

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO:

ANÁLISIS DE LA EFICACIA CLÍNICA Y EL PERFIL DE SEGURIDAD DE  
PEMBROLIZUMAB FRENTE A TRATAMIENTOS ESTÁNDAR EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO

NOMBRE DEL SUSTENTANTE:

MARÍA JOSÉ BLANCO GÓMEZ

TUTOR:

DRA. NIDIA CARMONA CASTRO

AÑO:

2025

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN  
FARMACIA

## I. Resumen

El presente trabajo de investigación, aborda el cáncer de pulmón no microcítico, así como sus tratamientos, específicamente se genera una comparación entre el Pembrolizumab y otros tratamientos utilizados con regularidad frente a esta patología, por ejemplo, la radioterapia, la quimioterapia, la cirugía y la terapia dirigida. A partir de lo anterior, la pregunta de investigación del presente trabajo es: ¿Cuál es la eficacia clínica y el perfil de seguridad de pembrolizumab en comparación con los tratamientos estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, según la evidencia científica publicada? Por otra parte, el objetivo general del trabajo es Analizar la eficacia clínica y el perfil de seguridad de pembrolizumab en comparación con los tratamientos estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, mediante una revisión bibliográfica de la literatura, para el primer cuatrimestre del 2026.

Con respecto a la metodología, se presenta una investigación de tipo revisión bibliográfica exploratoria, con un enfoque descriptivo. Asimismo, para la obtención de datos se definen tres aspectos específicos: la caracterización de la población utilizada en ensayos clínicos comparativos, el perfil de seguridad y la eficacia clínica del pembrolizumab frente a los demás tratamientos analizados. Los documentos utilizados para el análisis poseen como principal criterio de inclusión, no superar los 10 años de antigüedad.

Los resultados basados principalmente en los análisis de cinco ensayos clínicos de la serie KEYNOTE, en los cuales las comparaciones entre Pembrolizumab y diversos esquemas de Quimioterapias demostraron un mejor perfil de seguridad y una mayor eficacia clínica en Pembrolizumab.

Finalmente, como conclusión los resultados analizados permiten concluir que pembrolizumab constituye una opción terapéutica relevante en el tratamiento del CPNM avanzado, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, dependiendo de las características clínicas de los pacientes y del nivel de expresión del biomarcador PD-L1. Asimismo, los datos revisados evidencian la importancia de considerar tanto los beneficios clínicos como los posibles riesgos asociados al tratamiento, con el fin de optimizar la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

**Palabras claves:** CPNM, quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia, biomarcador PD-L1, Pembrolizumab.

## **II. Agradecimientos**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de una u otra manera, contribuyeron al desarrollo y culminación de esta investigación. Este trabajo representa no solo un logro académico, sino también el resultado del esfuerzo, la dedicación y el apoyo recibido a lo largo de este proceso.

Agradezco a los profesores que formaron parte de mi formación académica, quienes compartieron sus conocimientos, experiencia y orientación durante estos años, contribuyendo significativamente a mi crecimiento profesional y al desarrollo de las bases necesarias para la realización de este trabajo.

De manera especial, deseo agradecer a mi tutora, Dra. Nidia Carmona Castro, por su acompañamiento durante el desarrollo de esta tesis, por su paciencia, dedicación y compromiso con mi proceso de investigación. Sus aportes, orientaciones y observaciones fueron fundamentales para el fortalecimiento y culminación de este estudio.

También agradezco profundamente a mi familia por el apoyo, la comprensión y la motivación brindados durante esta etapa. Su respaldo constante fue esencial para poder superar los retos presentados y alcanzar esta meta académica.

Finalmente, agradezco a Dios por darme la fortaleza, la perseverancia y la sabiduría necesarias para culminar esta etapa tan importante de mi vida.

### **III. Dedicatoria**

Dedico este trabajo, en primer lugar, a Dios, por guiar mi camino, brindarme fortaleza y acompañarme en cada paso de este proceso, permitiéndome superar los desafíos que se presentaron a lo largo de esta etapa.

A mis padres, por su amor incondicional, su apoyo constante y por ser siempre un ejemplo de esfuerzo, dedicación y perseverancia. Gracias por acompañarme en cada etapa de mi vida y por motivarme a seguir adelante en la búsqueda de mis sueños.

A mis hermanos, por su cariño, su apoyo y por estar siempre presentes en mi vida. Gracias por las palabras de ánimo, por la confianza que siempre han depositado en mí y por acompañarme en los momentos importantes de este camino. Su apoyo y compañía han sido una fuente constante de motivación para continuar esforzándome y alcanzar esta meta.

A mi prometido, por su comprensión, paciencia y por caminar a mi lado durante este proceso, motivándome a no rendirme y brindándome su apoyo en cada paso hacia la culminación de esta meta.

Y de manera muy especial, a mi hija Valentina, quien es la luz de mi vida y mi mayor inspiración. Gracias por ser el motor que me impulsa cada día a superarme, a seguir creciendo y a luchar con amor y dedicación por construir un mejor futuro.

## Tabla de contenidos:

|   |      |
|---|------|
| <b>I. Resumen</b> .....   | I    |
| <b>II. Agradecimientos</b> .....  | II   |
| <b>III. Dedicatoria</b> .....   | III  |
| <b>Lista de abreviaturas:</b> .....   | VIII |
| <b>Capítulo I: Introducción</b> .....   | 12   |
| <b>1.1. Introducción:</b> .....   | 13   |
| <b>1.2. Planteamiento del problema</b> .....  | 15   |
| <b>1.3. Objetivos:</b> .....  | 18   |
| <b>1.3.1. Objetivo General:</b> .....   | 18   |
| <b>1.3.2. Objetivos específicos:</b> .....  | 18   |
| <b>1.4. Justificación:</b> .....  | 19   |
| <b>1.5. Antecedentes</b> .....  | 24   |
| <b>1.5.1. Antecedentes históricos</b> .....   | 24   |
| <b>1.5.2. Antecedentes internacionales</b> .....                                    | 24   |
| <b>1.5.3. Antecedentes Nacionales</b> .....   | 29   |
| <b>Capítulo II: Marco teórico</b> .....   | 32   |
| <b>2. Marco teórico:</b> .....  | 33   |
| <b>2.1. Historia de la oncología</b> .....  | 33   |
| <b>2.1.1.1. Factores que favorecen el padecimiento del cáncer en general:</b> ..... | 36   |
| <b>2.2. Definición del cáncer de pulmón</b> .....                                   | 37   |
| <b>2.3. Tipos de cáncer de pulmón</b> .....   | 39   |
| <b>2.4. Métodos de diagnóstico del cáncer de pulmón</b> .....                       | 47   |
| <b>2.5. Factores de riesgo del cáncer de pulmón</b> .....                           | 48   |
| <b>2.6. Etapas de cáncer: Sistema TNM</b> .....                                     | 50   |
| <b>2.7. Tratamientos estándar contra el cáncer de pulmón no microcítico</b> .....   | 55   |
| <b>2.8. Tratamientos monoclonales:</b> .....  | 64   |
| <b>2.9. Inmunoterapia contra el cáncer</b> .....                                    | 65   |
| <b>2.10. Pembrolizumab</b> .....  | 69   |
| <b>2.11. Mecanismo, acción y aspectos moleculares del Pembrolizumab</b> .....       | 73   |
| <b>2.12. Reacciones adversas e inmunotoxicidad</b> .....                            | 74   |
| <b>2.13. Perfil de seguridad Pembrolizumab</b> .....                                | 76   |
| <b>2.14. Rol del farmacéutico en el manejo del paciente oncológico</b> .....        | 77   |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Capítulo III: Marco Metodológico</b> .....   | 79  |
| <b>3. Marco Metodológico:</b> .....   | 80  |
| <b>3.1. Tipo de investigación</b> .....   | 80  |
| <b>3.2. Enfoque metodológico</b> .....  | 81  |
| <b>3.3. Fuentes de información</b> .....  | 81  |
| <b>3.3.1. Fuentes primarias:</b> .....  | 81  |
| <b>3.3.2. Fuentes secundarias:</b> .....  | 82  |
| <b>3.4. Criterios de búsqueda</b> .....   | 82  |
| <b>3.5 Criterios de inclusión y exclusión</b> .....   | 84  |
| <b>3.6. Análisis de datos:</b> .....  | 85  |
| <b>3.7. Proceso de selección de información:</b> .....  | 86  |
| <b>3.8. Variables:</b> .....  | 87  |
| <b>3.9. Clasificación según nivel evidencia</b> .....   | 88  |
| <b>Capítulo IV: Análisis de resultados</b> .....  | 90  |
| <b>4.1. Poblaciones de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado incluidas en los estudios que comparan pembrolizumab con tratamientos estándar, considerando criterios de inclusión, estadio de la enfermedad y biomarcadores de respuesta.</b> ..... | 92  |
| <b>4.1.1. Comparación poblacional de artículos científicos KEYNOTE, en estudios de primera y segunda línea</b> .....  | 93  |
| <b>4.1.2. Comparación poblacional de artículos científicos uso pembrolizumab</b> .....  | 100 |
| <b>4.2. Perfil de eventos adversos asociados a pembrolizumab —en términos de incidencia y severidad— en comparación con los tratamientos convencionales</b> .....   | 103 |
| <b>4.2.1. Análisis de Perfil de Seguridad de ensayos clínicos Keynote</b> .....   | 103 |
| <b>4.2.1.1. Efectos adversos Keynote 024</b> .....  | 105 |
| <b>4.2.1.2. Efectos adversos Keynote 042</b> .....  | 107 |
| <b>4.2.1.3. Efectos adversos Keynote 189</b> .....  | 109 |
| <b>4.2.1.4. Efectos adversos Keynote 407</b> .....  | 110 |
| <b>4.2.1.5. Efectos adversos Keynote 010</b> .....  | 111 |
| <b>4.2.1.7. Comparación entre ensayos clínicos a partir del Perfil de seguridad</b> .....   | 114 |
| <b>4.2.2. Análisis Perfil de seguridad Pembrolizumab en artículos científicos según contexto geográfico</b> .....   | 117 |
| <b>4.3. Comparación los desenlaces de eficacia clínica, incluyendo tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, entre pacientes tratados con pembrolizumab y aquellos que reciben tratamiento estándar.</b> .....          | 118 |
| <b>4.3.1. Eficacia clínica en ensayos clínicos Keynote</b> .....  | 119 |

|   |            |
|---|------------|
| 4.3.1.1 Tasa de respuesta objetiva (ORR).....                                       | 120        |
| 4.3.1.2. Supervivencia Libre de Progresión.....                                     | 121        |
| 4.3.1.3. Supervivencia Global.....  | 122        |
| 4.3.1.4. Análisis integrado: relación PD-L1 y eficacia.....                         | 123        |
| 4.3.1.5. Síntesis de eficacia clínica.....  | 124        |
| 4.3.2. Comparación de Eficacia clínica Pembrolizumab desde un enfoque geográfico .. | 126        |
| <b>Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones .....</b>                             | <b>128</b> |
| <b>5.1. Conclusiones:.....</b>  | <b>129</b> |
| <b>5.2. Recomendaciones:.....</b>   | <b>131</b> |
| <b>Capítulo VI: Referencias bibliográficas .....</b>                                | <b>133</b> |
| <b>Capítulo VII: Anexos .....</b>   | <b>146</b> |
| <b>Anexo A: Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett. ....</b>           | <b>147</b> |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabla 1</b> Propuesta de descriptores T, N y M para la 8ª edición de la clasificación.....    | 54  |
| <b>Tabla 2.</b> Resumen tratamientos tradicionales para el cáncer de pulmón no microcítico ..... | 62  |
| <b>Tabla 3:</b> Niveles de Reacciones adversas según gravedad .....                              | 75  |
| <b>Tabla 4:</b> Criterios de búsqueda .....  | 83  |
| <b>Tabla 5:</b> Criterios de inclusión y exclusión .....   | 85  |
| <b>Tabla 6:</b> Cuadro de variables operacionalizadas.....                                       | 87  |
| <b>Tabla 7.</b> Clasificación de la información según nivel de evidencia .....                   | 89  |
| <b>Tabla 8:</b> Segmentación de población con CPNM .....   | 93  |
| <b>Tabla 9:</b> Población ensayos clínicos por país .....  | 100 |
| <b>Tabla 10:</b> Perfil de Seguridad Pembrolizumab de acuerdo con Keynote.....                   | 104 |
| <b>Tabla 11.</b> Efectos Adverso mayores en Keynote .....  | 112 |
| <b>Tabla 12:</b> Eficacia clínica Pembrolizumab vs tratamientos estándar.....                    | 119 |

## INDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1:</b> Morfología y organización anatómica del pulmón humano ..... | 38 |
| <b>Figura 2:</b> Pulmón con cáncer microcítico .....                         | 42 |
| <b>Figura 3:</b> Mutaciones .....  | 46 |
| <b>Figura 4:</b> Etapas o Categorías N del Cáncer de Pulmón .....            | 53 |
| <b>Figura 5:</b> Mutaciones conductoras en Adenocarcinomas .....             | 60 |
| <b>Figura 6:</b> Mecanismo de acción Pembrolizumab .....                     | 69 |
| <b>Figura 7.</b> Diagrama de selección de la información .....               | 86 |

**Lista de abreviaturas:**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AKT – Proteína quinasa B

ALK – Linfoma quinasa anaplásica

ARM – Brazo del estudio (Arm)

AUC – Área bajo la curva

BICR – Blind Independent Central Review (revisión central independiente ciega)

BRAF – Protooncogén B-Raf

CCF – Comité Central de Farmacoterapia

CCSS – Caja Costarricense del Seguro Social

CIIC – Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

CIS – Carcinoma in situ

CMP – Cáncer microcítico de pulmón

CPCNP – Cáncer de pulmón de células no pequeñas

CPCP – Cáncer de pulmón de células pequeñas

CPM – Cáncer de pulmón microcítico

CPNM – Cáncer de pulmón no microcítico

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTL – Linfocitos T citotóxicos

CTLA-4 – Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

CV – Currículum vitae

DE – Desviación estándar

DEL – Deleción

DLE – Diccionario de la Lengua Española

DOI – Digital Object Identifier

EA – Evento adverso

EAMPS – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

EBUS – Endobronchial Ultrasound

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EFGR / EGFR – Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EPA – European Medicines Agency

EPOC – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FDA – Food and Drug Administration

GM-DFE – Factor estimulante de colonias de granulocitos

HCUV / HCUVA – Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HOMC – Hospital Oncológico

HR – Hazard Ratio

IBM – International Business Machines (software SPSS)

IC – Intervalo de confianza

ICI – Inhibidores de puntos de control inmunológico

IRM – Imagen por resonancia magnética

ISBN – International Standard Book Number

ISSN – International Standard Serial Number

JCO – Journal of Clinical Oncology

KRAS – Oncogén KRAS

MET – Protooncogén MET

MSD – Merck Sharp & Dohme

MST – Mediana de supervivencia

NCI – National Cancer Institute

NR – No alcanzado

NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer

NSP – No se presenta

NX / TX – Clasificación TNM (tumor o ganglios no evaluables)

OMS – Organización Mundial de la Salud

ORR – Objective Response Rate (tasa de respuesta objetiva)

OX-40 – Receptor de coestimulación inmunológica

PD-1 – Programmed Death-1

PD-L1 – Programmed Death Ligand-1

PD-L2 – Programmed Death Ligand-2

PDX – Patient Derived Xenograft

PDXDO – Patient Derived Xenograft Derived Organoid

PET-CT – Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QT – Quimioterapia

RAE – Real Academia Española

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SCLC – Small Cell Lung Cancer

SG – Supervivencia global

SLP – Supervivencia libre de progresión

SIBDI – Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TAC / TC – Tomografía computarizada

TCS – Terapia contra el cáncer

TFG – Trabajo final de graduación

TKI – Inhibidores de tirosina quinasa

TNM – Tumor, Nodo, Metástasis

TPS – Tumor Proportion Score

TSC – Tabaquismo severo crónico

UCR – Universidad de Costa Rica

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

VP-16 – Etopósido

## **Capítulo I: Introducción**

## 1.1. Introducción:

Para el siguiente trabajo de investigación, se ha tomado como base de análisis el cáncer de pulmón, específicamente el cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas; así como la confrontación de datos a través de dos líneas: en primera instancia, los tratamientos estándar (principalmente quimioterapia, radioterapia, cirugía y terapia dirigida) y, por otra parte, el uso de pembrolizumab, como tratamiento innovador para tratar esta compleja patología.

A través de los años, el cáncer ha sido una patología que afecta la vida de millones de personas alrededor del mundo, situación que representa una problemática en el sistema de salud mundial, pues esta patología puede afectar diversos sistemas, órganos, tejidos e incluso en la sangre, lo que determina, lamentablemente, un tema amplísimo, no solo de investigar, sino también de encontrar la manera de reducir las tasas existentes.

A raíz de lo anterior, la presente investigación se enfoca únicamente en esta afección a nivel pulmonar. El cáncer de pulmón se clasifica histológicamente en dos grandes categorías: el carcinoma microcítico o de células pequeñas, que representa aproximadamente el 13% de los casos, y el carcinoma no microcítico o de células no pequeñas, que constituye alrededor del 87% de todos los diagnósticos de cáncer pulmonar<sup>1</sup>.

Por otra parte, existen tratamientos estándar para mitigar los efectos del cáncer de pulmón, los cuales destacan, grosso modo: cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida, entre otros.

No obstante, en la presente investigación se prestará principal atención al medicamento conocido como pembrolizumab como tratamiento innovador en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, para evaluar sus efectos y demostrar su efectividad, todo esto bajo el marco de la búsqueda de mejoramiento de calidad de vida en pacientes que sufren esta patología.

El trabajo de investigación, cabe destacar, además, se realizará bajo la línea de la revisión bibliográfica, con el propósito de contrastar información que, más adelante podrá ser discutida y analizada.

La elección particular del cáncer de pulmón no microcítico se da sobre todo por su alto nivel de mortalidad, así como la gran cantidad de personas que padecen esta enfermedad, incluso, esto porque de acuerdo con diversos factores recientes y graves, entre ellos, el

tabaquismo y el alto impacto de humo emitido por industrias y vehículos, se puede considerar que el cáncer de pulmón es el más común y el que más personas sufren alrededor del mundo. Con respecto a esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023) manifiesta que “El cáncer de pulmón es la causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo, y su tasa de mortalidad es la más elevada tanto entre hombres como entre mujeres”<sup>2</sup>.

Finalmente, el presente trabajo de investigación evidencia los resultados, posibles beneficios, así como posibles desventajas del uso de tratamientos innovadores, tal como lo es el pembrolizumab, como tratamiento frente al cáncer de pulmón no microcítico. Por ello, el objetivo general de la presente investigación es analizar la eficacia clínica y el perfil de seguridad de pembrolizumab en comparación con los tratamientos estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, mediante una revisión bibliográfica de la literatura, para el primer cuatrimestre 2026.

## 1.2. Planteamiento del problema

Al realizar un trabajo de investigación de este tipo es necesario considerar que, el cáncer de pulmón no microcítico es una patología que, puede generarse, como se mostrará a lo largo de esta investigación, por diversas condiciones relacionadas con la contaminación, la alta demanda de industrias y el colapso vial existente alrededor del mundo dicha enfermedad no dejará de existir y que, por el contrario, podría esperarse un alza en la cantidad de pacientes que padecen esta enfermedad.

Por otra parte, tratamientos como la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, la terapia dirigida, entre otros; han dado resultados positivos a través del tiempo, por ello, siguen siendo los tratamientos con mayor índice de frecuencia de uso para tratar el cáncer de pulmón no microcítico.

No obstante, pese a que los resultados han sido positivos con estos tratamientos que se consideran estándar (por ser los más utilizados), no han sido lo suficientemente eficaces, ni tampoco se puede hablar de un 100% de efectividad, situación que es prácticamente imposible con algún medicamento o tratamiento, además de que, con la evolución de campos relacionados con las ciencias de la salud, especialmente la medicina y la farmacéutica se han encontrado otros productos, compuestos o medicamentos que funcionan como tratamientos a esta y otras patologías.

Al respecto, como ejemplo específico de la quimioterapia, Li et al (2023) en un artículo que evidencia los niveles de eficacia de diversos tratamientos estándares, explica con respecto a la terapia combinada específica de quimioterapia más virus oncolíticos que: “Entre los 34 pacientes inscritos, 1 experimentó remisión parcial, 23 tuvieron enfermedad estable y 5 experimentaron progresión de la enfermedad. La mediana de SG fue de 10,2 meses. Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años fueron del 45% y el 24%, respectivamente”<sup>3</sup>. No obstante, lo mismo ocurre con otros tratamientos como la radioterapia, la cirugía o la terapia dirigida.

Es por ello que, aunado a esto, se pretende establecer un medicamento que resulte innovador para el tratamiento curativo y paliativo del cáncer de pulmón no microcítico, o de células no pequeñas en este caso, se pretende investigar el uso del pembrolizumab que de acuerdo con National Library of Medicine (2022) “El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1), que actúa

como inhibidor de puntos de control y se utiliza en la inmunoterapia de diversas formas de cáncer avanzado o metastásico”<sup>4</sup>.

Por otra parte, el problema surge a partir de que el cáncer de pulmón en sus dos tipos: tanto microcítico como no microcítico, representa un altísimo porcentaje de pacientes alrededor del mundo. Al respecto, datos de la American Cancer Society (2025) reportan que: “En general, en torno al 13 % de todos los tipos de cáncer de pulmón son microcítico (SCLC), y un 87 % son no microcíticos (NSCLC)”<sup>1</sup>.

En este mismo orden de ideas, es importante señalar que, en los últimos años, el abordaje terapéutico del cáncer de pulmón no microcítico ha mostrado una evolución constante, derivada principalmente de los avances científicos y tecnológicos en el área de la medicina y la farmacéutica, lo que ha permitido el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento.

Dichas alternativas surgen como una respuesta a la necesidad de ofrecer opciones que no solo contribuyan a prolongar la supervivencia de los pacientes, sino que también permitan mejorar su calidad de vida, especialmente en aquellos casos en los que la enfermedad se encuentra en etapas o estadios avanzados y los tratamientos convencionales presentan limitaciones en cuanto a su eficacia.

De igual manera, el uso de terapias basadas en la inmunomodulación ha cobrado relevancia dentro del tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, debido a que estas actúan sobre mecanismos específicos del sistema inmunológico que favorecen la progresión tumoral.

No obstante, a pesar de que estos medicamentos han demostrado resultados prometedores en distintos estudios, aún existen vacíos de información relacionados con su efectividad clínica y su perfil de seguridad en comparación con los tratamientos considerados estándar, lo que hace necesario profundizar en su análisis mediante investigaciones que permitan sustentar su uso dentro de la práctica clínica habitual.

De acuerdo con todo lo anterior y, bajo la búsqueda de una investigación óptima, completa y que disminuya los vacíos de información que existen alrededor de esta temática y que, además genere un aporte innovador a nivel investigativo y académico, la pregunta de investigación para el presente trabajo es: ¿Cuál es la eficacia clínica y el perfil de seguridad

de pembrolizumab en comparación con los tratamientos estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, según la evidencia científica publicada?

### **1.3. Objetivos:**

A continuación, se presentan los objetivos, tanto el general como los específicos, cuya función principal será garantizar el buen orden en el establecimiento y recolección de datos investigativos.

#### **1.3.1. Objetivo General:**

Analizar la eficacia clínica y el perfil de seguridad de pembrolizumab en comparación con los tratamientos estándar en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, mediante una revisión bibliográfica de la literatura, para el primer cuatrimestre 2026.

#### **1.3.2. Objetivos específicos:**

*1.3.2.1.* Caracterizar las poblaciones de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado incluidas en los estudios que comparan pembrolizumab con tratamientos estándar, considerando criterios de inclusión, estadio de la enfermedad y biomarcadores de respuesta.

*1.3.2.2.* Describir el perfil de eventos adversos asociados a pembrolizumab, en términos de incidencia y severidad, en comparación con los tratamientos convencionales, mediante el análisis de los resultados reportados en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas identificados en la revisión bibliográfica.

*1.3.2.3.* Comparar los desenlaces de eficacia clínica, incluyendo tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, entre pacientes tratados con pembrolizumab y aquellos que reciben tratamiento estándar.

#### **1.4. Justificación:**

Para este apartado en particular, se evidencia la importancia y trascendencia del estudio de este tema dentro del campo de la investigación en el área farmacéutica, así mismo, se muestran datos sólidos que respalden la necesidad de un estudio de esta índole, por otra parte, se demuestra el aporte que esta investigación podría generar dentro del contexto farmacéutico y de salud costarricense y, por último, se pretende evaluar y determinar la población que se verá beneficiada con base en una investigación acerca del uso del pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Para empezar, la magnitud del problema con respecto al cáncer de pulmón no microcítico, es evidente, dado que como ya se ha mencionado anteriormente, es una patología que afecta diversas familias alrededor del mundo de distintas maneras. Al respecto, la OMS (2023) explica que

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública, y causa un gran número de muertes en todo el mundo. Las estimaciones de GLOBOCAN 2020 relativas a la incidencia de los distintos tipos de cáncer y las tasas de mortalidad conexas, que elabora el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), muestran que el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer, con una cifra estimada de 1,8 millones de muertes (18%) en 2020<sup>2</sup>.

Con respecto a los tratamientos estándares, que son aquellos cuyo uso es más común, podemos citar varios, entre ellos podría comenzarse a brindar información con respecto a la radioterapia, el cual es uno de los primeros tratamientos por utilizar, sobre todo en etapas o estadios iniciales de la enfermedad, al respecto, Shirai, et al (2024) mencionan al respecto que:

Otro tema importante es la radioterapia para el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado. El tratamiento estándar ha sido radioterapia dos veces al día con 45 Gy en 30 fracciones combinada con quimioterapia; sin embargo, el pronóstico fue malo con MST de 23 meses<sup>5</sup>.

Como se pudo observar en la cita anterior, pese a la eficacia que podría mostrar la radioterapia en estadio I, en estadio limitado, los resultados no son los mejores, situación por la cual se deben evidenciar otros tratamientos. Por ello, en segundo lugar, se hablará de la quimioterapia la cual, sin lugar a dudas, representa un tratamiento vital para esta patología.

No obstante, se recomienda el uso de este tratamiento de manera conjunta con otros inhibidores, pues solo posee algunas limitantes. Al respecto, Lee (2018) manifiesta con respecto a la quimioterapia que: "se recomienda como tratamiento estándar en pacientes que han progresado tras el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa o inhibidores de puntos de control inmunitario. La quimioterapia sigue siendo el método fundamental para el manejo del cáncer de pulmón"<sup>6</sup>.

A pesar de los diversos efectos secundarios que genera el proceso de quimioterapia, continúa siendo el tratamiento más recomendable para estas patologías. No obstante, como ya mencionó, se utiliza en conjunto con otros tratamientos.

Es por esto que, a pesar de la efectividad del uso de la quimioterapia, diversos artículos la asocian con el uso alternado de pembrolizumab para un resultado mejor, de aquí que este tratamiento sea el objetivo primordial de esta investigación.

Al respecto, de acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2025) se menciona que "Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recidiva en adultos"<sup>7</sup>.

Es por esto que el pembrolizumab es un tratamiento con alto potencial de mejora, ya sea utilizado en conjunto con otros tratamientos como con la quimioterapia, así como su uso independiente. A esta información por su parte, Hektoen et al (2025) aportan que

La supervivencia de los 8416 pacientes con CPNM avanzado tratados con TCS aumentó simultáneamente con la implementación gradual de los ICI. La mediana de supervivencia global (SG) de los pacientes tratados con 1 L de pembrolizumab después de 2017 fue mejor (monoterapia/terapia combinada: 13,8/12,8 meses) que la de los pacientes tratados con quimioterapia antes de 2017 (8,0 meses)<sup>8</sup>.

Dentro del contexto costarricense, es importante evidenciar el aporte y la importancia de este estudio dentro del ámbito farmacológico y médico, el cual, tiene como objetivo esencial, velar por el mejoramiento en la calidad de vida, así como la minimización de efectos secundarios en pacientes con cáncer de pulmón no microcíticos.

Es trascendental tomar conciencia de que, el cáncer en general, como muchas otras patologías, generan diversas problemáticas, no solo en el paciente, sino también en su red de

cuido y familias en general, por lo que, desde la farmacéutica debe existir la responsabilidad social y el compromiso por mantener una constante búsqueda de tratamientos que ayuden a mitigar los síntomas, efectos y contratiempos que pueda generar una enfermedad como el cáncer de pulmón no microcítico. El caso específicamente de Costa Rica, evidencia que, se presenta un incremento en el número de pacientes que sufren de esta enfermedad, incluso, algunos trabajos de investigación hablan de una epidemia de cáncer de pulmón en esta nación, sobre todo a partir de la segunda mitad del Siglo XX.

De acuerdo con esta información, Alvarado y Ortiz (2024) mencionan que:

Los tumores malignos han figurado como uno de los problemas de salud pública en Costa Rica dada su carga en la morbilidad y mortalidad, así como las repercusiones sociales y económicas para el país. La incidencia general por tumores malignos en general en Costa Rica entre el periodo 1999 y 2015 ha variado de 186,0 a 234,5 por cada 100.000 habitantes, representando un aumento relativo de 48,50%. Respecto al sexo se observa una frecuencia superior en mujeres en comparación con los hombres<sup>9</sup>.

Es por esto que, la importancia del análisis de este tema dentro del campo de la investigación, recae en que, es una enfermedad que, lamentablemente afecta a miles de familias costarricenses y que, como se profundizará más adelante en esta investigación, no debe velarse únicamente por el tratamiento y cura de la enfermedad, sino también porque este tratamiento venga siempre acompañado de un mejoramiento de calidad de vida, tanto para el paciente como para la red de apoyo (que usualmente son miembros de la familia) que lo acompañan en el complejo proceso.

Dentro del contexto costarricense, debe conocerse que, la mayoría de los pacientes requieren servicios de la Caja Costarricense del Seguro Social, esto por ser el ente público encargado de proporcionar medicamentos, tratamientos y atención médica en general.

Por eso, debe conocerse la realidad de obtención de este medicamento para pacientes que padecen cáncer en general, de acuerdo con lo anterior, en la directriz GM-DFE-0326-2023 publicada por la Caja Costarricense del Seguro Social por Jiménez y (2023) se manifiesta que: “El Comité Central de Farmacoterapia (CCF) aprobó en el año 2019 el uso institucional de pembrolizumab para tratamiento de melanoma metastásico y en el año 2022 amplió el uso para tratamiento en adyuvancia para melanoma”<sup>10</sup>.

Como pudo observarse en la cita anterior, fue hasta el 2019 que se aprobó el uso del pembrolizumab en Costa Rica, sin embargo, el mismo documento muestra que solo en 6 hospitales del país se cuenta con este medicamento en existencias.

Además, la mayoría de pacientes que logran tener acceso a ella, lo hacen después de una imposición de Recurso de Amparo, pues, según el mismo documento publicado por Jiménez y Quesada (2023) estos han aumentado considerablemente, sobre todo en el área de oncología de diversos centros médicos de la Caja Costarricense del Seguro Social, por ello, entre los centros médicos que poseen en sus inventarios el pembrolizumab, destacan: Hospital México, Hospital Calderón Guardia, Hospital Max Peralta, Hospital de San Carlos, entre otros<sup>10</sup>.

Asimismo, el aporte de esta investigación puede generarse también como un pilar a nivel nacional y, por qué no, a nivel latinoamericano que muestre, mediante evidencia científica la importancia, eficacia y necesidad de uso del pembrolizumab en pacientes que sufren cáncer de pulmón no microcítico. Por último, en cuanto a la población que se verá beneficiada con la elaboración del presente trabajo investigativo, podrían establecerse cuatro beneficiarios principales: en primer lugar, se encuentran los pacientes que sufren cáncer de pulmón no microcítico, pues podría establecerse la necesidad de uso del pembrolizumab para ellos.

En segundo lugar, podría generarse un beneficio para la red de cuidado o bien, familia cercana de los pacientes de cáncer de pulmón no microcítico. En tercer lugar, ayudará a profesionales en la investigación científica y médica, de manera tal, que les permita innovar en este sentido. Para finalizar, genera un beneficio a los profesionales en ciencias médicas y de la salud, sobre todo a aquellos asociados con la farmacéutica, pues esta investigación pondrá en evidencia datos innovadores al respecto. Desde el campo de la farmacia propiamente dicho, el aporte de este trabajo radica en el área del análisis beneficio-riesgo, en el que se pretende abordar, mediante diferentes puntos de análisis, con distintos parámetros y aspectos de medición, los principales beneficios y riesgos que posee el uso del Pembrolizumab como tratamiento alternativo contra el cáncer de pulmón no microcítico.

En conclusión, el análisis del uso de Pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico se justifica por su impacto en la supervivencia y por el cambio sustancial que ha generado en el abordaje terapéutico de esta patología. La incorporación de

la inmunoterapia a la práctica clínica demanda una adecuada selección de pacientes, una valoración rigurosa de biomarcadores y un seguimiento estrecho de los eventos adversos inmunomediados. Desde la perspectiva farmacéutica, el presente trabajo contribuye a fortalecer el uso racional de medicamentos de alto costo, optimizar los procesos de farmacovigilancia y consolidar el seguimiento farmacoterapéutico individualizado. De esta manera, se aporta evidencia útil para la toma de decisiones clínicas y para la gestión eficiente de los recursos sanitarios, reafirmando el papel del profesional farmacéutico dentro del equipo multidisciplinario en oncología.

Finalmente, desde el contexto costarricense, como se evidencia más adelante en los antecedentes nacionales, la información con respecto al perfil de seguridad y eficacia clínica del Pembrolizumab es limitada, por eso, la innovación de la presente investigación, radica en presentar, desde una perspectiva farmacéutica-comparativa, entre tratamientos estándares (quimioterapia, radioterapia, cirugía y terapia dirigida), con respecto al pembrolizumab. No obstante, resulta trascendental manifestar que, a nivel de estudios sistémicos, existe una mayor información relacionada específicamente con la quimioterapia.

## **1.5. Antecedentes**

### **1.5.1. Antecedentes históricos**

En primer lugar, Gil Moreno (2018)<sup>11</sup>, en Universidad Autónoma de Barcelona, desarrolló una tesis doctoral titulada Carcinoma de pulmón no célula pequeña con mutación de KRAS: diferenciación y caracterización de subtipos, así como de los diferentes mecanismos de resistencia, para la elaboración de tratamientos dirigidos, con el objetivo de evaluar las diferencias entre subgrupos de pacientes con mutación de KRAS según la expresión génica y su impacto en el tratamiento y pronóstico.

La metodología consistió en un estudio clínico y experimental que incluyó pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutación de KRAS, así como análisis in vitro en líneas celulares. Se evaluaron variables como la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, además de la expresión de diversos genes relacionados con la vía de señalización KRAS. Los resultados evidenciaron que el cáncer de pulmón con mutación de KRAS presenta un comportamiento heterogéneo y agresivo, con una supervivencia limitada. Asimismo, se identificó que la expresión de ciertos genes influye significativamente en el pronóstico de los pacientes. En cuanto al tratamiento, la combinación de inhibidores mostró efectos sinérgicos en la mayoría de las líneas celulares estudiadas.

Este antecedente resulta relevante para la presente investigación, ya que aporta evidencia sobre la complejidad biológica del cáncer de pulmón con mutación de KRAS y la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas, además de servir como base para futuras investigaciones en el área.

### **1.5.2. Antecedentes internacionales**

Silvestre Ballesta (2022)<sup>12</sup>, en su tesis de máster defendida en la Universidad Miguel Hernández de Elche, se propuso investigar la incidencia de trombosis asociada al tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico estadio IV con expresión de PD-L1 >50% en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

El estudio adoptó un diseño descriptivo de carácter retrospectivo, incluyendo pacientes diagnosticados entre el 1 de mayo de 2017 y el 31 de diciembre de 2021. Se reclutaron 57 pacientes con una mediana de edad de 64 años, siendo el 82,8% varones. El 56% de los pacientes presentó un muy buen estado funcional (ECOG 0-1) al inicio del tratamiento. Entre los subtipos histológicos más frecuentes destacaron el adenocarcinoma (42,11%) y el carcinoma epidermoide (40,35%). La mediana de ciclos de inmunoterapia recibidos fue de 15 (rango: 5-29) y la mediana de meses de tratamiento fue de 11 (rango: 3-21). Durante este período, se identificaron 3 casos (5,26%) de trombosis asociada al tratamiento con pembrolizumab, de los cuales dos fueron sintomáticos y uno fue un hallazgo incidental. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana estimada de supervivencia global entre pacientes con y sin eventos trombóticos.

Este antecedente es relevante para esta investigación, ya que proporciona evidencia sobre la incidencia de trombosis en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico estadio IV tratados con pembrolizumab en monoterapia. Los hallazgos pueden servir como base para comparar la incidencia de trombosis en otros contextos o con otros tratamientos, así como para identificar factores de riesgo asociados. Además, la metodología empleada en este estudio puede ser útil para diseñar investigaciones similares en áreas de interés.

Marquina Escalante, Lévano Díaz y Fuster Guillén (2023)<sup>13</sup>, en un estudio realizado con enfoque internacional pero focalizado en la literatura de habla hispana e inglesa, se propusieron analizar los nuevos avances terapéuticos en pacientes con cáncer de pulmón que presentan inmunosupresión asociada a enfermedades crónicas pulmonares durante el período 2014-2022.

