



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA
INMUNOQUIMIOTERAPIA CON ANTICUERPOS
MONOCLONALES ANTI-PDL1 VERSUS
QUIMIOTERAPIA CON PLATINO EN EL CÁNCER
PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

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

AUTORES: ALVARADO AGUILAR KATHERYN NICOLE

ASANZA NARVÁEZ LILIAN ANDREA

DIRECTOR: DR. JOSÉ DAVID CARDOSO LANDIVAR

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA
INMUNOQUIMIOTERAPIA CON ANTICUERPOS
MONOCLONALES ANTI-PDL1 VERSUS
QUIMIOTERAPIA CON PLATINO EN EL CÁNCER
PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

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

AUTORES: ALVARADO AGUILAR KATHERYN NICOLE

ASANZA NARVÁEZ LILIAN ANDREA

DIRECTOR: DR. JOSÉ DAVID CARDOSO LANDIVAR

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Katheryn Nicole Alvarado Aguilar portadora de la cédula de ciudadanía N° **0705964112** y **Lilian Andrea Asanza Narváez** portadora de la cédula de ciudadanía N° **1752939593**. Declaramos ser las autoras de la obra: **“Eficacia y seguridad en la inmuoquimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-PDL1 versus quimioterapia con platino en el cáncer pulmonar de células no pequeñas: revisión sistemática”**, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra 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.

Cuenca, 24 de septiembre de 2026

F:  Kathryn Nicole Alvarado Aguilar
Time Stamping Security Data

Katheryn Nicole Alvarado Aguilar
C.I. 0705964112

F:  Lilian Andrea Asanza Narvaez
Time Stamping Security Data

Lilian Andrea Asanza Narváez
C.I. 1752939593

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “Eficacia y seguridad en la inmunoquimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-PDL1 versus quimioterapia con platino en el cáncer pulmonar de células no pequeñas: revisión sistemática.” realizado por Katheryn Nicole Alvarado Aguilar con documento de identidad No. 0705964112, y por Lilian Andrea Asanza Narváez con documento de identidad No. 1752939593 previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca. 24 de septiembre de 2026.

F: 

Dr. José David Cardoso Landivar

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mi hermana, mi ejemplo de perseverancia y determinación, Keyla Mariuxi, porque eres mi hogar lejos de nuestra casa, mi calma y mi fortaleza; porque no se trata solo de cada día que le dediqué a la tesis en el que estuviste ahí, sino de todos los años de esfuerzo, desveladas y lágrimas en las que nunca me dejaste sola; porque todo lo que tenemos y somos hoy en día es gracias a nuestros padres, pero el mejor regalo que me han hecho es permitirme tener una hermana, una compañera para toda la vida a quién pueda dedicarle mis logros ante el mundo y mis fracasos a solas; tu apoyo emocional y tus sabias palabras de aliento me han ayudado a superar los momentos de duda y frustración permitiéndome llegar hasta el final de este largo camino académico. Es indudable que esta tesis no solo es mía, sino también tuya.

Katheryn A.

Dedico este trabajo a papá y mamá, fuente inagotable de inspiración, amor y fortaleza. Gracias, por enseñarme que los sueños se construyen con esfuerzo y perseverancia; a mi hermana, por su constante ánimo y compañía en cada etapa.

Como mención especial, me gustaría nombrar a AEMPPI Ecuador, por permitirme realizar un intercambio en Alemania, donde surgió el tema de esta investigación.

Dedico también este esfuerzo a los pacientes que enfrentan el cáncer con una valentía admirable. Son su lucha y su espíritu los que nos impulsan a seguir buscando mejores caminos para aliviar el sufrimiento y devolver esperanza.

Que cada página de este trabajo refleje el compromiso que asumo como médico: servir con conocimiento, empatía y humanidad.

Andrea A.

AGRADECIMIENTO

Dios, en primer lugar, porque sus designios van antes que los míos, porque el me miró a los ojos y sonriendo dijo mi nombre, me eligió para ser doctora y ayudar a los demás por vocación.

Con estima y reconocimiento extendiendo mi más sincera gratitud a mi asesora de tesis, su dedicación docente y su consejo crítico han sido pilares en la dirección y enriquecimiento de este trabajo junto a mi compañera de tesis, Andrea, los incontables días juntas, que incluían risas e historias nos permitieron concluir nuestra tesis.

Papá, gracias por educarme tan bien y dejarme volar lejos de casa; sé que todos los días te levantas a trabajar para permitirme cumplir mis sueños en la vida, que tu esfuerzo y sudor diario se vean reflejados en la mujer que soy, y con que tú estés orgulloso de eso tú princesa es feliz.

Mamá, gracias por escucharme, aconsejarme y tenerme paciencia, gracias por criarme con tanto amor y respeto; gracias por recordarme que siempre me esperas en casa cuando las cosas hayan ido bien y cuando no tanto; te agradezco porque nunca me soltaste en este caminar y así sea con una llamada sabía que siempre estabas para tu chiquitina.

Hermanos, Keyla y Fernando, gracias por permitirme ser su hermana mayor, por preocuparse de mis estudios y de mí, siempre han sido comprensivos y me han amado por lo que soy capaz de dar por ustedes, gracias.

Abuelitos, que desde el cielo han seguido mis pasos y estoy segura de que me han ayudado a seguir adelante; Mami Marujita, gracias por darme la bendición cada que viajaba, por los abrazos junto a un par de lágrimas de despedida, gracias a usted; nuestro pilar familiar.

A mi grupo de amigas, por ser parte fundamental de mi paso por la universidad, por no haberme permitido desistir cuando no comprendía algo, hicieron mis días pesados un poco más ligeros, y el resto de días los llenaron de anécdotas; porque sin su compañía hoy tal vez no estaríamos a punto de cerrar una etapa de nuestra vida juntas.

Agradezco a aquellos profesores que enseñan con cariño y vocación su materia, en ellos no solo veía un doctor sino un ejemplo a seguir, una inspiración para el futuro, porque no se trata solo de pasar el ciclo sino de aprender para ejercer como cada uno de ustedes.

Katheryn A.

Agradezco profundamente a mis padres por haberme concedido la fortaleza y la sabiduría necesarias para culminar este proceso académico, que marca un paso fundamental en mi formación como médico.

Mi gratitud se extiende a mis compañeros, pilares incondicionales de apoyo y motivación constante a lo largo de cada desafío. Gracias por creer en mí incluso en los momentos de mayor dificultad.

A mis maestros y mentores, especialmente a quienes me guiaron en el apasionante camino de la medicina, les agradezco por compartir no solo su conocimiento, sino también su compromiso humano hacia los pacientes. Su ejemplo ha dejado en mí una huella imborrable.

Finalmente, dedico mi reconocimiento a todos los pacientes oncológicos que, con su valentía y dignidad, nos enseñan día a día el verdadero significado de la resiliencia.

Andrea A.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoquimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 en comparación con la quimioterapia basada en compuestos de platino en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA 2020. La búsqueda se efectuó en las bases de datos PubMed, Scopus y ProQuest, utilizando descriptores DeCS/MeSH combinados con operadores booleanos. Se incluyeron estudios clínicos y observacionales publicados en los últimos diez años, en inglés o español, con acceso libre. El proceso de selección fue realizado con el software Rayyan, y la calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante las herramientas ROBINS-I y ROB 2 para riesgo de sesgo.

Resultados: Se analizaron 16 estudios, de los cuales cinco fueron ensayos clínicos. Los tratamientos con inmunoterapia, como pembrolizumab y atezolizumab, presentaron mejores tasas de respuesta objetiva (hasta 64.6%) y supervivencia libre de progresión (hasta 12.8 meses) en comparación con la quimioterapia tradicional (4.5 meses). Los beneficios fueron mayores en afectados con alta expresión de PD-L1.

Discusión: La inmunoquimioterapia mejora significativamente los resultados clínicos frente a la quimioterapia convencional, especialmente en subgrupos seleccionados. No obstante, el perfil de toxicidad obliga a una cuidadosa evaluación del paciente.

Conclusiones: La inmunoquimioterapia con anti-PD-L1 representa una estrategia terapéutica más eficaz y con beneficios sostenidos en CPCNP avanzado. Se recomienda individualizar el tratamiento y continuar con estudios aleatorizados de mayor calidad metodológica.

