más representativos son los del estudio de Li. et al con 1503 pacientes en los que se revelo un ORR del 37 % para el CCRm dMMR-MSI, 10 % para MSS/pMMR y del 42 y 19 % para las mutaciones BRAF Y RAS, respectivamente. Demostrándose algo similar en el estudio de Le. et al con 124 pacientes en el que el CCRm dMMR-MSI obtuvo un ORR de 33 % y las mutaciones BRAF Y RAS, un 42,86 % y 47,06 % respectivamente.

Los principales efectos adversos reportados en los estudios se han clasificado como grado I y II (EA) y evento adversos graves (AAG) grado III y IV los cuales han sido mencionados en las tablas con anterioridad entre los que se destacan la diarrea (36 %), náuseas (25,10 %), vómitos (15,02 %), erupción cutánea (22,37 %), fatiga (32,82), disminución del apetito (28,50), anemia (15 %), dolor abdominal (20,60) y pirexia (19,88 %) como EA y aumento del AST (22,46) y ALT (17,90), hipotiroidismo (12,62 %), pancreatitis (10,23 %), trombocitopenia (1,59 %) e infarto agudo del miocardio (1,64 %) como AAG, los mismos que han sido medidos según su incidencia de aparición por porcentajes, en los que destacamos el estudio de Ganesh et al en el 2019 en el que con una población de 1041 pacientes se evidencio que la tasa de ocurrencia de los eventos adversos grado I y II ocurren con una frecuencia del 87 % pero los eventos adversos graves grado III y IV son relativamente infrecuentes con un valor del 3,2 %. Los demás metaanálisis demostraron tasas de EA y AAG similares al encontrado por Ganesh.

El infarto de miocardio registrado como evento adverso ocurrió en un paciente en la cohorte de Marck Sharp. et al con una población de 124 pacientes, al considerar que de todos los metaanálisis solo un paciente en un único metaanálisis específicamente, debutó con un infarto se puede sospechar que el mismo pudo haber sido un evento aislado debido a las características específicas del paciente como tal, por lo que este efecto adverso grave debería ser considerado como no significativo al momento de considerar los riesgos del tratamiento en pacientes a los que se los someterán a inmunoterapia.

En relación a la eficacia 2 estudios, específicamente André. et al con 3307 pacientes y Yoshino. et con 48 pacientes realizan una comparación entre las tasas de supervivencia general (OSR) y libre de progresión (PFSR) a 1 año en pacientes sometidos a inmunoterapia con Pembrolizumab o quimioterapia para evaluar su nivel de eficacia en cada uno de ellos, los resultados de dicha comparación revelan que en la población de 3307 pacientes en la cohorte de Pembrolizumab se obtuvo una OSR y PFDR de 27,3 % y 16,5 % respectivamente; y en la cohorte de Quimioterapia las tasas de OSR y PFSR fueron de 13,1 % y 8,2 % respectivamente. Por otro lado, apoyando a los resultados anteriormente mencionados Yoshino. et en su metaanálisis demuestra a la inmunoterapia como altamente efectiva ya que en la cohorte de Pembrolizumab se evidencian tasas del 77 % y 62.5 % respectivamente demostrando así una mejoría clínica significativa a comparación de la quimioterapia que demostró tasas del 73% y 46 % respectivamente.

Adicional a ello 8 estudios evalúan la tasa de respuesta objetiva (TRO) y las tasas generales de respuesta de los pacientes sometidos a Pembrolizumab en los que se consideran los niveles de respuestas completas, parciales, los casos en los que la enfermedad se mantiene estable y aquellos en los que la enfermedad progresa. Todos los resultados encontrados en los 8 estudios apoyan la premisa de que las mejorías de la inmunoterapia son innegables en lo que respecta a la TRO y tasas de respuestas generales.