Para alcanzar ese objetivo, los autores realizaron una revisión bibliográfica sistemática seleccionando artículos, tesis doctorales y libros que cumplieran criterios de inclusión en idioma español e inglés. En total validaron 53 artículos, 6 tesis doctorales y 2 libros, aplicando estrategias de búsqueda por palabras clave, temas y seguimiento de autor. Los principales hallazgos muestran que los biomarcadores tienen un papel cada vez más importante para la detección temprana, y que la transferencia adoptiva de células T antitumorales obtuvo una eficiencia del 48 % en pacientes con enfermedad pulmonar de base. Además, se identificaron terapias emergentes como inhibidores de puntos de control (PD-1/PD-L1, CTLA-4), agonistas coestimuladores (CD137, OX-40), uso de estatinas,

corticosteroides inhalados y otras combinaciones terapéuticas como estrategias prometedoras.

Este antecedente es de gran utilidad para dicha investigación, pues aporta un panorama actualizado de terapias emergentes en cáncer pulmonar en pacientes con condiciones crónicas pulmonares, ofreciendo tanto marco teórico como posibles variables y estrategias terapéuticas a considerar. Puede aportar en metodología de revisión bibliográfica para diseñar propia selección de fuentes, así como en los biomarcadores o técnicas terapéuticas identificadas (por ejemplo, transferencia de células T, inhibidores inmunológicos) como posibles líneas que explorar, comparar o adaptar a un contexto específico.

Por otra parte, Patricia Yagüe Sáenz (2021)<sup>14</sup>, en su tesis doctoral titulada “Generación de modelos preclínicos predictivos para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas para pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico con mutación en KRAS”, realizada en la Universidad Complutense de Madrid, España. Algunos de los objetivos específicos utilizados por la autora fueron: 1. Generación y caracterización de una amplia colección de modelos PDX de CPNM como herramienta preclínica de evaluación in vivo de nuevas estrategias terapéuticas. 2. Generación y caracterización de una amplia colección de modelos PDXDO de CPNM como herramienta preclínica de evaluación in vitro de nuevas estrategias terapéuticas.

Con respecto a la metodología, se generaron y caracterizaron tres colecciones de modelos preclínicos de CPNM: dos de modelos in vivo, modelos PDX y modelos PDX humanizados, y una colección de modelos 3D in vitro para el cribado de fármacos, compuesta por organoides derivados de PDX (PDXDO). Se demostró que los 45 modelos PDX establecidos conservan a lo largo de los pases las características histológicas y moleculares de los tumores de los pacientes de los que derivan. Entre las principales conclusiones, se pudo demostrar la eficacia de la combinación del inhibidor CDK4/6 con el inhibidor de ERK1/2 en nuestros modelos preclínicos de adenocarcinoma de pulmón con KRAS mutado y hemos sugerido un mecanismo que podría subyacer a tal sinergia e identificado algunos biomarcadores predictivos de sensibilidad.

El aporte de este trabajo investigativo al que se está generando, es, principalmente, evidenciar la eficacia de las combinaciones de ciertos inhibidores, que, si bien es cierto, no

son exactamente el que tiene protagonismo en la presente investigación, si no que, son otras alternativas utilizadas para el tipo de cáncer que se mantiene en estudio, es decir, el cáncer de pulmón no microcítico.

En otro contexto, Manuel Rocamora Valenti (2025)<sup>15</sup>, en su trabajo de fin de grado titulado “Respuesta al tratamiento con Pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico”, publicado en la Universidad de Valencia, España. El objetivo del trabajo fue interpretar las características clínicas, analíticas e inmunológicas que podrían estar relacionadas con la evolución de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con inmunoterapia (pembrolizumab).

Con respecto a la metodología, combina técnicas supervisadas e interpretables para abordar dos enfoques analíticos complementarios. La población utilizada fue un conjunto de datos anonimizados de 36 pacientes, con 168 variables por paciente, recogidas en un entorno hospitalario real. Entre las principales conclusiones, los resultados obtenidos son coherentes con hallazgos previos en la literatura biomédica y evidencian el valor de los enfoques interpretables en contextos clínicos reales.

Finalmente, el aporte de este antecedente es mayor, desde el tipo de patología por estudiar (cáncer de pulmón no microcítico), hasta el inhibidor utilizado en el estudio, Pembrolizumab, lo que demostró la utilización de variables, similares a las mencionadas para la presente investigación.

Elena Martín Nieto (2023)<sup>16</sup>, en su trabajo de fin de Grado en Medicina en la Universidad de Valladolid, España, titulado “Factores pronósticos en una serie de pacientes con cáncer de pulmón tratados en el servicio de oncología radioterápica del HCUV”, propone como objetivo general, realizar un análisis descriptivo de una muestra de 30 pacientes seleccionados de forma aleatoria de entre todos los diagnosticados de cáncer de pulmón y tratados en el servicio de oncología radioterápica del HCUV del año 2020 para determinar factores de riesgo y análisis de los datos de supervivencia según variables diferenciales para determinar el impacto de los factores pronósticos.

Dentro de la metodología, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas informatizadas y a papel y se analizaron las variables a través del programa informático IBM SPSS Statistics 26. Asimismo, la muestra se compone de 30 pacientes, 70% hombres y 30% de mujeres con una edad media de 65.93 años. Todos los

pacientes eran fumadores activos o exfumadores. Como conclusión, se evidencia que la muestra de pacientes recogida ( $n = 30$ ) es ciertamente insuficiente de cara a aportar datos estadísticamente significativos. Sin embargo, puede considerarse representativa de la población y los resultados coinciden con los previamente publicados en la literatura.

Finalmente, el aporte de una investigación que centra sus bases de estudio en un tratamiento estándar (como lo es la radioterapia), para combatir o tratar el cáncer de pulmón no microcítico es una referencia a que, desde la investigación y el avance, estos tratamientos tradicionales siguen siendo objetos de estudio y, a su vez, vistos como estrategias o herramientas correctas y funcionales para enfrentar diversas situaciones relacionadas con el cáncer de pulmón no microcítico.

Según Jara Piña y Buenaño Rodríguez (2025)<sup>17</sup>, en Azogues, Ecuador, realizaron una revisión sistemática titulada Eficacia de la inmunoterapia anti PD-1 Pembrolizumab para el cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, en la Universidad Católica de Cuenca, con el objetivo general de caracterizar la eficacia y seguridad del Pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico, evaluando principalmente la supervivencia global y la presencia de efectos adversos.

La metodología correspondió a una revisión sistemática descriptiva, comparativa y cualitativa basada en la guía PRISMA 2020. Se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados publicados desde 2020, obtenidos de bases de datos como PubMed, Elsevier y Springer Link, con una muestra total aproximada de 2200 pacientes, edad promedio de 65 años y predominio masculino. El Pembrolizumab fue utilizado principalmente en combinación con quimioterapia y comparado con placebo u otros esquemas terapéuticos. Los resultados evidenciaron una mejoría en la supervivencia global en la mayoría de los estudios, aunque no siempre con significancia estadística. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos fue elevada (superior al 90% en la mayoría de los estudios), incluyendo eventos graves y fatales; los más frecuentes fueron náuseas, vómitos, anemia, constipación y diarrea.

Este antecedente aporta a la investigación actual evidencia científica reciente y sistematizada sobre la eficacia del Pembrolizumab en CPCNP metastásico, permitiendo comprender tanto sus beneficios en términos de supervivencia como las limitaciones relacionadas con su perfil de seguridad. Además, ofrece un marco metodológico basado en PRISMA que puede servir de guía para estructurar futuras revisiones o estudios

comparativos, y permite identificar vacíos como la variabilidad en la significancia estadística y la alta frecuencia de efectos adversos, aspectos que pueden profundizarse en nuevas investigaciones.

Por último, según Sussini (2023)<sup>18</sup>, en Argentina, en la Universidad Nacional del Nordeste, realizó un estudio titulado sobre la utilización de inmunoterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas, con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad de los inhibidores de PD-1/PD-L1 —especialmente pembrolizumab— en pacientes con enfermedad avanzada, así como evaluar su impacto en la supervivencia y en la calidad de vida en comparación con esquemas tradicionales de quimioterapia.

La metodología correspondió a una revisión bibliográfica de tipo descriptiva y analítica, basada en la recopilación y análisis de ensayos clínicos, estudios comparativos y guías internacionales actualizadas. La población considerada en los estudios analizados incluyó pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico en estadios avanzados o metastásicos, con expresión de PD-L1 variable. Los principales hallazgos mostraron que la inmunoterapia, tanto en monoterapia como combinada con quimioterapia, mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en determinados subgrupos, especialmente en pacientes con alta expresión de PD-L1. Asimismo, se destacó que el perfil de efectos adversos es diferente al de la quimioterapia convencional, predominando eventos inmunomediados que requieren vigilancia específica.

Este antecedente aporta a la investigación actual un marco teórico y clínico sólido sobre el papel de la inmunoterapia en cáncer de pulmón avanzado, permitiendo contextualizar los beneficios terapéuticos según biomarcadores como PD-L1. Además, contribuye a fundamentar la importancia de evaluar no solo la eficacia, sino también la seguridad y el impacto en calidad de vida. Metodológicamente, orienta la selección de variables clínicas relevantes (supervivencia global, supervivencia libre de progresión y eventos adversos inmunológicos), y ayuda a identificar áreas que requieren mayor profundización, como la selección óptima de pacientes y la comparación entre esquemas combinados y monoterapia.

### **1.5.3. Antecedentes Nacionales**

Con respecto a los antecedentes nacionales, es importante evidenciar que, se hallaron dos documentos claves, que, aunque tienen pertinencia con el tema central de la

investigación, no explican específicamente el uso de Pembrolizumab como tratamiento para el CPNM. Esta particularidad, evidencia la poca investigación a nivel nacional que existe acerca del tema en estudio.

Gómez, A; González, G; González, M; Monge, S; Rodríguez, J; Mora, (2022)<sup>19</sup>, en un artículo publicado en la revista médica de la universidad de Costa Rica, analizaron el uso de anticuerpos monoclonales como inmunoterapia activa en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, con el objetivo general de describir los avances y beneficios de esta estrategia terapéutica en la atención de esta enfermedad.

El estudio corresponde a una revisión bibliográfica de investigaciones nacionales e internacionales sobre inmunoterapia activa con anticuerpos monoclonales. Se recopilaron datos de ensayos clínicos y estudios observacionales publicados en bases científicas. Las conclusiones principales indicaron que los anticuerpos monoclonales han mostrado resultados prometedores en términos de supervivencia y control tumoral en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, además de resaltar la importancia de la selección adecuada de biomarcadores para optimizar su eficacia.

Este antecedente aporta una base teórica sólida para la investigación actual, ya que describe los mecanismos y resultados clínicos de la inmunoterapia activa en cáncer de pulmón de células no pequeñas, permitiendo identificar áreas de mejora en la aplicación de estos tratamientos y orientar nuevas estrategias de investigación o intervención.

Arce Araya et al. (2021)<sup>20</sup>, en Costa Rica, presentaron el artículo La vía de PD-1/PD-L1 como blanco de inmunoterapia contra el cáncer en la Revista Médica de la Universidad de Costa Rica, con el objetivo general de determinar la función del punto de control inmunológico PD-1/PD-L1 y evaluar la aplicación y alcance de los fármacos inhibidores de esa vía en la inmunoterapia contra el cáncer.

Para abordar su objetivo, los autores realizaron una revisión bibliográfica descriptiva mediante la consulta de la base de datos SIBDI de la UCR y Google Scholar, seleccionando artículos nacionales e internacionales relacionados con la vía PD-1/PD-L1 y sus implicaciones terapéuticas.

Con base en esa revisión, concluyeron que los inhibidores de PD-1/PD-L1 han demostrado altas tasas de respuesta antitumoral y supervivencia, con mejor tolerancia respecto a fármacos antitumorales convencionales. Asimismo, recomiendan el uso de terapias

combinadas y la selección mediante biomarcadores para lograr tratamientos más personalizados y con mayor supervivencia libre de progresión.

Este antecedente es muy valioso para la investigación actual, pues ofrece una base conceptual y terapéutica sobre la vía PD-1/PD-L1 en el contexto oncológico, al mostrar cómo biomarcadores y terapias combinadas señala posibles líneas metodológicas a emplear o contrastar en estudio, y ayuda a identificar vacíos o retos en la aplicación clínica de dicha inmunoterapia para objetivos específicos.

## **Capítulo II: Marco teórico**

## **2. Marco teórico:**

A continuación, se presentan conceptos, datos, hechos históricos y demás información recopilada acerca de los objetos y las variables de estudio, los cuales sentarán las bases teóricas, epistemológicas y conceptuales para el desarrollo óptimo del presente trabajo de investigación, todas asociadas con el cáncer de pulmón no microcítico y el uso y el perfil de seguridad del pembrolizumab como alternativa en tratamientos para pacientes con diversos estadios de la enfermedad.

### **2.1. Historia de la oncología**

Para iniciar, es importante delimitar la rama de oncología, pues tiene una relación directa con el objeto de estudio de la presente investigación. Es por esto que, los autores Acosta, Agüero, Aguilar, Alatorre, Alegría, Alonso, Alvarado, et al (2018) manifiestan que

La oncología es una disciplina joven. Sus antecedentes modernos en la terapéutica datan de finales del siglo XIX, y como en muchos campos de la ciencia, la guerra marcó mucho el progreso en este campo. La muerte asociada con la vida, esa dualidad indivisible, pero también incompatible, y la difusión del conocimiento, que es una tarea que la medicina marca, como parte fundamental en el existir de la profesión<sup>21</sup>.

De acuerdo con la información anterior, se puede evidenciar que, lejos de lo que podría esperarse, esta rama de las ciencias médicas es, en realidad, bastante moderna y no posee tantos años de historia. Sin embargo, desde la antigüedad, datan aspectos relacionados con el tratamiento a tumores. Al respecto, López y Cardona (2020) explican que

Las primeras descripciones conocidas del cáncer aparecen en siete papiros, descubiertos y descifrados a finales del siglo XIX. Proporcionaron el primer conocimiento directo de la práctica médica egipcia. Contienen descripciones sobre el cáncer escritas alrededor del 1600 a.C., y se cree que datan de fuentes tan tempranas como 2500 a.C. Tras el declive de Egipto<sup>22</sup>.

No obstante, pese a que los primeros registros asociados con cáncer datan de miles de años atrás, lo cierto es que, con la modernidad y las nuevas investigaciones farmacéuticas, científicas y médicas, las percepciones han evolucionado radicalmente. De acuerdo con esta información, López y Cardona (2020), agregan que: “El nacimiento de la medicina moderna, surge a la par de la consolidación del pensamiento racional del siglo XIX, que estuvo además

aunado a los procesos de formación de estados nacionales, sociedades industriales y por supuesto el capitalismo, como modelo imperante económico”<sup>22</sup>.

### **2.1.1. El cáncer**

El cáncer es una patología bastante popular y conocida en diversas esferas de la sociedad, son millones de familias a través del mundo que poseen un familiar que sufre de algún tipo de cáncer, sin embargo, existen bastantes mitos y desinformación alrededor de esta compleja patología. Es por esto que, para la presente investigación resulta fundamental conceptualizar este término correctamente.

De acuerdo con la OMS (2026) por cáncer se entiende: “un término amplio utilizado para aludir a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasan sus límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo”<sup>23</sup>.

Por otra parte, los autores Acosta, Agüero, Aguilar, Alatorre, Alegría, Alonso, Alvarado, et al (2018) manifiestan con respecto a la definición de cáncer que

El cáncer es un padecimiento multifactorial, que, si bien existieran unos con tendencia familiar, hereditarios, pero la mayoría por factores externos, como los alimenticios, obesidad, tabaquismo, alcoholismo, infecciones virales o bacterianas, exposición solar, poluciones, entre otras más. En el conjunto de varios factores incrementa más el riesgo de padecer de cáncer, que cuando se diagnostica se estigma en el paciente mismo que ya todo acabó<sup>21</sup>.

Como se puede observar en el fragmento anterior, aunque existen factores hereditarios, no son los principales factores a considerar, sino más bien aquellos aspectos que intervienen pero que se generan a nivel externo.

Aunado a esto, los mismos autores Acosta, Agüero, Aguilar, Alatorre, Alegría, Alonso, Alvarado, et al (2018) explican que

El cáncer se desarrolla por la acumulación secuencial y progresiva de alteración genético moleculares y epigenéticas que transforman a las células sanas en un fenotipo maligno que les permite sobrevivir, replicarse y evadir tanto los mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular, como los del sistema inmune<sup>21</sup>.

Finalmente, Chacón (2009) afirma que: “El cáncer es una enfermedad promovida por la transformación de células normales en células incapaces de controlar su crecimiento, provocada por complejos cambios en el material genético llamados mutaciones”<sup>24</sup>.

El objetivo de los tratamientos relacionados con el cáncer siempre ha sido uno primordial, pues específicamente su trascendencia radica en: velar por el bienestar del paciente. Al respecto, Jácome (2020) expone que: “El objetivo primario del tratamiento del cáncer siempre ha sido y sigue siendo curar la enfermedad. Sin embargo, las diversas intervenciones existentes en la actualidad no proporcionan una garantía completa, en consecuencia, los pacientes requieren extensos seguimientos para descartar una recaída”<sup>25</sup>.

Por otra parte, son diversas las teorías o las preguntas acerca de cómo o por qué se desarrolla la enfermedad, por ello, Jácome (2020) comenta que: “las causas de la enfermedad han desembocado desde los griegos diferentes teorías que han buscado explicar por qué surge el cáncer, con el objetivo de comprender la multidimensionalidad de la enfermedad, para poder diagnosticarla y tratarla”<sup>25</sup>.

Aunado a esto, Colín (2024) menciona que:

En la actualidad, se están realizando múltiples esfuerzos para mejorar el tratamiento del cáncer. En laboratorios de todo el mundo, se investigan constantemente nuevos compuestos biológicos para evaluar sus posibles efectos anticancerígenos. Además, se realiza una investigación profunda sobre el comportamiento de las células cancerosas: comprender cómo estas células crecen, se diseminan y resisten a los tratamientos es esencial para identificar sus debilidades y desarrollar estrategias más efectivas<sup>26</sup>.

Finalmente, a pesar de la gran cantidad de información que se evidencia y que se halla en casi cualquier sitio web de internet alrededor del cáncer, lo cierto es que no es una enfermedad que resulte sencilla de investigar, al respecto Jácome (2020) confirma que: “El cáncer no es una única enfermedad. De ella se desprenden más de 200 tipos de cánceres, razón por la cual se dificulta tanto su comprensión”<sup>25</sup>.

En resumen, alrededor del cáncer existen diversos temores, que, en muchos casos se deben a falsa información e incluso a mitos, por esto, es importante destacar que, según Colín (2024) el cáncer es

... una enfermedad compleja que ha estado presente en la humanidad desde tiempos antiguos. Aunque hemos logrado avances significativos en su comprensión y tratamiento, seguimos enfrentando numerosos desafíos. La adopción de hábitos de vida saludables, como una alimentación equilibrada y la práctica regular de actividad física, puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar cáncer. No obstante, es importante reconocer que no todos los tipos de cáncer son prevenibles, ya que factores genéticos y otros elementos también juegan un papel en el desarrollo de esta enfermedad<sup>26</sup>.

#### ***2.1.1.1. Factores que favorecen el padecimiento del cáncer en general:***

Para iniciar con este subapartado, es importante destacar que no existe un consenso acerca de las causas o los factores que propician el padecimiento de cualquier tipo de cáncer, es por esto que, no puede adjudicarse como causa o factor único a ninguna de las posibilidades que se mencionarán a continuación.

Según Blackadar (2016) acerca de las posibles causas o factores que contribuyen a aumentar la posibilidad de un padecimiento de cáncer, se expresa que

Se supo que las personas que migraron a otros países, desarrollaron tipos de cáncer comunes a sus países adoptivos, en lugar de sus países de origen. Esto implicaba que la mayoría de los cánceres eran causados por exposiciones en el medio ambiente, en lugar de factores genéticos heredados<sup>27</sup>.

Por otra parte, Robert (2024) expone que

Existen dos tipos de mutaciones asociadas al cáncer: las hereditarias (de línea germinal) y las adquiridas (somáticas) [...] Las mutaciones adquiridas, por otro lado, se desarrollan a lo largo de la vida debido a diversos factores ambientales y de estilo de vida. Estas mutaciones no se heredan, sino que son resultado del daño al ADN causado por carcinógenos, radiación y otras influencias<sup>28</sup>.

Más tarde Robert (2024) menciona que entre los principales carcinógenos se encuentran el humo de tabaco, el alcohol, la radiación y los contaminantes. Asimismo, se menciona que con respecto al estilo de vida se deben destacar la dieta, la actividad física, la obesidad, el tabaquismo y el consumo de alcohol, la contaminación del aire y algunos riesgos laborales<sup>28</sup>.

Con respecto a la información anterior, son diversos los factores asociados con las causas de la generación de algún tipo de cáncer, sin embargo, entre las principales destacan las siguientes:

Según Chacón (2009) “El 15% de los tumores son considerados hereditarios, o sea que los genes responsables de dicha enfermedad son transmitidos verticalmente de padres a hijos durante generaciones”<sup>24</sup>.

Asimismo, Chacón (2009) agrega que: “El 85% de la patología oncológica es caratulada como esporádica, por lo tanto no relacionada a genes mutados heredados. El término esporádico engloba a que diversos factores que afectan a un individuo aumentan la probabilidad de desarrollar mutaciones”<sup>24</sup>.

## **2.2. Definición del cáncer de pulmón**

Para adentrarse más delimitadamente al tema por tratar, se debe conceptualizar el caso concreto de cáncer de pulmón, el cual se realiza mediante un contraste de definiciones entre fuentes clásicas, para, posteriormente, comparar con fuentes más recientes. Es por esto que, según Moctezuma y Patiño (2009) “El cáncer pulmonar es un tumor maligno que se desarrolla a partir de células, tanto pulmonares como bronquiales”<sup>29</sup>.

A esta definición clásica, Remon (2025) agrega desde una perspectiva con mayor actualización que

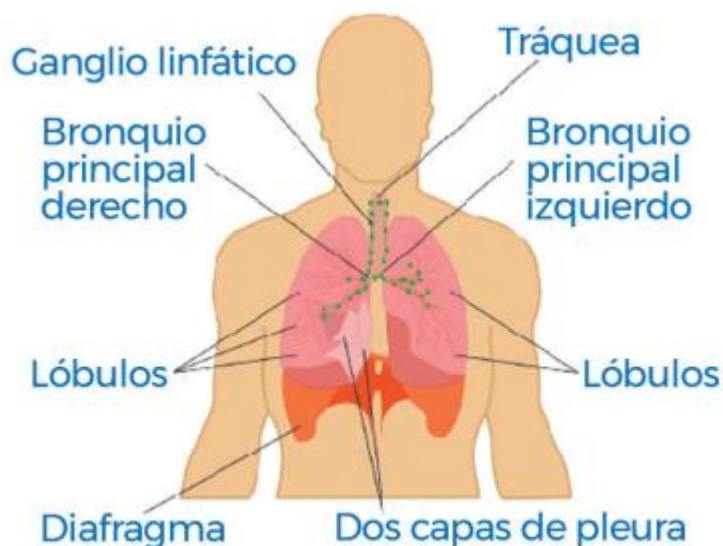
El proceso del cáncer de pulmón es similar al de otros tipos de cáncer. La célula normal que se transforma en la célula tumoral se encuentra en el epitelio que reviste todo el árbol respiratorio desde la tráquea hasta el bronquiolo terminal más fino, y las células que se encuentran en los alveolos pulmonares”<sup>30</sup>.

Aunado a lo anterior, Moreno y Chacón (2017), explican que:

El cáncer de pulmón es el segundo tumor en frecuencia entre hombres y mujeres occidentales. Su incidencia ha crecido a lo largo del siglo XX como consecuencia del incremento en el hábito de fumar. Se presenta con mayor incidencia en países industrializados, en el este y sur de Europa y en Norteamérica<sup>31</sup>.

Asimismo, Moreno y Chacón (2017) agregan que: “Los pulmones son los órganos más grandes del cuerpo. Su aspecto es esponjoso, están ubicados en el tórax, a cada lado del corazón, protegidos por las costillas”<sup>31</sup>.

**Figura 1: Morfología y organización anatómica del pulmón humano**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>31</sup>.

Aunado a esto, Moreno y Chacón (2017) agregan que:

El cáncer de pulmón causa más muertes que cualquier otro cáncer. de todas las causas de muerte, el cáncer de pulmón está en segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares. esto se debe, en parte, a que el cáncer de pulmón suele ser diagnosticado cuando ya se ha extendido<sup>31</sup>.

Por otra parte, según Undurraga (2007) “En enfermedad extensa la sobrevida media de los pacientes tratados actualmente ha mejorado de 7 a 8.9 meses. El esquema es platino más etopósido”<sup>32</sup>.

### **2.2.1. Síntomas**

De acuerdo con la American Cancer Society (2024), entre los principales síntomas destacan:

- Una tos que no desaparece o que empeora
- Tos con sangre o esputo (saliva o flema) de un color óxido
- Dolor en el pecho que a menudo empeora con la respiración profunda, la tos o la risa
- Ronquera
- Pérdida del apetito

- Pérdida de peso inexplicable
- Dificultad para respirar o falta de aliento
- Cansancio o debilidad
- Infecciones como bronquitis y neumonía que no desaparecen o que siguen volviendo
- Comienzo de sibilancias<sup>33</sup>.

Asimismo, la American Cancer Society (2024) determina una serie de síntomas que determinan si el cáncer de pulmón se ha propagado, entre ellos destacan:

- Dolor en los huesos (como dolor en la espalda o las caderas)
- Cambios en el sistema nervioso (como dolor de cabeza, debilidad o adormecimiento de un brazo o de una pierna, mareos, problemas de equilibrio o convulsiones) debido a que el cáncer se extiende al cerebro
- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia) por la propagación del cáncer al hígado
- Hinchazón de los ganglios linfáticos (grupos de células del sistema inmunitario), tales como los del cuello o los que están encima de la clavícula<sup>33</sup>.

#### **2.2.1.2. Generalidades clínicas:**

En cuanto a las generalidades clínicas por su parte, Moctezuma y Patiño (2009) evidencian que:

El carcinoma de células escamosas muestra un patrón de crecimiento relativamente lento, metastatiza tardíamente y generalmente se encuentra en localización central, en el árbol bronquial, por lo que se manifiesta como atelectasias obstructivas o neumonías y hemoptisis. Cuando su localización, es periférica, puede crecer hasta un tamaño importante antes de desarrollar síntomas. El adenocarcinoma casi siempre se presenta como un nódulo periférico y es frecuentemente encontrado por radiografías o tomografías de tórax<sup>29</sup>.

#### **2.3. Tipos de cáncer de pulmón**

Con respecto a los tipos de cáncer, la autora Maximiliano (2014) destaca la siguiente información:

En función de la célula que origina el cáncer de pulmón hablamos de diferentes tipos. Para poder determinar dicha naturaleza es necesario llevar a cabo lo que se conoce

como diagnóstico histológico, que consiste en el estudio de una porción de tejido al microscopio<sup>34</sup>.

Esta misma autora menciona que, los dos tipos de cáncer de pulmón se dividen en: células pequeñas y células no pequeñas.

### ***2.3.1 Cáncer de pulmón microcítico o de células pequeñas***

Con respecto a este tipo de cáncer, la autora Maximiliano (2014) adjunta que el:

Cáncer de pulmón de células pequeñas (carcinoma microcítico de pulmón). Representa aproximadamente el 20% de los tumores pulmonares que se diagnostican y está muy relacionado con el consumo de tabaco. Suele ser muy agresivo y se extiende rápidamente a otras partes del cuerpo. Tiende a presentar una mejor respuesta a la quimioterapia que otros tipos de cáncer de pulmón<sup>34</sup>.

A esta información los autores Escalera, Bellido, Del Barco, Cigarral, Barrios, Casado, et al; (2021) agregan con respecto al cáncer que:

El cáncer microcítico de pulmón es una neoplasia caracterizada por su rápido tiempo de duplicación, alta fracción de crecimiento y desarrollo temprano de metástasis generalizadas. En el estadio limitado, el tratamiento de elección es una combinación de cisplatino y etopósido, junto con radioterapia de forma concomitante. Aunque este tumor inicialmente es altamente sensible a la quimioterapia y la radioterapia, la mayoría de los pacientes recaen con una enfermedad ampliamente resistente en pocos meses o un año después de la terapia inicial. En el estadio avanzado a pesar de la quimioterapia, la supervivencia global es muy corta, siendo muy escasos los pacientes que superan los 2 años. Se ha implementado el uso de la inmunoterapia como avance en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico<sup>35</sup>.

Asimismo, los autores Escalera, Bellido, Del Barco, Cigarral, Barrios, Casado, et al; (2021) evidencian con respecto a este tipo de cáncer de pulmón que

Según los últimos datos aportados por el *Observatorio Global del Cáncer*, el carcinoma de pulmón es uno de los tumores con mayor incidencia en nuestro país. De los 270 363 nuevos casos de cáncer que se registran cada año en España, 27 351 corresponden a tumores de pulmón, siendo el 10 % del total<sup>35</sup>.

Por otra parte, los autores Escalera, Bellido, Del Barco, Cigarral, Barrios, Casado, et al; (2021) agregan que: “Desde el punto de vista morfológico, se trata de un tumor epitelial maligno compuesto por células pequeñas con escaso citoplasma, con límites celulares mal definidos, con cromatina nuclear finamente granular y nucleolo ausente o poco llamativo”<sup>35</sup>.

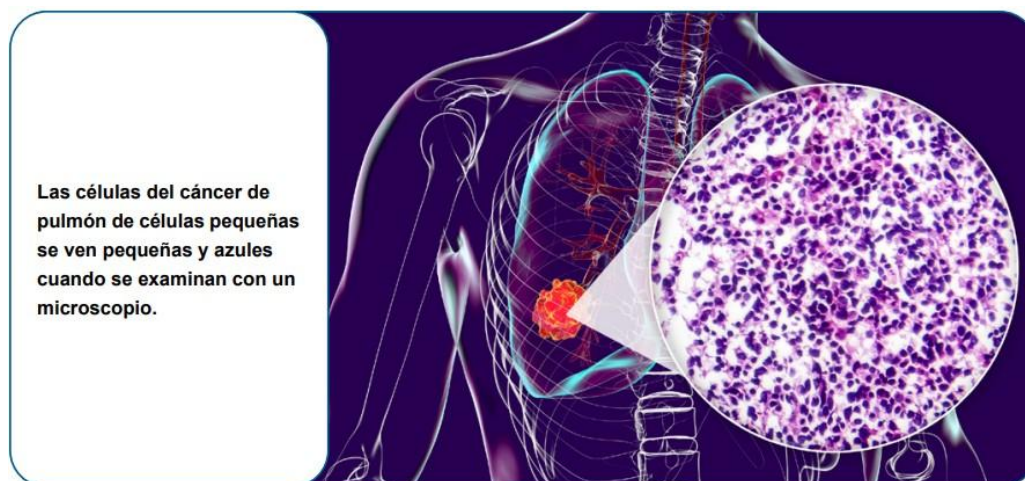
Asimismo, con respecto a este tipo de cáncer, que, como se ha mencionado anteriormente, pese a no ser el eje central de esta investigación, sin embargo, es relevante definir ampliamente, el American Cancer Society (2013) menciona acerca de esta conceptualización que:

Aproximadamente del 10 al 15% de todos los cánceres de pulmón son cánceres de pulmón microcíticos (células pequeñas). Se denomina así por el tamaño de las células cancerosas cuando se observan con un microscopio. Este cáncer también se conoce como cáncer de células en grano de avena, carcinoma de células avenoides y carcinoma indiferenciado de células pequeñas. El cáncer de pulmón microcítico a menudo comienza en los bronquios, cerca del centro del tórax. Este cáncer suele crecer y propagarse rápidamente, y casi siempre se propaga a partes distantes del cuerpo antes de ser descubierto<sup>36</sup>.

Por otra parte, National Comprehensive Cancer Network (2024) agrega que: “El CPCP puede impedir que los pulmones reciban el aire que necesitan. Algunas personas también presentan síntomas debido a síndromes paraneoplásicos causados por una respuesta anormal del organismo al cáncer de pulmón”<sup>37</sup>.

Más tarde, National Comprehensive Cancer Network (2024) agrega que: “El cáncer de pulmón de células pequeñas se forman en las células que recubren el interior de las vías respiratorias de los pulmones. Es un cáncer que puede ser agresivo y crece con rapidez”<sup>37</sup>. Es por ello que, resulta trascendente, para terminar con este subapartado, evidenciar de manera visual un cáncer de pulmón microcítico.

**Figura 2: Pulmón con cáncer microcítico**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>37</sup>.

### ***2.3.2. Cáncer de pulmón no microcítico de células no pequeñas:***

Con respecto a este tipo de cáncer debe tener principal trascendencia dentro de la construcción del presente marco teórico, esto porque la construcción y el desarrollo de los capítulos se delimita únicamente a este tipo de cáncer de pulmón. Además, no solo por esta razón, si no que representa el mayor porcentaje de cáncer de pulmón.

Para empezar, desde una perspectiva clásica Resino y García (2004) explican con respecto al cáncer de pulmón específicamente no microcítico que

El tipo más frecuente de cáncer de pulmón es el carcinoma no microcítico, que engloba el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Al contrario de lo que ocurre con el carcinoma microcítico (de células pequeñas), estos tumores pueden recibir tratamiento quirúrgico porque en el momento del diagnóstico se encuentran en estadios I o II de la enfermedad, mientras que aquellos con frecuencia comienzan clínicamente como enfermedad diseminada y precisan el empleo de otras modalidades de tratamiento primario como la quimioterapia y/o radioterapia<sup>38</sup>.

De acuerdo con lo anterior la autora Maximiliano (2014) especifica que: “Cáncer de pulmón de células no pequeñas (carcinoma pulmonar no microcítico). Representa aproximadamente el 80 por ciento de los tumores pulmonares diagnosticados. Se subdivide a su vez en tres tipos”<sup>34</sup>.

» Carcinoma escamoso o epidermoide. Representa el 40% de los cánceres de pulmón, siendo el tipo más común. Son de localización central y su crecimiento es relativamente lento provocando necrosis (muerte irreversible de los tejidos que afecta) y cavitación (formación patológica de cavidades en los tejidos u órganos).

» Carcinomas no escamosos: - Adenocarcinoma. Representa el 30% de los casos de cáncer de pulmón diagnosticados y es el más frecuente en mujeres. Este tumor es de tipo periférico y puede afectar a la pleura y a la pared torácica. - Carcinoma de células grandes. Supone el 10% restante de los tumores pulmonares que se diagnostican. Posee características distintas al carcinoma escamoso y al adenocarcinoma<sup>34</sup>.

Posteriormente, es importante aclarar que, el tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico no se puede unificar ni hablar del mismo en todos los casos, si no que depende del avance del mismo, o bien, del estadio en el que se encuentre. Al respecto, Resino y García (2003) agregan que:

La estadificación en la evaluación del carcinoma no microcítico mediante el Sistema Internacional TNM (tamaño, afectación nodal, metástasis a distancia) establece la extensión de la enfermedad, lo que permite seleccionar la estrategia terapéutica a la vez que predecir el pronóstico. La correcta determinación de la extensión nos informará de la invasión tumoral (T) y la diferenciación entre afectación nodal homolateral y contralateral, ya que los pacientes con ganglios homolaterales voluminosos técnicamente irsecables (N2) o con afectación ganglionar mediastínica contralateral (N3) no podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico radical<sup>38</sup>.

A modo de síntesis y para agregar a la información propuesta por Maximiliano (2014) con respecto al cáncer de pulmón no microcítico, se expresa que

Alrededor del 85% al 90% de los cánceres de pulmón son no microcíticos. Hay tres subtipos principales de este cáncer. Las células de estos subtipos difieren en tamaño, forma y composición química cuando son observadas con un microscopio. Sin embargo, son agrupados en conjunto porque el método de tratamiento y el pronóstico son a menudo muy similares. Carcinoma de células escamosas (epidermoide): aproximadamente un 25% a 30% de todos los cánceres de pulmón son carcinomas de células escamosas. Estos cánceres comienzan en las versiones tempranas de las

células escamosas, las cuales son células planas que cubren el interior de las vías respiratorias en los pulmones. A menudo están asociados con antecedentes de fumar y tienden a estar localizados en el centro de los pulmones, cerca de un bronquio. Adenocarcinoma: alrededor del 40% de los cánceres de pulmón son adenocarcinomas. Estos cánceres comienzan en las versiones tempranas de las células que normalmente segregarían sustancias, como moco. Este tipo de cáncer de pulmón ocurre principalmente en personas que fuman o que han fumado, pero también es el tipo más común de cáncer de pulmón observado en las personas que no fuman. Este cáncer es más común en las mujeres que en los hombres. En comparación con otros tipos de cáncer de pulmón, es más probable que ocurra en personas jóvenes. Por lo general, el adenocarcinoma se encuentra en partes externas del pulmón. En comparación con otros tipos de cáncer de pulmón, éste suele crecer más lentamente. Además, es más probable encontrarlo antes de que se propague fuera del pulmón. Las personas con un tipo de adenocarcinoma, llamado adenocarcinoma in situ (en el pasado se le llamaba carcinoma bronquioalveolar), suelen tener mejores expectativas (pronóstico) que aquellas que padecen otros tipos de cáncer de pulmón. Carcinoma (indiferenciado) de células grandes: este tipo representa aproximadamente del 10% al 15% de los cánceres de pulmón. Puede aparecer en cualquier parte del pulmón y tiende a crecer y a propagarse rápidamente, lo que puede hacer más difícil tratarlo<sup>34</sup>.