Palabras clave: cáncer pulmonar de células no pequeñas, inmunoterapia, quimioterapia, anti PD-L1/PD-1.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of anti-PD-L1 monoclonal antibodies immunochemotherapy compared to platinum-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodology: A systematic review was performed following the PRISMA 2020 methodology. The search was carried out in PubMed, Scopus, and ProQuest databases, using DeCS/MeSH descriptors combined with Boolean operators. Open-access clinical and observational studies published in the last decade, in English or Spanish, were included. The selection process was conducted using the Rayyan software, and the methodological quality of the studies was evaluated using the ROBINS-I and RoB 2 tools to assess the risk of bias.

Results: Sixteen studies were analyzed, of which five were clinical trials. Immunotherapy treatments, such as pembrolizumab and atezolizumab, showed better objective response rates (up to 64.6%) and progression-free survival (up to 12.8 months) compared to traditional chemotherapy (4.5 months). The benefits were more significant in patients with high PD-L1 expression.

Discussion: Immunochemotherapy significantly improves clinical outcomes over conventional chemotherapy, particularly in selected subgroups. However, the toxicity profile requires careful patient evaluation.

Conclusions: Anti-PD-L1 immunochemotherapy represents a more effective therapeutic strategy with sustained benefits in advanced NSCLC. It is recommended to individualize treatment and to continue with randomized studies of higher methodological quality.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, chemotherapy, anti-PD-L1/PD-1.

ÍNDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	12
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	36
CONFLICTO DE INTERESES.....	36
BIBLIOGRAFÍA	37

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón constituye una de las neoplasias malignas más frecuentes y mortales a nivel mundial, originándose principalmente en el epitelio de la vía respiratoria o en el parénquima pulmonar, se manifiesta clínicamente con síntomas como tos persistente, disnea, hemoptisis y dolor torácico (1,2). Desde un punto de vista histológico, se clasifica en dos grandes categorías: cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) y cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), siendo este último el subtipo más prevalente, representando aproximadamente el 85% de los casos. Dentro del CPCNP, los adenocarcinomas constituyen el 40% y los carcinomas escamosos el 25% (3).

La etiología del cáncer pulmonar es multifactorial, atribuyéndose principalmente a factores como el consumo de tabaco, la exposición a contaminantes atmosféricos, exposición ocupacional a agentes carcinógenos, susceptibilidad hereditaria, radiación y antecedentes de enfermedad pulmonar previa, tanto en países desarrollados como en América Latina (1,4,5). La progresión clínica del CPCNP se clasifica en diversas etapas: la etapa IA y IB comprende tumores limitados al pulmón sin afectación ganglionar; la etapa IIA y IIB involucra tumores de mayor tamaño o con invasión local y afectación linfática regional sin diseminación; en la etapa IIIA y IIIB se presentan tumores extensos o múltiples con compromiso de tejidos cercanos o ganglios linfáticos más distantes; y finalmente, la etapa IV se caracteriza por la presencia de tumores en ambos pulmones o metástasis en órganos distantes (6).

Actualmente, el cáncer pulmonar ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad entre las neoplasias a nivel mundial. De acuerdo con los datos del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) actualizados en 2022, representa el 12,4% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y es responsable del 18,7% de las muertes relacionadas con esta enfermedad, superando los 1,8 millones de fallecimientos anuales (7). Se estima que alrededor del 90% de los casos de cáncer pulmonar están directamente asociados al consumo de tabaco, y que las personas no fumadoras con antecedentes familiares de cáncer pulmonar tienen un riesgo dos a tres veces mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos sin antecedentes familiares (8). Además, en el caso de las mujeres, la incidencia es inferior a la de los hombres, registrándose cerca de 725.000

nuevos casos anualmente, una diferencia atribuida principalmente a los patrones históricos de consumo de cigarrillos más elevados entre la población masculina (9).

En los últimos años, se han producido avances significativos en la mejora de los resultados clínicos gracias a la identificación de mutaciones impulsoras y la expresión de PD-L1, factores que se han integrado al estándar actual de atención oncológica por su valor pronóstico y terapéutico (10). Tradicionalmente, la quimioterapia basada en compuestos de platino ha sido el tratamiento estándar para el CPCNP avanzado. Sin embargo, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas y de anticuerpos monoclonales ha transformado este escenario, ofreciendo mejores tasas de respuesta y mejorando la supervivencia en comparación con los esquemas de quimioterapia convencional (11).

Debido a estos avances, los ensayos clínicos recientes han explorado la incorporación de fármacos emergentes como los anticuerpos anti-PD-L1 en combinación con quimioterapia tradicional, teniendo como objetivo el de prolongar la supervivencia en pacientes con patología avanzada (12,13). No obstante, el acceso a estas nuevas alternativas terapéuticas no es equitativo a nivel mundial. En muchos países, especialmente en regiones de Latinoamérica, las limitaciones económicas y la falta de infraestructura restringen la disponibilidad tanto de los tratamientos como de las pruebas genéticas necesarias para seleccionar candidatos óptimos para terapias dirigidas. Así, surge la problemática de que no todos los pacientes pueden beneficiarse de estrategias terapéuticas personalizadas (12).

La rapidez en la evolución de las terapias inmuno-oncológicas, especialmente en cuanto a combinaciones, duración y momento de administración de inhibidores de PD-1 como pembrolizumab y nivolumab, o de PD-L1 como durvalumab, atezolizumab y avelumab, plantea la necesidad de realizar evaluaciones sistemáticas sobre su eficacia y seguridad (12,13). Esto es crucial para ofrecer un manejo terapéutico basado en evidencia sólida, minimizando desigualdades en el acceso y mejorando los desenlaces clínicos en poblaciones vulnerables. Si bien las tasas de supervivencia para muchos tipos de cáncer han mejorado de manera significativa en los últimos años, el cáncer de pulmón continúa mostrando mejoras modestas, particularmente en lo que respecta a la supervivencia a cinco años, debido principalmente a que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados (9). Esta situación se agrava en Latinoamérica, donde las tasas de

diagnóstico precoz son considerablemente bajas, afectando de manera directa las posibilidades de supervivencia.

Actualmente, los inhibidores de puntos de control inmunológico han demostrado ser opciones terapéuticas eficaces en el tratamiento del CPCNP localmente avanzado, ya sea tras cirugía o quimiorradiación concurrente (14). Sin embargo, dado el reciente desarrollo de estos fármacos, aún existen limitaciones temporales para evaluar su eficacia a largo plazo en poblaciones humanas, lo que refuerza la necesidad de investigaciones actualizadas.

En este contexto, se plantea la siguiente pregunta de investigación bajo el enfoque PICO: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la inmunoquimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 en comparación con la quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas? Esta revisión se justifica además porque se enmarca en la línea de investigación número 4 del Ministerio de Salud Pública (MSP), dentro del área de Neoplasias, y en la línea 12 de la Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), que abordan temas relacionados con la genética, biología molecular y el bienestar a lo largo del ciclo vital (15,16).

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos inmunoterapéuticos basados en anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 comparados con la quimioterapia tradicional en pacientes con CPCNP. Entre los objetivos específicos se plantean: analizar la tasa de respuesta tumoral y la supervivencia global asociadas a cada modalidad terapéutica; comparar los perfiles de seguridad y toxicidad para identificar riesgos y beneficios; y examinar diferencias en respuesta terapéutica de acuerdo con el estadio tumoral y las características clínicas y demográficas de los pacientes. A través de esta investigación, se espera aportar evidencia científica actualizada que facilite la toma de decisiones clínicas, optimizando el manejo de los pacientes con cáncer pulmonar, especialmente en contextos donde los recursos sanitarios son limitados, mejorando así la equidad en salud y fortaleciendo la práctica médica basada en la evidencia.

METODOLOGÍA

El presente estudio es una revisión sistemática de la literatura en el que se emplea la metodología PRISMA del año 2020 y se utiliza la estrategia PICO para la elaboración de la pregunta de investigación planteada en la **Tabla 1**. El registro en la International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) se encuentra con el código: CRD420251014580.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas
I	Intervención	Inmunoquimioterapia con anticuerpos anti-PDL1
C	Comparación	Quimioterapia con Platino
O	Resultados	Eficacia, seguridad, complicaciones

Tabla 1. Pregunta PICO.