De los 8 estudios adicionales los más representativas en cuanto a población y resultados fueron los de Zhang. et al con 1129 pacientes y Casak. et al con 339 pacientes en los que se demostró una TRO de 16 % y 42,8 % en su debido orden. De los 1129 pacientes del metaanálisis de Zhang. et al, 498 pacientes obtuvieron una respuesta completa, 130 pacientes obtuvieron una respuesta parcial, 305 mantuvieron una enfermedad estable y 198 tuvieron una enfermedad progresiva. Resultados igual de alentadores fueron encontrado en la cohorte de Casak. et al en el que 207 pacientes tuvieron una respuesta completa, 99 respuesta parcial y en 33 pacientes la enfermedad continuó con su progreso.

5. CONCLUSIONES

Los inhibidores Check Point Celular PD-L1/PD-1, como pembrolizumab, han demostrado ser prometedores en el tratamiento del CCR metastásico con deficiencia de reparación de discordancias (dMMR) o inestabilidad de microsatélites de alto grado (MSI-H). Estos tratamientos han mostrado beneficios clínicos alentadores, incluyendo mejoras en la supervivencia y tasas de respuesta. Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos multicéntricos para validar estos resultados y entender mejor los mecanismos de resistencia a la inmunoterapia.

Además, es crucial desarrollar biomarcadores que contribuyan a predecir las respuestas al tratamiento, especialmente para pacientes con subtipos de CCR menos sensibles a la inmunoterapia actual, como los que tienen reparación de discordancias de microsatélites proficientes (pMMR) o inestabilidad de microsatélites de bajo grado (MSI-L). A pesar de algunos eventos adversos asociados, en general, la inmunoterapia, especialmente con pembrolizumab, parece ofrecer un perfil beneficio-riesgo favorable y bien tolerado en pacientes con CCR avanzado MSI-H/dMMR.

6. REFERENCIAS

1. Interventions IWG on the E of CP. Colorectal cancer screening [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2019 [citado 28 de junio de 2023]. (IARC Handbooks of Cancer Prevention). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553200/>
2. Herting CJ, Farren MR, Tong Y, Liu Z, O'Neil B, Bekaii-Saab T, et al. A Multi-Center, Single Arm, Phase Ib study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Chemotherapy for Patients with Advanced Colorectal Cancer: HCRN GI14-186. *Cancer Immunol Immunother*. noviembre de 2021;70(11):3337-48.
3. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 jul [citado 31 de diciembre de 2023]. Report No.: NCT02460198. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02460198>
4. Wensink E, Bond M, Kucukkose E, May A, Vink G, Koopman M, et al. A review of the sensitivity of metastatic colorectal cancer patients with deficient mismatch repair to standard-of-care chemotherapy and monoclonal antibodies, with recommendations for future research. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 28 de junio de 2023];95. Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(21\)00022-0/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(21)00022-0/fulltext)
5. Mezheyeuski A, Backman M, Mattsson J, Martín-Bernabé A, Larsson C, Hrynchuk I, et al. An immune score reflecting pro- and anti-tumoural balance of tumour microenvironment has major prognostic impact and predicts immunotherapy response in solid cancers. *eBioMedicine*. 30 de enero de 2023;88:104452.
6. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology*. marzo de 2021;160(4):1041-9.
7. André Thierry, Mayur Amonkar, Josephine M Norquist, Kai-keen, Tae Won, Benny vittrup. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta o reparación de desajuste deficiente tratados con pembrolizumab de primera línea versus quimioterapia (KEYNOTE-177): un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2021;22(5). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00064-4/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00064-4/fulltext#%20)
8. Zhang X, Yang Z, An Y, Liu Y, Wei Q, Xu F, et al. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 24 de marzo de 2022;20:93.
9. Cheng V, Oveisi N, McTaggart-Cowan H, Loree JM, Murphy RA, De Vera MA. Colorectal Cancer and Onset of Anxiety and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 15 de noviembre de 2022;29(11):8751-66.
10. Interventions IWG on the E of CP. 1. COLORECTAL CANCER. En: *Colorectal cancer screening* [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2019 [citado 28 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553197/>
11. Duan B, Zhao Y, Bai J, Wang J, Duan X, Luo X, et al. Colorectal Cancer: An Overview. En: Morgado-Diaz JA, editor. *Gastrointestinal Cancers* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado 28 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586003/>
12. Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Saha P. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy. *Biomedicines*. 20 de enero de 2023;11(2):294.