### ***2.3.2.1. Mutaciones de cáncer de pulmón (EFGR, ALK y KRAS)***

Dentro del Cáncer de Pulmón no Microcítico existen diversas mutaciones que afectan directamente esta enfermedad: desde su diagnóstico, hasta su tratamiento. De acuerdo con Campos, Cruz y Arrieta (2011) se explica que:

Diferentes estudios moleculares han reportado modificaciones en vías de señalización, que contribuyen a la tumorigénesis del pulmón. Algunas de ellas, involucran a las proteínas EGFR, KRAS, cMET y AKT. El EGFR se ha asociado con la carcinogénesis y progresión del tumor, a través de diferentes mecanismos como la sobre expresión del receptor y el ligando, así como también a través de diferentes mutaciones, las cuales se asocian con la activación de distintas vías de señalización<sup>39</sup>.

Bajo el mismo orden de ideas, Jang, Oak, Chang, Suo y Jung (2009) aportan que: “Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS) son importantes en la patogénesis del cáncer de pulmón, y informes recientes han revelado diferencias raciales y geográficas en la expresión de mutaciones”<sup>40</sup>.

Más tarde, los mismos autores agregan que:

Las mutaciones de EGFR y KRAS son mutuamente excluyentes, lo que sugiere que tienen roles funcionalmente equivalentes en la tumorigénesis pulmonar. Entre el 15 y el 30% de los adenocarcinomas de pulmón contienen mutaciones activadoras en un miembro de la familia KRAS. Estas mutaciones ocurren con mayor frecuencia en los codones 12 y 13 codificados en el exón 2 y pueden estar asociadas con resultados desfavorables<sup>40</sup>.

Por otra parte, pese a que, al hablar de mutaciones en este sentido, se piensa prioritariamente en EGFR y KRAS; la realidad es que son diversas las mutaciones existentes, a continuación, se mencionan las principales, de acuerdo con Watson (2020), se consideran los siguientes:

TP53: Watson (2020) “es responsable de la producción de la proteína tumoral p53. Esta proteína monitoriza las células en busca de daño al ADN y actúa como supresora de tumores. Eso significa que esta proteína hace que las células dañadas no crezcan demasiado rápido o de manera incontrolable<sup>41</sup>”.

KRAS: Watson (2020) explica que: “se encuentra en aproximadamente el 30 por ciento de todos los CPNM. Es más común en personas que fuman. El pronóstico para las personas con este tipo de cambio genético no es tan bueno como para quienes no lo tienen”<sup>41</sup>.

EGFR: De acuerdo con Watson (2020) con respecto a esta mutación explica que

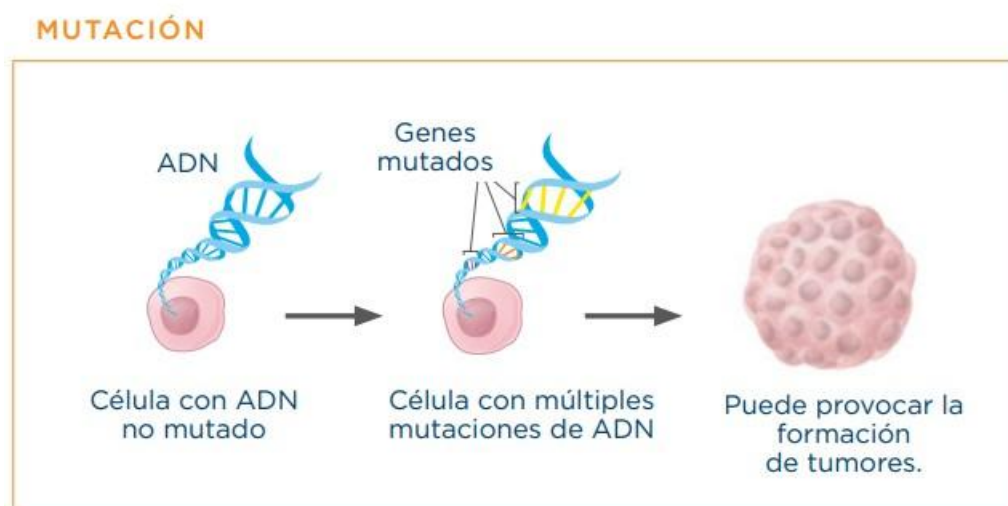
El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, en inglés) es una proteína en la superficie de las células que las ayuda a crecer y dividirse. Hasta el 23 por ciento de los tumores del CPNM contienen la mutación EGFR. Estas mutaciones son más comunes en ciertos grupos de personas, incluyendo las mujeres y los no fumadores<sup>41</sup>.

ALK: Con respecto a esta mutación, Watson (2020) aporta que: “Cerca del 5 por ciento de los tumores del CPNM tienen la mutación del gen de la quinasa del linfoma

anaplásico (ALK). Este cambio es común en personas jóvenes y no fumadoras. Permite el crecimiento y propagación de las células cancerosas”<sup>41</sup>.

MET: De acuerdo con Watson (2020) “El gen MET cambia hasta en un 5 por ciento de todos los CPNM. Los cánceres de pulmón MET positivos tienden a ser más agresivos que aquellos sin esta mutación”<sup>41</sup>.

**Figura 3: Mutaciones**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>54</sup>.

Bajo el mismo orden de ideas, resulta conveniente establecer la relación y correlación entre estas mutaciones y el PD-L1 y algunas de las mutaciones ya mencionadas. Al respecto Ji, et al (2016) explican que: “Las expresiones de PD-1 y PD-L1 se detectaron por inmunohistoquímica en 100 tejidos de adenocarcinoma de pulmón resecados quirúrgicamente y se correlacionaron estadísticamente con características clínico-patológicas, incluidos los estados de EGFR y KRAS”<sup>42</sup>.

A esta información Ji, et al (2016) agregan que

La SG de los pacientes con menor PD-L1 en el tumor fue significativamente más larga que aquellos con mayor expresión de PD-L1. Encontramos asociaciones negativas entre la expresión de PD-L1 en el tumor y el estado de EGFR mutado, así como entre la expresión de PD-1 en el tumor y el estado de KRAS mutado<sup>42</sup>.

Finalmente, Li, et al (2016) concluye que: “En conclusión, concluimos que el estado negativo de EGFR o KRAS de tipo silvestre no puede ser un biomarcador satisfactorio para

evaluar los efectos del bloqueo de la vía PD-1/PD-L1, según los resultados de estudios existentes”<sup>42</sup>.

Aunado a la información anterior, Cooper, et al (2025) mencionan que

La expresión de PD-L1 es un biomarcador importante para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), pero ha mostrado una alta heterogeneidad en los distintos estudios. Desarrollamos un modelo estadístico para conciliar las estimaciones contradictorias de la prevalencia de PD-L1, considerando la variación interestudio en la sensibilidad de la prueba, la antigüedad de la muestra y el recuento de laboratorios. De este modo, obtuvimos estimaciones precisas de la prevalencia de la expresión de PD-L1 e identificamos diferencias por subtipo histológico, estado mutacional y estadio<sup>43</sup>.

Para concluir, Cooper (2025) agrega que

La expresión de PD-L1 fue más común en la enfermedad en estadios posteriores. En general, este trabajo destaca el desafío continuo de la consistencia en las pruebas de PD-L1. Aunque la prevalencia subyacente de la expresión de PD-L1 varía en la población con cáncer de pulmón en función de factores relacionados con el tumor, las diferencias controlables en los parámetros de las pruebas también explican las variaciones en la prevalencia de PD-L1<sup>43</sup>.

## **2.4. Métodos de diagnóstico del cáncer de pulmón**

Las posibilidades de que un paciente sufra de cáncer de pulmón, lamentablemente, son altas, sobre todo de acuerdo con diversos factores de riesgo que más adelante serán expuestos. No obstante, las maneras para diagnosticarlo suelen ser bastante distintas dependiendo de la complejidad y el desenvolvimiento de cada caso, de acuerdo con esto, Moreno y Chacón, por su parte, plantean de manera esquemática y sistémica, cada posible método de diagnóstico, entre ellos destacan:

En primer lugar, se habla de la Tomografía computada (TC), conocido popularmente en Costa Rica como TAC, “Este sofisticado equipo de rayos X muestra imágenes del cuerpo en distintos planos: transversal (axial), frontal (coronal), y antero-posterior (sagital). Estas imágenes permiten ver la localización y tamaño de los tumores y ganglios linfáticos”<sup>31</sup>.

Por otra parte, se habla de Tomografía por emisión de positrones con fusión de tomografía computada (PET-CT), la cual según Moreno y Chacón mencionan que: “Este equipo puede detectar el nivel de actividad celular (por ejemplo, si hay mayor o menor reproducción) de los distintos tejidos del cuerpo. Para eso, utilizan distintas sustancias (por ejemplo, glucosa) y las “marcan” con radioisótopos para su identificación”<sup>31</sup>.

En tercer lugar, se encuentra la Fibrobroncoscopia, cual según Moreno y Chacón: “Es un procedimiento en el cual bajo sedación (anestesia), se introduce un instrumento flexible con una cámara a través de la boca y la garganta permitiendo examinar los bronquios y tomar muestras de biopsia”<sup>31</sup>.

Por otra parte, se encuentra el Ultrasonido bronquial (EBUS) el cual: “Es un fibrobroncoscopio especial que utiliza ondas ultrasónicas para detectar tumores y ganglios que están cerca de los bronquios y tomar biopsias”<sup>31</sup>. Aunado a este se encuentra el Centellograma óseo, el cual “proporciona imágenes de los huesos. Se inyecta un contraste especial en una vena del paciente y éste es detectado por una cámara gama”<sup>31</sup>.

Finalmente, se encuentra la Resonancia magnética (IRM) la cual según Moreno y Chacón “Usa un poderoso campo magnético para producir imágenes del cuerpo. En cáncer de pulmón es particularmente útil para detectar si hay diseminación de células tumorales en el cerebro (estadificación)”<sup>31</sup>.

## **2.5. Factores de riesgo del cáncer de pulmón**

Para iniciar con los factores de riesgo, debe destacarse el tabaquismo como un tema reiterativo a partir de este momento, sobre todo porque, es el principal factor externo de riesgo en este tipo de patología.

De acuerdo con lo anterior, Chacón (2009) comenta que: “La principal causa del cáncer de pulmón, laringe, cavidad oral y esófago es el hábito de fumar y es considerado también un factor agregado en cáncer de páncreas, vejiga, riñón, estómago y cuello uterino”<sup>24</sup>.

Aunado a esto, Maximiliano (2014) agrega que

El consumo de tabaco es la causa fundamental del cáncer de pulmón, tanto en cigarrillo, pipa o puros. El descenso de consumo de tabaco se acompaña con la reducción en la incidencia de este tumor, aunque requiere de unos años de latencia

para reducir el riesgo al de un no fumador (se calcula que está alrededor de los 15 años sin fumar, aunque depende sobre todo del tiempo durante el que se haya consumido). Entre un 80% y un 90% del cáncer de pulmón se da en fumadores o ex fumadores, aunque también existe riesgo en fumadores pasivos<sup>34</sup>.

Como pudo observarse anteriormente, el consumo de tabaco es el principal causante del cáncer de pulmón. No obstante, pueden evidenciarse otros factores, entre los cuales, según Maximiliano (2014) destacan:

- Exposición laboral a ciertas sustancias como el asbesto o el radón.
- Contaminación ambiental en zonas urbanas.
- Predisposición genética. Sin embargo, actualmente no se ha encontrado todavía ninguna variación a nivel de genes que pueda ser diagnosticada<sup>34</sup>.

Asimismo, la American Cancer Society (2013), agrega que: “El radón es un gas radiactivo que se origina naturalmente al descomponerse el uranio en el suelo y las rocas. No se puede ver, no tiene sabor ni tiene olor. Según la U.S. Environmental Protection Agency (EPA)”<sup>44</sup>. Asimismo, en este documento se menciona que esta es la principal causa de cáncer de pulmón en pacientes no fumadores.

Por otra parte, la American Cancer Society (2013) menciona que: “La exposición en el lugar del trabajo a las fibras del asbesto es un importante factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Los estudios han encontrado que las personas que trabajan con asbesto tienen una probabilidad varias veces mayor”<sup>44</sup>.

Finalmente, la American Cancer Society (2013) explica que:

En las ciudades, la contaminación del aire (especialmente las cercanas a carreteras con mucho tráfico) parece aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de pulmón. Este riesgo es mucho menor que el que ocasiona el hábito de fumar, pero algunos investigadores calculan que a escala mundial alrededor del 5% de todas las muertes por cáncer de pulmón se pueden deber a la contaminación del aire exterior<sup>44</sup>.

## 2.6. Etapas de cáncer: Sistema TNM

La manera de teorizar las etapas del cáncer de pulmón no microcítico, es el conocido como TNM, la cual según la American Cancer Society (2013) “es complejo y puede que para los pacientes (e incluso para algunos médicos) sea difícil de entender”<sup>44</sup>.

### 2.6.1. Categorías T de cáncer de pulmón

En este sentido, esta etapa se divide, según la American Cancer Society en: TX, T0, Tis, T1, T2, T3 y T4; cada una con sus particularidades, las cuales serán expuestas a continuación. Se aporta esta fuente porque posee una explicación detallada de cada etapa, sin embargo, para el 2017 se realizan algunos cambios en la 8° Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón, los cuales se ilustrarán mediante tablas con el propósito de ilustrar de la mejor manera los cambios.

Las primeras tres etapas, registran un aspecto en común: el cáncer es impreciso o superficial. Al respecto, la American Cancer Society (2013) evidencia que

TX: el tumor primario no puede ser evaluado o se observaron células cancerosas en la citología del esputo o lavado bronquial, pero no se puede encontrar el tumor. T0: no existe evidencia de tumor primario. Tis: el cáncer se encuentra sólo en las capas superiores de células que recubren las vías respiratorias. No ha invadido hacia el interior de tejidos más profundos del pulmón. A esta etapa también se conoce como carcinoma in situ<sup>44</sup>.

A partir de la etapa T1, el daño registrado aumenta su severidad de acuerdo con el número, tomando los consecutivos T1, T2, T3, T4. Con respecto a la etapa T1, según la American Cancer Society (2013) se entiende que: “el tumor no mide más de tres centímetros (poco menos de 1 ¼ pulgadas), no ha alcanzado las membranas que rodean los pulmones (pleura visceral), y no afecta las ramas principales de los bronquios”<sup>44</sup>.

Además, dentro de la etapa T1, existe una subclasificación, por eso, la American Cancer Society agrega que: “Si el tumor mide 2 cm (alrededor de 4/5 de pulgada) o menos, se le llama T1a. Cuando el tumor mide más de 2 cm, pero no mide más de 3 cm, se le llama T1b”<sup>44</sup>.

Con respecto a la T2, la American Cancer Society (2013) manifiesta que debe cumplir con alguna de las siguientes características:

Mide más de 3 cm, pero no mide más de 7 cm. Involucra a un bronquio principal, pero no está más cerca de 2 cm (aproximadamente  $\frac{3}{4}$  de pulgada) de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho). Ha crecido hacia el interior de las membranas que rodean a los pulmones (pleura visceral). El tumor obstruye parcialmente las vías respiratorias, pero esto no ha causado el colapso de todo el pulmón ni la aparición de neumonía<sup>36</sup>.

Además, dentro de la etapa T2, existe una subclasificación de acuerdo con ciertas características, entre estas, según la American Cancer Society (2013) destacan: “Si el tumor mide 5 cm o menos, se le llama T2a. Si el tumor mide más de 5 cm (pero no mide más de 7 cm), se le llama T2b”<sup>44</sup>.

Con respecto a la T3, debe cumplir, de acuerdo con lo estipulado por American Cancer Society (2013):

Su tamaño es mayor de 7 cm. Ha crecido hacia el interior de la pared del tórax, el músculo que separa el tórax del abdomen (diafragma), las membranas que rodean el espacio entre los dos pulmones (pleura mediastinal), o a las membranas del saco que rodea el corazón (pericardio parietal). Invade a un bronquio principal, y está más cerca de 2 cm (aproximadamente  $\frac{3}{4}$  de pulgada) de la carina, pero no afecta la carina en sí. Ha crecido hacia el interior de las vías respiratorias lo suficiente para causar el colapso total de un pulmón o neumonía en la totalidad del pulmón. Dos o más nódulos tumorales separados se encuentran presentes en el mismo lóbulo de un pulmón<sup>36</sup>.

Finalmente, la última etapa corresponde a la T4, la cual, cumple, de acuerdo con American Cancer Society (2013), las siguientes características

Un tumor de cualquier tamaño ha crecido hacia el espacio que existe entre los pulmones (mediastino), el corazón, los vasos sanguíneos grandes cercanos al corazón (tal como la aorta), la tráquea, el tubo que conecta la garganta con el estómago (esófago), la columna vertebral o la carina. Dos o más nódulos tumorales separados se encuentran en lóbulos diferentes del mismo pulmón<sup>44</sup>.

### **2.6.2. Categorías N de cáncer de pulmón**

Con respecto a las categorías N, son relativamente similares a la anterior, esto porque se dividen en: NX, N0, N1, N2, N3.

Para empezar, las 2 primeras etapas, están estrechamente relacionadas, por, ello, de acuerdo con American Cancer Society (2013): “NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos adyacentes. N0: no hay propagación a los ganglios linfáticos adyacentes”<sup>44</sup>.

Por otra parte, con respecto a la N1, según el American Cancer Society (2013) “el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón (a los ganglios linfáticos hiliares). Los ganglios linfáticos afectados se encuentran en el mismo lado del tumor primario<sup>44</sup>”.

Posteriormente, la N2, de acuerdo con American Cancer Society (2013):

el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios izquierdo y derecho), o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Los ganglios linfáticos afectados se encuentran en el mismo lado del tumor primario<sup>44</sup>.

Finalmente, la N3, según American Cancer Society (2013) “el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula en cualquiera de los lados, y/o se propagó a los ganglios linfáticos hiliares o mediastinales que se ubican en el lado opuesto al tumor primario”<sup>44</sup>.

### **2.6.3. Categorías M de cáncer de pulmón**

Con respecto a las categorías de M, se pueden distinguir en M0, M1a, M1B. De acuerdo con American Cancer Society (2013) la M0: “no se ha propagado a áreas u órganos distantes. Esto incluye al otro pulmón, los ganglios linfáticos de ubicación más distante que los mencionados anteriormente en las etapas N, y otros órganos o tejidos tales como el hígado, los huesos o el cerebro”<sup>44</sup>.

Con respecto al M1a, American Cancer Society (2013) expresa que: “El cáncer se propagó al otro pulmón. Se detectan células cancerosas en el líquido que rodea el pulmón (llamado derrame pleural maligno). Se detectan células cancerosas en el líquido que rodea el corazón (llamado derrame pericárdico maligno)”<sup>44</sup>.

Finalmente, la M1b según American Cancer Society (2013) expresa que: “el cáncer se propagó a ganglios linfáticos distantes o a otros órganos, como el hígado, los huesos, o el cerebro<sup>44</sup>”.

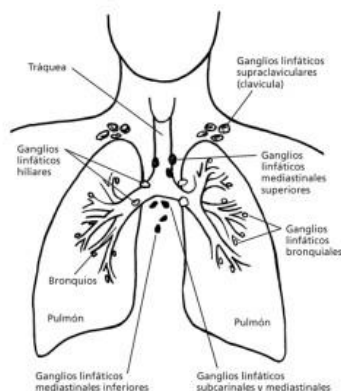
#### 2.6.4. Etapas o estadios en general:

De acuerdo con las etapas vistas anteriormente, se pueden establecer etapas específicas de acuerdo con el avance del cáncer, el tumor o el carcinoma.

Por esto, según Alivia Fundación Oncológica (2025) se dividen en cinco etapas que son: “0: Tumor CIS preinvasivo, en una etapa muy temprana de desarrollo. I: Cáncer en la etapa temprana de desarrollo. II: Cáncer en etapa intermedia. III: Cáncer en etapa avanzada. IV: Cáncer en estadio muy avanzado, con presencia de metástasis a distancia<sup>45</sup>”.

**Figura 4: Etapas o Categorías N del Cáncer de Pulmón**

Categorías N de cáncer de pulmón



**NX:** no se pueden evaluar los ganglios linfáticos adyacentes.

**N0:** no hay propagación a los ganglios linfáticos adyacentes.

**N1:** el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos dentro del pulmón y/o alrededor del área donde los bronquios entran al pulmón (a los ganglios linfáticos hilares). Los ganglios linfáticos afectados se encuentran en el mismo lado del tumor primario.

**N2:** el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios izquierdo y derecho), o en el espacio entre los pulmones (mediastino). Los ganglios linfáticos afectados se encuentran en el mismo lado del tumor primario.

**N3:** el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que se encuentran cerca de la clavícula en cualquiera de los lados, y/o se propagó a los ganglios linfáticos hilares o mediastinales que se ubican en el lado opuesto al tumor primario.

Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>44</sup>.

La información anterior, centra toda su explicación dentro del marco situacional del año 2013, para el año 2017 se emitió la 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón, según Mongil (2017) entre los principales cambios se encuentran evidenciados en la siguiente tabla:

**Tabla 1 Propuesta de descriptores T, N y M para la 8ª edición de la clasificación**

| T: Tumor primario |  |
|-------------------|--|
| Tx                | El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia  |
| T0                | Sin evidencia de tumor primario.   |
| Tis               | Carcinoma in situ  |
| T1                | Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar.   |
| T1a (mi)          | Adenocarcinoma mínimamente invasivo.   |
| T1a               | Tumor < o igual a 1 cm en su diámetro mayor.   |
| T1b               | Tumor > 1cm, pero < o igual a 2 cm en su diámetro mayor.   |
| T1c               | Tumor > 2cm, pero < o igual a 3 cm en su diámetro mayor.   |
| T2                | Tumor > 3 cm, pero < o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: Afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal. Invade pleura visceral.- Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando a parte o todo el pulmón. |
| T2a               | Tumor > 3cm, pero < o igual a 4 cm en su diámetro mayor visceral. --o de >4 cm, pero < o igual a 5 cm en su diámetro mayor.  |
| T3                | Tumor de > 5 cm, pero < o igual a 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.                               |
| T4                | Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.   |

|  |  |
|--|--|
| N: afectación de ganglios linfáticos regionales. |  |
| Nx   | No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales  |
| N0   | No existe afectación de ganglios linfáticos regionales.  |
| N1   | Metástasis en ganglios linfáticos peri bronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.                |
| N2   | Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.  |
| N3   | Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contra laterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales. |
| M: metástasis a distancia                        |  |
| M0   | No existen metástasis a distancia.   |
| M1   | Presencia de metástasis a distancia.   |
| M1a  | Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos.                    |

Fuente: Tomado de la referencia<sup>46</sup>.

## 2.7. Tratamientos estándar contra el cáncer de pulmón no microcítico

A continuación, se presenta información con respecto a los tres tratamientos que, tradicionalmente más se han utilizado frente a enfermedades oncológicas, particularmente, frente al cáncer de pulmón no microcítico, entre estos tratamientos principalmente destacan: la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía; no obstante, aunque se van a analizar por separado, es importante agregar que, a menudo suelen usarse hasta los tres tratamientos en un mismo paciente, de manera conjunta, para así, optimizar el proceso y obtener mejores resultados en la lucha contra este padecimiento.

### 2.7.1. Radioterapia

De acuerdo con la American Cancer Society (2023) “La radioterapia utiliza rayos potentes de energía para tratar el cáncer. Existen muchos tipos de radiación. Algunos tipos son rayos X, rayos gamma, haces de electrones y protones”<sup>47</sup>.

Más tarde, la American Cancer Society añade que: “La radioterapia daña el ADN en el interior de las células cancerosas. Esto evita que crezcan y produzcan más células cancerosas. La radiación también puede dañar las células normales cercanas al tumor”<sup>47</sup>.

Con respecto al papel que juega este importante tratamiento de radioterapia, Shirai, et al (2024) mencionan al respecto que:

La radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer de pulmón irresecable, y recientemente se han producido avances en el campo de la radioterapia para su manejo. Sin embargo, hasta la fecha, existen pocas revisiones sobre la mejora en los resultados del tratamiento asociados con la radioterapia de alta precisión para el cáncer de pulmón<sup>5</sup>.

Por otra parte, este tratamiento enfocado específicamente al pulmón, posee sus propias particularidades, al respecto la American Cancer Society (2023) argumenta que:

La radioterapia utiliza rayos de alta energía (por ejemplo, rayos X) o partículas para destruir las células cancerosas. La radioterapia de rayos externos es el tipo de radiación que se usa con más frecuencia para tratar el cáncer de pulmón microcítico. La radiación se suministra desde fuera del cuerpo y se enfoca en el cáncer<sup>47</sup>.

Finalmente, debe tratarse con cuidado el uso de este tratamiento, sobre todo si ya lo han recibido anteriormente, al respecto, American Cancer Society (2023) expone que:

Las personas que han recibido radioterapia en el pecho para tratar otros tipos de cáncer tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón, particularmente si fuman; por ejemplo, las personas que han recibido tratamiento contra la enfermedad de Hodgkin o mujeres que han recibido radiación en el pecho debido a cáncer de seno después de una mastectomía. Las mujeres que recibieron radioterapia en el seno después de una tumorectomía no parecen tener un riesgo de cáncer de pulmón mayor al esperado<sup>47</sup>.

Es por ello que, según National Cancer Institute (2016) evidencian que

La radioterapia (también llamada terapia de radiación) es un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. En dosis bajas, la radiación se usa como una radiografía para ver el interior de su cuerpo y tomar imágenes, como las radiografías de los dientes o de huesos fracturados”<sup>48</sup>.

### **2.7.1.1. Tipos de radioterapia**

De acuerdo con diversas fuentes, se puede hablar específicamente de dos tipos principales de radioterapia: la externa y la interna; cada una, con sus implicaciones, características y propias particularidades.

En primer lugar, se encuentra la radioterapia externa, la cual según National Cancer Institute (2016) se explica de la siguiente manera:

La radioterapia de haz externo procede de una máquina que enfoca la radiación a su cáncer. La máquina es grande y puede ser ruidosa. No le toca, pero puede moverse a su alrededor, y envía la radiación a una parte de su cuerpo desde muchas direcciones. La radioterapia de haz externo es un tratamiento local, es decir, que la radiación trata una parte específica de su cuerpo. Por ejemplo, si usted tiene cáncer de pulmón, tendrá radiación solo al pecho, no al resto de su cuerpo<sup>48</sup>.

Por otra parte, el segundo tipo de radioterapia se describe como un proceso más interno y, de alguna manera, más invasivo, al respecto, National Cancer Institute (2016) explica que

La radioterapia interna es una forma de tratamiento en la que la fuente de radiación se coloca dentro de su cuerpo. Una forma de radioterapia interna se llama braquiterapia. En la braquiterapia, una fuente sólida de radiación, como semillas, listones o cápsulas, se coloca en su cuerpo en el tumor o cerca de él. La radiación interna puede también tener forma líquida. Usted recibe la radiación líquida al beberla, al pasar una tableta o al ponerse en una línea intravenosa. La radiación líquida viaja por todo su cuerpo, busca las células cancerosas y las destruye<sup>48</sup>.

### **2.7.2. Quimioterapia**

Este importante tratamiento utilizado para tratar principalmente patología relacionadas con el cáncer, debe empezar por conceptualizarse, por ello, según Mayo Clinic (2024):

La quimioterapia es un tratamiento farmacológico con sustancias químicas fuertes que destruye las células de crecimiento rápido en el cuerpo. La quimioterapia se utiliza con frecuencia para tratar el cáncer, ya que las células cancerosas crecen y se multiplican mucho más rápido que la mayoría de las células del cuerpo<sup>49</sup>.

Con respecto a este tratamiento que, como se mencionó anteriormente, sigue siendo la referencia para tratar esta patología, debe acotarse que, según la American Cancer Society (2023) “La quimioterapia actúa eliminando las células cancerosas en diferentes fases de su ciclo de vida. Es por eso que a veces se usa más de un tipo de quimioterapia: los diferentes medicamentos de quimioterapia se dirigen a diferentes fases”<sup>50</sup>.

Finalmente, la American Cancer Society (2023) expresa con respecto al cáncer de pulmón y el uso de este tratamiento que

La quimioterapia (quimio) consiste en tratamiento con medicamentos contra el cáncer que se inyectan en una vena o que se administran por vía oral. Estos medicamentos entran al torrente sanguíneo y van por todo el cuerpo, lo hace a este tratamiento útil para el cáncer que se encuentre en cualquier lugar del cuerpo. Por lo general, la quimioterapia es el tratamiento principal para el cáncer de pulmón<sup>50</sup>.

#### ***2.7.2.1. Tipos de quimioterapia utilizados en CPNM***

De acuerdo con American Cancer Society (2025) con respecto al tipo o tipos de quimioterapias que se asocian al CPNM se encuentran las siguientes:

- Cisplatino
- Carboplatino
- Paclitaxel (Taxol)
- Paclitaxel ligado a albúmina (nab-paclitaxel, Abraxane)
- Docetaxel (Taxotere)
- Gemcitabina (Gemzar)
- Vinorelbina (Navelbine)
- Etopósido (VP-16)
- Pemetrexed (Alimta)<sup>51</sup>

A los medicamento anteriormente mencionados, American Cancer Society (2025) agrega que

Las combinaciones de dos medicamentos de quimioterapia se utilizan a menudo para tratar el cáncer de pulmón en etapa temprana. Si se usa una combinación, a menudo esta incluye el cisplatino o el carboplatino más otro medicamento. Aun así, el cáncer de pulmón avanzado se puede tratar con un solo medicamento de quimioterapia, sobre

todo en quienes no podrían tolerar bien una quimioterapia combinada, como es el caso de las personas con mala salud en general o que son mayores<sup>51</sup>.

### **2.7.3. Cirugía:**

Con respecto a este procedimiento quirúrgico, los autores Jarabo, Fernández, Fraile, Alen, Sotillo y Albarrán; et al (2023) mencionan que:

El desarrollo tan esperado de herramientas diagnósticas y terapéuticas que permitan incrementar la proporción de pacientes con CPCNP que son potencialmente curables ha dado paso en los últimos años a una esperanzadora nueva era en la cirugía del cáncer de pulmón. Los cirujanos torácicos han evolucionado de ser “solo” cirujanos oncológicos a convertirse en auténticos oncólogos quirúrgicos, y su participación a lo largo de todo el proceso de un cáncer de pulmón aun en el caso de que pudiera no resultar reseccable, se hace obligada para ofrecer las mayores oportunidades a los pacientes<sup>52</sup>.

Con respecto a la información anterior y, tomando en cuenta particularmente un documento al cáncer de pulmón no microcítico, Ibarra (2006) argumenta que

...así como la identificación total y el control de otros carcinogénicos en los ambientes casero y laboral, esperamos aún poder ver quimioprevención efectiva, modificación de genes responsables de estos tumores, identificación bioquímica y control de ellos en etapa microscópica así como el uso de anticuerpos, bloqueadores y vacunas específicos antineoplasia que hagan ver a la quimioterapia, la radioterapia y a la cirugía del cáncer broncogénico como una aberración, no muy diferente a como hoy vemos la curación de las heridas con aceite hirviendo de hace apenas un par de siglos<sup>53</sup>.

Finalmente, American Cancer Society (2023) expone que: “Los tumores a veces pueden crecer hacia las vías respiratorias del pulmón, obstruyéndolas y causando problemas, como pulmonía o dificultad para respirar. Los tratamientos, como la cirugía láser, pueden emplearse para aliviar el bloqueo de la vía respiratoria.<sup>44”</sup>

### 2.7.4. Terapia dirigida

De acuerdo con Lungevity (2018) las terapias dirigidas pueden ser definidas de la siguiente manera

Las terapias dirigidas son un tipo de tratamiento que ataca partes específicas de las células cancerosas y las señales que las proteínas envían a las células cancerosas, que hacen que crezcan y se dividan sin control. A menudo, estos medicamentos se agrupan según su funcionamiento o hacia qué parte de la célula van dirigidas<sup>54</sup>.

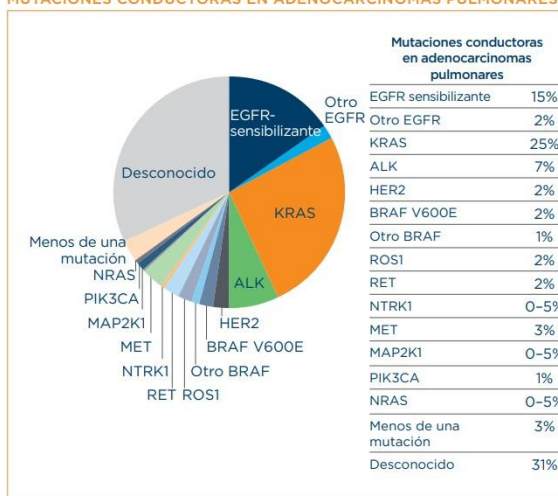
Bajo el mismo orden de ideas, debe destacarse que, existen distintos tipos de terapia dirigida, los cuales serán expuestos a continuación. En primera instancia, de acuerdo con Lungevity, las TKIs (Inhibidores de la tirosina quinasa) son todos aquellos medicamentos de terapia dirigida aprobado por la FDA<sup>54</sup>. Al respecto, Lungevity (2018) explica que

Las tirosinas quinatas son proteínas específicas que actúan como enzimas que pueden indicar el crecimiento celular. Las proteínas codificadas por los genes ALK, EGFR, ROS1 y BRAF son ejemplos de tirosina quinatas. Los TKI son terapias dirigidas que bloquean estas señales celulares. Al bloquear las señales, evitan que el cáncer crezca y se propague<sup>54</sup>.

#### Figura 5: Mutaciones conductoras en Adenocarcinomas

Las mutaciones conductoras que actualmente tienen terapias dirigidas aprobadas por la FDA incluyen cinasa del linfoma anaplásico (ALK), EGFR, ROS1 y BRAF V600E.

##### MUTACIONES CONDUCTORAS EN ADENOCARCINOMAS PULMONARES



Los científicos también están progresando en la comprensión de las mutaciones del cáncer de pulmón de células escamosas.

Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>54</sup>.

Con respecto a la EGFR, Lungevity (2018) menciona que: “El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína que se encuentra en niveles anormalmente elevados en la superficie de algunas células cancerosas. Las mutaciones conductoras que involucran EGFR pueden provocar un crecimiento y supervivencia descontrolados de células cancerosas”<sup>54</sup>. Más adelante, se agrega que actualmente, existen cuatro inhibidores de EGFR aprobados por la FDA, que también se conocen como los inhibidores de la tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR TKIs), entre estos se mencionan Afatinib, Erlotinib, Gefitinib y Osimertinib<sup>54</sup>.

Aunado a esto, todos poseen un funcionamiento similar, al respecto, Lungevity (2018) explica que: “Los inhibidores de EGFR funcionan bloqueando las señales que activan la proteína de EGFR, lo que resulta en una disminución del crecimiento y la supervivencia del tumor”<sup>54</sup>.

A esta información, los autores Parente, Abal y Fírvida (2012) agregan que Los pacientes con estas mutaciones tienen alta probabilidad de responder a las terapias anti-EGFR. Actualmente, los fármacos de este grupo con los que se tiene más experiencia son el erlotinib y el gefitinib; ambos inhiben de forma reversible la actividad catalítica del receptor, interrumpen la transducción de la señal de crecimiento y producen un efecto antitumoral. Son los que más estrechamente se han asociado con la respuesta parcial o mejoría clínica de los pacientes con mutaciones en el gen EGFR<sup>55</sup>.

En segunda instancia, se encuentran los inhibidores de ALK, los cuales de acuerdo con información de Lungevity (2018)

Una reorganización de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es una fusión entre dos genes: ALK y, con mayor frecuencia, equinodermo asociado a microtúbulos semejante a la proteína 4 (EML4). (Tenga en cuenta que el gen ALK rara vez se puede fusionar con otros genes). La fusión de estos dos genes produce una proteína ALK anormal, que hace que las células cancerosas crezcan y se propaguen<sup>54</sup>.

Parente, Abal y Fírvida (2013) por su parte, agregan a la información anterior que

El resultado final es el oncogén EML4-ALK, el cual inhibe la apoptosis y favorece la proliferación tumoral. Este oncogén está presente en un porcentaje

relativamente bajo de pacientes con CPNM (alrededor del 5%). Se ha comprobado que es más frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores, o fumadores con un consumo acumulado de tabaco bajo<sup>55</sup>.

Por otra parte, con respecto al funcionamiento se aclara, según Lungevity (2018) que “bloqueando las señales que las proteínas ALK anormales envían a las células para que crezcan y se dividan de forma incontrolable. Esto detiene el crecimiento y la propagación de las células cancerosas”<sup>54</sup>.

Posteriormente, aunque con menor relevancia, se mencionan otras terapias dirigidas, entre las que destacan: VEGF, ROS1, BRAF y V600E <sup>54, 55</sup>.