Fuente: Elaborada por las autoras

Criterios de elegibilidad

Para garantizar la calidad y relevancia de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, se aplican los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Fechas de publicación: Artículos con 10 años de antigüedad sobre cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadios avanzados.
- Disponibilidad de texto: No hay restricción.
- Tipo de artículo: Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales descriptivos, de cohortes, casos y controles, multicéntricos y comparativos, pacientes con diagnóstico de CPCNP que requieran tratamiento, narrativa, de cuartiles Q1-Q4.
- Idioma: No hay restricción de idioma.

Criterios de exclusión:

- Tipo de artículo: Revisión sistemática y meta-análisis.
- Estudios enfocados a terapia dirigida según el tipo de mutación.

- Estudios en mujeres embarazadas.

Fuentes de información consideradas

Todos los estudios recopilados han sido consultados desde el 01 de noviembre de 2024 hasta el 21 de abril de 2025, en las bases de datos: Scopus, PubMed y ProQuest.

Estrategias de búsqueda

Las palabras clave que son utilizadas en el trabajo se encuentran en la página Web "Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/ MeSH", como se menciona en la **Tabla 2**.

FUENTE	PALABRA CLAVE	TÉRMINOS ALTERNATIVOS
DeCS	Inmunoterapia	Desensibilización Inmunológica, Antineoplásicos Inmunológicos, Inmunoterapia Activa
MeSH	Immunotherapy	Immunotherapy, Active
DeCS	Quimioterapia	Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica, Quimioterapia Adyuvante, Quimioterapia Combinada
MeSH	Chemotherapy	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols, Drug Therapy
DeCS	Cáncer pulmonar de células no pequeñas	Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas
MeSH	Non-small cell lung cancer	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung

Tabla 2. Términos DeCS/ MeSH.

Fuente: Elaborada por las autoras.

Todos estos términos se los ha combinado utilizando los operadores booleanos “AND” y “NOT” para desarrollar los algoritmos de búsqueda detallados en la **Tabla 3**, los cuales han sido empleados en las diferentes bases de datos elegidas.

BASE DE DATOS**ALGORITMO DE BÚSQUEDA**

PubMed	(Non-small cell lung cancer) AND (Efficacy and safety) AND (Adults)
Scopus	(Non-small cell lung cancer) AND (chemotherapy) AND (PDL1)
ProQuest	(Non-small cell lung cancer) AND (Immunotherapy) AND (Chemotherapy) AND (checkpoint inhibitors) NOT (surgery)

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda

Fuente: Elaborada por las autoras.

Proceso de selección de estudios

La selección de datos se lleva a cabo en el Software de Rayyan por la autora K.N.A.A. y L.A.A.N. de forma independiente y en caso de discrepancias se realizan asesorías conjuntas con un tercer autor, C.F.C.P. asesora del trabajo de tesis. En la primera etapa, se realiza la pesquisa inicial con la ayuda de los algoritmos de búsqueda en las bases de datos, posterior se examina el título y el resumen de cada artículo con la finalidad de excluir los estudios que no estén relacionados con el tema o en su defecto, que estén duplicados. En la segunda etapa, los artículos se analizan exhaustivamente verificando si cumplen con los criterios de elegibilidad y las variables necesarias para efectuar los objetivos.

Proceso de extracción de Datos

Selección Inicial de Publicaciones: Todas las publicaciones identificadas en la búsqueda inicial son añadidas en el software de Rayyan para la correcta selección de artículos por medio de una visión general, revisión de datos y proyección de texto completo; al final de la búsqueda se añaden todos los artículos utilizados en el gestor de referencias Mendeley para las referencias bibliográficas.

Extracción Sistemática: Los datos de las publicaciones seleccionadas son extraídos de manera manual por dos investigadores independientes para minimizar sesgos. Se diseña un formulario de extracción que incluya las siguientes variables de acuerdo a los objetivos:

- **Información demográfica de los pacientes:** edad, género, antecedentes, relación clínica-demográfica.

- **Características del tumor:** estadificación, sin mutaciones genéticas.
- **Intervenciones:** tipos de tratamiento como quimioterapia e inmunoterapia.
- **Resultados:** tasas de respuesta tumoral, supervivencia global, perfil de seguridad, riesgo/beneficio, eficacia.

Resolución de Discrepancias: Las discrepancias entre las dos investigadoras son resueltas mediante discusión conjunta; en casos más severos, tiene participación la asesora de tesis.

Lista de datos

- Desenlaces: sobre la eficacia y seguridad: efectos adversos, complicaciones, respuesta tumoral, efectividad farmacológica.
- Otras variables: base de datos incluidas, título del artículo, autor, año, revista, diseño de estudio, URL o DOI.

Validación de Datos

Confirmación de Calidad: Para asegurar la precisión de los datos extraídos, se revisa aleatoriamente el 20% de los registros seleccionados. Este proceso incluye la comparación con los artículos originales y el análisis de consistencia entre los investigadores.

Evaluación de Riesgo de Sesgo de los estudios individuales: Se utilizan las herramientas denominadas Risk of bias tool (Rob 2) para evaluar el **riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados** y **Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions** (Robins-I) para evaluar el **riesgo de sesgo en estudios NO aleatorizados de intervenciones** (observacionales) junto al resto de artículos elegidos.

Síntesis de Resultados

Para la síntesis de resultados se presentan tablas de contenido donde se incluyen variables bibliométricas para el análisis del autor, año, revista, resultados, etc; variables de calidad para validar la fuente y cuartil en donde se han obtenido los artículos usados y variables de contenido desglosando la información planteada en los objetivos.

RESULTADOS

Selección de los estudios

La estrategia de búsqueda y selección de los estudios incluidos, se describe de manera detallada en la **Figura 1**. Una vez eliminados los registros duplicados, se procede a la revisión inicial de 2.414 títulos y resúmenes obtenidos de las bases de datos seleccionadas. De este total, 281 artículos son evaluados en texto completo, considerando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Tras esta revisión se seleccionan 16 estudios para su análisis cualitativo. La muestra final estuvo compuesta por 5 ensayos clínicos en fases tanto tempranas como avanzadas de investigación y 11 estudios observacionales de cohortes retrospectivos o basados en evidencia del mundo real.