13. Kurilin V, Kulikova E, Shevchenko J, Lopatnikova J, Obleukhova I, Khantakova J, et al. Dendritic cells transfected with a polyepitope DNA construct stimulate an antitumor cytotoxic response in various tumors. *Mol Clin Oncol*. 3 de octubre de 2022;17(5):155.
14. Li Y, Du Y, Xue C, Wu P, Du N, Zhu G, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 therapy in the treatment of advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 10 de octubre de 2022;22:431.
15. Arora S, Velichinskii R, Lesh RW, Ali U, Kubiak M, Bansal P, et al. Existing and Emerging Biomarkers for Immune Checkpoint Immunotherapy in Solid Tumors. *Adv Ther*. 2019;36(10):2638-78.
16. Weng J, Li S, Zhu Z, Liu Q, Zhang R, Yang Y, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer. *J Hematol Oncol*. 16 de julio de 2022;15:95.
17. Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, Mushti SL, Cheng J, Shen YL, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI-H/dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1 de septiembre de 2021;27(17):4680-4.
18. Cai C, Peng Y, Shen E, Wan R, Gao L, Gao Y, et al. Identification of tumour immune infiltration-associated snoRNAs (TIIsno) for predicting prognosis and immune landscape in patients with colon cancer via a TIIsno score model. *EBioMedicine*. 7 de febrero de 2022;76:103866.
19. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. junio de 2019;16(6):361-75.
20. Azimi M, Keshavarz Shahbaz S, Mansourabadi AH, Mohamed Khosroshahi L, Pourkalhor S, Rezakhani M, et al. Intestinal Microbiota: Novel Personalized Cancer Immunotherapy in Colorectal Cancer. *International Archives of Allergy and Immunology*. 19 de agosto de 2022;183(11):1147-65.
21. Xu J, Shao T, Song M, Xie Y, Zhou J, Yin J, et al. MIR22HG acts as a tumor suppressor via TGF β /SMAD signaling and facilitates immunotherapy in colorectal cancer. *Mol Cancer*. 4 de marzo de 2020;19:51.
22. Chen A, Neuwirth I, Herndler-Brandstetter D. Modeling the Tumor Microenvironment and Cancer Immunotherapy in Next-Generation Humanized Mice. *Cancers (Basel)*. 30 de mayo de 2023;15(11):2989.
23. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 de junio de 2020;372(26):2509-20.
24. Haag GM, Springfield C, Grün B, Apostolidis L, Zschäbitz S, Dietrich M, et al. Pembrolizumab and maraviroc in refractory mismatch repair proficient/microsatellite-stable metastatic colorectal cancer – The PICCASSO phase I trial. *European Journal of Cancer*. 1 de mayo de 2022;167:112-22.
25. Yoshino T, Andre T, Kim TW, Yong WP, Shiu K, Jensen BV, et al. Pembrolizumab in Asian patients with microsatellite-instability-high/mismatch-repair-deficient colorectal cancer. *Cancer Sci*. 12 de diciembre de 2022;114(3):1026-36.
26. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 3 de diciembre de 2020;383(23):2207-18.
27. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 de junio de 2022;20(6):1229-1240.e5.
28. Wang DK, Zuo Q, He QY, Li B. Targeted Immunotherapies in Gastrointestinal Cancer: From Molecular Mechanisms to Implications. *Front Immunol*. 10 de agosto de 2021;12:705999.
29. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, Liu AJ, Almader-Douglas D, Mody K, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 1 de marzo de 2020;6(3):e194489.

30. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, Liu AJ, Almader-Douglas D, Mody K, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* marzo de 2020;6(3):e194489.
31. Bai Z, Zhou Y, Ye Z, Xiong J, Lan H, Wang F. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: The Fundamental Indication and Application on Immunotherapy. *Front Immunol.* 14 de enero de 2022;12:808964.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Elían Alberto Aguilar Mora portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0705621126**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Inmunoterapia como tratamiento actual para cáncer colorrectal. 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, **15 de julio de 2025**

F: 

Elían Alberto Aguilar Mora

C.I. 0705621126