### **Tabla 2. Resumen tratamientos tradicionales para el cáncer de pulmón no microcítico**

A continuación, se presenta un cuadro de resumen de los tratamientos 3 estándar para el cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo las principales, entre ellas, la radioterapia, la quimioterapia, la cirugía, así como los diversos tipos de terapia dirigida. Dentro del resumen, se evalúan aspectos relacionados con el tratamiento, la definición, los tipos existentes de cada tratamiento y, finalmente, su uso o método de aplicación.

| <b>Resumen tratamientos tradicionales para el cáncer de pulmón no microcítico</b> |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <b>Tratamiento</b>  | <b>Definición</b>   | <b>Tipos</b>                                     | <b>Uso</b>  |
| <b>Radioterapia</b>   | Utilización de diversos tipos de radiación que pretende evitar el crecimiento, así como la nueva formación de células cancerosas. | Haz externo<br>Radioterapia interna.             | Mediante distintos tipos de rayos, principalmente los rayos externos o rayos X.   |
| <b>Quimioterapia</b>  | Es el principal tratamiento contra la mayoría de tipos de cáncer. Utiliza distintas sustancias químicas                           | Cisplatino<br>Carboplatino<br>Paclitaxel (Taxol) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenoso.</li> <li>• Oral.</li> </ul> |

|                         |   |  |  |
|-------------------------|---|--|--|
|                         | fuertes que viajan mediante el torrente sanguíneo y eliminan células cancerosas.  | Paclitaxel ligado a albúmina (nab paclitaxel, Abraxane)<br>Docetaxel (Taxotere)<br>Gemcitabina (Gemzar)<br>Vinorelbina (Navelbine)<br>Etopósido (VP-16)<br>Pemetrexed (Alimta) |  |
| <b>Cirugía</b>          | Realizado mediante médicos cirujanos, cirujanos oncológicos y otros especialistas en el área. Consiste en retirar, extraer o evitar la propagación del tumor que ha sido reconocido como canceroso.                       | N/A  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía con bisturí.</li> <li>• Cirugía con láser.</li> </ul> |
| <b>Terapia dirigida</b> | Las terapias dirigidas son un tipo de tratamiento que ataca partes específicas de las células cancerosas y las señales que las proteínas envían a las células cancerosas, que hacen que crezcan y se dividan sin control. | TKIs (Inhibidores de la tirosina quinasa).   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenoso.</li> <li>• Oral.</li> </ul>                      |

Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias<sup>47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55</sup>.

## 2.8. Tratamientos monoclonales:

Los tratamientos monoclonales se pueden definir como un tipo de terapia médica creada en laboratorios que trabaja contra células cancerosas, sin embargo, para establecer una mejor conceptualización del término, se deben establecer distintas definiciones.

Es por ello que, García (2010) aclara datos relacionados con la creación y el origen de este tratamiento, al respecto

Los anticuerpos monoclonales se descubrieron en la primera mitad de los años setenta por Milstein y Köhler en el laboratorio de biología molecular de Cambridge (Reino Unido). Estos autores investigaban los mecanismos moleculares de la generación de diversidad de los anticuerpos y necesitaban producir una célula B inmortal con especificidad conocida, para así poder analizar en detalle las mutaciones de los genes de las Ig<sup>56</sup>.

Más tarde, García (2010) explica con respecto a la utilización de este tipo de tratamientos que

Más allá del impacto en el diagnóstico de laboratorio, los anticuerpos monoclonales son una herramienta terapéutica poderosísima. Su alta especificidad permite el abordaje de dianas muy precisas que pueden determinar cambios celulares muy variados; además, dependiendo de la región Fc pueden diseñarse para facilitar distintos tipos de respuestas efectoras<sup>56</sup>.

Finalmente, para proporcionar una definición más tradicional, en la cual se abordan los conceptos que reúnen este tipo de tratamientos, los autores Machado, Téllez y Castaño (2006) recalcan que

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Los anticuerpos monoclonales son herramientas esenciales en el ámbito clínico y biotecnológico, y han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas<sup>57</sup>.

### **2.8.1. Generalidades de los anticuerpos monoclonales**

De acuerdo con los autores nacionales Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) en un artículo publicado para la Universidad de Costa Rica, los anticuerpos monoclonales, tienen un trasfondo en su uso contra el cáncer, esto se explica porque

En el laboratorio se desarrollaron los anticuerpos monoclonales. En el caso del cáncer, han sido de gran relevancia para su tratamiento, al estar diseñados para la restauración, el mejoramiento o la imitación del ataque del sistema inmune contra las células cancerosas, dado que pueden unirse a los antígenos encontrados en la superficie de estas células<sup>19</sup>.

Más tarde, Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) agregan que: “La generación de anticuerpos monoclonales humanos es muy compleja y muestra baja productividad. Por ello, han sido necesarias técnicas más complejas para su producción. Algunas son la terapia de fagos, la terapia ribosomal y los animales transgénicos”<sup>19</sup>.

### **2.9. Inmunoterapia contra el cáncer**

Este es un tipo de tratamiento utilizado para varias patologías, entre ellas, el cáncer. De acuerdo con los autores Reyes, González, Rodríguez, Muñoz, Salazar y Villagra (2020) explican que:

Inmunoterapia se refiere a tratamientos que buscan tener efecto antitumoral, mejorando la respuesta inmunológica del paciente frente al tumor, a diferencia de tratamientos convencionales que tratan de afectar directamente al tumor. El rol del sistema inmunitario en cáncer no fue considerado por décadas, pues las células cancerígenas suprimen la respuesta inmunológica hacia ellas mediante activación de vías reguladoras negativas<sup>58</sup>.

Por otra parte, Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) mencionan que uno de los objetivos centrales de la inmunoterapia es: “potenciar el sistema inmune para que este genere una respuesta más efectiva. En otras palabras, se encarga de estimular o reforzar sus defensas naturales para buscar las células tumorales y atacarlas con mayor eficiencia”<sup>19</sup>.

Finalmente, Reyes, González, Rodríguez, Muñoz, Salazar y Villagra (2020) “La inmunoterapia estimula el sistema inmunológico para que reaccione contra los tumores, incluyendo, según utilización, de menor a mayor, uso de moléculas no específicas, vacunas, virus, terapia celular adaptativa y anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control<sup>58</sup>”.

Existen; asimismo, inmunoterapia activa e inmunoterapia pasiva, al respecto, Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) explican que

La inmunoterapia usa tanto la respuesta inmune pasiva como la activa en el tratamiento contra el cáncer. La pasiva se enfoca en la administración de anticuerpos monoclonales formados previamente, actuando sobre proteínas cancerígenas conocidas y que se pueden asociar al tumor... la activa posee distintas modalidades dentro de las cuales se pueden destacar: las citoquinas, la terapia bioquímica y la terapia inmunomoduladora con anticuerpos monoclonales<sup>19</sup>.

### ***2.9.1. Inmunoterapia pasiva***

De acuerdo con Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021)

La terapia dirigida se orienta a los genes, a las proteínas específicas, y a las condiciones del tejido que contribuyen al crecimiento y a la supervivencia del cáncer. Los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la tirosina quinasa y los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) son las principales terapias de este tipo empleadas para el tratamiento del NSCLC avanzado, metastásico o recurrente<sup>19</sup>.

Finalmente, Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) mencionan que: “Los anticuerpos monoclonales logran identificar sustancias en las células cancerosas, así como elementos normales en la sangre o los tejidos que pueden ayudar al crecimiento tumoral”<sup>19</sup>.

### ***2.9.2. Inmunoterapia activa***

Con respecto a este tipo de inmunoterapia, se debe hacer principal hincapié, esto porque el Pembrolizumab, medicamento principal en esta investigación, pertenece específicamente a este grupo, por eso, Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) comentan que: “es una inmunoterapia activa empleada para el tratamiento de

pacientes diagnosticados con NSCLC avanzado. Dichas moléculas son coinhibidoras, lo que promueve la tolerancia inmune, y disminuye la magnitud y la duración de la respuesta de los linfocitos T<sup>19</sup>.

Finalmente, los autores Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) explican que

Cabe señalar que la inhibición específica de PD-L1 no bloquea las interacciones entre PD-1 y PD-L2. Esto permite una acción más específica con menos toxicidad no deseada. También, dicha inhibición puede prevenir la señalización inversa de PD-L1 y la regulación descendente de linfocitos T, resultante a través de CD80, contribuyendo a que se generen menos efectos secundarios<sup>19</sup>.

### ***2.9.3. Anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control (checkpoint)***

Con respecto a este tema en particular, autores Reyes, González, Rodríguez, Muñoz, Salazar y Villagra (2020) explican que: “Las células cancerosas inducen tolerancia de linfocitos T específicos mediante la expresión de ligandos que interactúan con receptores inhibidores y amortiguan la función del linfocito T13. Una forma de combatir esto es con terapias de bloqueo de punto de control”<sup>58</sup>.

Asimismo, Reyes, González, Rodríguez, Muñoz, Salazar y Villagra (2020) agregan que:

Cabe destacar que los linfocitos T CD8<sup>+</sup> requieren una tercera señal, junto al antígeno y la coestimulación, para generar una respuesta productiva y evitar la inducción de muerte o tolerancia. Tras la activación, los CTL expresan receptores inhibitorios, CTLA-4 y PD-1 que funcionan como puntos de control inmunitarios<sup>58</sup>.

Por otra parte, Parvaez, et al (2023) explican con respecto a estos puntos de control y su relación dentro de la vía PD-1 y PD-L1 que

Las proteínas de punto de control inmunitario controlan el inicio o la detención de una respuesta inmunitaria al activarse o desactivarse, funcionando como interruptores para la función inmunitaria. PD-1 y su receptor, PD-L1, son proteínas de punto de control inmunitario esenciales que controlan adversamente el equilibrio y la función de la actividad inmunológica de las células T<sup>59</sup>.

A esta información Parvaez, et al (2023) explica que

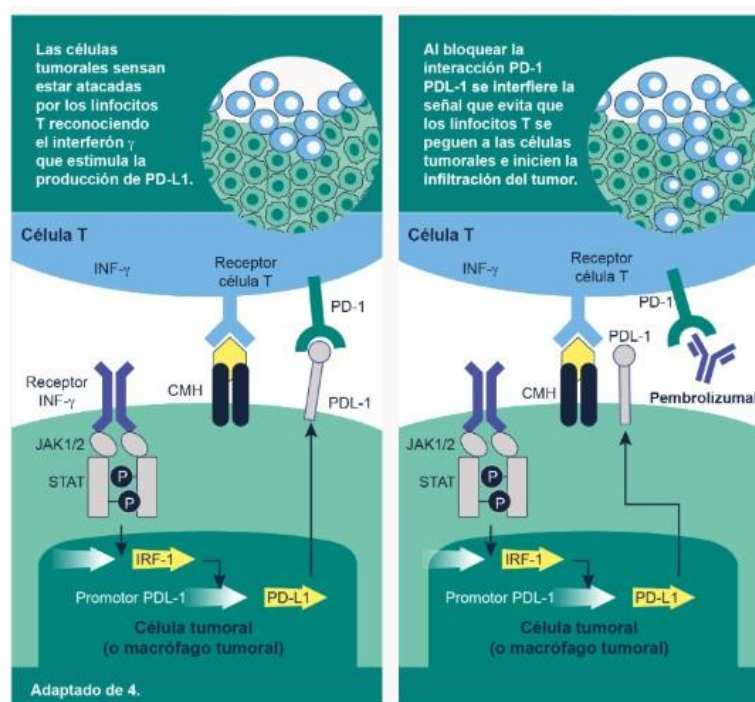
La familia de fármacos contra el cáncer conocidos como inhibidores de PD-1/PD-L1 suprime la función de las proteínas de punto de control inmunitario PD-1 y PD-L1, que están presentes en las membranas celulares. Al bloquear la interacción entre PD-1 y PD-L1, estos inhibidores permiten que el sistema inmunitario elimine tumores. Sus beneficios contra el cáncer también son evidentes. Estos puntos de control reguladores se activan cuando las proteínas de punto de control inmunitario, como PD-1, presentes en las células T, reconocen y se acoplan a las proteínas o ligandos correspondientes, como PD-L1, expresados en las células vecinas, incluidas las células potencialmente oncogénicas<sup>59</sup>.

Bajo el mismo orden de ideas, es interesante evidenciar de qué manera existen otros medicamentos que poseen un funcionamiento similar, entre estos destacan, según Davies (2019): Nivolumab, Durvalumab y Atezolizumab<sup>60</sup>.

Cada uno con un uso particular de acuerdo con cada caso, al respecto se evidencia con respecto a Nivolumab que: “Pacientes con CPNM metastásico con progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino”<sup>60</sup>. Con respecto al Durvalumab, se explica que: “Pacientes con CPNM en estadio III irresecable cuya enfermedad no ha progresado después de quimioterapia y radioterapia concurrentes basadas en platino”<sup>60</sup>. Finalmente, con respecto al Atezolizumab se explica que: “Pacientes con CPNM metastásico cuya enfermedad progresó durante o después de la quimioterapia con platino”<sup>60</sup>.

Adicionalmente, se menciona el Pembrolizumab, si embargo, como es este el eje central de la presente investigación, se realizan apartados exclusivos para este medicamento a continuación.

**Figura 6: Mecanismo de acción Pembrolizumab**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>69</sup>.

## 2.10. Pembrolizumab

Este medicamento, resulta ser la base sustancial a nivel teórico, del presente trabajo de investigación, por lo cual, resulta de suma trascendencia conceptualizarlo bajo un marco, en el cual se despeje cualquier duda a nivel teórico. Con respecto a esto, Panorama Actual del Medicamento (2016) expresa que: “El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada PD-1 (programmed death 1) presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2)<sup>61</sup>”.

Más adelante Panorama Actual del Medicamento (2016) agrega con respecto a este medicamento que:

El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales, provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el pembrolizumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T<sup>61</sup>.

Por otra parte, Panorama Actual del Medicamento (2016) agrega, con respecto al uso del Pembrolizumab que

...el pembrolizumab supone una incorporación relevante para los pacientes con melanoma avanzado, estén o no previamente tratados, posiblemente en la misma línea que el nivolumab, con el que comparte el novedoso mecanismo de acción. En este sentido, el nivolumab y el pembrolizumab encabezan una serie de agentes biológicos que incorporan un nuevo mecanismo farmacológico al actuar sobre los receptores PD-1, que se traduce en la potenciación de la inmunidad antitumoral natural<sup>61</sup>.

Por otra parte, la FDA, ha realizado diversas actualizaciones en las cuales ha aprobado el uso de Pembrolizumab en diversos estadios del CPNM, por ejemplo, según FDA (2021) “El 3 de diciembre de 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó pembrolizumab (Keytruda, Merck) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y pediátricos ( $\geq 12$  años de edad) con melanoma en estadio IIB o IIC después de una resección completa”<sup>62</sup>.

#### ***2.10.1. Pembrolizumab en Cáncer de Pulmón no microcítico:***

El Pembrolizumab si posee estudios cuyo objetivo es evidenciar la presencia y los resultados de este medicamento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, al respecto Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) comentan que para el 2015 el FDA aprobó este tratamiento en segunda línea<sup>19</sup>.

Los resultados, según Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) fueron que: “En comparación con la quimioterapia estándar, en los resultados de un estudio fase II/III se exhibió un aumento de supervivencia entre 2,2 y 9,1 meses, dependiendo de la expresión de PD-L1”<sup>19</sup>.

Los mismos autores Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) agregan más adelante con respecto al Pembrolizumab que

Fue considerado por la misma entidad como único inhibidor de punto de control para primera línea de tratamiento en NSCLC avanzado. Mediante un ensayo clínico de fase III, se reveló una supervivencia general superior en comparación con la quimioterapia basada en platino, en pacientes con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% y sin alteraciones del EGFR o de la ALK<sup>19</sup>.

Finalmente, los autores Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021) comentan con respecto al uso del pembrolizumab que: “la monoterapia con el anticuerpo monoclonal prolongó significativamente la supervivencia general, en comparación con la quimioterapia estándar en pacientes con un puntaje de proporción tumoral PD-L1 de 50% o más, 20% o más, y 1% o más”<sup>19</sup>.

Asimismo, es importante destacar diversos estudios que señalan la importancia del Pembrolizumab como tratamiento frente al CPNM, al respecto Gadgeel, et al (2020) expresa que

En el estudio KEYNOTE-189, el tratamiento de primera línea con pembrolizumab más pemetrexed-platino mejoró significativamente la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con placebo más pemetrexed-platino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico (CPCNP), independientemente de la expresión del ligando 1 de muerte tumoral programada (PD-L1)<sup>63</sup>.

Por otra parte, según Inmuno Oncología (2019)

En el estudio fase III KEYNOTE-024, pembrolizumab en primera línea mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con una puntuación de proporción de tumor PD-L1 igual o mayor de 50%, y sin mutaciones EGFR / ALK<sup>64</sup>.

Agregando a los dos estudios anteriormente mencionados, Novello, et al (2023) expresan que

Informamos los resultados de eficacia y seguridad a 5 años del estudio de fase III KEYNOTE-407 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT02775435 ). Los pacientes elegibles con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) escamoso metastásico previamente no tratado fueron asignados aleatoriamente 1:1 a pembrolizumab 200 mg o placebo más carboplatino y paclitaxel/nab-paclitaxel una vez cada 3 semanas durante cuatro ciclos, seguido de pembrolizumab o placebo durante hasta 35 ciclos. Los criterios de valoración principales fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) según

RECIST versión 1.1, evaluados por una revisión central independiente y ciega (BICR)<sup>65</sup>.

Finalmente, según Mok, et al (2019) expresa con respecto a Keynote-042 que La monoterapia de primera línea con pembrolizumab mejora la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico no tratado con una puntuación de proporción tumoral (TPS) del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) igual o superior al 50 %. Investigamos la supervivencia global tras el tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes con una TPS de PD-L1 igual o superior al 1 %<sup>66</sup>.

### **2.10.2. Dosis recomendada:**

La dosis recomendada a cada paciente suele ser distinta y aprobada por un profesional, por esta varía de acuerdo con distintas variables, sin embargo, pueden tomarse algunos puntos como referencia, por ello, según la Sociedad Española de Oncología Médica (2016): “La dosis recomendada de pembrolizumab es de 2mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes recibirán tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable”<sup>68</sup>.

No obstante, esa dosis se reconocía como punto de referencia al año 2016, por ello, tomando como referencia Lala, Ruosi, Alwis, Sinha, Mayawala, Noboru, et al (2020), una dosis con mayor actualización es: “Pembrolizumab está aprobado para varios tipos de cáncer en dosis de 200 mg y 2 mg/kg cada 3 semanas (Q3W). Utilizamos un modelo para comparar la exposición a pembrolizumab en dosis de 400 mg cada 6 semanas (Q6W) con los regímenes Q3W”<sup>68</sup>.

### **2.10.3. Farmacocinética:**

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (2016) se analiza el siguiente aspecto:

Absorción: Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata del 100%. 4.2.4.2. Distribución: El volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~ 8.1 l (7.4 L; CV: 22%). Pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica. 4.2.4.3. Metabolismo: Pembrolizumab se metaboliza por vías

inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación. 4.2.4.4. Eliminación: Pembrolizumab se elimina por catabolización. El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de  $\sim 0,21/\text{día}$  (CV:41%) y la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) es de  $\sim 26$  días (CV: 43%)<sup>67</sup>.

Por otra parte, el sitio web MSD Conecta (2025) aporta que:

En estudios farmacocinéticos, pembrolizumab mostró un efecto proporcional a la dosis. Aumento de las concentraciones máximas y mínimas, y curva de área bajo la concentración plasmática-tiempo en estado estacionario (AUC). La depuración del medicamento aumenta con el peso corporal. Por lo tanto, una base de peso la dosificación compensa las variaciones en la exposición debidas a diferencias en peso<sup>69</sup>.

#### **2.10.4. Pembrolizumab como tratamiento innovador:**

De acuerdo con la Sociedad Española de Oncología Médica (2016), el pembrolizumab sí es un tratamiento innovador contra el cáncer de pulmón no microcítico, esto se puede evidenciar cuando se menciona que

Al contrario que los tratamientos convencionales para el manejo de los pacientes con CPNM avanzado, pembrolizumab, actúa sobre el propio sistema inmune del paciente potenciando la capacidad del propio organismo para eliminar el tumor. El sistema inmune ejerce una actividad transversal presente en todo el organismo, lo que dota a pembrolizumab de un gran potencial terapéutico a lo largo de una gran variedad de tumores en los que el fármaco ya ha mostrado señales positivas de actividad entre los que destacan melanoma, pulmón cabeza y cuello<sup>67</sup>.

#### **2.11. Mecanismo, acción y aspectos moleculares del Pembrolizumab**

Con respecto a los aspectos relacionados con el mecanismo y la acción del Pembrolizumab, Panorama Actual de Medicamentos (2016) menciona que:

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada PD-1 (programmed death 1) presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La

unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales, provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el pembrolizumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos<sup>61</sup>.

Los aspectos moleculares se refieren a las características y procesos que ocurren a nivel químico y bioquímico y que explican cómo y por qué un medicamento ejerce su efecto en el organismo, con respecto a esto, Panorama Actual de Medicamentos (2016) explica que:

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal enteramente humano de la clase IgG4/κ que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1, impidiendo la interacción con sus ligandos biológicos, PD-L1 y PD-L2. Presenta la característica estructura en forma de Y, constituida por dos cadenas peptídicas pesadas y otras dos ligeras, interconectadas mediante puentes disulfuro (-S-S-), tanto inter como intracatenarios. Presenta un punto de N-glicosilación en el aminoácido Asn297 de cada una de las dos cadenas pesadas<sup>61</sup>.

## 2.12. Reacciones adversas e inmunotoxicidad

Dentro de las reacciones adversas que generan los distintos tratamientos, existen diversas clasificaciones de acuerdo con factores diferentes, por ello, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024), realiza las siguientes clasificaciones. De acuerdo con el Mecanismo, los agrupa de la siguiente manera:

Tipo A o farmacológicas Son el resultado de un aumento en la acción farmacológica del medicamento administrado a la dosis terapéutica habitual<sup>70</sup>.

Tipo B o idiosincrática Son reacciones que no se esperan de las conocidas acciones farmacológicas del fármaco. No son frecuentes, pero pueden producir daños graves en los paciente<sup>70</sup>.

Tipo C o efectos a largo plazo Se deben a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica<sup>70</sup>.

Tipo D o efectos de latencia larga Aparecen meses o años después de haber suspendido el tratamiento. Se incluyen los trastornos de la fertilidad, la teratogenia y la carcinogénesis<sup>70</sup>.

En segundo lugar, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024) realiza clasificación de acuerdo con la gravedad en:

**Tabla 3: Niveles de Reacciones adversas según gravedad**

| Nivel    | Descripción  |
|----------|--|
| Leve     | No requiere medidas.   |
| Moderado | Requiere tratamiento o monitorización.   |
| Grave    | Pone en peligro la vida del paciente, requiere ingreso en el hospital o daño permanente. |
| Fatal    | Contribuye directa o indirectamente en la muerte del paciente.                           |

Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>70</sup>.

La tercera clasificación propuesta por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2024) es con respecto a la frecuencia, de acuerdo con esto, se agrega que se distribuyen en: Muy frecuente: aparece en al menos 1 de cada 10 personas que toman el medicamento. Frecuente: aparece en al menos 1 de cada 100 personas que toman el medicamento. Infrecuente o poco frecuente: aparece en al menos 1 de cada 1.000 personas que toman el medicamento. Rara: aparece en 1 de cada 10.000 personas que toman el medicamento. Muy rara: aparece en menor proporción que 1 de cada 10.000 personas que toman el medicamento<sup>70</sup>.

Son diversos los efectos adversos que pueden poseer el uso de este medicamento, usualmente, pueden parecerse, en algunos casos, a los efectos de tratamientos tradicionales como la quimioterapia o la radioterapia. Según Bolós, Boix, Querejeta y Lletí (2022) evidencian que, pueden ser diversos los efectos que se generen a partir de este tratamiento, sin embargo, los principales son: astenia, linfopenia, anemia, plaquetopenia, neutropenia, diarrea, aumento transaminasas, náuseas, vómito, prurito, rash, mucositis, cambios ungueales, liquen plano, hipotiroidismo, hipertiroidismo, anorexia, neumonitis, artralgias,

nefritis, ataxia, encefalitis, polineuropatía desmielinizante, aunque cada uno con diversas estadísticas<sup>71</sup>.

Asimismo, Bolós, Boix, Querejeta y Lletí (2022) agregan con respecto a un estudio de caso en el que involucra el cáncer de pulmón que:

Respecto a la SG, la mediana fue de 8,1 meses (IC95% 2,8-12,3) en los pacientes con cáncer de pulmón. Los pacientes que desarrollaron EAir durante el tratamiento tuvieron una SG de 11,35 meses (IC95% 7,5-17,3), mientras que en el grupo de pacientes que no tuvieron EAir fue de 2,1 meses (IC95% 0,7-4,4), HR: 11,2 (IC95%: 2,1-60,8),  $p < 0,005$ . La prueba de Mantel-Haenszel (logrank) mostró resultados de SG en el grupo con EAir superiores al grupo sin efectos secundarios ( $\chi^2=11,71$ ;  $p < 0,001$ )<sup>71</sup>.

Finalmente, con respecto a las irAEs y su relación con el Pembrolizumab y el CPNM Ho y Chang (2019) explican que

Se ha demostrado que algunos inhibidores de puntos de control inmunitarios pueden dañar potencialmente los autoantígenos y, por lo tanto, dañar los tejidos normales, lo que se denomina un evento adverso relacionado con el sistema inmunitario (irAE) . Si bien no se han comprendido bien los mecanismos precisos subyacentes a la aparición de irAE, se sugiere que una alteración del equilibrio en la homeostasis inmunológica es una causa principal. Los IrAE pueden afectar varios órganos, incluidos el hígado, la hipófisis, la tiroides, la piel, los pulmones y el sistema nervioso, entre otros. Entre estos eventos, la toxicidad pulmonar, incluida la neumonitis, se ha destacado como una complicación particularmente grave, ya que puede ser mortal en algunos casos<sup>72</sup>.

### **2.13. Perfil de seguridad Pembrolizumab**

El pembrolizumab es una inmunoterapia utilizada en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que ha modificado el abordaje terapéutico en los últimos años. A diferencia de la quimioterapia convencional, su perfil de seguridad se caracteriza por una menor frecuencia de algunos efectos adversos clásicos como la mielosupresión intensa, lo que ha contribuido a una mejor tolerabilidad general en determinados grupos de pacientes. Sin embargo, el tratamiento con pembrolizumab puede asociarse a efectos secundarios

relacionados con la activación del sistema inmunitario. Aunque en la mayoría de los casos son manejables y de intensidad leve a moderada, requieren seguimiento clínico y detección oportuna. Por ello, al compararlo con los tratamientos estándar, es importante considerar no solo la frecuencia de los eventos adversos, sino también su naturaleza y manejo. Al respecto, Brahmer, et al (2024) explica que

El inhibidor de PD-1 pembrolizumab está aprobado para su uso como monoterapia y en combinación con otros agentes para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas en más de 95 países. Pembrolizumab tiene un perfil de seguridad manejable y consistente en todas las indicaciones que se ha establecido utilizando la detección continua de señales y la evaluación de los datos de seguridad. Debido a su mecanismo de acción, pembrolizumab puede asociarse con el desarrollo de eventos adversos (EA) inmunomediados, que pueden ocurrir en cualquier sistema orgánico o tejido en cualquier momento después de iniciar el tratamiento o después de la interrupción<sup>73</sup>.

Aunado a esto, el Pembrolizumab en combinación con la quimioterapia basada en platino, posee variaciones con respecto al perfil mencionado. Al respecto, Sociedad Española de Oncología Médica (2022) sostiene que

El perfil de seguridad de pembrolizumab más quimioterapia en el estudio KEYNOTE 590 es consistente con el observado con pembrolizumab en múltiples tipos de tumores y el propio del esquema de quimioterapia utilizado. Los eventos adversos ocurrieron en 370 (100%) pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia versus 368 (99 %) en el grupo de placebo más quimioterapia en todos los pacientes<sup>74</sup>.

#### **2.14. Rol del farmacéutico en el manejo del paciente oncológico**

Desde el campo de la farmacia, el compromiso es grande, debido sobre todo a la gran cantidad de pacientes que día con día, inician un proceso en contra del cáncer, más específicamente del cáncer de pulmón no microcítico.

Al ser este cáncer producido, entre otros factores, por el proceso de industrialización, globalización y centralización, es posible que la cantidad de pacientes que la sufran, lamentablemente, aumenten, es por eso por lo que, el compromiso debe ser en todo momento hacia la actualización e innovación de productos.

Al respecto, Galindo (2024) evidencia que

La atención oncológica desde la farmacia enfrenta importantes desafíos y, al mismo tiempo, presenta numerosas oportunidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Uno de los principales retos es la creciente complejidad de los tratamientos oncológicos, que involucran medicamentos de alto costo, terapias dirigidas e inmunoterapias, las cuales requieren un manejo especializado. Los farmacéuticos deben estar altamente capacitados para asesorar a los pacientes y gestionar tratamientos que pueden generar efectos adversos significativos, como toxicidad y reacciones secundarias graves<sup>75</sup>.

Asimismo, Pei, et al (2025) al respecto, agregan que

Los farmacéuticos pueden ayudar estrechamente a los pacientes con la participación en el tratamiento, ayudar en el inicio de una nueva terapia y, en última instancia, mejorar la efectividad y la adherencia a la terapia. Por lo tanto, los farmacéuticos son una parte importante del equipo multidisciplinario<sup>76</sup>.

Finalmente, Pei, et al (2025) menciona que: “El papel de los farmacéuticos clínicos en la gestión de medicamentos incluyó la revisión de medicamentos, las comorbilidades, la derivación a equipos multidisciplinarios, la formación y la identificación de toxicidad”<sup>76</sup>.

## **Capítulo III: Marco Metodológico**

### **3. Marco Metodológico:**

A continuación, en el presente capítulo se describe la metodología empleada para el desarrollo de la investigación. En este apartado se detallan el enfoque, el diseño del estudio, los criterios de selección de la información y los procedimientos utilizados para la recolección y análisis de los datos.

Asimismo, se exponen las estrategias que permiten garantizar la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos, con el fin de asegurar la rigurosidad del proceso investigativo y el cumplimiento de los objetivos planteados. Bajo el mismo el orden de ideas, el Marco Metodológico es definido por Azuero (2019) de la siguiente manera:

...el marco metodológico es el conjunto de acciones destinadas a describir y analizar el fondo del problema planteado, a través de procedimientos específicos que incluye las técnicas de observación y recolección de datos, determinando el “cómo” se realizará el estudio, esta tarea consiste en hacer operativa los conceptos y elementos del problema que estudiamos<sup>77</sup>.

Por tanto, en el párrafo anterior, se puede observar que, en este apartado se destacan los procedimientos, herramientas, instrumentos y demás, utilizados para la recopilación, el análisis y la discusión de los resultados.

#### **3.1. Tipo de investigación**

De acuerdo con la presente investigación, su abordaje, su línea y sus objetivos planteados, el presente es un trabajo de revisión bibliográfico de tipo exploratorio, el cual según Hernández Sampieri (2014) se describen como:

Los estudios exploratorios sirven para familiarizarnos con fenómenos relativamente desconocidos, obtener información sobre la posibilidad de llevar a cabo una investigación más completa respecto de un contexto particular, indagar nuevos problemas, identificar conceptos o variables promisorias, establecer prioridades para investigaciones futuras, o sugerir afirmaciones y postulados<sup>78</sup>.

### **3.2. Enfoque metodológico**

Con respecto al enfoque metodológico, en la presente investigación, se trabajará bajo la línea de los estudios exploratorios o descriptivos, los cuales, según Hernández-Sampieri (2014) refiriéndose a los estudios descriptivos:

... se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, únicamente pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren, esto es, su objetivo no es indicar cómo se relacionan éstas<sup>78</sup>.

Asimismo, esta investigación, debido a su naturaleza en sí misma, es también de tipo revisión bibliográfica, al respecto, Gómez, Fernando, Aponte y Betancourt (2013) “El trabajo de revisión bibliográfica constituye una etapa fundamental de todo proyecto de investigación y debe garantizar la obtención de la información más relevante en el campo de estudio, de un universo de documentos que puede ser muy extenso”<sup>79</sup>.

### **3.3. Fuentes de información**

Al ser la presente investigación de tipo revisión bibliográfica, las fuentes de información utilizada, será en su totalidad información extraída de diversos documentos, entre los que destacan: artículos científicos, tesis, ensayos, documentos de revisión bibliográfica, entre otros.

Sin embargo, debido a la naturaleza del presente trabajo de investigación, se pretende segmentar estos documentos en fuentes primarias y secundarias. Según Maranto y González (2015) “Una fuente de información es todo aquello que nos proporciona datos para reconstruir hechos y las bases del conocimiento. Las fuentes de información son un instrumento para el conocimiento, la búsqueda y el acceso de a la información”<sup>80</sup>.

#### **3.3.1. Fuentes primarias:**

Con respecto a este tipo de fuente de información, Maranto y González (2015) exponen que: “Este tipo de fuentes contienen información original es decir son de primera mano, son el resultado de ideas, conceptos, teorías y resultados de investigaciones. Contienen información directa antes de ser interpretada, o evaluado por otra persona”<sup>80</sup>.

Con respecto a las fuentes primarias, se tomarán en cuenta principalmente artículos científicos objetivos, confiables y veraces.

### **3.3.2. Fuentes secundarias:**

Este tipo de información, de acuerdo con Maranto y González (2015), se define de la siguiente manera: “Este tipo de fuentes son las que ya han procesado información de una fuente primaria. El proceso de esta información se pudo dar por una interpretación, un análisis, así como la extracción y reorganización de la información de la fuente primaria<sup>80</sup>”

Las fuentes secundarias consultadas por su parte, serán revisiones bibliográficas, tesis, ensayos clínicos, artículos científicos, entre otros.

### **3.4. Criterios de búsqueda**

Para la búsqueda de información se establecieron una serie de criterios que permiten identificar estudios científicos relacionados con el CPNM, así como su tratamiento con el Pembrolizumab y su respectiva comparación con tratamientos estándares (radioterapia, quimioterapia, cirugía y terapia dirigida).

Para lograrlo, se definieron palabras claves vinculadas con la temática, las cuales se utilizaron de forma individual y combinada en diferentes bases de datos académicas. Cabe destacar que, los motores de búsqueda serán, al 100% con herramientas digitales, páginas de revistas científicas y de investigación, así como diversos portales y bases de datos, entre las cuales destacan, por mencionar algunas: Google Académico, Scielo, Pubmed; entre otras revistas digitales cuya información se relacione con el objeto de estudio.

Este proceso permitió localizar literatura relevante sobre el problema de estudio. Además, se consideró el periodo de publicación de los artículos y su relación con los objetivos de la investigación, con el fin de seleccionar información actual y pertinente.

A continuación, se evidencia mediante la construcción de una tabla en la cual se muestran los descriptores, motores de búsqueda, periodo de estudio e idioma; de cada uno de los objetivos específicos planteados.

**Tabla 4: Criterios de búsqueda**

| <b>Objetivos Específicos</b>  | <b>Descriptor</b>  | <b>Motores de búsqueda</b>  | <b>Periodo de estudio</b> | <b>Idioma</b>     |
|---|--|---|---------------------------|-------------------|
| <p>O.E.1. Caracterizar las poblaciones de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado incluidas en los estudios que comparan pembrolizumab con tratamientos estándar, considerando criterios de inclusión, estadio de la enfermedad y biomarcadores de respuesta.</p>  | <p>a) Caracterización de pacientes por diversos aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etarios.</li> <li>2. Sexo.</li> <li>3. Estadio del cáncer.</li> </ol>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estadios de cáncer.</li> <li>2. Poblaciones con cáncer de pulmón.</li> </ol>  | 2015-2025                 | Español e inglés. |
| <p>O.E.2. Describir el perfil de eventos adversos asociados a pembrolizumab —en términos de incidencia y severidad— en comparación con los tratamientos convencionales, mediante el análisis de los resultados reportados en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas identificados en la revisión bibliográfica.</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Análisis de revisiones sistemáticas con efectos secundarios de tratamientos convencionales.</li> <li>b) Efectos secundarios del uso de pembrolizumab.</li> <li>c) Efectos secundarios del uso de tratamientos convencionales.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perfil de seguridad.</li> <li>2. Efectos Adversos.</li> <li>3. Eventos inmunomediados.</li> <li>4. Suspensión por toxicidad.</li> </ol> | 2015-2025                 | Español e inglés. |

| Objetivos Específicos  | Descriptorios  | Motores de búsqueda                          | Periodo de estudio | Idioma            |
|--|--|--|--------------------|-------------------|
| O.E.3. Comparar los desenlaces de eficacia clínica, incluyendo tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, entre pacientes tratados con pembrolizumab y aquellos que reciben tratamiento estándar. | a) Evidencia de eficacia clínica del uso de pembrolizumab, contra los tratamientos convencionales, tomando en cuenta los siguientes aspectos:<br>1. tasa de respuesta objetiva.<br>2. Supervivencia libre de progresión.<br>3. Supervivencia global. | 1. Eficacia clínica Pembrolizumab en cáncer. | 2015-2025          | Español e inglés. |

Fuente: Elaboración propia, 2026

### 3.5 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, se presentan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la búsqueda de información y posterior elaboración del análisis de datos, con la intención de delimitar la muestra, la información y la evidencia encontrada a lo largo de los artículos consultados para cada capítulo.

La aplicación de estos criterios permite seleccionar los estudios más relevantes para el desarrollo del trabajo, con la finalidad de poder evidenciar datos que se apeguen más a la realidad, tomando como referencia la intencionalidad de la elaboración de un análisis concreto, confiable y certero.