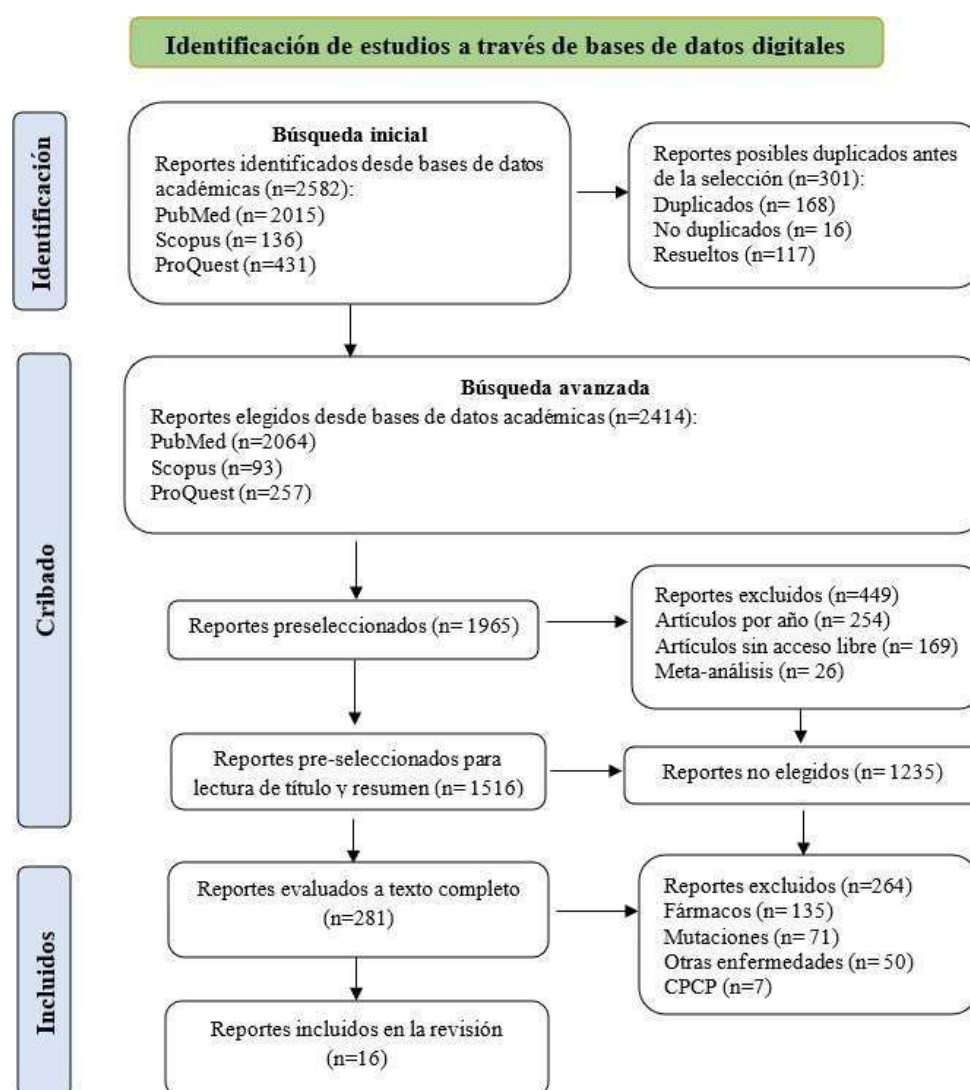


Figura 1. Diagrama de flujo sobre el proceso de búsqueda y selección de reportes, PRISMA.

Características de los estudios

Esta revisión sistemática integra un total de 17 estudios que cumplen con los criterios de inclusión establecidos. La mayoría correspondió a investigaciones observacionales, mientras que una minoría incluyó ensayos clínicos en fases tempranas y una revisión narrativa que se presenta en la Tabla 4. Además, los artículos se encuentran dentro de JCR y SJR indicando nivel de posicionamiento, comprando la calidad y rigor científico.

Artículos utilizados en la revisión sistemática según SJR y JCR

Autores	Año	Revista	Cuartil
Ying G, et al. (17)	2025	Scientific Reports	Q1
Herbst RS, et al. (18)	2020	New England Journal of Medicine	Q1
Liu J, et al. (19)	2024	BMC Pulmonary Medicin	Q2
Cortellini A, et al. (20)	2024	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	Q1
Hsu JC, et al. (21)	2018	PLoS One	Q1
Camerini A, et al. (22)	2024	Journal of Clinical Medicine	Q1
Verschraegen CF, et al. (23)	2020	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	Q1
Bjørnhart B, et al. (24)	2019	Acta Oncologica	Q2
Endo S, et al. (25)	2023	Cancer Treatment and Research Communications	Q2
Tsukita Y, et al. (26)	2024	JAMA Oncology	Q1
Nishio M, et al. (27)	2021	Cancer Science	Q1
Rizvi N, et al. (28)	2016	Journal of Clinical Oncology	Q1
Hui R, et al. (29)	2017	Annals of Oncology	Q1
Yang Z, et al. (30)	2022	Frontiers in Immunology	Q1
Song P, et al. (31)	2019	Scientific Reports	Q1
Crawford J, et al. (32)	2020	Supportive Care in Cancer	Q1

Tabla 4. Impacto de los artículos en la revisión sistemática según la SJR y JCR.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales.

El riesgo global de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados, es medio en cuatro de los cinco artículos, mientras que, solo uno de ellos presenta bajo riesgo, cómo se observa en la **Figura 2**.

En cuanto a los dominios individuales, el dominio 1 muestra un alto riesgo en uno de los estudios, medio riesgo en dos estudios y bajo riesgo en dos estudios. El dominio 1b presenta bajo riesgo en un estudio y medio riesgo en cuatro. El dominio 2, presenta alto riesgo en un estudio, medio riesgo en uno, y bajo riesgo en tres. El dominio 3 es bajo en todos los estudios. El dominio 4 representa en todos bajo riesgo de los estudios, y el dominio 5 presenta una totalidad de bajo riesgo.

		Dominios de riesgo de sesgo						
		D1	D1b	D2	D3	D4	D5	Overall
Estudio	Herbst RS, et al.							
	Verschraegen C, et al.							
	Nishio M, et al.							
	Rizvi N, et al.							
	Hui R, et al.							

Dominios:

D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización.

D1b: Sesgo derivado del momento de identificación y reclutamiento de los participantes en relación con la aleatorización.

D2: Sesgo por desviaciones de la intervención prevista.

D3: Sesgo debido a datos de resultados faltantes.

D4: Sesgo en la medición del resultado.

D5: Sesgo en la selección del resultado reportado.

Juicio

Alto

Algunas preocupaciones

Bajo

Figura 2. Análisis de sesgo por estudios clínicos aleatorizados.

En la **figura 3** La revisión del riesgo de sesgo en los estudios incluidos evidenció limitaciones metodológicas relevantes, especialmente en dominios clave como la categorización de las intervenciones, el tratamiento de datos faltantes y la elección de los desenlaces informados. En la mayoría de los trabajos analizados, estos tres aspectos mostraron niveles altos de sesgo, lo que pone en entredicho la solidez de sus resultados.

Destacan, por ejemplo, los estudios de Camerini, Endo, Hsu y Song, los cuales presentaron debilidades metodológicas en múltiples dominios. En contraste, el estudio de Bjørnhart fue el único que alcanzó una calidad metodológica superior en ciertas áreas, mostrando bajo riesgo en la selección de la muestra, en la medición de los resultados y en el reporte de los mismos, aunque persistieron deficiencias en otros aspectos evaluados.

En lo relativo al sesgo por factores de confusión, la elección de participantes y la medición de desenlaces, los resultados fueron más heterogéneos, con algunos trabajos obteniendo evaluaciones moderadas o incluso bajas. En conjunto, estos resultados indican una tendencia generalizada hacia un riesgo de sesgo notable, lo que debe tenerse en cuenta al interpretar las conclusiones globales de la revisión. Asimismo, se subraya la necesidad de investigaciones futuras que adopten metodologías más rigurosas para mejorar la confiabilidad y replicabilidad de los hallazgos.

		Dominios de riesgo de sesgo							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Estudio	Yin G, et al.	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
	Liu J, et al.	⊖	⊖	⊗	⊕	⊗	⊗	⊕	⊗
	Cortellini A, et al.	⊗	⊖	⊗	⊕	⊗	⊗	⊕	⊗
	Hsu JC, et al.	⊖	⊗	⊗	⊗	⊗	⊖	⊕	⊗
	Camerini A, et al.	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊕	⊗
	Bjørnhart B, et al.	⊕	⊕	⊗	⊖	⊗	⊗	⊕	⊗
	Endo S, et al.	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊕	⊗
	Tsukita Y, et al.	⊕	⊗	⊕	⊖	⊗	⊖	⊕	⊗
	Yang Z, et al.	⊕	⊖	⊗	⊕	⊗	⊗	⊕	⊗
	Song P, et al.	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗	⊗	⊕	⊗
	Crawford J, et al.	⊗	⊖	⊗	⊕	⊗	⊗	⊕	⊗

Dominios:

D1: Sesgo por confusión

D2: Sesgo por selección de participantes

D3: Clasificación de intervenciones

D4: Desviaciones de las intervenciones planificadas

D5: Datos faltantes

D6: Medición de resultados

D7: Selección de resultados reportados

Juicio

⊗ Alto

⊖ Algunas preocupaciones

⊕ Bajo

Figura 3. Análisis de sesgo por estudios clínicos aleatorizados.

Resultados de los estudios individuales

En base a la investigación en diferentes bases de datos para responder los objetivos planteados dentro de la investigación sobre el tratamiento con inmunoterapia y

quimioterapia en cáncer pulmonar de células no pequeñas, en la **Tabla 5**, se sintetizan los principales hallazgos de seis estudios que evalúan la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la supervivencia libre de progresión (PFS). Además, todos los estudios incluyen pacientes en estadios avanzados entre III-IV y con expresión de PD-L1 alta, como características en común para un mejor análisis. Los resultados reflejan una aparente diferencia entre terapias, destacando el supuesto beneficio clínico de Pembrolizumab en contextos tanto de ensayo clínico (KEYNOTE-024) como de práctica real (Pembro-real 5Y), donde se observan tasas de supervivencia a 5 años del 31.9% y 26.9% respectivamente.

Asimismo, los estudios sobre Atezolizumab en combinación con quimioterapia revelan una presunta mejora notable tanto en progresión libre de enfermedad como en sobrevida global, especialmente en poblaciones asiáticas, lo que resalta posibles diferencias farmacogenómicas o de susceptibilidad biológica. En conjunto, los datos sugieren que las terapias basadas en Pembrolizumab ofrecen un perfil hipotético más balanceado entre eficacia sostenida y tolerabilidad, siendo superiores en afectados con alta expresión de PD-L1. Estas evidencias apoyan tentativamente su uso como primera elección.

Autor y año	Diseño de estudio	Muestra	Estadio	Tasa de respuesta objetiva (ORR)	Supervivencia libre de progresión (PFS)
Yin G, et al. (17), 2025	Estudio retrospectivo observacional	154 pacientes	IIIB/IV	El ORR total fue de 16.44%. La tasa fue más alta en pacientes tratados con quimioterapia + ICIs + terapia dirigida (26.67%) y más baja en aquellos tratados con ICIs solo (10.00%)	Mediana de 4.6 meses. Pacientes tratados con ICIs + terapia dirigida tienen la mediana más larga de PFS de 5.7 meses, los tratados con ICIs tienen 3.6 meses, y los que reciben quimioterapia + ICIs 3.2 <u>meses</u> . <u>La</u> diferencia PFS entre los grupos fue estadísticamente significativa, con $p=0.0086$
Herbst R, et al. (18), 2020	Ensayo clínico aleatorizado	572 pacientes	IV	Atezolizumab (PD-L1 alto): 38.3% (95% CI, 10%–65%) en pacientes con tumores PD-L1 alto. Quimioterapia: 28.6% (95% CI, 21%–73%) en el mismo grupo	Atezolizumab: HR para la muerte 0.59 (IC 95%, 0.40 a 0.89), con $p=0.01$
Cortellini A, et al. (20), 2024	Estudio retrospectivo observacional	1050 pacientes	IV	El grupo con PD-L1 TPS $\geq$ 50%, ORR de 51.9% (IC 95%: 31.9%-71.3%) El grupo con PD-L1 TPS 1%-49%, ORR de 17.3% (IC 95%: 8.2%-30.3%) El grupo con PD-L1 TPS<1%, ORR de 8.3% (IC 95%: 0.2%-38.5%)	Mediana PFS de 6.2 meses (IC 95%: 4.1 a 8.6) para pacientes con PD-L1 TPS $\geq$ 50% Para pacientes con PD-L1 TPS 1%-49%, la mediana de PFS de 3.5 meses (IC 95%: 2.1 a 19.0) Para el grupo con PD-L1 TPS<1%, la mediana de PFS de 4.8 meses (IC 95%: 0.7 a 28.7)
Verschraegen C, et al. (23) 2023	Ensayo clínico no aleatorizado	156 pacientes	IV o recurrente	ORR general: 19.9% (IC 95%: 13.9%–27.0%)	Mediana de 4.0 meses (IC 95%: 2.7–5.4 meses). La tasa de PFS a los 6 meses fue 38.5% (IC 95%: 30.7%–46.3%)

Bjørnhart B, et al. (24), 2019	Estudio retrospectivo de cohorte	118 pacientes	IV	ORR general: 33% (incluyendo respuestas completas y parciales)	PFS mediana: 6.4 meses (IC 95%: 4.9–7.8 meses). Para pacientes tratados en primera línea, mediana de PFS de 10.1 meses
Nishio M, et al. (27), 2021	Ensayo clínico aleatorizado	578 pacientes	IV	Atezolizumab + quimioterapia: 64.6% (IC 95%: 56.4%-73.9%) Quimioterapia sola: 28.3% (IC 95%: 18.3%-39.4%)	Atezolizumab + quimioterapia: 12.8 meses (IC 95%: 8.6–16.6 meses) Quimioterapia sola: 4.5 meses (IC 95%: 4.1–6.7 meses)

Tabla 5. Análisis de resultados sugestivos sobre tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión.

En la **Tabla 6**, se detallan los presuntos efectos adversos y la supervivencia libre de progresión (PFS) en función al fármaco administrado y su dosis, en estadios II-IV. Hay una comparación entre inmunoterapia (ICI) sola y combinada con quimioterapia (ICI-QT) como tratamiento de primera línea en pacientes adultos mayores con CPCNP. De manera general, los estudios incluidos buscan revelar que la combinación ICI-QT muestra una supuesta mejoría en la tasa de control en la patología y una mediana de PFS presuntamente más prolongada frente a la quimioterapia sola, con resultados sugestivos a favor de pacientes con expresión positiva de PD-L1 y buen estado funcional según la Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), estado funcional <2. No obstante, esta ventaja terapéutica se ve atenuada por un ilusorio aumento de eventos adversos inmunomediados de grado ≥ 3 , los cuales obligaron a una mayor tasa de suspensión del tratamiento en algunos estudios. Además, aunque ciertos análisis no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global, los datos sugieren que en la asistencia médica real, la selección del tratamiento debe individualizarse cuidadosamente, valorando no solo la expresión de PD-L1, sino también la carga comórbida y la tolerancia al tratamiento. En este contexto, el uso exclusivo de ICI podría representar una aparente alternativa razonable y segura en adultos mayores con biomarcadores favorables, disminuyendo las toxicidades añadidas de la combinación con quimioterapia.

Autor y año	Diseño de estudio	Muestra	Estadio	Fármacos en estudio	Dosis	Efectos Adversos	Supervivencia libre de progresión (PFS)
Hsu JC, et al. (21), 2018	Estudio retrospectivo observacional	50 pacientes	III/IV	Nivolumab Pembrolizumab Ipilimumab	Nivolumab: 3 mg/kg cada 2 semanas Pembrolizumab: 2 mg/kg cada 3 semanas	Fatiga: 42% Rash: 22% Náuseas: 20% Fiebre: 20% Urticaria (2%)	PFS media: 4.9 meses PFS masculino: 11.53 meses PFS femenino: 4.43 meses. Comparación por género: p= 0.672 (no significativo)
Endo S, et al. (25), 2023	Estudio observacional retrospectivo de cohorte	111 pacientes	III/IV	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab: 3 mg/kg (monoterapia o con ipilimumab) Pembrolizumab: 2 mg/kg (monoterapia) Atezolizumab: 1,200 mg (monoterapia o con quimioterapia)	Cualquier grado de efecto adverso: 53.2% de los pacientes Grado 3 o mayor (severo): 9% de los pacientes	Cohorte de ancianos (≥ 75 años): 5.6 meses Cohorte no ancianos (< 75 años): 6.3 meses Valor p para comparación: p= 0.98 (sin diferencia significativa)
Tsukita Y, et al. (26), 2024	Estudio retrospectivo de cohorte	1245 pacientes	IIIB/IV o recurrente	ICI+quimioterapia ICI solo, quimioterapia doble de platino, quimioterapia monoterapia	Nivolumab: 3 mg/kg cada 2 semanas (en combinación con quimioterapia o solo). Pembrolizumab: 2 mg/kg cada 3 semanas (en monoterapia)	Neumonitis 24.3% en ICI+quimioterapia vs 17.9% ICI solo; p= 0.03. Neumonitis grado 3, 11.6% en ICI+quimioterapia vs 6.8% ICI solo; p= 0.02.	ICI-quimioterapia: 7.7 meses (95% CI 6.5-8.7). ICI solo: 7.7 meses (95% CI 6.6-8.8). La diferencia no fue significativa, p = 0.92

Hui R, et al. (29), 2017	Ensayo clínico aleatorizado	101 pacientes	IV	Pembrolizumab + Carboplatino	Pembrolizumab: 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas	Cualquier grado: 85.1%. Fatiga: 27.7% Prurito: 14.9% Hipotiroidismo: 13.9% Rash: 13.9% Artralgia: 11.9%	PFS mediana en la población general: 6.2 meses (IC 95%: 4.1–8.6)
Yang Z, et al. (30), 2022	Estudio observacional retrospectivo	136 pacientes	IV	Pembrolizumab + quimioterapia (P+C) frente a quimioterapia monoterapia (CM)	Pembrolizumab: 200 mg cada 3 semanas (en combinación con quimioterapia)	Fatiga: 27.7% Rash: 14.9% Hipotiroidismo: 13.9% Náuseas: 5.5% Fiebre: 5.5%	PFS 12.50 meses en el grupo P+C, PFS 5.30 meses en el grupo CM
Song P, et al. (31), 2019	Estudio observacional retrospectivo	39 pacientes	III/IV	Monoterapia de: Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab	Nivolumab: 10 mg/kg, cada 2 o 3 semanas (monoterapia o combinado con quimioterapia)	No se reportaron eventos adversos de grado 3 o mayor en pacientes mayores de 70 años.	Mediana: 25.5 meses IC 95%: 6.8–44.1 meses

Tabla 6. Análisis de resultados sobre fármacos estudiados, efectos adversos y supervivencia libre de progresión.