**Tabla 5: Criterios de inclusión y exclusión**

| <b>Criterios de Inclusión</b>   | <b>Criterios de exclusión</b>   |
|---|---|
| Artículos con una vigencia no mayor a 10 años   | Extremo de edades: no personas menores de edad.   |
| Artículos en idioma español, inglés.  | Artículos de opinión o datos sin respaldo clínico.  |
| Aquellos artículos cuya población sea comprendida en rangos de edades propuestas que serán 2 en población adulta: 1. Personas menores de 65 años; y, por último, 2. Pacientes adultos mayores de 65 años en adelante. | Artículos de opinión o datos sin respaldo clínico.  |
| Tipos de estudios basado en revisiones de artículos, ensayos clínicos, tesis, ensayos, etc.   | Artículos con más de 10 años de antigüedad (esto para el análisis del resultado, el Marco teórico sí posee referencias antiguas). |
| Artículos científicos con el manejo interdisciplinario referente exclusivamente del objeto de estudio.  |   |

Fuente: Elaboración propia, 2026.

### **3.6. Análisis de datos:**

El análisis de la información se efectuará a partir de los estudios seleccionados en la revisión bibliográfica.

Para la organización y sistematización del material se empleará Microsoft Excel como herramienta de apoyo, lo que permitirá estructurar la información en matrices comparativas según las modalidades terapéuticas abordadas: radioterapia, quimioterapia, cirugía y pembrolizumab.

El examen de los estudios se desarrollará conforme a las variables previamente definidas en la investigación, incluyendo los eventos adversos descritos, los desenlaces relacionados con la eficacia clínica y los resultados terapéuticos reportados.

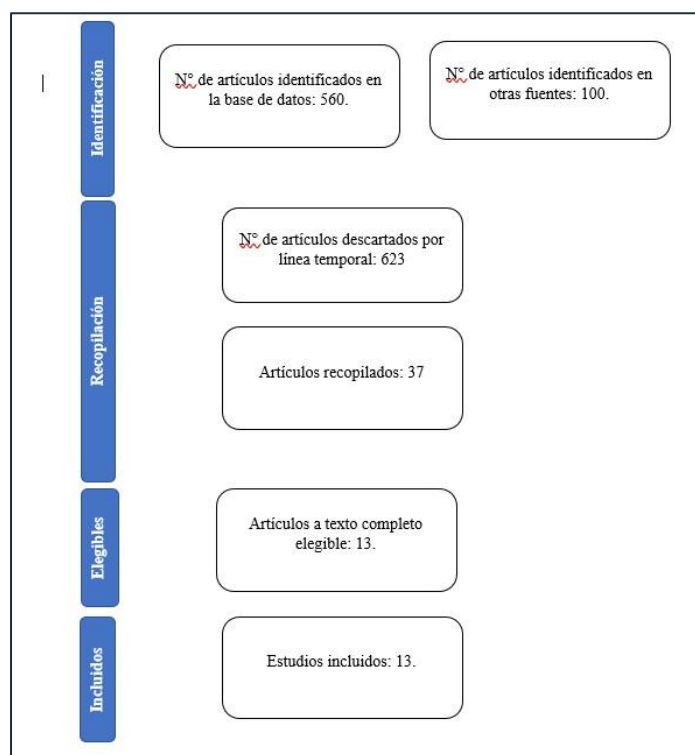
El abordaje analítico tendrá un carácter descriptivo e interpretativo, orientado a reconocer similitudes, diferencias y tendencias entre los tratamientos convencionales y el pembrolizumab, sin recurrir a la cuantificación de los hallazgos como eje central del análisis.

Los resultados se organizarán en tablas de síntesis y esquemas que faciliten la exposición ordenada de la información recopilada. Esta estrategia permitirá presentar los hallazgos de manera estructurada y coherente, favoreciendo una comprensión integral del estado actual del conocimiento en relación con las alternativas terapéuticas estudiadas.

### 3.7. Proceso de selección de información:

La figura 7 presenta el diagrama de flujo del proceso de identificación, selección y depuración de la literatura utilizada en esta investigación, siguiendo una estructura de modelo de PRISMA para revisiones bibliográficas de manera que exista una evidencia sustancial de la recolección de datos de la investigación. Asimismo, es importante evidenciar que, los estudios clínicos considerados son aquellos de I Nivel según evidencia, que, además, son los tomados en cuenta para sustentar el análisis de resultados.

**Figura 7. Diagrama de selección de la información**



**Fuente: Elaboración propia, 2026.**

### 3.8. Variables:

Con respecto a las variables, es importante, antes de desarrollar las variables presentes en esta investigación, aportar una definición que conceptualice este término en aras de la investigación. Al respecto Roberto Hernández Sampieri (2014) aporta que: “Una variable es una propiedad que puede fluctuar y cuya variación es susceptible de medirse u observarse. El concepto de variable se aplica a personas u otros seres vivos, objetos, hechos y fenómenos, los cuales adquieren diversos valores respecto de la variable referida”<sup>78</sup>. De acuerdo con la información anterior, en la presente investigación las variables giran en torno a estadios y edades de los pacientes, incidencia y efectos adversos del tratamiento en estudio; así como la comparativa de aspectos como supervivencia global, respuesta objetiva, entre otros. Esta operacionalización facilita la interpretación de los hallazgos y el vínculo entre los componentes teóricos e innovadores en los que se circunscribe la presente investigación.

**Tabla 6: Cuadro de variables operacionalizadas**

| Objetivo   | Variable  | Indicador  | Instrumento            |
|--|---|--|------------------------|
| Caracterizar las poblaciones de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado incluidas en los estudios que comparan pembrolizumab con tratamientos estándar, considerando criterios de inclusión, estadio de la enfermedad y biomarcadores de respuesta. | Poblaciones de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado. | Estadios.<br>Tratamientos clínicos.<br>Rango de edades.                  | Revisión Bibliográfica |
| Cuantificar la incidencia y la severidad de los eventos adversos asociados a pembrolizumab en comparación con los  | Incidencia y la severidad de los eventos adversos asociados a pembrolizumab       | Tratamientos clínicos.<br>Efectos adversos a tratamientos tradicionales. | Revisión Bibliográfica |

|   |  |  |                        |
|---|--|--|------------------------|
| tratamientos convencionales, a partir de los resultados reportados en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.   |  | Efectos adversos pembrolizumab.  |                        |
| Comparar los desenlaces de eficacia clínica, incluyendo tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, entre pacientes tratados con pembrolizumab y aquellos que reciben tratamiento estándar. | Desenlaces de eficacia clínica, incluyendo tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. | Tasa de respuesta objetiva.<br>Tasa de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. | Revisión Bibliográfica |

Fuente: Elaboración propia, 2026.

### 3.9. Clasificación según nivel evidencia

La clasificación según incidencia permite organizar los estudios incluidos en una investigación tomando en cuenta la frecuencia con la que se presentan los eventos o desenlaces analizados dentro de las poblaciones estudiadas.

Dentro de este orden de ideas, es importante agregar que, de acuerdo con los objetivos propuestos, así como la metodología de la investigación, el método por utilizar será el Método de Sackett.

Por ello, Camaño (2019), con respecto a las clasificaciones, específicamente la de Sackett, expresa lo siguiente:

La clasificación de los niveles de evidencia según Sackett se basa en dos escalas, la de grados de recomendación y la de las recomendaciones en apoyo de una intervención que pueden ser generadas en base a cinco niveles de evidencia. En el grado de recomendación A, las conclusiones se generan a partir de las evidencias más potentes en la investigación (1a, 1b, 1c) y, por tanto, son más contundentes<sup>81</sup>.

En el grado B, las conclusiones se basan en pruebas más débiles y solo son orientativas. Van disminuyendo sucesivamente en función del poder de los diseños de

investigación (2a,2b, 3a,3b). En el grado C, las conclusiones se basan en pruebas débiles, por lo que son fiables, y así sucesivamente. Por tanto, el nivel indica el grado de certeza generado por la fuerza de la evidencia, de manera que nos encontramos con la desventaja, tal y como ocurre en otras clasificaciones, de que, al no existir subcategorías, en algunas situaciones resulta difícil proponer un grado de recomendación. Esta clasificación ha sido precursora de las actuales y ha servido como base para el desarrollo de clasificaciones que han tratado de evitar sus problemas<sup>81</sup>.

La Tabla 7 muestra la clasificación de la información utilizada en este estudio según los niveles de evidencia propuestos por David L. Sackett. Esta organización permite ordenar los estudios de acuerdo con su nivel de rigor metodológico, lo que facilita la interpretación de los resultados y el análisis de la evidencia recopilada. Asimismo, contribuye a respaldar la validez de la información incluida en la investigación.

**Tabla 7. Clasificación de la información según nivel de evidencia**

| Nivel de evidencia | Tipo de estudio   | Cantidad según tipo de estudio | Cantidad según nivel de evidencia | Porcentaje |
|--------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|------------|
| <b>I</b>           | Ensayo clínico aleatorizado fase III.<br>Ensayo clínico aleatorizado fase II/ III.<br>Ensayo clínico abierto aleatorizado fase III.<br>Ensayo clínico doble ciego fase III. | 13                             | 13                                | 19,40%     |
| <b>II</b>          | Estudio retrospectivo en condiciones reales.  | 5                              | 5                                 | 7,46%      |
| <b>III</b>         | Estudio de cohorte controlado no aleatorio.   | 3                              | 3                                 | 4,47%      |
| <b>IV</b>          | Estudio clínico prospectivo de fase II.   | 4                              | 4                                 | 5,97%      |
| <b>V</b>           | Razonamiento basado en el mecanismo.  | 42                             | 42                                | 62,68%     |

**Fuente: Elaboración propia 2026.**

**\*Nota aclaratoria:** Los documentos de V nivel de evidencia, fueron en su mayoría guías, libros y artículos de opinión utilizados para la construcción de Marco teórico, es importante recalcar que, para fines del análisis de resultados los documentos utilizados fueron de I nivel de evidencia.

## **Capítulo IV: Análisis de resultados**

El presente capítulo expone el análisis de la evidencia científica recopilada a partir de la revisión bibliográfica realizada, con el fin de dar respuesta a los tres objetivos específicos planteados en la investigación.

Para ello, se revisan distintos estudios clínicos que abordan el uso de Pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, con el propósito de analizar los principales resultados reportados en la literatura científica. Es importante aclarar que, se circunscribe a las modalidades disponibles en los ensayos clínicos analizados, por ello, radioterapia y cirugía como tratamientos, se abordaron conceptualmente en el marco teórico, pero no serán tomados en cuenta como comparadores directos en el análisis de resultados, esto porque los estudios con I Nivel de evidencia, realizan comparativas principalmente con la quimioterapia.

En este contexto, se consideran cinco ensayos clínicos pertenecientes a la serie KEYNOTE “*clinical trials*”. Cuatro de estos corresponden a estudios desarrollados en primera línea de tratamiento (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189 y KEYNOTE-407), mientras que uno de ellos corresponde a la terapia mediante segunda línea terapéutica (KEYNOTE-010).

Estos ensayos constituyen una base importante de evidencia clínica sobre el uso de este fármaco en pacientes con esta enfermedad.

El análisis se desarrolla en tres apartados. En primer lugar, se presenta la caracterización de las poblaciones incluidas en los estudios analizados, considerando variables demográficas y clínicas relevantes para comprender las características de los pacientes participantes en cada ensayo.

Posteriormente, se examina el perfil de eventos adversos reportados en cada uno de los ensayos clínicos, con el fin de identificar los principales efectos asociados a los tratamientos evaluados.

Finalmente, se revisan los desenlaces relacionados con la eficacia clínica (mediante criterios como SG, SLP, entre otros) del tratamiento, tomando en cuenta los resultados reportados en cada estudio.

#### **4.1. Poblaciones de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado incluidas en los estudios que comparan pembrolizumab con tratamientos estándar, considerando criterios de inclusión, estadio de la enfermedad y biomarcadores de respuesta.**

En primera instancia, el primer subapartado se relaciona con el establecimiento de las poblaciones que sufren de CPNM, con la finalidad de agrupar de acuerdo con distintas características o categorías que permitirá, establecer patrones para el presente subapartado, así como sentar las bases para las demás secciones del presente apartado.

Es por esto por lo que, se desprenden varios subapartados que pretenden demostrar dos líneas de estudio: en primera instancia, los ensayos clínicos relacionados con KEYNOTE y, por otra parte, una comparación con base en líneas de estudio independientes que de igual manera analicen el uso de pembrolizumab, ya sea este unido a algún tratamiento estándar (quimioterapia o terapias dirigidas), o bien, en comparación con estos tratamientos.

Asimismo, el análisis poblacional se organiza mediante la tabla 8 en la cual se permite presentar de forma sistemática las principales características de los estudios incluidos.

En ellas se distribuyen distintas categorías que facilitan la descripción y comparación gráfica y visual de la información relevante de cada investigación.

Entre estas se encuentran: nombre del estudio, línea de tratamiento, tamaño de la muestra total, edad media de los participantes, distribución por sexo, tipo de histología, estadios de la enfermedad, expresión del biomarcador PD-L1 y otros aspectos relevantes reportados en cada ensayo.

Finalmente, es importante aclarar que esta organización permite visualizar de manera clara las características de las poblaciones analizadas y contribuye a una mejor interpretación de los resultados presentados en el estudio.

#### 4.1.1. Comparación poblacional de artículos científicos KEYNOTE, en estudios de primera y segunda línea

Dentro de esta primera línea de comparación, se toman en consideración cinco ensayos clínicos KEYNOTE, cuatro de dichos estudios, analizados en primera línea de estudio (Keynote 024, Keynote 042, Keynote 189 y Keynote 407), así como un ensayo en segunda línea (Keynote 010).

Por otra parte, es importante evidenciar que, cada ensayo clínico Keynote, posee diversas referencias bibliográficas que son aptas para la utilización de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, por ello, el criterio para la elección del documento se remite a la fecha de publicación (se utiliza el más reciente).

**Tabla 8: Segmentación de población con CPNM**

| Estudio            | Línea de estudio | N total | Edad Media             | Sexo                               | Histología  | Estadíos | Biomarcador PDL-1             | Aspectos relevantes  |
|--------------------|------------------|---------|------------------------|------------------------------------|---|----------|-------------------------------|--|
| <b>Keynote 024</b> | Primera          | 305     | 63 años.               | 187:<br>Hombres<br>118:<br>Mujeres | Escamoso: 56<br>No Escamoso:<br>249   | IIIB-IV  | ≥50%                          | Pembrolizumab vs QT platino.   |
| <b>Keynote 042</b> | Primera          | 1274    | 63 años.               | 902:<br>Hombres<br>372:<br>Mujeres | Escamoso: 491<br>No escamoso:<br>783  | III      | ≥1%                           | Pembrolizumab vs QT Platino  |
| <b>Keynote 189</b> | Primera          | 616     | 65 años/<br>63.5 años* | 363:<br>Hombres<br>253:<br>Mujeres | No Escamoso:<br>593 (CPNM No especificado:<br>14 Otros: 9)<br>Escamoso excluido por diseño. | IV       | Análisis por subgrupos.       | Pembrolizumab más pemetrexed y platino vs Placebo más pemetrexed y platino |
| <b>Keynote 407</b> | Primera          | 559     | 65 años.               | 455:<br>Hombres<br>104:<br>Mujeres | Escamoso: 545<br>No escamoso:<br>13   | IV       | ≥1% (análisis por subgrupos). | Pembrolizumab más QT vs Placebo más QT                                     |
|                    |                  |         | ≥ 65: 429              |                                    | Escamoso: 222   |          |                               |  |

|                    |         |      |                             |                                    |   |    |     |                               |
|--------------------|---------|------|-----------------------------|------------------------------------|---|----|-----|-------------------------------|
| <b>Keynote 010</b> | Segunda | 1034 | ≤ 65: 604<br>Restante:<br>1 | 634:<br>Hombres<br>400:<br>Mujeres | No escamoso:<br>726<br>Mixta: 10<br>Otros: 15<br>Desconocido:<br>60<br>Restantes: 1 | IV | ≥1% | Pembrolizumab<br>vs Docetaxel |
|--------------------|---------|------|-----------------------------|------------------------------------|---|----|-----|-------------------------------|

Fuente: elaboración propia, 2026 con base en las referencias<sup>65, 66, 82, 83, 84,85,86,87,88</sup>.

\*\*Nota: En KEYNOTE-189, la mediana de edad fue 65 años en el brazo de pembrolizumab + QT y 63.5 en el brazo de placebo + QT.

\*\* Nota 2: En Keynote 010 no se muestra una media de edad, la manifestación etaria se realiza a partir de la cantidad de pacientes menores a 65 años, así como la cantidad de pacientes mayores a 65 años.

#### **4.1.1.1 Análisis por línea de tratamiento**

Para iniciar con el análisis propiamente dicho que respecta a la segmentación de la población estudiada en diversos ensayos clínicos, en primera instancia, se debe evidenciar la distribución de acuerdo con la clasificación por línea de tratamiento o líneas de terapia. Al respecto, es importante evidenciar que primera línea, se trata de aquellos ensayos clínicos cuyo análisis depende de la terapia inicial que recibe el paciente.

Con respecto a este orden de ideas, en segundo lugar, se analizan los ensayos clínicos de segunda línea, los cuales responden a aquellos ensayos cuyas terapias son posteriores a una primera línea que no alcanzó suficiente efectividad.

De acuerdo con esta información, es importante evidenciar que de los cinco ensayos clínicos de Keynote utilizados en la presente investigación, cuatro de ellos corresponden a la primera línea de investigación, entre ellos destacan: Keynote 024, Keynote 042, Keynote 189 y Keynote 407; esta información en contraposición con el ensayo clínico Keynote 010 que se desarrolla en segunda línea.

Otro aspecto relevante es el tema de la modalidad y criterios de selección en cada ensayo, esto porque dentro de los estudios desarrollados en primera línea pueden identificarse dos modalidades de tratamiento: el uso de Pembrolizumab en monoterapia (KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042) y su uso en combinación con quimioterapia (KEYNOTE-189 y KEYNOTE-407). Esta diferenciación resulta relevante, ya que las características de los pacientes incluidos en cada tipo de estudio presentan algunas variaciones.

En los ensayos que evalúan la monoterapia se establecieron criterios más específicos relacionados con la expresión del biomarcador PD-L1 ( $\geq 50\%$  en KEYNOTE-024 y  $\geq 1\%$  en KEYNOTE-042). Por el contrario, los estudios que analizan la terapia combinada incluyeron pacientes con cualquier nivel de expresión de PD-L1.

Esto sugiere que la incorporación de quimioterapia podría ampliar el grupo de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con pembrolizumab.

Esta observación coincide con lo señalado en la sección 2.9.1 del marco teórico, donde se menciona que la FDA aprobó el uso de este fármaco tanto en monoterapia como en combinación, según las características clínicas de los pacientes.

#### ***4.1.1.2. Análisis demográfico y clínico comparativo***

Un aspecto importante por analizar es la muestra total o la cantidad de pacientes utilizados como muestra en cada ensayo clínico, esto porque es un criterio diverso en cada ensayo, de los cinco utilizados no existen ni siquiera dos que compartan cantidad de pacientes, lo que genera de cierta manera dificultad para comparar los análisis entre sí, esto porque no son homogéneos y, es por esta razón que a continuación se detalla este rubro en cada uno de los cinco ensayos clínicos, para iniciar con el Keynote 024, se evidencian 305 participantes, el Keynote 042 por su parte identifica 1274 participantes, siendo este estudio, de los cinco con una muestra mayor, sin embargo, se los cuatro estudios clínicos de primera línea, es este el único que presenta una muestra mayor a los 1000 participantes; por otra parte, con respecto al Keynote 189 se evidencia una muestra total de 616 participantes; finalmente con respecto a Keynote 407 se evidencia una muestra de 559 participantes.

En resumen, tomando en consideración los cuatro ensayos clínicos de primera línea, se puede afirmar que, el Keynote 024 es el ensayo clínico con una muestra más pequeña, en contraposición con Keynote 042 que posee la muestra más numerosa. Debe recalcarse que, la diferencia entre ambos es de aproximadamente 969, lo que representa un número mayor al total de la muestra de los otros 3 ensayos clínicos de primera línea.

El Keynote 010 por su parte, se analiza de manera individual por ser el único de segunda línea, este posee una muestra total de 1034 participantes, no obstante, se evidencia un aspecto relevante que ocurre únicamente en este ensayo (tomando como referencia los que se están analizando) y es que en algunos criterios, por ejemplo la edad y la histología; la suma de los factores es de 1033, por lo que existe un paciente que no culminó con el proceso,

sin embargo, se desconoce la razón puesto que no se evidencia de manera explícita en el documento utilizado.

En tercer lugar, se encuentra el rubro de la edad, el cual muestra una particularidad, las edades elegidas en cada uno de los ensayos clínicos no son homogéneas sin que evidencian cambios entre sí, por ejemplo, Keynote 024 y Keynote 042 son los únicos homogéneos, puesto que ambos utilizan como media la edad de 63 años. En el caso de Keynote 407 se utiliza como media de edad 65 años. Estos tres ensayos clínicos muestran unificación de edad (pese a que tanto el Keynote 407 como el Keynote 042 presentan una comparación entre Pembrolizumab y algún otro medicamento).

No obstante, los ensayos clínicos Keynote 189 de primera línea y Keynote 010 de segunda línea presentan dos medias de edades distintas para cada medicamento, lo que los distingue de los tres ensayos anteriores.

En el caso de Keynote 189 se evidencia una media de edad de 65 años para pacientes con Pembrolizumab, en contraposición con una media de edad de 63.5 años para pacientes con Quimioterapia.

Finalmente, con respecto a Keynote 010, 429 pacientes menores a 65 años y 604 pacientes mayores a 65 años. Por lo que podría decirse que, en este ensayo en particular, la mayor parte de la muestra son personas adultas mayores.

Con respecto al sexo, se muestra una homogeneidad en los cinco ensayos clínicos estudiados: todos presentan una mayor cantidad de hombres en la muestra total, esto se demuestra de la siguiente manera: la población masculina en Keynote 024 es de 187, en Keynote 042 de 902, en Keynote 189 por su parte, es de 363, Keynote 407 cuenta con una muestra masculina de 455 hombres; finalmente, en Keynote 010 la muestra masculina fue de un total de 634 hombres.

Con respecto a las mujeres, en Keynote 024 se contabiliza un total de 118 mujeres, en Keynote 042 se reportan un total de 372, posteriormente, el Keynote 189 evidencia un total de 253 mujeres en su muestra, con respecto al Keynote 407 presenta un total 104 mujeres. Por último, el Keynote 010 presenta una muestra de 400 mujeres.

Con respecto a la información anterior, se demuestra que en todos los ensayos analizados se observó un predominio del sexo masculino, con proporciones que oscilaron entre el 61% (KEYNOTE-024) y el 81% (KEYNOTE-407). Esta distribución es coherente

con la epidemiología del CPNM, en la que el tabaquismo, históricamente más prevalente en hombres, constituye el principal factor de riesgo, como se describió en la sección 2.5. La mayor proporción masculina en KEYNOTE-407 puede relacionarse con que el subtipo escamoso presenta una asociación más fuerte con el tabaquismo.

Con respecto a la histología también se presenta un fenómeno importante de análisis y es que solo en uno de los ensayos clínicos se demuestra un número mayor de tumores malignos escamosos, particularmente en el Keynote 407 en el que se evidencia un total de 545 tumores de tinte escamoso, en contraposición con 13 tumores no escamosos.

En contraposición con esta información, los demás ensayos clínicos presentan una predominancia por los tumores de tinte no escamoso.

Por ejemplo, el Keynote 024 presenta un total de 56 escamosos y 249 no escamosos. En segundo lugar, el Keynote 042 presenta un total de 491 escamosos y 783 no escamosos. El Keynote 189 por su parte, no presenta tumores escamosos, no escamosos presenta un total de 593, mientras que evidencia una categoría de CPNM no especificado y 14 muestras pertenecen a esta categoría; no obstante, presenta las 9 muestras restantes en una categoría que se asigna a “otros”. Finalmente, el Keynote 010 que presenta una muestra total de escamosos de 222 y de no escamosos 726, sin embargo, presenta 10 muestras bajo el orden de “mixtas”, bajo la concepción de “otros” se muestran un total de 15, 60 de las muestras pertenecen a la categoría de desconocido.

Con respecto a los estadios, todos los ensayos incluyeron pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, predominantemente en estadio IV según la clasificación TNM descrita en la sección 2.6. KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042 también incluyeron pacientes con estadio IIIB no candidatos a tratamiento local definitivo. Esta selección de pacientes con enfermedad avanzada es importante porque define el contexto clínico en el que se ha evaluado pembrolizumab: pacientes con enfermedad sistémica donde la cirugía curativa ya no es una opción y el objetivo terapéutico se orienta hacia la prolongación de la supervivencia y el control de la enfermedad, tal como se mencionó en la sección 2.1.1 del marco teórico.

#### ***4.1.1.3. Rol del biomarcador PD-L1 en la selección de pacientes***

La expresión de PD-L1 evaluada mediante la puntuación de proporción tumoral (TPS) constituye el principal biomarcador utilizado para la selección de pacientes candidatos a pembrolizumab, tal como se describió en la sección 2.3.2.1 del marco teórico. En los

ensayos analizados se observan diferentes umbrales de selección que reflejan la evolución en el conocimiento sobre este biomarcador.

KEYNOTE-024 empleó el umbral más restrictivo (TPS  $\geq$ 50%), lo que resultó en una población altamente seleccionada con una muestra menor (n=305), pero que mostró los resultados más favorables para pembrolizumab en monoterapia. KEYNOTE-042 amplió el criterio a TPS  $\geq$ 1%, con una muestra considerablemente mayor (n=1274), pero con resultados de eficacia menos pronunciados, particularmente en el subgrupo con TPS entre 1% y 49%.

Por otra parte, los estudios de combinación (KEYNOTE-189 y KEYNOTE-407) incluyeron pacientes con cualquier nivel de expresión de PD-L1, incluso aquellos con TPS  $<$ 1%, aunque realizaron análisis por subgrupos. Este diseño sugiere que la combinación de pembrolizumab con quimioterapia podría ofrecer beneficio incluso en pacientes con baja o nula expresión de PD-L1, lo que amplía significativamente la población candidata al tratamiento.

Esta relación entre el nivel de PD-L1 y la selección de la estrategia terapéutica es relevante para la práctica clínica y farmacéutica, pues como señalaron Arce Araya et al. (2021) en los antecedentes nacionales, el uso de biomarcadores permite tratamientos más personalizados con mayor supervivencia libre de progresión<sup>20</sup>. Asimismo, esta información es coherente con lo reportado por Cooper et al. (2025), quienes evidenciaron que la expresión de PD-L1 varía según el subtipo histológico, el estado mutacional y el estadio, lo que subraya la importancia de una determinación precisa de este biomarcador<sup>43</sup>.

De esta manera, se segmenta la población y la muestra correspondiente a los ensayos clínicos asociados a los estudios Keynote.

Esta organización permite presentar de forma más clara las características de los participantes incluidos en cada investigación, así como el contexto en el que se desarrollaron los distintos estudios.

Además, al ordenar la información de esta forma, se facilita la lectura y la comparación entre las poblaciones analizadas en cada ensayo.

#### ***4.1.1.4. Criterios de elegibilidad de los ensayos KEYNOTE***

Con respecto a los criterios de inclusión utilizados para la selección de pacientes que componen muestra de los diversos ensayos clínicos analizados, puede explicarse los siguientes aspectos:

En primer lugar, el Keynote 024, Keynote 042, Keynote 189 y Keynote 407 poseen como criterio, pacientes que no han tenido un tratamiento previo, por esta razón, son ensayos en primera línea. El Keynote 010 por su parte, posee como criterios pacientes que ya han recibido tratamiento, por esto, es el único ensayo analizado que pertenece a segunda línea de estudio.

Otro criterio para la inclusión es el tema de las mutaciones EGFR, ALK, esto porque, en todos los ensayos clínicos analizados (Keynote 024, Keynote 042, Keynote 189, Keynote 407 y Keynote 010), se evidencia que ninguno de los pacientes tomados en cuenta para la muestra posee alteraciones de este tipo. Por último, los ECOG tomados como criterio de inclusión fueron de 0-1 en todos los estudios.

#### ***4.1.1.5. Síntesis de la caracterización poblacional***

En este sentido, se consideran tanto los ensayos clínicos desarrollados en primera línea de tratamiento como aquellos realizados en segunda línea de terapia e investigación. Esta diferenciación resulta importante, ya que las condiciones de los pacientes y el momento en el que reciben el tratamiento pueden variar según la línea terapéutica.

Por lo tanto, esta segmentación permite comprender mejor las características de las poblaciones estudiadas y analizar con mayor claridad los resultados reportados en cada uno de los ensayos clínicos incluidos en la investigación.

Es por ello que, se evidencia, entre las poblaciones incluidas en los cinco ensayos KEYNOTE que se comparten características epidemiológicas consistentes con el perfil del CPNM avanzado: predominancia masculina, mediana de edad en la sexta década de vida y enfermedad en estadios avanzados o metastásicos.

No obstante, otros factores poseen heterogeneidad de valores, principalmente con respecto a los estudios que radican en la histología (escamosa vs. no escamosa), el nivel de expresión de PD-L1 requerido para inclusión y la línea de tratamiento.

Estas diferencias no representan una limitación, sino que permiten evaluar el comportamiento de pembrolizumab en distintos escenarios clínicos, lo cual enriquece el análisis de eficacia y seguridad que se desarrolla en las secciones siguientes.

#### 4.1.2. Comparación poblacional de artículos científicos uso pembrolizumab

A continuación, se presenta una comparación de estudios clínicos relacionados con el uso de Pembrolizumab, en el tratamiento de pacientes con CPNM en etapas avanzadas, en la cual se toma en cuenta el país de origen de cada ensayo como uno de los criterios de análisis.

Este aspecto permite ubicar cada estudio dentro del contexto geográfico en el que fue desarrollado y reconocer la procedencia de la evidencia científica incluida en la investigación. Tomar en cuenta este criterio también permite observar cómo el fármaco ha sido estudiado en diferentes regiones.

De esta forma, es posible identificar similitudes o diferencias en los resultados, evidenciados.

**Tabla 9: Población ensayos clínicos por país**

| <b>Autores</b>  | <b>País</b>    | <b>N total</b> | <b>Sexo</b>               | <b>N Edad</b> | <b>Histología</b>                                     | <b>Biomarcador PD-L1</b> | <b>Estadios</b> |
|---|----------------|----------------|---------------------------|---------------|---|--------------------------|-----------------|
| Dong W, Yin Y, Liu B, Jiang Y, Shi D, Qin J.                  | China          | 30             | NSP                       | 18- 75 años   | NSP   | ≥1%                      | IV              |
| Tamboya Y, Sone T, Nishi K, Shibata K, Kita T, Araya T; et al | Japón          | 95             | 71 hombres<br>24 mujeres  | 72 años       | Adenocarcinoma 59<br>AdSq 1<br>Otro 4<br>Cuadrados 31 | ≥50 %                    | III, IV         |
| Garon E, Rizvi N, Hui R, Leighl N, Eder J, Patnaik A; et al   | Estados Unidos | 495            | NSP                       | NSP           | NSP   | ≥50 %                    | III, IV         |
| Cui P, Li R, Huang Z, Wu Z, Tao H, Zhang S, et al             | China          | 255            | 191 hombres<br>64 mujeres | 61 años       | 92 escamoso<br>163 CPNM no microcítico                | ≥ 50%                    | III, IV         |

Elaboración propia, basado en las referencias <sup>90,91,92</sup>.

#### ***4.1.2.1. Espacio geográfico del ensayo clínico***

Para iniciar con este segundo análisis, debe iniciarse comunicando que, existe heterogeneidad en varios datos de cada ensayo clínico, por ejemplo, la media de edad y el sexo, son criterios que no parecen en todos los ensayos.

En primer lugar, se debe segmentar que, los países en los cuales se realizaron los ensayos clínicos mostrados a continuación, en su mayoría, se tratan de ensayos del sector oriental del mundo, esto en contraposición a la etapa anterior en la que se muestran los ensayos de Keynote y además en contraposición con los antecedentes de la presente investigación que en su mayoría mostraban una realidad orientada al contexto español y latinoamericano.

Es por esto que, los países analizados son los siguientes: en el caso del primer ensayo clínico adjunto los datos se remiten de China, en caso del segundo, se trata de un estudio realizado en Japón, en tercer lugar, se trata de un ensayo cuyo país de origen es Estados Unidos y, finalmente, en cuarto ensayo por analizar proviene de China.

#### ***4.1.2.2. Análisis demográfico***

En segundo lugar, con respecto a la muestra total de cada ensayo puede decirse que: en ensayo clínico cuyos autores son: Dong W, Yin Y, Liu B, Jiang Y, Shi D, Qin J: poseen una muestra total de 30 pacientes; en segundo lugar, el ensayo escrito por Tamboa Y, Sone T, Nishi K, Shibata K, Kita T, Araya T et al; posee una muestra total de 95 pacientes; en tercer lugar, el ensayo de Garon E, Rizvi N, Hui R, Leigh N, Eder J, Patnaik A et al; presenta una muestra de 495 pacientes y, finalmente, el ensayo clínico de Cui P, Li R, Huang Z, Wu Z, Tao H, Zhang S, et al; una muestra total de 255 personas. En resumen, puede analizarse que, las muestras son más pequeñas en el sector oriental y que, ningún ensayo supera los 500 pacientes.

Con respecto a la muestra de sexo, es importante destacar que, algunos ensayos no presentan este aspecto de manera clara, en el caso del primer ensayo de China no se presenta una distribución clara de acuerdo con el sexo, el segundo ensayo, que es precisamente el que proviene de Japón presenta un total de 71 hombres y 25 mujeres respectivamente, en tercer lugar, el ensayo presentado en Estados Unidos tampoco presenta una distribución clara, sin embargo sí menciona una: “población mayoritaria masculina”<sup>91</sup>.

Por último, el cuarto y último ensayo evidencia un total de 191 hombres vs 64 mujeres.

Es por esto, por lo que, puede afirmarse que, tomando como referencia los datos con los que se cuenta, hay una homogeneidad con respecto al análisis realizado con los ensayos clínicos de Keynote y es que de la muestra total de pacientes existe una mayoría que pertenece al género masculino.

Por otra parte, con respecto a la media de edad se muestra una heterogeneidad de valores entre los 4 ensayos en análisis, en primer lugar, en ensayo escrito por Dong W, Yin Y, Liu B, Jiang Y, Shi D, Qin J, no muestra una media de edad, sino que afirma que tenía pacientes de entre 18 y 75 años de edad<sup>89</sup>.

En el caso del ensayo generado por Tamboa Y, Sone T, Nishi K, Shibata K, Kita T, Araya T et al; se muestra una media de 72 años, siendo esta la muestra mayor de todos los ensayos clínicos utilizados para análisis, no solo para esta sección, sino para toda la investigación en general<sup>90</sup>. Por otra parte, en tercer lugar, se encuentra el ensayo escrito por Garon E, Rizvi N, Hui R, Leighl N, Eder J, Patnaik A, et al; el cual no muestra valores en este sentido; por último, el ensayo generado por Cui P, Li R, Huang Z, Wu Z, Tao H, Zhang S, et al; muestra una media de edad de 61 años<sup>92</sup>.

Con respecto a la histología, solo se muestran resultados en el 50% de los ensayos clínicos, es decir, solo dos de los cuatro ensayos analizados presenta valores con respecto a la histología, entre ellos se encuentra el segundo ensayo analizado (ver tabla 8).

En este se muestra que se muestran 59 adenocarcinoma, 1 caso de AdSq, 4 casos considerados con el segmento denominado “otro” y 3 tumores llamados cuadrados. Por otra parte, el cuarto ensayo en análisis (ver tabla 8) muestra que 92 de los pacientes sufren de tumores escamosos, en contraposición con 163 CPNM no microcítico.

#### **4.1.2.3. Biomarcador PD-L1**

Con respecto al biomarcador de PD-L1 tal como se indicó en el punto 4.1.1.4, es un punto trascendental pues este determina en gran manera la elección de pacientes, al respecto, en la tabla 8 se muestra una particularidad, solo el primer ensayo analizado presenta un biomarcador de  $\geq 1\%$ , los tres ensayos restantes poseen homogeneidad, todos presentan un biomarcador de  $\geq 50\%$ , lo que delimita a pacientes, en su mayoría a la mitad o más de las células cancerosas con la proteína PD-L1.

#### ***4.1.2.4. Estadios de la enfermedad***

Para finalizar, con respecto al estadio de la enfermedad, todos evidencian que el análisis se realiza en pacientes con CPNM en estadio avanzado, es decir, en III o IV estadio de la enfermedad.

Con la información anterior se puede realizar una comparación general entre la tabla 8 y la tabla 9, en la que se muestran algunas similitudes, entre ellas destacan: en primer lugar, se muestra una mayor cantidad de hombres que de mujeres, y en segunda instancia, predominan los tumores no escamosos sobre los escamosos o cualquier otra denominación en la caracterización de histología.

## **4.2. Perfil de eventos adversos asociados a pembrolizumab —en términos de incidencia y severidad— en comparación con los tratamientos convencionales**

En segundo lugar, este subapartado de la sección de análisis de datos, presenta un resumen de la información relacionada con la seguridad del tratamiento reportada en los ensayos clínicos que evaluaron el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado.