En la **Tabla 7**, se presenta un análisis de la sugestiva eficacia clínica de diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en pacientes con CPCNP y sus tentativos efectos adversos sobre el paciente, así como, la aparente supervivencia global. Se busca evidenciar que la combinación de nivolumab con dobletes basados en platino muestra probables tasas de respuesta objetivas y supervivencia global superiores respecto a los tratamientos de segunda línea administrados tras el fracaso inmunoterapéutico. La variabilidad observada en las tasas de respuesta y en la duración de la supervivencia sugiere una influencia importante del tipo de combinación quimio-inmunológica, siendo especialmente destacable la inferencia

de supervivencia a dos años alcanzada con nivolumab más paclitaxel-carboplatino a dosis de 5 mg/kg. En contraste, los estudios que evaluaron la quimioterapia posterior a inmunoterapia reflejan una mediana de supervivencia global que rara vez supera los 6 meses, independientemente del régimen empleado.

Autor y año	Diseño de estudio	Muestra	Estadio	Fármacos en estudio	Dosis	Efectos Adversos	Supervivencia Global
Liu J, et al. (19) 2024.	Estudio retrospectivo observacional	179 pacientes	IIA–IIIB	Camrelizumab, Nivolumab, Sintilimab, Tislelizumab, Pembrolizumab + quimioterapia	ICIs dosis estándar 200 mg. Quimioterapia: Cisplatino (75 mg/m ²) o Carboplatino (AUC = 5) + Paclitaxel unido a albúmina (260 mg/m ²)	Joven: 16.7% Anciano: 13.6% (p= 0.627)	Joven: Mediana 42.4 meses (IC 95%, 13.5-71.3) Anciano: No alcanzada (P = 0.067)
Camerini A, et al. (22), 2024	Estudio retrospectivo observacional	100 pacientes	IIIB-IV	Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab Durvalumab Avelumab + quimioterapia	Pembrolizumab: 200 mg IV cada 3 semanas Nivolumab: 240 mg IV cada 2 semanas Atezolizumab: 1200 mg IV cada 3 semanas Quimioterapia: Carboplatino AUC 4-6, Cisplatino 75 mg/m ² , Docetaxel 75 mg/m ² , Vinorelbine 60 mg/m ²	Anemia: 9% Leucopenia: 5% Neutropenia: 11% Fatiga: 2% Náuseas y vómitos: 4%	Mediana de OS: 5 meses (rango: 1–22 meses). Valor p para comparación de OS entre grupos (bajo vs alto N/L): p = 0.1.

Rizvi N, et al. (28), 2016	Ensayo clínico aleatorizado	56 pacientes	III-IV	Nivolumab + Gemcitabina + Cisplatino, Pemetrexed + Cisplatino, o Paclitaxel + Carboplatino	Nivolumab: 10 mg/kg o 5 mg/kg administrado cada 3 semanas junto con quimioterapia.	Cualquier grado de efectos adversos: 95% de los pacientes (53 de 56). Grado 3-4: 45% de los pacientes (25 de 56). Eventos comunes: Fatiga (71%), náuseas (46%), disminución apetito (36%)	Nivolumab 10 mg/kg + Gemcitabina-cisplatino: 11.6 meses (IC 95%: 4.5-33.3). Nivolumab 10 mg/kg + Pem-Cis: 19.2 meses (IC 95%: 7.6-35.1). Nivolumab 10 mg/kg + Pac-Carb: 14.9 meses (IC 95%: 3.2-34.2). Nivolumab 5 mg/kg + Pac-Carb: No alcanzado (IC 95%: 8.8-30.1)
Crawford J, et al. (32), 2020	Estudio retrospectivo de cohorte	3866 pacientes	III/IV	Carboplatino+ Paclitaxel. Pemetrexed+ Carboplatino. Bevacizumab+ Carboplatino+ Paclitaxel	Carboplatino (AUC 5)+ Paclitaxel (175 mg/m ²). Pemetrexed (500 mg/m ²) + Carboplatino (AUC 5). Bevacizumab (15 mg/kg) + Carboplatino (AUC 5) + Paclitaxel (175 mg/m ²)	Grado 3-4 neutropenia: 24.4% de los pacientes	Pacientes con retrasos en la dosis ≥ 7 días: 1.02 años (IC 95%: 0.96–1.12). Pacientes con retrasos en la dosis < 7 días: 0.71 años (IC 95%: 0.66–0.77), $p = < 0.0001$

Tabla 7. Análisis de los artículos empleados sobre los presuntos efectos adversos y la supervivencia global del tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas.

En la **Tabla 8**, se sintetizan los principales hallazgos de 5 estudios que evalúan la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), donde se detalla que en el primer estudio, que el tratamiento con atezolizumab + quimioterapia incrementó la SG en 8.6 meses (30.8 meses frente a 22.2 meses) y la SLP fue también superior, con una diferencia de 8.3 meses a favor del tratamiento combinado (12.8 meses frente a 4.5 meses).

El segundo estudio, que evaluó la misma combinación en pacientes con alta expresión de PD-L1, reportó una diferencia de 7.1 meses en SG (20.2 meses frente a 13.1 meses) en favor de atezolizumab + quimioterapia. En el tercer estudio, el tratamiento con avelumab + quimioterapia mostró una mejora de 3.9 meses en SG y 4.1 meses en SLP comparado con la quimioterapia sola. En el cuarto estudio, donde se utilizó pembrolizumab como monoterapia, la SG fue de 22.1 meses, en comparación con 12.0 meses en el grupo de quimioterapia, destacando un beneficio claro en SG para los pacientes con alta expresión de PD-L1. En el último estudio, se observó que la combinación de nivolumab + quimioterapia proporcionó una mejora de 5.9 meses en SG y 4.4 meses en SLP respecto a la quimioterapia sola.

						Resultados y eficacia de cada brazo del tratamiento			
				N pacientes para cada brazo del tratamiento		Brazo 1	Brazo 2	Brazo 1	Brazo 2
Autor	Año	País	N total	Brazo 1	Brazo 2	SG	SG	SLP	SLP

Nishio M, et al (19).	2021	Japón	101	Atezolizumab +QT con platino+Pem (APP). (n= 48)	QT con platino (PP) (n= 53)	30.8 (95% IC, 24,3-NE)	22.2 (95% IC, 15.7-30.8)	12.8 (95% IC, 8.6-16.6)	4.5 (95% IC, 4.1-6.7)
Herbst R, et al (17).	2020	Multicéntrico	572	Atezolizumab (n= 285)	QT con platino (n= 287)	Alta expresión PD-L1: 20.2 (95% CI, 16.5–NE) Expresión PD-L1 alta o intermedia: 18.2 (95% CI, 13.3–NE) Cualquier expresión PD-L1: 17.5 (95% CI, 12.8–23.1)	Alta expresión PD-L1: 13.1 (95% CI, 7.4–16.5) Expresión PD-L1 alta o intermedia: 14.9 (95% CI, 10.8–16.6) Cualquier expresión PD-L1: 14.1 (95% CI, 11.0–16.6)	Alta expresión PD-L1: 8.1 Expresión PD-L1 alta o intermedia: 7.2 Cualquier expresión PD-L1: 5.7	Alta expresión PD-L1: 5.0 Expresión PD-L1 alta o intermedia: 5.5 Cualquier expresión PD-L1: 5.5
Verschraegen C, et al (18).	2020	Multicéntrico	111	PD-L1 positivo. (n= 88)	PD-L1 negativo. (n= 23)	≥1% de corte: 14.1 (11.2-18.2) ≥50% de corte: 14.2 (11.9-NE) ≥80% de corte: 14.2 (12.4-16.9)	≥1% de corte: 11.3 (1.6-NE) ≥50% de corte: 13.6 (6.8-18.2) ≥80% de corte: 14.0 (8.4-19.7)	≥1% de corte: 4.0 (2.7-6.0) ≥50% de corte: 5.4 (2.8-9.6) ≥80% de corte: 5.4 (2.7-11.1)	≥1% de corte: 1.5 (1.4-5.4) ≥50% de corte: 2.4 (1.4-2.8) ≥80% de corte: 2.7 (1.4-4.2)

Hui R, et al (21).	2017	Multicéntrico	101	Pembrolizuma b 2 mg/kg Q3W (n=6) Pembrolizuma b 10 mg/kg Q3W (n=49) Pembrolizuma b 10 mg/kg Q2W (n=46)	-	PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (n= 27): NE (22.1- NE) PD-L1 TPS 1%- 49% (n=52): 19.5 (10.7-22.2) PD-L1 TPS <1% (n=12): 14.7 (3.4- NE)	-	PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (n= 27): 12.5 (6.2-NE) PD-L1 TPS 1%-49% (n=52): 4.2 (3.1-6.4) PD-L1 TPS <1% (n=12): 3.5 (2.1-19.0)	-
Rizvi N, et al (20).	2016	Multicéntrico	56	Nivolumab 10 mg/kg (n=42)	Nivolumab 5 mg/kg (n=14)	Niv+Gem-Cis (n=12): 11.6 (4.5- 33.3) Niv+Pem-Cis (n=15): 19.2 (7.6- 35.1+) Niv+Pac-Carb (n=15): 14.9 (3.2- 34.2+)	Niv 5 mg/kg + Pac-Carb: NR (8.8-30.1+)	Niv+Gem-Cis (n=12): 5.7 (0.02+-14.1) Niv+Pem-Cis (n=15): 6.8 (0.9+-24.6+) Niv+Pac-Carb (n=15): 4.8 (0.7-28.7+)	Niv 5 mg/kg + Pac-Carb: 7.1 (0.02+-24.8+)

Tabla 8. Análisis de resultados sobre tentativa tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión. QT: Quimioterapia. Carb: Carboplatino. Cis: Cisplatino. Pac: Paclitaxel. Gem: Gemcitabine. Pem: Pemetrexed. Niv: Novilumab. TPS: Puntuación de proporción tumoral.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de los ensayos clínicos de esta revisión al parecer indican que la inmunoterapia, ofrece supuestas ventajas terapéuticas notables sobre la quimioterapia basada en compuestos de platino. Según Nishio et al. (27), en el estudio IMpower132 realizado en pacientes japoneses con CPCNP avanzado, la incorporación de atezolizumab a la quimioterapia con platino permitió alcanzar una mediana de PFS de 12.8 meses, frente a 4.5 meses con quimioterapia sola, con un hazard ratio de 0.63, lo que sugiere una ventaja clínica relevante para la combinación inmunoquimioterapéutica. De forma similar, Herbst et al. (18), reportaron en IMpower110 que los pacientes con expresión elevada de PD-L1 tratados con atezolizumab alcanzaron una mediana de supervivencia global de 20.2 meses, superior a los 13.1 meses observados con quimioterapia, y una mejora significativa en la ORR. Estas diferencias podrían explicarse por el efecto inmunológico de los anticuerpos anti-PD-L1, que inhiben la vía PD-1/PD-L1, restaurando la función de las células T efectoras y favoreciendo el reconocimiento tumoral. Además, la quimioterapia puede inducir inmunogenicidad mediante la liberación de antígenos tumorales, potenciando la eficacia del bloqueo inmunológico.

Por otro lado, Cortellini et al. (20) observaron que pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ logró una tasa de respuesta objetiva del 26.9% y una mediana de supervivencia de 21.8 meses, confirmando la probable eficacia más allá del entorno controlado de los ensayos clínicos. En contraste, Verschraegen et al. (23) informaron que avelumab administrado en monoterapia alcanzó una ORR del 19.9% y una PFS de 4.0 meses, lo cual es al parecer significativamente menor respecto a las combinaciones inmunoquimioterapéuticas. Complementariamente, Bjørnhart et al. (24) evidenciaron que en un entorno clínico danés no controlado, la inmunoterapia produjo una PFS de 4.0 meses y ORR de 19.5%, con tasas de efectos adversos inmunológicos más elevadas que en estudios regulados. Finalmente, Yin et al.

(17) encontraron que la aplicación posterior de inhibidores de puntos de control inmunitario, ya sea en monoterapia o en combinación, permitió obtener una ORR de hasta 26.67% y una PFS máxima de 5.7 meses, superando supuestamente lo observado con la quimioterapia estándar en contextos similares. La evidencia converge en que el beneficio clínico de los esquemas con anti-PD-L1 depende del contexto molecular y clínico del paciente.

Según Hui et al., (29) el uso de pembrolizumab en pacientes con CPCNP avanzado logró en apariencia una tasa de respuesta objetiva del 51.9% y una PFS de 12 meses en aquellos con alta expresión de PD-L1, utilizando dosis de 2 a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, lo que refleja una elevada hipotética eficacia inmunomoduladora. Por su parte, Yang et al. (30) reportaron que la combinación de pembrolizumab con quimioterapia en adultos mayores (≥ 75 años) logró una PFS de 12.5 meses frente a 5.3 meses con quimioterapia sola, reafirmando su presunto beneficio clínico como primera línea. Esto podría explicarse por la sinergia inmunológica inducida por la quimioterapia, que favorece la presentación antigénica y potencia el efecto del bloqueo PD-1.

En relación con la toxicidad, según Tsukita et al., (26) el uso de inmunoquimioterapia se asoció a un teórico incremento significativo de eventos adversos inmunomediados de grado ≥ 3 (24.3%) en comparación con inmunoterapia en monoterapia (17.9%). Este perfil de toxicidad debe tenerse en cuenta especialmente en pacientes frágiles o de edad avanzada. De forma similar, Song et al. (31) evidenciaron que los pacientes mayores de 70 años experimentaron estimadas tasas de respuesta mejores, pero también mayor frecuencia de toxicidades, lo que resalta la necesidad de personalizar el tratamiento según edad, comorbilidades y estado funcional.

Según Endo et al. (25) las diferencias observadas no alcanzaron significancia estadística en la PFS entre inmunoterapia sola y combinada (5.6 vs. 6.3 meses; $p = 0.98$), lo que sugiere que la selección del esquema podría depender de biomarcadores como PD-L1 más que de la dosis per se. Por otro lado, Hsu et al. (21) indicaron que en pacientes con CPCNP escamoso tratados con nivolumab, la PFS fue de 4.9 meses, cifra inferior a la observada con pembrolizumab, lo que puede deberse a diferencias en selectividad farmacológica y afinidad por el receptor PD-1.

Según Liu et al. (19) el uso de inmunoterapia con atezolizumab combinado con quimioterapia basada en platino en pacientes jóvenes con CPCNP en estadios IIA–IIIB resultó en una supervivencia global de 42.4 meses, destacando el potencial del enfoque incluso en fases tempranas, sin aumentar significativamente la toxicidad respecto a grupos mayores. En contraste, Camerini et al. (22) observaron que pacientes en estadio IV tratados con esquemas de quimioterapia con platino y vinorelbina presentaron una mediana de OS de solo 5 meses, con elevada frecuencia de efectos adversos grado ≥ 3 , especialmente neutropenia y astenia. Esta diferencia puede atribuirse tanto al estadio

como al tipo de fármaco utilizado, siendo los agentes inmunológicos más eficaces y tolerables en líneas iniciales. Por su parte, Rizvi et al. (28) demostraron que nivolumab en pacientes con CPCNP avanzado, tras progresión a platino, alcanzó una OS media de 12.2 meses, superando al grupo tratado con docetaxel (9.4 meses), con menos toxicidad severa (nivolumab 10% vs. docetaxel 54%). Esta provisional tolerancia se explica por el mecanismo de acción dirigido del anti-PD-1, que evita el daño directo a células sanas. Finalmente, Crawford et al. (32) evaluaron a 3866 pacientes con NSCLC en estadios III - IV y parecen concluir que mantener una intensidad relativa de dosis $\geq 85\%$ durante la quimioterapia se asocia con menor mortalidad, queriendo evidenciar que la adherencia al régimen estándar incide directamente en la OS.