La revisión de los resultados permite observar las diferencias en la frecuencia y el tipo de eventos adversos que se presentan con cada una de estas estrategias terapéuticas, asimismo permite formar comparaciones de similitudes en tipos de efectos adversos.

De esta manera, el cuadro muestra en primera instancia el tratamiento de cada uno de los ensayos clínicos, así como la incidencia de eventos adversos de grado mayor o igual a 3, por otra parte, muestra la presencia de eventos inmunomediados relacionados con el mecanismo de acción de la inmunoterapia y los casos en los que fue necesario suspender el tratamiento debido a toxicidad.

### **4.2.1. Análisis de Perfil de Seguridad de ensayos clínicos Keynote**

Para este análisis se incluyeron los estudios KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 en primera línea de estudio y KEYNOTE-010 como segunda línea, los cuales aportan datos relevantes sobre los efectos adversos asociados a esta terapia.

En estos ensayos se comparó el tratamiento con Pembrolizumab, utilizado como monoterapia o en combinación con quimioterapia (diversas entre sí), con los esquemas convencionales empleados en el tratamiento del CPNM avanzado.

La presentación conjunta de estos datos permite tener una visión general del perfil de seguridad del Pembrolizumab, sea este utilizado de como monoterapia, o bien, en casos donde se utilizaba combinado con Quimioterapia, en comparación con los tratamientos estándar utilizados en esta enfermedad.

Asimismo, de acuerdo con el punto 2.12 del marco teórico, evidencia que la escala de dolor se muestra de 1 a 4 en niveles leve, moderado, grave y fatal. No obstante, para temas del siguiente análisis se muestran eventos sobre grado 3, siendo esta clasificación de moderado hacia grave o fatal.

**Tabla 10: Perfil de Seguridad Pembrolizumab de acuerdo con Keynote**

| Estudio     | Tratamiento        | EA             | Eventos grado $\geq$ 3 | Eventos inmunomediados | Suspensión por toxicidad |
|-------------|--------------------|----------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Keynote 024 | Pembrolizumab vs   | 73.4%<br>76.6% | 26.6%/ 31.2%           | 29.2 %                 | 13.6% / 7.1 %            |
|             | QT Platino         | 90 %           | 53.3%                  | 4.7%                   | 10.7%                    |
| Keynote 042 | Pembrolizumab vs   | 63.8%          | 18%                    | 27,5%                  | 9.4%                     |
|             | QT Platino         | 90.2%          | 41%                    | 7,6%                   | 12.5%                    |
| Keynote 189 | Pembrolizumab + QT | 99,8 %         | 67,2 %                 | 22,7%                  | 20.2%                    |
|             | Placebo + QT       | 99,0 %         | 65,8 %                 | 11,9 %                 | 10.5%                    |

|                    |                    |              |           |        |       |
|--------------------|--------------------|--------------|-----------|--------|-------|
| <b>Keynote 407</b> | Pembrolizumab + QT | 98,2%/98,6   | 69.8 %    | 28,8 % | 13.3% |
|                    | Placebo + QT       | 97,9%/98,2 % | 68.2 %    | 8,6 %  | 6.4%  |
| <b>Keynote 010</b> | Pembrolizumab      | 67.7%        | 16.1%/16% | 23%    | 4.0%  |
|                    | Docetaxel          | 82.5%        | 36.6%/35% | 10%    | 10.0% |

Fuente: elaboración propia, 2026 con base en las referencias <sup>65,66,82, 83, 84, 85,86,87,88</sup>.

Nota: Los resultados corresponden al subgrupo de pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$ , o bien PD-L1  $\geq 50\%$ ; según lo descrito en la caracterización de la población (Ver Tabla 7).

#### 4.2.1.1. Efectos adversos Keynote 024

Con respecto al análisis de los Efectos adversos, debe empezarse por explicar que algunos aspectos se abordan de manera distinta de acuerdo con si son de corto, medio o largo plazo.

Para empezar, con respecto al KEYNOTE 024, el cual será el primer ensayo clínico en analizar, se debe destacar la siguiente información. Es un estudio clínico que presenta una comparación entre Pembrolizumab vs Quimioterapia, por lo que la comparación será únicamente entre Pembrolizumab utilizada como monoterapia vs la quimioterapia basada en platino.

Al respecto, tomando como consideración los efectos adversos a nivel general evidencia información algo distinta. Reck M, Rodriguez D, Robinson A, Hui R et al (2016) explican que: “Durante el tratamiento con la terapia asignada inicialmente, se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 73,4 % de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 90,0 % de los pacientes del grupo de quimioterapia”<sup>86</sup>.

Sin embargo, datos recientes, muestran que, existe una variación con respecto a los EA del Pembrolizumab, esto porque los números actualizados según Reck M, Rodriguez D, Robinson A, Hui R et al (2019) muestran que: “se produjeron EA relacionados con el

tratamiento en el 76,6 % (grado 3 a 5, 31,2 %) y el 90,0 % (grado 3 a 5, 53,3 %) de los pacientes en los brazos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente”<sup>82</sup>.

Con respecto a los eventos adversos entre 3 y 5, se considera un 26.6%<sup>86</sup> / 31.2%<sup>86</sup> para el Pembrolizumab, esta variación se debe al documento utilizado, esto en contraposición con 53.3% que ambos documentos presentan para la quimioterapia.

Bajo el mismo orden de ideas, los efectos adversos que se encuentran entre 3 y 5, pueden detallarse, según Reck M, Rodriguez D, Robinson A, Hui R et al (2016) a continuación

Los eventos adversos de grado 3, 4 o 5 relacionados con el tratamiento que ocurrieron en cuatro o más pacientes fueron diarrea (en el 3,9 % de los pacientes) y neumonitis (2,6 %) en el grupo de pembrolizumab y anemia (19,3 %), neutropenia (13,3 %), disminución del recuento de plaquetas (6,0 %), trombocitopenia (5,3 %), disminución del recuento de neutrófilos (4,0 %), fatiga (3,3 %) y disminución del apetito (2,7 %) en el grupo de quimioterapia<sup>86</sup>.

Por otra parte, con respecto, con respecto a los efectos inmunomediados, podemos analizar la siguiente información. Según Reck M, Rodriguez D, Robinson A, Hui R et al (2016)

Los eventos adversos inmunomediados, tanto los atribuidos al tratamiento por el investigador como los que no, se produjeron en el 29,2 % de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 4,7 % de los pacientes del grupo de quimioterapia; los eventos inmunomediados de grado 3 o 4 se produjeron en el 9,7 % y el 0,7 % de los pacientes, respectivamente. Los únicos eventos inmunomediados de grado 3 o 4 que se produjeron en dos o más pacientes se produjeron en el grupo de pembrolizumab: reacciones cutáneas graves (en el 3,9 %), neumonitis (2,6 %) y colitis (1,3 %). No se produjeron eventos inmunomediados de grado 5<sup>86</sup>.

Con respecto a la suspensión por toxicidad se presenta una pequeña variación de acuerdo con los dos documentos analizados, en primera instancia, según Reck M, Rodriguez D, Robinson A, Hui R et al (2016)

La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento se produjo en el 7,1 % de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 10,7 % de los pacientes del grupo de quimioterapia<sup>86</sup>.

No obstante, tomando como referencia el documento más actualizado, muestra con respecto a la suspensión por toxicidad, que según Reck M, Rodriguez D, Robinson A, Hui R et al (2019) se afirma que

La interrupción del tratamiento como resultado de EA relacionados con el tratamiento (13,6 % y 10,7 % en los brazos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente) fueron similares entre los brazos. Hubo cinco EA mortales relacionados con el tratamiento (pembrolizumab, n = 2; quimioterapia, n = 3; cuatro se informaron previamente [pembrolizumab: muerte súbita de causa desconocida; quimioterapia: sepsis pulmonar, hemorragia alveolar pulmonar y muerte de causa desconocida])<sup>82</sup>.

Con base en los datos anteriores, se puede evidenciar un cambio porcentual en los niveles de suspensión por toxicidad específica del Pembrolizumab, el cual muestra una tendencia al alza de un 7.1% a un 13.6%.

En síntesis, puede señalarse que Pembrolizumab presenta, de acuerdo con la información más reciente, un mayor número de efectos adversos inmunomediados en comparación con la quimioterapia basada en platino. Sin embargo, a nivel general los EA siguen siendo mayores en Quimioterapia basada en platino. No obstante, es importante destacar que, según los datos más actualizados, no se ha evidenciado la presencia de toxicidad acumulativa asociada a su uso. Este aspecto resulta relevante al momento de analizar el perfil de seguridad del fármaco dentro de los tratamientos evaluados.

Finalmente, esta información permite resumir el perfil de seguridad observado en el ensayo clínico KEYNOTE-024. En dicho estudio se consideran distintos elementos relacionados con la seguridad del tratamiento, entre ellos la presencia de efectos adversos, los eventos inmunomediados y los casos en los que fue necesario suspender el tratamiento debido a toxicidad. En conjunto, estos datos permiten tener una visión más clara sobre la tolerabilidad del medicamento en el contexto clínico analizado.

#### **4.2.1.2. Efectos adversos Keynote 042**

En segundo lugar, se encuentra el ensayo clínico KEYNOTE 042, el cual se realiza mediante una comparación entre Pembrolizumab y la quimioterapia.

Para empezar, con respecto a los Efectos Adversos, Castro G, Kudaba I, Wu Y, Lopes G, Kowalski D, et al (2022) mencionan que: “la incidencia de eventos adversos (EA)

relacionados con el tratamiento fue del 63,8% en el grupo de pembrolizumab y del 90,2% en el grupo de quimioterapia”<sup>83</sup>. No obstante, para detallar esta información se debe analizar otros aspectos relacionados con efectos adversos de 3 a 5, así como los eventos inmunomediados y la suspensión del medicamento por toxicidad.

Al respecto, Castro G, Kudaba I, Wu Y, Lopes G, Kowalsky D, et al (2022) explican con respecto a los efectos adversos de 3 a 5 explican que: “Se presentaron EA relacionados con el tratamiento en el 81,4 % de los pacientes, con eventos de grado 3-5 en el 11,8 %”<sup>83</sup>, esta información mostrada es únicamente relacionada con aquellos pacientes que cumplieron los 35 ciclos de Pembrolizumab.

Con respecto a la quimioterapia no se evidencian datos o valores al respecto en este documento.

No obstante, Mok T, Long Y, Kudaba I, Kowalski D, Chul B et al (2019) indican que: “Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o peor ocurrieron en 113 (18%) de 636 pacientes tratados en el grupo de pembrolizumab y en 252 (41%) de 615 en el grupo de quimioterapia y llevaron a la muerte en 13 (2%) y 14 (2%) pacientes, respectivamente”<sup>66</sup>.

Con respecto a los eventos inmunomediados, Castro G, Kudaba I, Wu Y, Lopes G, Kowalski D, et al (2022), explican que

Los EA inmunomediados y las reacciones a la infusión ocurrieron en el 27,5% y el 7,6% de los pacientes en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente. Los EA relacionados con el tratamiento ajustados a la exposición y los EA inmunomediados y las tasas de reacción a la infusión generalmente disminuyeron con el tiempo en ambos grupos de tratamiento<sup>83</sup>.

Con respecto a la suspensión por toxicidad se evidencia un 9.4% para Pembrolizumab en contraposición con un 12.5% para Quimioterapia.

En resumen, a partir de la información presentada en el ensayo clínico KEYNOTE-042, es posible observar diferencias en el comportamiento de los tratamientos analizados en relación con los efectos adversos reportados o evidenciados.

Bajo el mismo orden de ideas, se evidencia que la incidencia total de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue menor en el grupo tratado con Pembrolizumab en comparación con el grupo que recibió quimioterapia.

No obstante, para comprender mejor estos resultados es necesario considerar también la presencia de eventos adversos de mayor gravedad (de 3 a 5), así como otros aspectos vinculados con el perfil de seguridad de ambos tratamientos, entre ellos los eventos inmunomediados, que como se observó, o era mayor con Pembrolizumab, o, en algunos casos, ni siquiera se mostraban valores en el caso de la quimioterapia.

Por otra parte, dentro de los datos revisados también se reporta la presencia de eventos inmunomediados en los pacientes tratados con Pembrolizumab, lo cual corresponde a características propias de este tipo de terapia, incluso los niveles son bastante mayores a los presentados por el uso de quimioterapia.

Asimismo, en la información analizada no se evidencian datos específicos relacionados con la suspensión del tratamiento por toxicidad en ninguno de los dos grupos evaluados. En este sentido, los resultados presentados permiten tener una visión más clara sobre el perfil de seguridad observado en ambos tratamientos dentro del contexto analizado en el estudio.

#### **4.2.1.3. Efectos adversos Keynote 189**

Con respecto al tercer estudio clínico en análisis, que es precisamente KEYNOTE 189 puede mencionarse que se trata de una comparación entre pembrolizumab combinada con quimioterapia versus placebo utilizado con quimioterapia.

Para empezar, con respecto a los EA general y aquellos que se encuentran entre 3 a 5 Garassino et al (2023) explican que:

En total, 404 pacientes (99,8 %) del grupo de pembrolizumab más pemetrexed-platino y 200 (99,0 %) del grupo de placebo más pemetrexed-platino experimentaron eventos adversos (EA). Todos los EA mortales se habían notificado previamente. Se produjeron EA inmunomediados y reacciones a la infusión en 113 (27,9 %) y 27 (13,4 %) pacientes, respectivamente<sup>84</sup>.

Por otra parte, con respecto a los pacientes que completaron 35 ciclos de Pembrolizumab, Garassino et al (2023) aportan que: “Todos los pacientes experimentaron  $\geq$  1 EA (EA de grado 3/4, 38 [66,7 %]); ninguno fue de grado 5. Se produjeron EA inmunomediados y reacciones a la infusión en 23 pacientes (40,4 %; grado 3/4 en 7 [12,3 %])”<sup>84</sup>.

Estos datos, pese a haber sido extraídos de un documento más reciente, se muestran iguales a documentos anteriores, sin embargo, anteriormente se abordan aspectos complementarios, por ejemplo, al respecto Gandhi et al (2018) explican detalladamente la siguiente información:

Estos eventos fueron de grado 3 o superior en el 67,2% y el 65,8% de los pacientes, respectivamente. La interrupción de todos los fármacos del ensayo debido a eventos adversos ocurrió en el 13,8% de los pacientes en el grupo de combinación con pembrolizumab y en el 7,9% de los del grupo de combinación con placebo<sup>87</sup>.

Por otra parte, con respecto a los eventos inmunomediados se presentan datos que evidencian una mayor cantidad de eventos inmunomediados en aquellos pacientes que recibieron Pembrolizumab.

Finalmente, Gandhi et al (2018) explican que: “Los eventos adversos provocaron la muerte en 27 de 405 pacientes (6,7 %) en el grupo de combinación con pembrolizumab y en 12 de 202 pacientes (5,9 %) en el grupo de combinación con placebo”<sup>87</sup>.

#### **4.2.1.4. Efectos adversos Keynote 407**

Con respecto al ensayo clínico Keynote 407 se observan, con respecto al perfil de seguridad los siguientes aspectos: en primer lugar, se trata de una comparación entre Pembrolizumab más quimioterapia versus Placebo más quimioterapia.

Con respecto a los efectos adversos, estos muestran una variación milésima en sus valores, esto porque el Pembrolizumab más quimioterapia muestra una cantidad de EA a nivel general de 98,2% para el 2018, en contraposición con un pequeño aumento a 98.6% para el año 2023. El Placebo más quimioterapia mostró un total de EA de 97.9% para el 2018, versus un 98.2% para el 2023.

Con respecto a los EA en aquellos pacientes que recibieron 35 ciclos de Pembrolizumab, Novello et al (2018) indican que: “Los 55 pacientes presentaron un evento adverso (todos relacionados con el tratamiento), y 35 (63,6 %) presentaron eventos adversos de grado 3/4 (sin fallecimientos). Se produjeron eventos adversos inmunomediados y reacciones a la infusión en 21 pacientes (38,2 %; un evento de grado 3)”<sup>65</sup>.

Con respecto a las muertes, Paz et al (2018) explican que: “Los eventos adversos llevaron a la muerte en 23 pacientes (8,3%) en el grupo de combinación con pembrolizumab y en 18 pacientes (6,4%) en el grupo de combinación con placebo”<sup>88</sup>.

Con respecto a los eventos inmunomediados, de manera similar a los otros estudios clínicos analizados, se reportan valores mayores para el Pembrolizumab, al respecto, Paz et (2018) argumentan que:

Se produjeron eventos adversos inmunomediados y reacciones a la infusión en el 28,8 % de los pacientes del grupo de combinación con pembrolizumab y en el 8,6 % de los pacientes del grupo de combinación con placebo; los eventos fueron de grado 3 o superior en el 10,8 % y el 3,2 %, respectivamente. Un paciente de cada grupo de ensayo falleció a causa de un evento adverso inmunomediado (neumonitis en ambos casos)<sup>88</sup>.

Finalmente, con respecto a la suspensión del fármaco por toxicidad, es de 13.3% para Pembrolizumab más quimioterapia versus un 6.4% de suspensión por toxicidad de Placebo más quimioterapia.

#### **4.2.1.5. Efectos adversos Keynote 010**

Con respecto al quinto ensayo clínico por analizar es el ensayo clínico Keynote 010; cuyo objetivo es realizar una comparación entre el Pembrolizumab y el Docetaxel, con respecto a los efectos adversos, debe iniciarse por explicar que, de acuerdo con Herbst et al (2021): “Los eventos adversos (EA) se monitorearon hasta 30 días después del final del tratamiento (90 días para EA graves) utilizando los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE) versión 4.0 para calificar la gravedad”<sup>85</sup>.

Por otra parte, con respecto a la generalidad de eventos adversos, de acuerdo con Herbst et al (2021) se explica que:

Los EA relacionados con el tratamiento que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de pembrolizumab fueron fatiga (15,8%), disminución del apetito (12,8%) y sarpullido (12,2%), mientras que los EA relacionados con el tratamiento que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de docetaxel fueron alopecia (34,0%), fatiga (24,9%) y diarrea (19,1%). Los EA relacionados con el tratamiento que llevaron

a la muerte ocurrieron en el 0,7% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab y en el 1,6% en el grupo de docetaxel: no hubo nuevas muertes relacionadas con el tratamiento desde el análisis anterior. Se notificaron EA graves relacionados con el tratamiento en proporciones similares de pacientes en los dos grupos de tratamiento (pembrolizumab, 11,3%; docetaxel, 14,2%)<sup>85</sup>.

Con respecto a los eventos inmunomediados, Herbst et al (2021) manifiestan que: Se presentaron EA y reacciones a la infusión inmunomediados (independientemente de si el investigador los atribuyó al tratamiento) en el 23,0 % de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 10,0 % de los pacientes del grupo de docetaxel. Ningún otro paciente experimentó EA ni reacciones a la infusión inmunomediados desde el análisis anterior<sup>85</sup>.

Finalmente, con respecto a la suspensión por toxicidad un 4% en Pembrolizumab, en contraste con un 10% en pacientes con Docetaxel.

#### 4.2.1.6. Tipos de efectos adversos de acuerdo con análisis de Keynote

Con el fin de analizar de manera comparativa el perfil de seguridad del Pembrolizumab en pacientes con Cáncer de pulmón no microcítico avanzado, se presenta a continuación una tabla que sistematiza los principales eventos adversos reportados en los ensayos KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 y KEYNOTE-010. Esta organización permite identificar las diferencias en la incidencia y tipo de toxicidades entre los distintos esquemas terapéuticos, facilitando una visión integral del comportamiento de los efectos adversos en cada estudio.

**Tabla 11. Efectos Adverso mayores en Keynote**

| Estudio     | Pembrolizumab    |                  | Tratamientos en comparación |                  |
|-------------|------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|             | Efectos adversos | Efectos $\geq 3$ | Efectos adversos            | Efectos $\geq 3$ |
| Keynote 024 | Diarrea 16.2%    | Diarrea 3.9%     | Diarrea 14.0%               | Diarrea 1.3%     |
|             | Fatiga 14.3%     | Fatiga 1.9%      | Fatiga 28.7%                | Fatiga 3.3%      |
|             | Fiebre 11.7%     | Fiebre 0%        | Fiebre 6.0%                 | Fiebre 0%        |
|             | Prurito 11.7%    | Prurito 0%       | Prurito 2.0%                | Prurito 0%       |
|             | Rash 10.4%       | Rash 1.3%        | Rash 2.0%                   | Rash 0%          |
|             | Náuseas 9.7%     | Náuseas 0%       | Náuseas 43.3%               | Náuseas 2.0%     |

|                    |   |  |   |  |
|--------------------|---|--|---|--|
| <b>Keynote 042</b> | Hipotiroidismo 10.8%<br>Fatiga 8.0%<br>Pérdida de apetito 6.3%<br>Anemia 5.5%<br>Náuseas 4.9%<br>Vómito 2.4%      |  | Hipotiroidismo 0.3%<br>Fatiga 16.7%<br>Pérdida de apetito 17.6%<br>Anemia 38.0%<br>Náuseas 30.1%<br>Vómito 15.8%  |  |
| <b>Keynote 189</b> | Náuseas 58.0%<br>Anemia 48.4%<br>Fatiga 43.0%<br>Estreñimiento 35.6%<br>Diarrea 32.3%<br>Pérdida de apetito 30.1% | Náuseas 3.5%<br>Anemia 19.0%<br>Fatiga 7.7%<br>Estreñimiento 1.0%<br>Diarrea 5.2%<br>Pérdida de apetito 1.2% | Náuseas 53.5%<br>Anemia 48.5%<br>Fatiga 39.6%<br>Estreñimiento 33.2%<br>Diarrea 21.8%<br>Pérdida de apetito 31.7% | Náuseas 4.0%<br>Anemia 17.8%<br>Fatiga 3.5%<br>Estreñimiento 0.5%<br>Diarrea 3.0%<br>Pérdida de apetito 1.0% |
| <b>Keynote 407</b> | Anemia 54.7%<br>Alopecia 46.0%<br>Neutropenia 37.8%<br>Náuseas 36.3%<br>Diarrea 33.5%<br>Trombocitopenia 30.9%    | Anemia 15.8%<br>Alopecia 0.4%<br>Neutropenia 23.0%<br>Náuseas 1.4%<br>Diarrea 4.3%<br>Trombocitopenia 8.3%   | Anemia 51.8%<br>Alopecia 37.5%<br>Neutropenia 32.5%<br>Náuseas 32.5%<br>Diarrea 25.4%<br>Trombocitopenia 23.2%    | Anemia 20.7%<br>Alopecia 1.1%<br>Neutropenia 24.6%<br>Náuseas 1.1%<br>Diarrea 2.5%<br>Trombocitopenia 6.8%   |
| <b>Keynote 010</b> | Fatiga 15.8%<br>Pérdida de apetito 12.8%<br>Erupción 12.2%<br>Náuseas 11.9%<br>Prurito 10.6%<br>Diarrea 8.5%      | Fatiga 1.5%<br>Pérdida de apetito 0.7%<br>Erupción 0.3%<br>Náuseas 0.4%<br>Prurito 0.3%<br>Diarrea 0.3%      | Fatiga 24.9%<br>Pérdida de apetito 16.8%<br>Erupción 4.5%<br>Náuseas 16.8%<br>Prurito 1.6%<br>Diarrea 19.1%       | Fatiga 3.6%<br>Pérdida de apetito 1.0%<br>Erupción 0%<br>Náuseas 0.3%<br>Prurito 0.3%<br>Diarrea 2.3%        |

Fuente: elaboración propia basada en las referencias<sup>82,83,84,65,66,86,87,88.</sup>

\*\* Nota: Para el Keynote 042 no se evidencian los EA de 3 a 5 grados.

Tomando como referencia la Tabla 10 evidenciada anteriormente, puede demostrarse que, la mayoría de Efectos adversos se repiten en los diversos ensayos clínicos, la única variante es la cantidad de pacientes que los sufrieron. Sin embargo, únicamente los efectos como la diarrea y las náuseas aparecen como un efecto adverso en los cinco ensayos clínicos.

Posteriormente, la fatiga aparece en 4 de los 5 ensayos clínicos (se excluye del Keynote 407), por otra parte, la anemia (Keynote 042, Keynote 189, Keynote 407) y la pérdida de apetito (Keynote 042, Keynote 189 y Keynote 010) aparecen en 3 de los 5 ensayos clínicos. El prurito se experimenta como un efecto adverso que aparece en dos de los cinco

ensayos clínicos, particularmente en Keynote 024 y Keynote 010. Finalmente, efectos adversos como fiebre, rash, hipotiroidismo, vómito, alopecia, trombocitopenia, estreñimiento y erupción, únicamente aparecen en uno de los cinco ensayos clínicos Keynote.

Con respecto al KEYNOTE 042 se indica mediante nota al pie que para el KEYNOTE-042 no se reportan eventos adversos de grado 3 a 5. Sin embargo, esta ausencia de datos no es desarrollada ni problematizada dentro del análisis, a pesar de su relevancia para el cumplimiento del objetivo específico 2, centrado en la comparación de la severidad de los efectos adversos entre estudios. La falta de esta información limita la posibilidad de realizar una comparación equitativa con los demás ensayos, ya que no se dispone de un indicador clave de toxicidad severa. En consecuencia, la interpretación del perfil de seguridad en KEYNOTE-042 podría verse incompleta o incluso inducir a una percepción de menor toxicidad que no necesariamente responde a la realidad clínica, sino a la ausencia de reporte. Por ello, resulta necesario explicitar esta limitación y considerar su impacto en la comparabilidad de los resultados, de manera que el análisis mantenga coherencia y rigor metodológico.

#### **4.2.1.7. Comparación entre ensayos clínicos a partir del Perfil de seguridad**

En este apartado se realiza una comparación entre los distintos ensayos clínicos analizados, tomando en cuenta el perfil de seguridad de los tratamientos evaluados. Este análisis permite observar las principales similitudes y diferencias entre los estudios incluidos en la investigación. De esta manera, se busca comprender con mayor claridad cómo se comporta el tratamiento en términos de seguridad dentro de los diferentes contextos clínicos evaluados en los ensayos.

##### **4.2.1.7.1. Comparación de eventos inmunomediados**

Los eventos adversos inmunomediados (irAEs) representan una categoría de toxicidad característica de los inhibidores de puntos de control inmunitario, derivada de su mecanismo de acción, tal como se describió en las secciones 2.8.3 y 2.12 del marco teórico. En los ensayos analizados, la incidencia de irAEs fue consistentemente mayor en los brazos que incluyeron pembrolizumab en comparación con los brazos de quimioterapia sola. En KEYNOTE-024, el 29.2% de los pacientes tratados con pembrolizumab presentó eventos inmunomediados, frente al 4.7% en el grupo de quimioterapia<sup>82</sup>. En los estudios de combinación, la incidencia fue del 22.7% (KEYNOTE-189)<sup>84</sup> y del 28.8% (KEYNOTE-

407)<sup>65</sup> en los brazos con pembrolizumab, frente al 11.9% y 8.6% en los brazos de control, respectivamente.

En segunda línea (KEYNOTE-010), la tendencia fue similar, con un 20% en el grupo de pembrolizumab frente al 6% con docetaxel<sup>85</sup>. Entre los irAEs más reportados en los ensayos analizados se encuentran el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la neumonitis, la colitis y las reacciones cutáneas. De estos, la neumonitis merece especial atención por su potencial gravedad. Como señalaron Ho y Chang (2019), la toxicidad pulmonar, incluida la neumonitis, ha sido destacada como una complicación particularmente seria que puede ser mortal en algunos casos<sup>72</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, estos eventos fueron de grado leve a moderado (grado 1-2) y manejables con corticosteroides o suspensión temporal del tratamiento.

Es importante destacar que, aunque la incidencia de irAEs es mayor con pembrolizumab, la evidencia sugiere que estos eventos son generalmente predecibles, detectables y manejables cuando existe un seguimiento clínico adecuado. Este aspecto refuerza el papel del farmacéutico en la farmacovigilancia activa de pacientes tratados con inmunoterapia, como se señaló en la sección 2.14 del marco teórico.

#### **4.2.1.7.2. Comparación monoterapia vs. combinación**

Los datos analizados permiten distinguir dos perfiles de seguridad diferenciados para pembrolizumab. En monoterapia (KEYNOTE-024, 042 y 010), el perfil se caracteriza por una menor incidencia de eventos adversos severos en comparación con quimioterapia, con eventos predominantemente inmunomediados de grado leve a moderado, y una menor tasa de suspensión del tratamiento.

En combinación con quimioterapia (KEYNOTE-189 y 407), el perfil de seguridad se asemeja más al de la quimioterapia en términos de incidencia global de eventos severos, pero con la adición del componente inmunomediado. Esta combinación de toxicidades requiere una vigilancia más estrecha y un manejo multidisciplinario.

Estos hallazgos son relevantes para la selección del esquema terapéutico. En pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$ 50%), la monoterapia con pembrolizumab ofrece un perfil de seguridad más favorable, mientras que en pacientes con expresión baja o intermedia (TPS 1-49%), la combinación con quimioterapia puede ser necesaria para obtener beneficio clínico, aceptando un perfil de toxicidad más complejo.

#### **4.2.1.7.3. Discontinuación o suspensión del tratamiento por toxicidad**

La tasa de suspensión del tratamiento por eventos adversos es un indicador clínico importante que refleja la tolerabilidad global de una terapia. En los estudios que reportaron este desenlace, se observaron patrones diferenciados según la modalidad de tratamiento.

En los estudios de monoterapia, la tasa de suspensión fue menor con pembrolizumab que con quimioterapia. En KEYNOTE-024, el 7.1% de los pacientes suspendió pembrolizumab por toxicidad, frente al 10.7% con quimioterapia<sup>82</sup>.

En KEYNOTE-010, las diferencias fueron más marcadas: 4.0% con pembrolizumab frente al 10.0% con docetaxel<sup>85</sup>. Este hallazgo sugiere que pembrolizumab en monoterapia no solo presenta menos eventos adversos severos, sino que también permite una mayor continuidad del tratamiento.

En contraste, cuando pembrolizumab se combina con quimioterapia, la tasa de suspensión tiende a ser mayor que con quimioterapia sola, lo cual es esperable dado que el paciente está expuesto simultáneamente a dos mecanismos de toxicidad diferentes. Este aspecto debe considerarse en la evaluación beneficio-riesgo individualizada de cada paciente.

#### **4.2.1.8. Síntesis del Perfil de Seguridad**

En síntesis, el análisis de los eventos adversos reportados en los cinco ensayos de la serie KEYNOTE, permite observar que Pembrolizumab presenta un perfil de seguridad distinto al de la quimioterapia convencional. Cuando se utiliza en monoterapia, se asocia con una menor presencia de toxicidad severa y una mejor tolerabilidad en los pacientes. En cambio, cuando se emplea en combinación con quimioterapia, mantiene un perfil de seguridad considerado aceptable, aunque se reporta la aparición de eventos inmunomediados que requieren una atención clínica específica.

Estos resultados coinciden con lo descrito en la literatura científica. En este sentido, Julie R. Brahmer et al. (2024) señalan que el perfil de seguridad de pembrolizumab puede considerarse manejable y consistente en las diferentes indicaciones terapéuticas en las que ha sido evaluado<sup>73</sup>. De igual manera, los antecedentes presentados por Jara Piña y Buenaño Rodríguez (2025) indican que la incidencia de efectos adversos en estudios con este fármaco puede superar el 90 %, lo cual refleja la frecuencia con la que estos eventos se reportan en la mayoría de las investigaciones<sup>17</sup>.

Desde la perspectiva farmacéutica, estos resultados ponen en evidencia la importancia de implementar protocolos de farmacovigilancia dirigidos a la detección temprana de los eventos adversos inmunomediados. Asimismo, resulta necesario establecer guías de manejo que contemplen la participación activa del farmacéutico clínico dentro del equipo de salud, tal como se mencionó previamente en la sección 2.14 del presente trabajo.

A nivel comparativo, finalmente, de acuerdo con la tabla 9, la única casilla en la que se evidencia un nivel más alto negativamente hablando para el Pembrolizumab (sea este combinado o como monoterapia), en contraste con cualquiera de los fármacos con los que se realiza la comparación (QT, Placebo más QT o Docetaxel) es en los eventos inmunomediados, donde se observa que los niveles son considerablemente más altos.

#### **4.2.2. Análisis Perfil de seguridad Pembrolizumab en artículos científicos según contexto geográfico**

A continuación, se presenta una comparación de estudios clínicos relacionados con el uso de Pembrolizumab, en el tratamiento de pacientes con CPNM en etapas avanzadas, en la cual se toma en cuenta el país de origen de cada ensayo como uno de los criterios de análisis.

##### **4.2.2.1. Efectos adversos, Eventos de grado $\geq 3$ , eventos inmunomediados desde un enfoque geográfico**

Tomando como referencia el estudio proveniente de Japón refleja con respecto al perfil de seguridad del Pembrolizumab como tratamiento frente al CPNM, según Tamboa Y et al (2025) que:

Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 43 pacientes (45,3 %). Veinte pacientes (21,0 %) presentaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, definidos como de grado  $\geq 3$ . El número de casos de dermatitis y neumonitis fue mayor que el de otros eventos adversos relacionados con el tratamiento, presentándose en 14 (14,7 %) y 13 (13,7 %) pacientes, respectivamente. Se produjo una muerte relacionada con el tratamiento, debido a neumonitis de grado 5<sup>90</sup>.

Desde la perspectiva clínica publicada en Estados Unidos con la autoría de Garon et al (2018), puede expresarse que:

Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 351 pacientes (70,9%), sin diferencias claras según la dosis o el esquema. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes fueron fatiga, prurito y disminución del apetito. Se notificaron eventos adversos de grado 3 o superior en 47 de 495 pacientes (9,5%). Los únicos eventos adversos relacionados con el tratamiento de naturaleza inflamatoria o inmunomediada que ocurrieron en más del 2% de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la infusión<sup>91</sup>.

En tercer lugar, desde una perspectiva atribuida a ensayos clínicos realizados en China, se encuentra un ensayo clínico con particularidades interesantes, toma como referencias pacientes con EPOC, sin embargo, los EA no se esclarecen por completo. Al respecto, Dong et al expresan que: “Hasta la fecha, un número limitado de estudios retrospectivos ha explorado la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia en pacientes con CPNM complicado con EPOC”<sup>89</sup>.

Por su parte, Cui et al (2020) realizan un ensayo clínico en el cual realizan una comparación entre Nivolumab y Pembrolizumab, no obstante, no se refieren al perfil de seguridad, esto porque, centran su atención en la eficacia de ambos fármacos<sup>92</sup>.

#### **4.3. Comparación los desenlaces de eficacia clínica, incluyendo tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, entre pacientes tratados con pembrolizumab y aquellos que reciben tratamiento estándar.**

En esta tercera y última sección del análisis de datos, se muestra la comparación de eficacia clínica entre Pembrolizumab y otros tratamientos estándares.

La representación inicial de los datos, se evidencia mediante la presencia de una tabla que incluye algunos de los indicadores más utilizados para evaluar la eficacia de los tratamientos oncológicos, entre ellos destacan: la tasa de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Además, se presentan los correspondientes *hazard ratios* (HR) (conocida en español como cociente de riesgos instantáneos) para SLP y SG reportados en cada ensayo.

Es por ello por lo que, estos datos permiten comparar los resultados obtenidos con Pembrolizumab frente a los tratamientos estándar, ofreciendo una visión general de su

impacto en el control de la enfermedad y en la supervivencia de los pacientes con CPNM avanzado.

#### 4.3.1. Eficacia clínica en ensayos clínicos Keynote

se reúnen los principales resultados de eficacia clínica reportados en distintos ensayos clínicos que han evaluado el uso de Pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en diversas fases de estadio. Para este análisis se consideraron los estudios KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 en primera línea y, KEYNOTE-010 para segunda línea, los cuales han aportado evidencia relevante sobre el papel de la inmunoterapia (específicamente el Pembrolizumab) en el tratamiento de esta enfermedad.

En estos estudios se analiza el desempeño de Pembrolizumab, administrado tanto como tratamiento único, así como en combinación con quimioterapia, en comparación con los esquemas terapéuticos convencionales utilizados en el manejo del CPNM. Los resultados permiten observar el comportamiento de esta estrategia terapéutica en distintos contextos clínicos, incluyendo su aplicación en primera y segunda línea de tratamiento, así como en poblaciones de pacientes con características clínicas y moleculares particulares.

**Tabla 12: Eficacia clínica Pembrolizumab vs tratamientos estándar**

| Estudio            | Tratamiento        | ORR (%) | SLP Mediana | HR SLP       | SG Mediana | HR SG |
|--------------------|--------------------|---------|-------------|--------------|------------|-------|
| <b>Keynote 024</b> | Pembrolizumab      | 44.8%   | 10.3 meses  | 0.50         | 30 meses   | 0.63  |
|                    | QT Platino         | 27.8%   | 6,0 meses   |              | 14.2 meses |       |
| <b>Keynote 042</b> | Pembrolizumab      | 27.3%   | 7.1 meses   | 0.81<br>≥50% | 16.7 meses | 0.81  |
|                    | QT Platino         | 26.7%   | 6.4 meses   | 1.07<br>≥1%  | 12.1 meses |       |
| <b>Keynote 189</b> | Pembrolizumab + QT | 48,3 %  | 8.8 meses   | 0.52         | 22 meses   | 0.60  |

|                    |                    |        |               |      |            |      |
|--------------------|--------------------|--------|---------------|------|------------|------|
|                    | Placebo + QT       | 19,9 % | 4.9 meses     |      | 11.3 meses |      |
| <b>Keynote 407</b> | Pembrolizumab + QT | 57,9%  | 6.4 meses     | 0.56 | 15.9 meses | 0.64 |
|                    | Placebo + QT       | 38.8%  | 4.8 meses     |      | 11.3 meses |      |
| <b>Keynote 010</b> | Pembrolizumab Vs   | 21,2 % | 4.0 meses     | 0.88 | 11.8 meses | 0.71 |
|                    | Docetaxel          | 9.6%   | 4.1 Docetaxel |      | 8.4 meses  |      |

Fuente: elaboración propia, 2026 con base en las referencias <sup>65,66, 82, 83, 84, 85,86,87,88</sup>.