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática intenta demostrar que la inmunoquimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 ofrece una estimada eficacia superior y una probable mayor supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadios avanzados, en comparación con la quimioterapia convencional basada en platino. La combinación terapéutica mejora potencialmente la tasa de respuesta, la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión, esperando beneficiar a subgrupos como pacientes de edad avanzada y con comorbilidades controladas. Además, se identifican factores predictivos clave, como la expresión de PD-L1 y la integridad funcional, para optimizar la selección de pacientes en los cuales surgen nuevas perspectivas clínicas que podrían permitir ajustes en los esquemas de dosis para reducir la probable toxicidad y costos. El tratamiento combinado se considera el nuevo estándar en CPCNP avanzado, desplazando a la quimioterapia tradicional, pero se requieren más investigaciones como la validación de biomarcadores adicionales y la inclusión de poblaciones más diversas en los ensayos, para mejorar la evidencia optimizando los resultados terapéuticos.

CONFLICTO DE INTERESES

No se registran conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmenates Y, Columbié J, Vargas Y, Martinez L, López J. Caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. *Rev Ciencias Médicas MEDISAN* [Internet]. 2023; 27(6):1–13. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1534920>
2. López A, Escalera E, del Barco E, Bellido L, Cigaral B, Barrios B, et al. Carcinoma de pulmón no microcítico. *Med* [Internet]. 2021; 13(25):1377–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541221000160?via%3Dihub>
3. Rivas S, Armisen R. El cáncer de pulmón de células no pequeñas en la era de la medicina de precisión. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2022; 33(1):25–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000025>
4. Alarcón M, Bruges R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2021; 25(2). Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/706>
5. Marquina F, Levano C, Fuster D. Nuevos avances terapéuticos en pacientes con cáncer de pulmón inmunosuprimidos con enfermedades crónicas pulmonares en el periodo 2014-2022 a partir de la revisión de la literatura. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2023; 97(14):1–28. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10541256/>
6. Duque G, Zapata J, Rodríguez A, Pesántez D, Malo A. Cáncer pulmonar de células no pequeñas etapa temprana (estadio I-II): Guía de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Med Ateneo* [Internet]. 2018; 20:149–60. Available from: <https://www.colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/27/21>
7. Vidal M, Samtani S. Inhibidores del punto de control inmune en cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa temprana: ¿Nuevo estándar de tratamiento? *Rev*

- Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2024; 35(2):74–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864024000245>
8. Gómez M, Gonzalez G, Obando M, Guevara R, Román M, José J. Uso de anticuerpos monoclonales como Inmunoterapia activa contra el Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Rev Médica La Univ Costa Rica [Internet]. 2021; 15(506):68–88. Available from: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/46786>
 9. Frómeta A, Sánchez S, Naranjo L, Fuentes E. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Multimed [Internet]. 2022; 26(5). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182022000500003&lang=es
 10. Parra R, Castañeda J, Montoya L, Gómez M, Cabezas D, Vargas M. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma in Latin America: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res [Internet]. 2024; 13(7):1660–71. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11304153/>
 11. Martin C, Cuello M, Barajas O, Recondo G, Aruachan S, Perroud H, et al. Real-world evaluation of molecular testing and treatment patterns for EGFR mutations in non-small cell lung cancer in Latin America. Mol Clin Oncol [Internet]. 2022; 16(1):1–10. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2021.2439>
 12. Schad F, Thronicke A, Hofheinz R, Klein R, Grabowski P, Oei SL, et al. PD-1/PD-L1 Blockade Combined with AbnobaViscum® Therapy is Linked to Improved Survival in Advanced or Metastatic NSCLC Patients, an ESMO-GROW Related Real-World Data Registry Study. medRxiv [Internet]. 2024; Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.10.24.24316043>
 13. Olivares A, Posado L, Redondo J, Corvo L, Bellido L, Fonseca E, et al. Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 $\geq 50\%$. AME Publ Co [Internet]. 2024; Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/91973/html>
 14. Kuhlman J, Li S, Manochakian R, Lou Y, Zhao Y. Curative immunotherapy-based strategies for non-metastatic non-small cell lung cancer. Explor Target Anti-tumor

- Ther [Internet]. 2024; 5(6):1373–92. Available from: <https://www.explorationpub.com/Journals/etat/Article/1002281>
15. Dirección de Inteligencia de la Salud. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013.
 16. Consejo Universitario. Líneas de investigación institucionales. 2020.
 17. Yin G, Liu X, Yu X, Tan S, Liu F. Analysis of ICIs alone or in combination rechallenged outcomes after progression from first-line ICIs plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2025; 15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39747923/>
 18. Herbst R, Giaccone G, Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 383(14):1328–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/>
 19. Liu J, Huang X, Yang Y, Lv W, Wang Y, Xia P, et al. Comparison of efficacy and safety of neoadjuvant immunochemotherapy in young and elderly patients with IIA–IIIB non-small-cell lung cancer in real-world practice. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2024; 24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39614293/>
 20. Cortellini A, Brunetti L, Di Fazio G, Garbo E, Pinato D, Naidoo J, et al. Determinants of 5-year survival in patients with advanced NSCLC with PD-L1 $\geq$ 50% treated with first-line pembrolizumab outside of clinical trials: results from the Pembro-real 5Y global registry. *J Immunother cancer* [Internet]. 2025; 13(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39904562/>
 21. Hsu J, Lin J, Hsu M, Lin P. Effectiveness and safety of immune checkpoint inhibitors: A retrospective study in Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2018; 13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142174/>
 22. Camerini A, Mazzoni F, Scotti V, Tibaldi C, Sbrana A, Calabrò L, et al. Efficacy and Safety of Chemotherapy after Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2024; 13(13). Available from: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/efficacy-safety-chemotherapy-after-immunotherapy/docview/3079156019/se-2?accountid=61870>

23. Verschraegen C, Jerusalem G, McClay E, Iannotti N, Redfern C, Bennouna J, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results from a phase Ib cohort of the JAVELIN Solid Tumor study. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020; 8(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907924/>
24. Bjørnhart B, Hansen KH, Jørgensen TL, Herrstedt J, Schytte T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in a Danish real life non-small cell lung cancer population: a retrospective cohort study. *Acta Oncol (Madr)*. 2019; 58(7):953–61.
25. Endo S, Honda T, Sato K, Kubota N, Kamoshida T, Mochizuki A, et al. Evaluating the potential of immunotherapy and chemoimmunotherapy in the treatment of elderly non-small cell lung cancer patients: A real-world study. *Cancer Treat Res Commun*. 2023; 37.
26. Tsukita Y, Tozuka T, Kushiro K, Hosokawa S, Sumi T, Uematsu M, et al. Immunotherapy or Chemoimmunotherapy in Older Adults with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2024; 10(4):439–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38451530/>
27. Nishio M, Saito H, Goto K, Watanabe S, Sueoka N, Okuma Y, et al. IMpower132: Atezolizumab plus platinum-based chemotherapy vs chemotherapy for advanced NSCLC in Japanese patients. *Cancer Sci* [Internet]. 2021; 112(4):1534–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462883/>
28. Rizvi N, Hellmann M, Brahmer J, Jurgens R, Borghaei H, Gettinger S, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016; 34(25):2969–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354481/>
29. Hui R, Garon E, Goldman J, Leighl N, Hellmann M, Patnaik A, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: A phase 1 trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2017; 28(4):874–81. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx008>
30. Yang Z, Chen Y, Wang Y, Hu M, Qian F, Zhang Y, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Monotherapy as a First-Line Treatment in

Elderly Patients (≥ 75 Years Old) With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2022; 1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35237263/>

31. Song P, Zhang J, Shang C, Zhang L. Real-world evidence and clinical observations of the treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Sci Rep* [Internet]. 2019; 9(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862891/>
32. Crawford J, Denduluri N, Patt D, Jiao X, Morrow P, Garcia J, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2020; 28(2):925–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172284/>

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Katheryn Nicole Alvarado Aguilar portadora de la cédula de ciudadanía N° **0705964112** y **Lilian Andrea Asanza Narváez** portadora de la cédula de ciudadanía N° **1752939593**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Eficacia y seguridad en la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-PDL1 versus quimioterapia con platino en el cáncer pulmonar de células no pequeñas: revisión sistemática”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos 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. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 24 de septiembre de 2026.



F:
KATHERYN NICOLE ALVARADO AGUILAR
C.I.0705964112



F:
LILIAN ANDREA ASANZA NARVÁEZ
C.I. 1752939593