Nota: Los resultados corresponden al subgrupo de pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$ , o bien PD-L1  $\geq 50\%$ ; según lo descrito en la caracterización de la población (Ver Tabla 7).

#### 4.3.1.1 Tasa de respuesta objetiva (ORR)

La tasa de respuesta objetiva conocida como (ORR) refleja la proporción de pacientes cuyo tumor presenta una reducción significativa de tamaño en respuesta al tratamiento, e incluye las respuestas completas y parciales. El análisis de este desenlace en los cinco ensayos KEYNOTE revela un beneficio consistente a favor de pembrolizumab, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia.

En primera línea con monoterapia, KEYNOTE-024 reportó una ORR del 44.8% con pembrolizumab frente al 27.8% con quimioterapia en pacientes con PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ <sup>83</sup>, lo que representa una diferencia absoluta de 17 puntos porcentuales. En KEYNOTE-042, la diferencia fue menos pronunciada en la población general con TPS  $\geq 1\%$  (27.3% vs. 26.7%), pero se incrementó en el subgrupo con TPS  $\geq 50\%$  (39.5% vs. 32.0%)<sup>84</sup>. Este hallazgo sugiere que la expresión de PD-L1 es un factor determinante en la magnitud de la respuesta objetiva a pembrolizumab en monoterapia, dado que los rasgos porcentuales discrepan entre sí, de acuerdo con el biomarcador seleccionado.

En primera línea con combinación, las tasas de respuesta fueron notablemente superiores. KEYNOTE-407 reportó la ORR más alta entre todos los estudios analizados:

57.9% con pembrolizumab más quimioterapia frente al 38.8% con quimioterapia sola en pacientes con histología escamosa<sup>65</sup>.

KEYNOTE-189 mostró resultados igualmente favorables en histología no escamosa, con una ORR de 48.3% frente al 19.9%<sup>84</sup>. Estos resultados indican que la combinación de pembrolizumab con quimioterapia potencia significativamente la respuesta tumoral inicial.

En segunda línea, KEYNOTE-010 demostró una ORR del 21.2% con pembrolizumab frente al 9.6% con docetaxel<sup>85</sup>, lo que representa más del doble de respuesta. Aunque las tasas absolutas son menores que en primera línea, lo cual es esperable en pacientes previamente tratados, no obstante, la superioridad de pembrolizumab es evidente frente a Docetaxel, incluso en una segunda línea de terapia.

Estos resultados son coherentes con lo reportado por Gómez, González, González, Monge, Rodríguez y Mora (2021), quienes señalaron que pembrolizumab ha demostrado un aumento de supervivencia entre 2.2 y 9.1 meses dependiendo de la expresión de PD-L1<sup>19</sup>, y que la monoterapia prolongó significativamente la supervivencia en comparación con la quimioterapia estándar<sup>19</sup>.

#### **4.3.1.2. Supervivencia Libre de Progresión**

La supervivencia libre de progresión (SLP) representa el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte, y constituye un indicador clave de la capacidad de un tratamiento para controlar el crecimiento tumoral.

- **Monoterapia en primera línea:** En KEYNOTE-024, la mediana de SLP fue de 10.3 meses con pembrolizumab frente a 6.0 meses con quimioterapia (HR 0.50; IC 95%: 0.37-0.68)<sup>83</sup>, lo que indica una reducción del 50% en el riesgo de progresión o muerte. Este resultado es el más favorable entre los estudios de monoterapia y corresponde a la población con mayor expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$ 50%). En KEYNOTE-042, los resultados fueron más modestos en la población con TPS  $\geq$ 1% (HR 1.07), pero mejoraron significativamente en el subgrupo con TPS  $\geq$ 50% (HR 0.81)<sup>84</sup>. Es notable que el HR para SLP en KEYNOTE-042 con TPS  $\geq$ 1% superó la unidad, lo que indica que pembrolizumab en monoterapia no ofrece ventaja en SLP para pacientes con baja expresión de PD-L1 y puede explicarse por el fenómeno de pseudoprogresión o respuesta tardía característico de la inmunoterapia.

- **Combinación en primera línea:** Los resultados de SLP fueron consistentemente favorables para la combinación. KEYNOTE-189 mostró una mediana de 8.8 meses frente a 4.9 meses (HR 0.52)<sup>85</sup>, y KEYNOTE-407 reportó 6.4 meses frente a 4.8 meses (HR 0.56)<sup>66</sup>. En ambos estudios, la reducción del riesgo osciló entre el 43% y el 48%, y estos beneficios se observaron independientemente del nivel de expresión de PD-L1, lo que constituye una ventaja importante de la combinación frente a la monoterapia.
- **Segunda línea:** En KEYNOTE-010, la mediana de SLP fue similar entre pembrolizumab y docetaxel (4.0 vs. 4.1 meses), con un HR de 0.88 que no alcanzó significancia estadística<sup>86</sup>. Este hallazgo aparentemente contradictorio con los demás resultados se explica por el patrón de respuesta tardía de la inmunoterapia: algunos pacientes experimentan una progresión inicial antes de obtener beneficio clínico duradero, lo que afecta la mediana de SLP, pero no necesariamente la supervivencia global, como se discutirá a continuación.

#### 4.3.1.3. Supervivencia Global

La supervivencia global (SG) es el desenlace más relevante en oncología, ya que mide directamente el tiempo de vida del paciente. En todos los ensayos analizados, pembrolizumab demostró una mejora estadísticamente significativa en SG, independientemente de la modalidad de administración o la línea de tratamiento.

**Monoterapia en primera línea:** KEYNOTE-024 reportó los resultados más favorables, con una mediana de SG de 30.0 meses con pembrolizumab frente a 14.2 meses con quimioterapia (HR 0.63; IC 95%: 0.47-0.86)<sup>83</sup>. Esto representa una ganancia absoluta de 15.8 meses, es decir, más de un año adicional de supervivencia. Este resultado es particularmente notable en una población con PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  y constituye el argumento más sólido a favor de pembrolizumab en monoterapia como primera línea en este subgrupo de pacientes.

En KEYNOTE-042, la mediana de SG para la población con TPS  $\geq 1\%$  fue de 16.7 meses con pembrolizumab frente a 12.1 meses con quimioterapia (HR 0.81; IC 95%: 0.71-0.93)<sup>84</sup>. Aunque la magnitud del beneficio fue menor que en KEYNOTE-024, el resultado fue estadísticamente significativo y clínicamente relevante, con una reducción del 19% en el

riesgo de muerte. Cabe señalar que el beneficio fue más pronunciado en el subgrupo con TPS  $\geq 50\%$  (HR 0.69), reafirmando la importancia de este biomarcador.

**Combinación en primera línea:** KEYNOTE-189 demostró una mediana de SG de 22.0 meses con pembrolizumab más quimioterapia frente a 11.3 meses con quimioterapia sola (HR 0.60)<sup>85</sup>, representando una ganancia de más de 11 meses. KEYNOTE-407 mostró resultados similares: 17.1 meses frente a 11.6 meses (HR 0.71)<sup>66</sup>. Estos datos confirman que la combinación ofrece beneficios significativos en supervivencia para pacientes con histología tanto no escamosa como escamosa.

**Segunda línea:** En KEYNOTE-010, pembrolizumab prolongó la SG a 11.8 meses frente a 8.4 meses con docetaxel (HR 0.71; IC 95%: 0.58-0.88)<sup>85</sup>, con una reducción del 29% en el riesgo de muerte. Este resultado es destacable porque, a diferencia de la SLP donde las diferencias fueron mínimas, la SG muestra un beneficio claro y estadísticamente significativo, lo que refuerza la hipótesis de que la inmunoterapia genera respuestas duraderas en un subgrupo de pacientes que se traduce en mayor supervivencia a largo plazo.

Estos hallazgos son consistentes con los datos de práctica clínica real reportados por Herbst et al. (2024), quienes observaron que la mediana de SG con pembrolizumab (13.8 meses en monoterapia y 12.8 meses en combinación) fue superior a la de la quimioterapia previa a la era de la inmunoterapia (8.0 meses)<sup>85</sup>, lo cual fue citado previamente en la justificación de esta investigación.

#### 4.3.1.4. Análisis integrado: relación PD-L1 y eficacia

Un hallazgo transversal a todos los ensayos analizados es la relación directa entre el nivel de expresión de PD-L1 y la magnitud del beneficio clínico con pembrolizumab. Esta relación se observa de forma más evidente en los estudios de monoterapia.

En KEYNOTE-024 (TPS  $\geq 50\%$ ), el HR para SG fue de 0.63, mientras que en KEYNOTE-042 el HR para SG fue de 0.69 en el subgrupo con TPS  $\geq 50\%$ , de 0.77 en el subgrupo con TPS  $\geq 20\%$ , y de 0.81 en la población general con TPS  $\geq 1\%$ <sup>84</sup>. Este gradiente de beneficio confirma que a mayor expresión de PD-L1, mayor es la probabilidad de respuesta a pembrolizumab en monoterapia.

En los estudios de combinación, esta relación también existe, pero es menos determinante, ya que incluso pacientes con PD-L1 negativo mostraron beneficio cuando

pembrolizumab se combinó con quimioterapia. Este fenómeno podría explicarse por un efecto sinérgico: la quimioterapia induce la liberación de antígenos tumorales y promueve un microambiente inflamatorio que potencia la acción de pembrolizumab, tal como se describió en el mecanismo de acción de la sección 2.10.

Desde el punto de vista farmacéutico, estos hallazgos tienen implicaciones directas en la selección terapéutica: pacientes con PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  pueden beneficiarse de pembrolizumab en monoterapia (con mejor perfil de seguridad), mientras que pacientes con TPS  $< 50\%$  se benefician más de la combinación con quimioterapia (con un perfil de toxicidad más complejo). Esta estratificación basada en biomarcadores es un ejemplo del uso racional de medicamentos de alto costo, aspecto destacado en la justificación de esta investigación.

#### **4.3.1.5. Síntesis de eficacia clínica**

En síntesis, la evidencia analizada demuestra que pembrolizumab, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, ofrece beneficios clínicos significativos en términos de ORR, SLP y SG frente a los tratamientos estándar en CPNM avanzado.

Los beneficios más pronunciados se observan en: (a) pacientes con alta expresión de PD-L1 tratados con monoterapia, y (b) pacientes tratados con la combinación de pembrolizumab y quimioterapia, independientemente del nivel de PD-L1. La SG, desenlace de mayor relevancia clínica, mostró mejoras estadísticamente significativas en todos los estudios, con ganancias que oscilaron entre 2.0 y 15.8 meses según el contexto clínico.

Estos resultados confirman lo expuesto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2025) respecto a la indicación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino<sup>7</sup>, y son coherentes con los antecedentes internacionales analizados, incluyendo los hallazgos de Sussini (2023)<sup>18</sup> y Jara Piña y Buenaño Rodríguez (2025)<sup>17</sup>.

Asimismo, es importante incluir aspectos mencionados por los autores de cada ensayo clínico con base en la eficacia clínica, esto porque a nivel general el Pembrolizumab muestra mejores resultados que el resto de los tratamientos.

Para iniciar, de acuerdo con el Keynote 024 según Reck et al (2016) explican que: “los resultados del ensayo KEYNOTE-024 demostraron que el pembrolizumab se asoció con una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como con menos

eventos adversos relacionados con el tratamiento”<sup>86</sup>. A esta información, Reck et al (2019) agregan que:

...en este análisis actualizado de KEYNOTE-024, pembrolizumab continuó ofreciendo una mejor supervivencia global en comparación con la quimioterapia basada en platino, a pesar de la alta tasa de cruce entre tratamientos. No se observó toxicidad acumulativa. Estos resultados respaldan la monoterapia con pembrolizumab como tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado con una puntuación de expresión de PD-L1 del 50 % o superior y sin alteraciones *de EGFR / ALK*<sup>82</sup>.

En segundo lugar, se encuentra el Keynote 042, el cual, desde su eficacia clínica, los autores Castro et al (2022) mencionan que: “la monoterapia con pembrolizumab de primera línea continúa demostrando un beneficio a largo plazo en la supervivencia global y respuestas duraderas en comparación con la quimioterapia, independientemente del TPS de PD-L1 en pacientes con CPNM localmente avanzado/metastásico PD-L1 positivo”<sup>83</sup>. Esta información coincide, si se toma como referencia la fuente original, esto porque de acuerdo con Mok et al (2019) se explica que:

El perfil de beneficio-riesgo sugiere que la monoterapia con pembrolizumab puede extenderse como tratamiento de primera línea a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico sin alteraciones sensibilizantes *de EGFR* o *ALK* y con un TPS de PD-L1 bajo<sup>66</sup>.

Con respecto al Keynote 189, puede expresarse que la conclusión del ensayo clínico, evidencia según Gandhi (2018) que:

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico no escamoso no tratado previamente y sin mutaciones *en EGFR* o *ALK*, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia estándar con pemetrexed y un fármaco a base de platino resultó en una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión significativamente mayores que la quimioterapia sola<sup>87</sup>.

A esta información, datos más actualizados, por medio de Garassino et al (2023) complementan explicando que:

...la combinación de pembrolizumab y pemetrexed-platino siguió demostrando una supervivencia prolongada y una actividad antitumoral duradera en comparación con

placebo más pemetrexed-platino tras 5 años de seguimiento, con una toxicidad manejable, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico no escamoso sin tratamiento previo y sin alteraciones *de EGFR/ALK*<sup>84</sup>.

En cuarto lugar y como último ensayo clínico de primera línea de tratamiento, se encuentra el Keynote 407 Paz et al (2018) explican que:

...la adición de pembrolizumab a la quimioterapia estándar con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso metastásico no tratado previamente dio como resultado una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión significativamente más prolongadas, una tasa de respuesta más alta y una mayor duración de la respuesta que la quimioterapia sola, independientemente del nivel de expresión de PD-L1<sup>88</sup>.

De manera más actualizada, Novello et al (2023) “la combinación de pembrolizumab y quimioterapia proporcionó beneficios en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con placebo más quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico no tratado previamente”<sup>65</sup>.

El Keynote 010 como estudio de segunda línea de tratamiento también evidencia aspectos relacionados con la eficacia clínica, esto se evidencia cuando Herbst et al (2021) explican que: “Pembrolizumab continuó ofreciendo un beneficio a largo plazo en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con expresión de PD-L1, previamente tratados”<sup>85</sup>.

En resumen, todos los ensayos clínicos de Keynote evidencian que a nivel general Pembrolizumab posee una eficacia clínica a largo plazo mejor que otros tratamientos, ya sea utilizada como monoterapia, o bien, en combinación con otro fármaco.

#### **4.3.2. Comparación de Eficacia clínica Pembrolizumab desde un enfoque geográfico**

En primer lugar, se toma en cuenta la perspectiva de Japón, la cual de acuerdo con Tamboa et al (2025) se explica que:

Este estudio proporcionó datos novedosos sobre la eficacia en la práctica clínica de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o recurrente con un TPS de PD-L1  $\geq 50$  %, demostrando que la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) de los

pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con pembrolizumab fueron menores entre aquellos con carcinoma de células escamosas y un gran número de sitios metastásicos<sup>90\*</sup>.

En segundo lugar, tomando como referencia Estado Unidos, Garon et al (2018) expresan que: “hemos demostrado la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tanto en aquellos que han recibido tratamiento previo como en los que no”<sup>91</sup>. Esta información hace referencia a estudios clínicos y primera y segunda línea de tratamiento.

En tercer lugar, desde una perspectiva en China se puede expresar que, según Cui (2020): “Según nuestras comparaciones, pembrolizumab y nivolumab demostraron beneficios de supervivencia similares en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico recurrente o avanzado en diversos contextos clínicos”<sup>92</sup>. Finalmente, según Dong et al (2024) exponen que: “Actualmente, los inhibidores de puntos de control inmunitario son el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio IV sin mutaciones conductoras”<sup>89</sup>.

\*Nota aclaratoria final: A lo largo del capítulo se utilizan referencias que están en V nivel de evidencia, sin embargo, no son utilizadas como fuente principal, su uso remite a que reafirma información de los ensayos clínicos de KEYNOTE, por tanto, su uso es complementario e informativo, más que tomado como referencia central.

## **Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones**

## 5.1. Conclusiones:

A lo largo de la presente investigación se han demostrado aspectos distintos con respecto al uso de Pembrolizumab como tratamiento frente a pacientes con CPNM, esto en comparación con tratamientos estándares como quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas. Los aspectos tomados en cuenta para la comparación se establecieron desde la demografía de la población, el perfil de seguridad y, finalmente, la eficacia clínica, por esto, entre las principales conclusiones se encuentran las siguientes:

- En relación con el primer objetivo específico, orientado a caracterizar las poblaciones incluidas en los estudios, se identificó que los ensayos clínicos analizados presentan características demográficas relativamente homogéneas. La mayoría de los participantes correspondía a pacientes del sexo masculino y con una edad promedio situada en la sexta década de vida, patrón que coincide con la epidemiología reportada para esta enfermedad a nivel mundial. Asimismo, los estudios incluyeron principalmente pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, en estadios clínicos III o IV, condición que refleja el contexto clínico en el cual con mayor frecuencia se evalúan nuevas estrategias terapéuticas en oncología. En relación con la caracterización de las poblaciones analizadas, se observó que los estudios incluidos presentan criterios de selección específicos relacionados principalmente con el estadio de la enfermedad, el tipo histológico y la expresión del biomarcador PD-L1. En este sentido, los ensayos que evalúan pembrolizumab en monoterapia establecen requisitos más estrictos en cuanto a la expresión de PD-L1, mientras que los estudios que analizan la terapia combinada con quimioterapia incluyen pacientes con diferentes niveles de expresión de este biomarcador. Esta diferencia sugiere que la combinación terapéutica permite ampliar el grupo de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia.
- De igual manera, los ensayos considerados establecieron criterios de inclusión rigurosos relacionados con el estado funcional de los pacientes. Un aspecto relevante identificado en la caracterización de las poblaciones fue la consideración de biomarcadores predictivos de respuesta, especialmente la expresión de PD-L1, la cual desempeña un papel fundamental en la selección de pacientes candidatos a inmunoterapia. En estudios como KEYNOTE-024 y KEYNOTE-042, la inclusión se basó específicamente en niveles determinados de este biomarcador, lo cual permitió evaluar con mayor precisión la eficacia del tratamiento en subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de respuesta.

- En cuanto al perfil de seguridad, los resultados obtenidos muestran que pembrolizumab presenta un comportamiento diferenciado respecto a la quimioterapia convencional. En los estudios donde se emplea en monoterapia, se observa una menor incidencia de eventos adversos graves y una mejor tolerabilidad general en comparación con los esquemas basados en quimioterapia. No obstante, el tratamiento se asocia a la aparición de eventos adversos inmunomediados, los cuales constituyen una característica propia de este tipo de terapias y requieren una vigilancia clínica adecuada para su detección y manejo oportuno, por lo que se puede concluir que el aspecto de eventos inmunomediados es el único donde Pembrolizumab posee niveles más altos que sus fármacos comparados.
- Por otra parte, en los estudios en los que pembrolizumab se administra en combinación con quimioterapia, el perfil de seguridad continúa siendo considerado aceptable, aunque la frecuencia de eventos adversos puede aumentar debido a la interacción entre ambos tratamientos. En estos casos, los resultados indican la importancia de realizar un seguimiento clínico constante, con el fin de identificar oportunamente posibles complicaciones asociadas al tratamiento y garantizar una adecuada gestión de los eventos adversos reportados.
- En relación con los desenlaces de eficacia clínica, los estudios analizados muestran resultados favorables para el uso de pembrolizumab en diferentes contextos terapéuticos del cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Los ensayos clínicos revisados reportan mejoras en variables relevantes como la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva en comparación con los tratamientos convencionales basados únicamente en quimioterapia. Estos hallazgos respaldan el papel de la inmunoterapia como una alternativa terapéutica importante dentro del manejo actual de esta enfermedad.
- En conjunto, los resultados analizados permiten concluir que pembrolizumab constituye una opción terapéutica relevante en el tratamiento del CPNM avanzado, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, dependiendo de las características clínicas de los pacientes y del nivel de expresión del biomarcador PD-L1. Asimismo, los datos revisados evidencian la importancia de considerar tanto los beneficios clínicos como los posibles riesgos asociados al tratamiento, con el fin de optimizar la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

- Finalmente, de acuerdo con la pregunta de investigación, puede concluirse que la eficacia clínica del Pembrolizumab es mejor que otros tratamientos estándar contra el CPNM, tanto en primera como en segunda línea de terapia, asimismo, este nivel superior se evidencia con Pembrolizumab como monoterapia, o en combinación con quimioterapia. El perfil de seguridad por su parte, muestra que Pembrolizumab presenta menos EA que la quimioterapia, sea utilizada en combinación, o bien, como monoterapia. Cabe destacar que en cuanto a los eventos inmunomediados sí se muestra un número mayor en el uso del Pembrolizumab, si se compara con los demás tratamientos en análisis.

## **5.2. Recomendaciones:**

De acuerdo con todo el proceso de análisis e investigación, se recomienda para futuros trabajos de esta índole los siguientes aspectos:

- A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, se considera importante continuar promoviendo la investigación clínica relacionada con el uso de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, con el fin de ampliar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de estos tratamientos en diferentes poblaciones de pacientes.
- Asimismo, se recomienda fortalecer los sistemas de farmacovigilancia en los centros de atención oncológica, especialmente en relación con la detección temprana y el manejo adecuado de los eventos adversos inmunomediados asociados al uso de inmunoterapia. La identificación oportuna de estos eventos resulta fundamental para prevenir complicaciones y garantizar una adecuada continuidad del tratamiento.
- Desde la perspectiva farmacéutica, se destaca la importancia de promover la participación activa del farmacéutico clínico dentro de los equipos multidisciplinarios encargados del manejo de pacientes oncológicos. Su participación puede contribuir al seguimiento farmacoterapéutico, a la identificación de posibles reacciones adversas y a la optimización de los esquemas de tratamiento utilizados en la práctica clínica.
- De igual forma, se recomienda fomentar el desarrollo de guías clínicas y protocolos de manejo específicos para el uso de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Estos documentos pueden servir como herramientas de apoyo para los profesionales de la salud, facilitando la toma de

decisiones terapéuticas y promoviendo una atención más segura y efectiva para los pacientes.

- Se recomienda el desarrollo de estudios clínicos comparativos que incluyan como brazos de tratamiento la radioterapia y la intervención quirúrgica, con el fin de establecer comparaciones directas frente a pembrolizumab. Esto responde a la limitación identificada en los ensayos analizados, donde predominan comparaciones con quimioterapia, lo que restringe la evaluación integral de su eficacia relativa frente a otras modalidades terapéuticas utilizadas en la práctica clínica.
- Se sugiere incorporar análisis más homogéneos en cuanto a los desenlaces de eficacia (SLP, SG y TRO), utilizando criterios y puntos de corte comparables, con el objetivo de fortalecer la consistencia en la interpretación de resultados entre los distintos estudios de la serie KEYNOTE.
- Finalmente, se sugiere que futuras investigaciones continúen analizando los resultados de los ensayos clínicos y estudios observacionales relacionados con el uso de pembrolizumab y otros agentes de inmunoterapia, con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre su impacto en diferentes contextos clínicos y contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas cada vez más personalizadas.
- En síntesis, la incorporación de la inmunoterapia en el tratamiento del CPNM avanzado representa un avance significativo en el manejo de esta enfermedad. No obstante, la optimización de su uso requiere continuar fortaleciendo la investigación científica, la selección adecuada de pacientes y el seguimiento clínico especializado, con el objetivo de maximizar los beneficios terapéuticos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## **Capítulo VI: Referencias bibliográficas**

**Bibliografía:**

1. American Cancer Society. Estadísticas claves del cáncer de pulmón. 2025. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html>.
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de pulmón. 2023. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
3. Li Q, Lei X, Zhu J, Zhong Y, Yang J, Wang J, et al. Radiotherapy/Chemotherapy-Immunotherapy for Cancer Management: From Mechanisms to Clinical Implications. PubMed Central. 2023. Volumen 2023: 7530794 DOI: [10.1155/2023/7530794](https://doi.org/10.1155/2023/7530794)
4. LiverTox. Pembrolizumab. National Library of Medicine. 2022. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548050/>
5. Shirai K, Shuri A, Endo M, Takahashi Y, Fukuda Y, Akahane K, et al. Avances recientes en el campo de la radioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón. 2024. Volumen: 43(2). Páginas: 186–199. DOI: [10.1007/s11604-024-01663-8](https://doi.org/10.1007/s11604-024-01663-8)
6. Lee, S. Quimioterapia para el cáncer de pulmón en la era de la medicina moderna. PubMed Central. 2018. 82(3):179–189. DOI: [10.4046/trd.2018.0068](https://doi.org/10.4046/trd.2018.0068)
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante para el cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recidiva. 2025. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-343-Keytruda-pembrolizumab.pdf>
8. Hektoen H, Tsuruda K, Nilssen Y, Andreassen B, et al. Evidencia del mundo real sobre el uso de pembrolizumab en el cáncer de pulmón de células no pequeñas: un estudio de cohorte a nivel nacional. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02895-1>

9. Alvarado R, Ortiz A. Comportamiento epidemiológico del cáncer de pulmón en Costa Rica: incidencia y mortalidad. Revista Scielo. 2023. DOI: <https://doi.org/10.19136/hs.a22n2.5207>
10. Jiménez Y, Quesada J. Oficio GM-DFE- 0326-2023. CCSS. 2023. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/arc/actas/2023/files/9356-4b63f.pdf>
11. Gil, M. Carcinoma de pulmón no célula pequeña, con mutaciones de KRAS. Universidad Autónoma de Barcelona. [citado 28 noviembre 2025]. 2018. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/665499/mdllgm1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Silvestre, A. Trombosis asociada al tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico estadio IV en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Trabajo Fin de Master. 2022. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://dspace.umh.es/handle/11000/27724>
13. Marquina F, Lévano 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. 2023. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/resp/2023.v97/e202302015/es>
14. Yagüe P. Generación de modelos preclínicos predictivos para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas para pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico con mutación en KRAS. Universidad Complutense de Madrid. 2021. [citado 15 enero 2026]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/bitstreams/657a18dd-87d6-4d32-a8a9-b57070dbe1d1/download>
15. Rocamora M. Respuesta al tratamiento con Pembrolizumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Universidad Politécnica de Valencia. 2025. [citado 15 enero 2026]. Disponible en: <https://riunet.upv.es/server/api/core/bitstreams/0db4c95f-8f20-4d96-92ae-a7efae7ff87a/content>

16. Martín E. Factores pronósticos en una serie de pacientes con cáncer de pulmón tratados en el servicio de oncología radioterápica del HCUV. Universidad de Valladolid.. 2023. [citado 15 enero 2026]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/60540/TFG-M2960.pdf?sequence=1>
17. Jara Piña W. Eficacia de la inmunoterapia anti PD-1 pembrolizumab, para el cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas: revisión sistemática. 2025. [citado 15 enero 2026]. Universidad Católica de Cuenca. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/7b45f177-338f-440b-a673-34b26c6d64b9/content>
18. Sussini M. diferenciación del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un hospital público de referencia del noreste argentino durante el periodo 2018 – 2020. Argentina. 2022. [citado 15 enero 2026]. Disponible en: [https://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/52683/RIUNNE\\_FM\\_ED\\_TD\\_Sussini\\_MM.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/52683/RIUNNE_FM_ED_TD_Sussini_MM.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
19. Gómez, A; González, G; González, M; Monge, S; Rodríguez, J; Mora, J. Uso de anticuerpos monoclonales como inmunoterapia activa contra el cáncer de pulmón en células no pequeñas. UCR. Revista Médica. Volumen 15. 2021. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/46786/46300>
20. Arce A, Hernández C, Neily P, Mata V, Serrano M, Ulate, C; et al. La vía de PD-1/PD-L1 como blanco de inmunoterapia contra el cáncer. UCR. Revista Médica. Volumen 15. 2022. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/48625/48375>
21. Acosta D, Agüero A, Aguilar M, Alatorre J, Alegría J, Alonso O, Alvarado I, et al. Oncología General para profesionales de la salud de primer contacto. 2018. [citado 28 diciembre 2025]. Disponible en: [https://smeo.org.mx/wp-content/uploads/2022/01/3399AX161\\_Oncologia-Basica\\_SMEO.pdf](https://smeo.org.mx/wp-content/uploads/2022/01/3399AX161_Oncologia-Basica_SMEO.pdf)
22. López, M y Cardona, A. Historia del cáncer y el cáncer en la historia. ISSN: 0120-5498. 2020. Volumen 42 (4). Páginas: 528-562. [citado 15 enero 2026]. Disponible en: [https://api.index-360.com/static/article/pdf\\_1/8895/1559.pdf?action=open](https://api.index-360.com/static/article/pdf_1/8895/1559.pdf?action=open)

23. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. [citado 25 marzo 2026]. Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1)
24. Chacón, M. Cáncer: reflexiones acerca de incidencia, prevención, tratamiento y mitos. 2009. Nro. 37:181-193. [citado 28 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/185/18516803007.pdf>
25. Jácome, A. Historia del cáncer y cáncer en la historia. 2020. ISSN 2389- 8356. . [citado 15 enero 2026]. Disponible en: <https://anmdecolombia.org.co/wp-content/uploads/2021/02/REVISTA-MEDICINA-131.-Edici%C3%B3n-especial-C%C3%A1ncer.pdf>
26. Colín, Z. ¿Qué hay detrás del cáncer? Una mirada desde su origen hasta su tratamiento. 2024. DOI: <http://doi.org/10.22201/ceide.16076079e.2024.25.5.4>
27. Blackadar, C. Revisión histórica de las causas del cáncer. PubMed. 2016. DOI: [10.5306/wjco.v7.i1.54](https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54)
28. Robert, A. Comprender las principales causas del cáncer: una visión general completa. 2024. Volumen 10. HOMC. [citado 15 enero 2026]. Disponible en: <https://www.iomcworld.org/open-access/understanding-the-main-causes-of-cancer-a-comprehensive-overview-1100931.html>
29. Moctezuma C, Patiño M. Cáncer de pulmón. 2009. Anales de Radiología México. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: [https://analesderadiologiamexico.com/previos/ARM%202009%20Vol.%208/ARM\\_09\\_08\\_1\\_Enero-Marzo/arm\\_09\\_08\\_1\\_033-045.pdf](https://analesderadiologiamexico.com/previos/ARM%202009%20Vol.%208/ARM_09_08_1_Enero-Marzo/arm_09_08_1_033-045.pdf)
30. Remon J. Cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica. [citado 21 setiembre 2025]. 2025. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon>
31. Moreno J, Chacón M. Cáncer de pulmón. 2017. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: [https://alexanderfleming.org/wp-content/uploads/2020/09/fuca\\_pulmon\\_2017.pdf](https://alexanderfleming.org/wp-content/uploads/2020/09/fuca_pulmon_2017.pdf)
32. Undurruga, Á. Cáncer pulmonar. Clínica Las Condes. 2007. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-X0716864007321107>

33. American Cancer Society. Signos y síntomas del cáncer de pulmón. 2024. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>
34. Maximiliano C. Cáncer de pulmón. guía para pacientes y familiares. 2014. ISBN: 978-84-695-9080-5. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: [https://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GUIA\\_PULMON\\_GEPAC.pdf](https://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GUIA_PULMON_GEPAC.pdf)
35. Escalera, Bellido, Del Barco, Cigarral, Barrios, Casado, et al. Cáncer de pulmón microcítico. Cáncer de pulmón de células pequeñas. 2021. [citado 15 de diciembre 2025]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541221000159>
36. American Cancer Society. Cáncer de pulmón microcítico (Cáncer de pulmón de células pequeñas). [citado 15 diciembre 2025]. 2013. Disponible en: <https://oncologia.org.ve/wp-content/uploads/2021/12/pulmon-celulas-pequenas.pdf>
37. National Comprehensive Cancer Network. Cáncer de pulmón de células pequeñas. 2024. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/sclc-patient-es.pdf>
38. Resino y García. Utilidad de la tomografía de emisión de positrones en el carcinoma de pulmón no microcítico. 2004. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: <https://archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289604754836>.
39. Campos A, Cruz G y Arrieta O. Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Gaceta Mexicana de Oncología. 2011. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-genotipificacion-cancer-pulmon-celulas-no-X1665920112232353>
40. Jang T, Oak Ch, Chang H, Suo H, Jung M. Mutaciones de EGFR y KRAS en pacientes con adenocarcinoma de pulmón. PubMed Central. 24 (1): 48–54. DOI: [10.3904/kjim.2009.24.1.4](https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.4)
41. Watson, S. Guía de mutaciones del cáncer de pulmón. Helthline. 2020. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/es/mutaciones-del-cancer-de-pulmon>

42. Ji M, Liu Y, Li Q, Li X, Ning Z, Zhao W; et al. Expresión de PD-1/PD-L1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y su correlación con mutaciones de EGFR/KRAS. *PubMed Central*. 17 (4): 407–413. DOI: [10.1080/15384047.2016.1156256](https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1156256)
43. Cooper W, Wade S, Fong K, Canfell K, Karikios D, Weber, M; et al. Por qué varía la expresión de PD-L1 entre estudios de cáncer de pulmón: resultados de un metanálisis bayesiano. *Scientific Reports*. [citado 20 febrero 2026]. 2025. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-80301-9>
44. American Cancer Society. Cáncer de pulmón no microcítico (Cáncer de pulmón de células no pequeñas). 2013. [citado 20 febrero 2026]. 2025 Disponible en: <https://oncologia.org.ve/wp-content/uploads/2021/12/Pulmon-celulas-no-pequenas.pdf>
45. Alivia Fundación Oncológica. Etapas del cáncer: conoce la clasificación TNM y otros factores de evaluación. 2025. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://alivia.es/sobre-el-cancer/etapas-del-cancer-conoce-la-clasificacion-tnm-y-otros-factores-de-evaluacion/>
46. Mongil, R. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN 6.4 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. 2017 [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-6-4.pdf>
47. American Cancer Society. Radioterapia. ¿Qué es y cómo funciona? 2023. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/es/booklets-flyers/radiation-therapy-what-it-is-how-it-helps.pdf>
48. National Cancer Institute. La radioterapia y usted: apoyo para personas con cáncer. 2016. [citado 20 febrero 2026]. 2025 Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/radioterapia-y-usted.pdf>
49. Mayo Clinic. Quimioterapia. 2024. [citado 21 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/chemotherapy/about/pac-20385033>

50. American Cancer Society. Quimioterapia para el cáncer. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/es/booklets-flyers/chemotherapy-what-it-is-how-it-helps.pdf>
51. American Cancer Society. Quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas. 2025. [citado 21 diciembre 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/tratamiento-no-microcitico/quimioterapia.html>
52. Jarabo, Fernández, Fraile, Alen, Sotillo y Albarrán; et al. Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón. Servicio de Cirugía Torácica. 2023. [citado 15 octubre 2025]. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. DOI: [10.20960/revcancer.00036](https://doi.org/10.20960/revcancer.00036)
53. Ibarra, C. *Manejo quirúrgico del cáncer de pulmón. Hechos y algunas reflexiones*. 2006. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. vol.19 no.2.. [citado 15 octubre 2025]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-75852006000200012](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852006000200012)
54. Lungevity. La terapia dirigida. 2018. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: <https://www.lungevity.org/sites/default/files/request-materials/LUNGevity-targeted-therapy-booklet-spanish-100719.pdf>
55. Parente, I; Aba, J; Fírvida, J. Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza? 2012. [citado 20 febrero 2026]. Archivos de Bronconeumología. Disponible en: <https://archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289612001056>
56. García, A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. 2010. [citado 21 diciembre 2025]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485310002914>
57. Machado, M; Téllez, G & Castaño, J. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. 2006. [citado 21 diciembre 2025]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06.pdf>
58. Reyes, González, Rodríguez, Muñoz, Salazar y Villagra. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. 2020. [citado 21 diciembre 2025]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n7/0717-6163-rmc-148-07-0970.pdf>

59. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi K, Farooqui H; et al. PD-1 y PD-L1: arquitectos de la sinfonía inmunitaria y avances en inmunoterapia en el tratamiento del cáncer. 2023. Volumen 14. [citado 15 enero 2026]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1296341/full#s4>
60. Davies, M. Inhibidores de PD-1/PD-L1 para el cáncer de pulmón de células no pequeñas: Incorporación de estrategias de atención escalonadas para un manejo eficaz de los efectos secundarios. 2019. 10(Supl. 1):21–35. DOI: [10.6004/jadpro.2019.10.2.11](https://doi.org/10.6004/jadpro.2019.10.2.11)
61. Panorama Actual de Medicamentos. Pembrolizumab. 2016. [citado 15 octubre 2025]. Disponible en: [https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/pam/articulo/pdf/2020/11/PAM\\_391\\_12\\_192-195\\_NUEVOS-FARMACOS-Pembrolizumab.pdf](https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/pam/articulo/pdf/2020/11/PAM_391_12_192-195_NUEVOS-FARMACOS-Pembrolizumab.pdf)
62. FDA. La FDA aprueba pembrolizumab para el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio IIB o IIC. 2021. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjutant-treatment-stage-iib-or-iic-melanoma>
63. Gadgeel, S, Rodríguez D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M; et al. Análisis actualizado de KEYNOTE-189: Pembrolizumab o placebo más pemetrexed y platino para el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico no tratado previamente. 2020. Volumen 38:1505-1517. DOI: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.03136>
64. Inmuno-Oncología. KEYNOTE-024 Actualización de SG a 3 años: Pembrolizumab eficaz como terapia de 1L en CPCNP avanzado. [citado 20 febrero 2026]. 2019. Disponible en: <https://sciencelink.com/noticias/keynote-024-actualizacion-de-sg-a-3-anos-pembrolizumab-eficaz-como-terapia-de-1l-en-cpcnp-avanzado/>
65. Novello S, Kowalski D, Luft A, Gumus M, Vicente D, Mazières J; et al. Pembrolizumab más quimioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas: Actualización a 5 años del estudio de fase III KEYNOTE-407. 2023;41(11):1999-2006. DOI: [10.1200/JCO.22.01990](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990)

66. Mok T, Long Y, Kudaba I, Kowalski D, Chul B, Turna H; et al. Pembrolizumab versus quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, con expresión de PD-L1 y no tratado previamente (KEYNOTE-042): un ensayo de fase 3 aleatorizado, abierto y controlado. 2019. Volumen 393, Número 10183 p1819-1830. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32409-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32409-7/abstract)
67. Sociedad Española de Oncología Médica. Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. 2016. [citado 15 octubre 2025]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IPT\\_PEMBROLIZUMAB\\_CPNM.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_PEMBROLIZUMAB_CPNM.pdf)
68. Lala M, Ruosi T, Alwis D, Sinha V, Mayawala K, Noboru Y; et al. Un esquema de dosificación de seis semanas para pembrolizumab en pacientes con cáncer basado en una evaluación mediante modelado y simulación. 2020. Volumen 131. Páginas 68-75. DOI: [10.1016/j.ejca.2020.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.016).
69. MSD Conecta. Mecanismo de acción: Pembrolizumab. [citado 20 febrero 2026]. 2025. Disponible en: <https://msdconecta.co.cr/es/therapeutic-areas/oncologia-wp-0641/mecanismo-de-accion-pembrolizumab-wp-0677/>
70. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. REACCIONES ADVERSAS. [citado 20 febrero 2026]. 2024. Disponible en: <https://www.sefh.es/generador-pdf/escuela-de-pacientes/conoce-tus-medicamentos/>
71. Bolós, Boix, Querejeta y Lletí. Toxicidad inmuno-relacionada asociada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial. 2022. DOI: [http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000400005](https://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000400005)
72. Ho, K; Chang, Ch. Estado actual de la inmunoterapia para el cáncer de pulmón y perspectivas futuras. 2019. ;83(1):14–19. DOI: [10.4046/trd.2019.0039](https://doi.org/10.4046/trd.2019.0039)
73. Brahmer J, Long G, Hamid O, Garon E, Herbst R, Andre T; et al. Perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab basado en una evaluación de

- seguridad agregada de 8937 pacientes. Volumen 199. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113530>
74. Sociedad Española de Oncología Médica. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO. 2022. [citado 20 febrero 2026]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_Pembrolizumab\\_ca\\_esofago\\_HER2\\_negativo.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Pembrolizumab_ca_esofago_HER2_negativo.pdf)
75. Galindo, A. Atención farmacéutica a pacientes oncológicos en oficina de farmacia. 2024. [citado 21 diciembre 2025]. Disponible en: <https://palmitobooks.com/wp-content/uploads/2024/09/afapoeof-001.pdf>
76. Pei Y, Huang R, Chang F, Hu Y, Versteeg S, Zheng Y. El papel de los farmacéuticos en la prestación de servicios farmacéuticos a pacientes con cáncer de mama en entornos clínicos y comunitarios: una revisión exploratoria. 2025;13(4):97. DOI: [10.3390/farmacia13040097](https://doi.org/10.3390/farmacia13040097)
77. Azuero, Á. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. 2019. [citado 15 octubre 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7062667>
78. Hernández-Sampieri, R. Metodología de la investigación. 2014. [citado 15 octubre 2025]. Disponible en: [https://apiperiodico.jalisco.gob.mx/api/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/metodologia\\_de\\_la\\_investigacion\\_-\\_roberto\\_hernandez\\_sampieri.pdf](https://apiperiodico.jalisco.gob.mx/api/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/metodologia_de_la_investigacion_-_roberto_hernandez_sampieri.pdf)
79. Gómez, E; Fernando, D; Aponte, G; Betancourt, L. Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización Dyna, vol. 81, núm. 184, abril, 2014, pp. 158-163. [citado 15 octubre 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/496/49630405022.pdf>
80. Maranto, M; González, M. Fuentes de información. 2015. [citado 15 octubre 2025]. Disponible en: <https://dspace.uaeh.edu.mx/server/api/core/bitstreams/624c644f-fe81-42be-9a5d-2ccde73a78e6/content>
81. Camaño, R. Evidencia científica, metodología y clasificaciones: niveles y recomendaciones [Internet]. España, Madrid: Terapias Complementarias en la esfera pública Madrid: Dextra; 2019. Páginas: 259-293. [citado 15 octubre 2025].

Disponible en: <https://scienceflows.com/wp-content/uploads/2020/02/9.-Evidencia-cient%C3%ADfica-metodolog%C3%ADa-y-clasificaciones-niveles-y-recomendaciones.pdf>

82. Reck M, Rodríguez D, Robinson A, Hui R, Fulop M, Brahmer J, et al. Análisis actualizado de KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus quimioterapia con platino para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con una proporción tumoral de PD-L1 del 50 % o superior. 2019. Volumen 37, Número 7. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
83. Castro G, Kudaba I, Wu Y, López G, Kowalski D, Turna H, et al. Resultados a cinco años con pembrolizumab frente a quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y puntuación de proporción tumoral del ligando 1 de muerte programada  $\geq 1$  % en el estudio KEYNOTE-042. 2022; 41 (11): 1986–1991. doi: [10.1200/JCO.21.02885](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02885)
84. Garassino M, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab más pemetrexed y platino en el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso: resultados a 5 años del estudio de fase 3 KEYNOTE-189. 2023;41(11):1992–1998. doi: [10.1200/JCO.22.01989](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989)
85. Herbst R, Garon E, Dong K, Konie, J, Piperdi B, Baas, P, et al. Actualización de supervivencia a cinco años de KEYNOTE-010: Pembrolizumab versus docetaxel para el CPNM avanzado con ligando de muerte programada 1 positivo, previamente tratado. 2021. Volumen 16, Número 10. [citado 01 marzo 2026]. 2025. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)02172-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)02172-9/fulltext)
86. Reck M, Rodríguez D, Robinson A, Hui R, Fulop A, Csoszi T; et al. Pembrolizumab versus quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas con PD-L1 positivo. 2016, 375: 1823 – 1833. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
87. Gandhi L, Rodríguez D, Gadgeel Sh, Esteban E, Felip E, Angelis F, et al. Pembrolizumab más quimioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. 2018; 378: 2078 – 2092. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
88. Paz L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J; et al. Pembrolizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas. 2018; 379: 2040 – 2051. DOI: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)

89. Dong W, Yin Y, Liu B, Jiang Y, Shi D, Qin J, et al. Eficacia y seguridad de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado complicado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: protocolo para un ensayo clínico prospectivo, de un solo brazo, de fase II y unicéntrico. 2024; 14: 1179232. doi: [10.3389/fonc.2024.1179232](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1179232)
90. Tamboa Y, Sone T, Nishi K, Shibata K, Kita T, Araya T; et al. Eficacia y seguridad a cinco años de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con una puntuación de proporción tumoral de PD-L1  $\geq 50$  %: un estudio observacional multicéntrico. 2025. Volumen 201. [citado 05 marzo 2026]. 2025 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500225000431#ab010>
91. Garon E, Rizvi N, Hui R, Leigh N, Eder J, Patnaik A; et al. Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. 2015; 372: 2018 – 2028 DOI: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824)
92. Cui P, Li R, Huang Z, Wu Z, Tao H, Zhang S, et al. Eficacia comparativa de pembrolizumab frente a nivolumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico recurrente o avanzado. 2020. Volumen 10, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70207-7>

## **Capítulo VII: Anexos**

**Anexo A: Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett.**

| Autor/ Abrev/<br>Revista/ Año   | Referencia | Título del artículo   | Tipo de estudio         | Nivel de evidencia | Población | Metodología | Resultados y conclusiones  |
|---|------------|---|-------------------------|--------------------|-----------|-------------|--|
| Acosta D, Agüero A, Aguilar M, Alatorre J, Alegría J, Alonso O, Alvarado I, et al. (2018) | 21         | Oncología General para profesionales de la salud de primer contacto | Manual interno          | V                  | N/A       | N/A         | El enfoque sistemático paliativo, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer y sus familias, ayuda a tener una visión realista a largo plazo.  |
| López, M y Cardona, A. (2020)   | 22         | Historia del cáncer y el cáncer en la historia.                     | Documento bibliográfico | V                  | N/A       | N/A         | Desde finales del siglo XX, la lucha contra el cáncer se convirtió en una cruzada médica, social y política. Esto se debió a los esfuerzos de la comunidad científica por investigar la enfermedad, así como una real voluntad comunitaria que incluyó líderes que lograron darle trascendencia a la enfermedad para convertirla en una causa común de la humanidad. |

|   |    |  |   |   |     |     |   |
|---|----|--|---|---|-----|-----|---|
| Organización Mundial de la Salud (OMS). | 23 | Cáncer.  | Manual interno/<br>Documento bibliográfico      | V | N/A | N/A | En los países cuyos sistemas de salud son robustos, las tasas de supervivencia para muchos tipos de cáncer están mejorando gracias al buen acceso a la detección precoz, el tratamiento de calidad y la atención de los supervivientes.                   |
| Chacón, M. (2009)                       | 24 | Cáncer: reflexiones acerca de incidencia, prevención, tratamiento y mitos. | Opinión de expertos/<br>Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | El cáncer continúa siendo un conjunto sin fin de enfermedades bajo un solo nombre, y su complejidad se va resolviendo de la mano de la investigación básica y la interacción entre las múltiples disciplinas que intervienen en su estudio y tratamiento. |

|                         |    |   |  |    |     |     |  |
|-------------------------|----|---|--|----|-----|-----|--|
| Jácome, A.<br>(2020)    | 25 | Historia del<br>cáncer y cáncer<br>en la historia.  | Opinión de<br>expertos/<br>Documento<br>bibliográfico          | V  | N/A | N/A | En conclusión,<br>entendemos el cáncer<br>como una<br>enfermedad<br>genómica, la cual<br>requirió de los<br>avances en las<br>técnicas y postulados<br>de la genética para<br>ser explorado.   |
| Colín, Z.<br>(2024)     | 26 | ¿Qué hay<br>detrás del<br>cáncer? Una<br>mirada desde<br>su origen hasta<br>su tratamiento. | Opinión de<br>expertos/<br>Documento<br>bibliográfico          | V  | N/A | N/A | El cáncer es una<br>enfermedad compleja<br>que ha estado<br>presente en la<br>humanidad desde<br>tiempos antiguos.<br>Aunque hemos<br>logrado avances<br>significativos en su<br>comprensión y<br>tratamiento,<br>seguimos<br>enfrentando<br>numerosos desafíos. |
| Blackadar, C.<br>(2016) | 27 | Revisión<br>histórica de las<br>causas del<br>cáncer.                                       | Reporte<br>clínico<br>basado en<br>datos<br>bibliográfico<br>s | IV | N/A | N/A | Algunos<br>carcinógenos<br>ocupacionales se<br>identificaron<br>fácilmente, porque<br>eran similares a<br>experimentos   |

|                   |    |  |  |   |     |     |   |
|-------------------|----|--|--|---|-----|-----|---|
|                   |    |  |  |   |     |     | naturales, en los que unas pocas personas de la comunidad estaban expuestas a sustancias poco comunes con tipos de cáncer muy raros que ocurrían en algunas ocupaciones.  |
| Robert, A. (2024) | 28 | Comprender las principales causas del cáncer: una visión general completa. | Documento bibliográfico/ opinión de expertos | V | N/A | N/A | El cáncer es una enfermedad multifactorial con orígenes complejos, que abarca factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Si bien algunas causas, como las mutaciones genéticas hereditarias, escapan al control individual, muchas otras, como la exposición a carcinógenos, las elecciones de estilo de vida y los factores ambientales, son modificables. |

|                                     |    |                   |   |    |     |     |  |
|-------------------------------------|----|-------------------|---|----|-----|-----|--|
| Moctezuma C,<br>Patiño M.<br>(2009) | 29 | Cáncer de pulmón. | Documento bibliográfico/<br>opinión de expertos | V  | N/A | N/A | Se puede concluir que la determinación de la respuesta al tratamiento con FDG-PET, es un buen indicador. Se ha determinado que una disminución en la retención tumoral de FDG tiene una adecuada correlación con el grado de respuesta patológica y con mejoría en la sobrevida. |
| Remon J.<br>(2025)                  | 30 | Cáncer de pulmón. | Experiencia institucional                       | IV | N/A | N/A | N/A  |
| Moreno J,<br>Chacon M.<br>(2017)    | 31 | Cáncer de pulmón  | Documento bibliográfico                         | V  | N/A | N/A | El desafío mayor para la Oncología y la Psicooncología es el trabajo con las personas que superaron la experiencia del cáncer y deben encarar su vida con  |

|                                 |    |  |                         |   |     |     |  |
|---------------------------------|----|--|-------------------------|---|-----|-----|--|
|                                 |    |  |                         |   |     |     | este bagaje.   |
| Undurraga, A. (2007)            | 32 | Cáncer pulmonar.                       | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | La etapificación del cáncer pulmonar es fundamental desde el punto de vista pronóstico y de elección de terapia. La clasificación TNM es la más utilizada. |
| American Cancer Society. (2024) | 33 | Signos y síntomas del cáncer de pulmón | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | N/A  |

|  |    |  |   |   |     |     |   |
|--|----|--|---|---|-----|-----|---|
| Maximiliano C. (2014)  | 34 | Cáncer de pulmón guía para pacientes y familiares                    | Opinión de expertos                             | V | N/A | N/A | N/A   |
| Escalera, Bellido, Del Barco, Cigarral, Barrios, Casado, et al. (2021) | 35 | Cáncer de pulmón microcítico.  | Opinión de expertos/<br>Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | Los pacientes con CMP con enfermedad localizada presentan una mediana de supervivencia global (SG) de aproximadamente 15-20 meses (6 meses sin tratamiento).  |
| American Cancer Society (2013)   | 36 | Cáncer de pulmón microcítico (Cáncer de pulmón de células pequeñas). | Documento bibliográfico                         | V | N/A | N/A | Mantener la esperanza también es importante. Es posible que su esperanza de cura ya no sea tan clara, pero aún hay esperanza de pasar buenos momentos con familiares y amigos, momentos llenos de felicidad y de sentido. |

|  |    |   |                         |   |     |     |  |
|--|----|---|-------------------------|---|-----|-----|--|
| National Comprehensive Cancer Network. (2024)        | 37 | Cáncer de pulmón de células pequeñas  | Manual interno          | V | N/A | N/A | N/A  |
| Resino y García. (2004)                              | 38 | Utilidad de la tomografía de emisión de positrones en el carcinoma de pulmón no microcítico | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | Por lo tanto, la captación de FDG tiene valor pronóstico en el cáncer de pulmón no microcítico; es decir, una menor captación se relaciona con una mayor supervivencia   |
| Campos A, Cruz G y Arrieta O. (2011)<br><br>ELSEVIER | 39 | Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas                                 | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | En conclusión, la genotipificación de pacientes con CPNCP es fundamental para el tratamiento, y debe ser considerado un estándar en el manejo de estos pacientes. Los factores predictivos de respuesta a los Inhibidores de TK son las mutaciones |

|  |    |  |   |   |     |     |   |
|--|----|--|---|---|-----|-----|---|
|  |    |  |   |   |     |     | de sensibilidad en el EGFR, como la delección del exon 19 y mutaciones puntuales del exón 21.   |
| Jang T, Oak Ch, Chang H, Suo H, Jung M. (2009) | 40 | Mutaciones de EGFR y KRAS en pacientes con adenocarcinoma de pulmón. | Opinión de expertos                             | V | N/A | N/A | N/A   |
| Watson, S. (2020)                              | 41 | Guía de mutaciones del cáncer de pulmón                              | Documento bibliográfico/<br>Opinión de expertos | V | N/A | N/A | El tratamiento del CPNM solía ser uniforme. Todos recibían el mismo régimen, que a menudo incluía quimioterapia. Hoy en día, varios tratamientos se dirigen a mutaciones genéticas específicas. Tu médico debe examinar tu tumor cuando te diagnostican y hacerte saber si eres |

|  |    |   |                                  |    |  |   |  |
|--|----|---|----------------------------------|----|--|---|--|
|  |    |   |                                  |    |  |   | un buen candidato para una droga dirigida.   |
| Ji M, Liu Y, Li Q, Li X, Ning Z, Zhao W; et al. (2016)<br>PubMed | 42 | Expresión de PD-1/PD-L1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y su correlación con mutaciones de EGFR/KRAS. | Estudio retrospectivo de cohorte | II | Se incluyeron un total de 100 pacientes con adenocarcinoma pulmonar primario y se obtuvieron muestras de cada uno. | Las variables clinicopatológicas recopiladas para los análisis incluyeron sexo, edad al diagnóstico, antecedentes de tabaquismo, histología del tumor, diferenciación del tumor, estadio TNM patológico según la séptima edición del sistema de estadificación del cáncer de pulmón | La SG de los pacientes con menor expresión de PD-L1 en el tumor fue significativamente más larga que la de aquellos con mayor expresión de PD-L1. Encontramos asociaciones negativas entre la expresión de PD-L1 en el tumor y el estado mutado de EGFR, así como entre la expresión de PD-1 en el tumor y el estado mutado de KRAS. |

|   |    |   |                                      |   |  |  |  |
|---|----|---|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Cooper W, Wade S, Fong K, Canfell K, Karikios D, Weber, M; et al (2025) | 43 | Por qué varía la expresión de PD-L1 entre estudios de cáncer de pulmón: resultados de un metanálisis bayesiano. | Revisión sistemática de metaanálisis | I | Los estudios se identificaron mediante una búsqueda oportunista en la literatura revisada por pares, utilizando consultas en PubMed con los términos "PD-L1" y "cáncer de pulmón" hasta 2023, así como mediante la técnica de bola de nieve. | Los subgrupos de interés incluyeron subtipos histológicos, subpoblaciones mutacionales y diferentes estadios de la enfermedad. | Hasta donde sabemos, este es el primer metaanálisis que estima la prevalencia absoluta de la expresión de PD-L1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). |
| American Cancer Society (2013)  | 44 | Cáncer de pulmón no microcítico (Cáncer de pulmón de células no pequeñas).                                      | Documento bibliográfico              | V | N/A  | N/A  | N/A  |

|                                     |    |   |                         |   |     |     |  |
|-------------------------------------|----|---|-------------------------|---|-----|-----|--|
| Alivia Fundación Oncológica. (2025) | 45 | Etapas del cáncer: conoce la clasificación TNM y otros factores de evaluación.            | Opinión de expertos     | V | N/A | N/A | Debido a que la medicina aún está en desarrollo, y con ella los métodos disponibles de tratamiento y diagnóstico, la clasificación de las etapas del cáncer se actualiza de vez en cuando. |
| Mongil R. (2017)                    | 46 | DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN 6.4 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | N/A  |
| American Cancer Society (2023)      | 47 | Radioterapia. ¿Qué es y cómo funciona?  | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | N/A  |

|                                  |    |  |                     |   |     |     |  |
|----------------------------------|----|--|---------------------|---|-----|-----|--|
| National Cancer Institute (2016) | 48 | La radioterapia y usted: apoyo para personas con cáncer. | Manual Interno      | V | N/A | N/A | La radioterapia puede también causar problemas de salud que no aparezcan en meses o en años después de terminado el tratamiento. Los efectos tardíos dependen de la parte de su cuerpo que recibió el tratamiento y de la dosis de radiación administrada. |
| Mayo Clinic. (2024)              | 49 | Quimioterapia  | Opinión de expertos | V | N/A | N/A | Te reunirás con el médico especializado en cáncer (oncólogo) regularmente durante el tratamiento de quimioterapia. El oncólogo te preguntará sobre cualquier efecto secundario que estés experimentando, ya que muchos pueden ser controlados.             |

|                                 |    |   |                         |   |     |     |  |
|---------------------------------|----|---|-------------------------|---|-----|-----|--|
| American Cancer Society. (2023) | 50 | Quimioterapia para el cáncer.   | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | N/A  |
| American Cancer Society. (2025) | 51 | Quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas. | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | Algunos medicamentos pueden causar efectos secundarios específicos. Por ejemplo, algunos medicamentos tales como el cisplatino, la vinorelbina, el docetaxel o el paclitaxel pueden causar daño a los nervios ( <b>neuropatía periférica</b> ). A veces esto puede llevar a tener síntomas (principa |

|  |    |   |                         |   |     |     |   |
|--|----|---|-------------------------|---|-----|-----|---|
| Jarabo, Fernández, Fraile, Alen, Sotillo y Albarrán; et al. (2023) | 52 | Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón. Servicio de Cirugía Torácica. | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | El desarrollo tan esperado de herramientas diagnósticas y terapéuticas que permitan incrementar la proporción de pacientes con CPCNP que son potencialmente curables ha dado paso en los últimos años a una esperanzadora nueva era en la cirugía del cáncer de pulmón.         |
| Ibarra, C. (2006)  | 53 | Manejo quirúrgico del cáncer de pulmón. Hechos y algunas reflexiones.     | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | Finalmente, como aún parece muy distante el control del tabaquismo y mucho más su control y desaparición como hábito de fatales consecuencias, así como la identificación total y el control de otros carcinogénicos en los ambientes casero y laboral, esperamos aún poder ver |

|  |    |  |                         |   |     |     |  |
|--|----|--|-------------------------|---|-----|-----|--|
|  |    |  |                         |   |     |     | quimioprevención efectiva  |
| Lungevity. (2018)                      | 54 | La terapia dirigida  | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | Las pruebas para identificar otras mutaciones conductoras posibles en el tumor pueden ayudarlo a encontrar ensayos clínicos. Estos ensayos prueban nuevos tratamientos para las mutaciones en otros tipos de cáncer de pulmón. |
| Parente, I; Aba, J; Fírvida, J. (2012) | 55 | Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza? | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | Los fármacos anti-EGFR, los inhibidores del VEGF y del EML4-ALK mejoran la supervivencia libre de enfermedad en ciertos grupos de pacientes con CPNM avanzado  |

|                   |    |  |                         |   |     |     |  |
|-------------------|----|--|-------------------------|---|-----|-----|--|
|                   |    |  |                         |   |     |     | o recurrente, con mejor tolerancia y calidad de vida, y menos efectos secundarios que la QT convencional.  |
| Garcia, A. (2010) | 56 | Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos | Documento bibliográfico | V | N/A | N/A | os anticuerpos monoclonales han producido desde su descubrimiento una revolución de gran calado en el diagnóstico y el tratamiento de numerosas enfermedades. La utilización de anticuerpos monoclonales humanizados y humanos ha mejorado notablemente su tolerancia. |

|   |    |   |  |   |     |     |  |
|---|----|---|--|---|-----|-----|--|
| Machado, M;<br>Téllez, G &<br>Castaño, J.<br>(2006)   | 57 | Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas.                                    | Documento bibliográfico                          | V | N/A | N/A | El desarrollo de los anticuerpos monoclonales y la producción de vacunas, entre otros, han dado lugar a un gran número de patentes que, actualmente, están autorizados y comercializados para el beneficio de la sociedad.                                     |
| Gómez, A;<br>González, G;<br>González, M;<br>Monge, S;<br>Rodríguez, J;<br>Mora, J.<br>(2021) | 19 | Uso de anticuerpos monoclonales como inmunoterapia activa contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas | Documento bibliográfico/<br>opinión de expertos. | V | N/A | N/A | Los anticuerpos monoclonales cuentan con una alta especificidad para abordar dianas terapéuticas y logran identificar sustancias en las células cancerosas, así como elementos normales en sangre o tejidos que promueven el crecimiento de células tumorales. |

|  |    |  |   |    |     |     |  |
|--|----|--|---|----|-----|-----|--|
| Reyes, González, Rodríguez, Muñoz, Salazar y Villagra. (2020)                | 58 | Actualización general de inmunoterapia en cáncer.  | Manual institucional                          | IV | N/A | N/A | En conjunto, todos los datos recopilados nos permiten sugerir a estas terapias como alternativa viable para ser utilizada, ya sea por si solas o de manera complementaria.   |
| Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi K, Farooqui H; et al (2023) | 59 | PD-1 y PD-L1: arquitectos de la sinfonía inmunitaria y avances en inmunoterapia en el tratamiento del cáncer | Documento bibliográfico/ opinión de expertos. | V  | N/A | N/A | La llegada de las terapias PD-1/PD-L1 ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer. Estos inhibidores aprovechan las defensas naturales del sistema inmunitario, dirigiéndose específicamente a los mecanismos mediante los cuales los tumores evaden la destrucción inmunitaria. |

|   |    |  |  |   |     |     |  |
|---|----|--|--|---|-----|-----|--|
| Davies, M. (2019)                       | 60 | Inhibidores de PD-1/PD-L1 para el cáncer de pulmón de células no pequeñas:<br>Incorporación de estrategias de atención escalonadas para un manejo eficaz de los efectos secundarios. | Documento bibliográfico/<br>opinión de expertos. | V | N/A | N/A | Esto incluye la evaluación del perfil molecular, la conciliación de la medicación y la evaluación de enfermedades autoinmunes previas. Si no se ha realizado previamente, todos los pacientes con cáncer de pulmón deben someterse a pruebas de PD-L1, EGFR, ALK, BRAF, ROS1 y MET |
| Panorama Actual de Medicamentos. (2016) | 61 | Pembrolizumab  | Documento bibliográfico/<br>opinión de expertos. | V | N/A | N/A | Todo lo anterior hace considerar que el pembrolizumab supone una incorporación relevante para los pacientes con melanoma avanzado, estén o no previamente tratados, posiblemente en la misma línea que el nivolumab, con el que comparte el  |

|            |    |   |                              |     |     |     |  |
|------------|----|---|------------------------------|-----|-----|-----|--|
|            |    |   |                              |     |     |     | novedoso mecanismo de acción.  |
| FDA (2021) | 62 | La FDA aprueba pembrolizumab para el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio IIB o IIC. | Reporte clínico con respaldo | III | N/A | N/A | El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR en el momento del primer análisis intermedio para los pacientes aleatorizados al brazo de pembrolizumab en comparación con placebo, con un cociente de riesgos de 0,65 (IC del 95%: 0,46, 0,92; p=0,0132). La mediana de la SLR no se alcanzó en ninguno de los brazos. |

|   |    |  |   |        |   |  |   |
|---|----|--|---|--------|---|--|---|
| <p>Gadgeel, S, Rodríguez D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M; et al. (2020)</p> | 63 | <p>Análisis actualizado de KEYNOTE-189: Pembrolizumab o placebo más pemetrexed y platino para el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico no tratado previamente.</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado fase III</p> | I (1B) | <p>Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1) para recibir pemetrexed y platino más pembrolizumab (n = 410) o placebo (n = 206) cada 3 semanas durante 4 ciclos,</p> | <p>Análisis comparativo Pembrolizumab + quimioterapia vs quimioterapia monoterapia</p> | <p>El tratamiento de primera línea con pembrolizumab más pemetrexed-platino siguió demostrando una mejora sustancial en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico no escamoso, independientemente de la expresión de PD-L1 o de las metástasis hepáticas/cerebrales, con una seguridad y tolerabilidad manejables.</p> |
| <p>Inmuno-Oncología. (2019)</p>   | 64 | <p>KEYNOTE-024 Actualización de SG a 3 años: Pembrolizumab eficaz como terapia de 1L en CPCNP avanzado</p>   | <p>Reporte clínico con respaldo</p>         | III    | N/A   | N/A  | <p>Con más de tres años de seguimiento, la monoterapia con pembrolizumab de primera línea continuó brindando beneficios duraderos a largo plazo frente a la quimioterapia a</p>   |

|   |    |   |   |        |  |  |  |
|---|----|---|---|--------|--|--|--|
|   |    |   |   |        |  |  | <p>pesar de que la mayoría de los pacientes asignados a la quimioterapia pasaron a pembrolizumab”, dijo el Dr. Reck. “Pembrolizumab se asoció con menor toxicidad que la quimioterapia. Los pacientes que completaron 35 ciclos de pembrolizumab tuvieron un beneficio clínico duradero y la mayoría estaban vivos al corte de datos</p> |
| <p>Novello S, Kowalski D, Luft A, Gumus M, Vicente D, Mazières J; et al. (2023)</p> | 65 | <p>Pembrolizumab más quimioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso: actualización a 5 años del estudio de fase</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado fase III</p> | I (1B) | <p>Los pacientes elegibles tenían CPNM escamoso en estadio IV confirmado histológica y citológicamente, sin tratamiento previo, enfermedad medible según</p> | <p>Análisis comparativo entre Pembrolizumab + quimioterapia vs quimioterapia</p> | <p>La combinación de pembrolizumab y quimioterapia proporcionó beneficios en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con placebo más</p>  |

|   |    |   |                                      |        |   |  |   |
|---|----|---|--------------------------------------|--------|---|--|---|
|   |    | III<br>KEYNOTE-<br>407  |                                      |        | RECIST versión 1.1, y proporcionaron tejido tumoral para la determinación del estado del ligando 1 de muerte programada (PD-L1). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente  |  | quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico no tratado previamente.   |
| Mok T, Long Y, Kudaba I, Kowalski D, Chul B, Turna H; et al. (2019) | 66 | Pembrolizumab frente a quimioterapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, con expresión de PD-L1 y sin tratamiento previo (KEYNOTE-042): un ensayo clínico aleatorizado, abierto y | Ensayo clínico aleatorizado fase III | I (1B) | Los pacientes elegibles fueron adultos ( $\geq 18$ años) con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, sin tratamiento previo, sin mutación sensibilizante del EGFR ni translocación ALK, con un estado funcional según el Grupo Cooperativo | Análisis comparativo entre Pembrolizumab vs quimioterapia estándar | El perfil de beneficio-riesgo sugiere que la monoterapia con pembrolizumab puede extenderse como tratamiento de primera línea a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico sin alteraciones sensibilizantes de EGFR o ALK y con un TPS de PD-L1 bajo |

|   |    |  |                              |     |   |     |   |
|---|----|--|------------------------------|-----|---|-----|---|
|   |    | controlado de fase 3.  |                              |     | Oncológico del Este (ECOG) de 0 o 1, una esperanza de vida de 3 meses o más y un TPS de PD-L1 del 1 % o superior. |     |   |
| Sociedad Española de Oncología Médica. (2016) | 67 | Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. | Reporte clínico con respaldo | III | N/A   | N/A | SEOM recomienda la aprobación de Pembrolizumab para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino y cuyos tumores tienen una expresión positiva de PD-L1. En pacientes con tumores que presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK los pacientes deben haber recibido también un inhibidor específico y quimioterapia antes plantearse el |

|  |    |  |                         |    |  |                          |  |
|--|----|--|-------------------------|----|--|--------------------------|--|
|  |    |  |                         |    |  |                          | tratamiento con pembrolizumab.   |
| Lala M, Ruosi T, Alwis D, Sinha V, Mayawala K, Noboru Y; et al. (2020) | 68 | Un esquema de dosificación de seis semanas para pembrolizumab en pacientes con cáncer basado en una evaluación mediante modelado y simulación. | Metaanálisis            | II | La dosis Q6W se seleccionó igualando la exposición con las dosis de 200 mg y 2 mg/kg Q3W. Los perfiles de concentración-tiempo se simularon utilizando el modelo farmacocinético poblacional establecido de pembrolizumab basado en 2993 sujetos de cinco ensayos clínicos en diferentes tipos de tumores. | (Q6W) para Pembrolizumab | Las exposiciones esperadas para pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas fueron similares a las de los regímenes de 200 mg y 2 mg/kg cada 3 semanas, e inferiores a las de 10 mg/kg cada 2 semanas. |
| MSD Conecta. (2025)  | 69 | Mecanismo de acción Pembrolizumab.   | Documento bibliográfico | V  | N/A  | N/A                      | N/A  |
| Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria                             | 70 | REACCIONES ADVERSAS.   | Documento bibliográfico | V  | N/A  | N/A                      | N/A  |

|  |    |   |                                       |    |  |  |  |
|--|----|---|---------------------------------------|----|--|--|--|
| (2024)                                 |    |   |                                       |    |  |  |  |
| Bolós, Boix, Querejeta y Lletí. (2022) | 71 | Toxicidad inmuno-relacionada asociada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial. | Estudio observacional y retrospectivo | II | El estudio incluyó pacientes onco-hematológicos mayores de 18 años, tratados con pembrolizumab desde el 25 de febrero de 2016 hasta el 31 de julio 2020. | Niveles de toxicidad en Pembrolizumab            | En conclusión, el tiempo de aparición de los EAir es muy variable por lo que es importante realizar una monitorización continua de la toxicidad de estos fármacos durante tratamiento, incluso después de suspenderlo.             |
| Ho, K; Chang, Ch. (2019)               | 72 | Estado actual de la inmunoterapia para el cáncer de pulmón y perspectivas futuras.        | Documento bibliográfico               | V  | N/A  | N/A  | Desde que la FDA de EE. UU. aprobó el uso clínico de cuatro inhibidores de puntos de control inmunitarios diferentes, estos fármacos se han convertido en importantes opciones de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón. |
| Brahmer J, Long G, Hamid O, Garon E,   | 73 | Perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab                                   | Estudio observacional y retrospectivo | II | 8937 pacientes en 31 ensayos de monoterapia con pembrolizumab  | Análisis de perfil de seguridad de Pembrolizumab | Este análisis conjunto de 31 ensayos clínicos demostró que pembrolizumab tiene un perfil de  |

|  |    |  |                              |     |     |     |  |
|--|----|--|------------------------------|-----|-----|-----|--|
| Herbst R, Andre T; et al (2024)              |    | basado en una evaluación de seguridad agregada de 8937 pacientes |                              |     |     |     | seguridad consistente en todas las indicaciones.   |
| Sociedad Española de Oncología Médica (2022) | 74 | RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.                         | Reporte clínico con respaldo | III | N/A | N/A | Es importante reconocer que el estudio incluye pacientes afectados de las dos histologías de tumores que existen en el esófago: el CEE y el ACE. Dadas la similitud entre el ACE y el CUGE, este estudio también recoge pacientes afectados de CUGE15. Para poder evitar que la histología actuara como factor de confusión, el estudio estratificó a los pacientes según histología “CEE” vs. “ACE/CUGE”. |
| Galindo, A. (2024)                           | 75 | Atención farmacéutica a pacientes oncológicos en                 | Documento bibliográfico      | V   | N/A | N/A | Finalmente, los farmacéuticos deben enfrentar la ética de la sostenibilidad en la atención   |

|   |    |  |                         |        |   |   |  |
|---|----|--|-------------------------|--------|---|---|--|
|   |    | oficina de farmacia.   |                         |        |   |   | oncológica. Con el aumento de los costos de los tratamientos y la presión sobre los sistemas de salud, los farmacéuticos deben considerar cómo sus decisiones y recomendaciones afectan la sostenibilidad a largo plazo de los recursos disponibles. |
| Pei Y, Huang R, Chang F, Hu Y, Versteeg S, Zheng Y (2025) | 76 | El papel de los farmacéuticos en la prestación de servicios farmacéuticos a pacientes con cáncer de mama en entornos clínicos y comunitarios: una revisión exploratoria. | Documento bibliográfico | V      | N/A   | N/A                                     | N/A  |
| Reck M, Rodríguez D, Robinson A, Hui R, Fulop             | 82 | Análisis actualizado de KEYNOTE-024:   | Ensayo clínico          | I (1B) | Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab | Análisis comparativo entre Pembrolizuma | En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y expresión  |

|  |           |   |   |               |   |  |   |
|--|-----------|---|---|---------------|---|--|---|
| <p>M, Brahmer J, et al (2019)</p> <p>Journal of Clinical Oncology.</p>                     |           | <p>Pembrolizumab frente a quimioterapia basada en platino para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con una puntuación de proporción tumoral de PD-L1 del 50 % o superior.</p> | <p>aleatorizado fase III</p>                |               | <p>200 mg cada 3 semanas (hasta por 2 años) o a quimioterapia basada en platino (cuatro a seis ciclos), según elección del investigador. Los pacientes asignados a quimioterapia podían cambiar a pembrolizumab al cumplir con los criterios de elegibilidad.</p> | <p>b vs quimioterapia estándar</p>             | <p>de PD-L1 en al menos el 50 % de las células tumorales, el pembrolizumab se asoció con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global significativamente mayores, así como con menos eventos adversos que la quimioterapia basada en platino.</p> |
| <p>Castro G, Kudaba I, Wu Y, López G, Kowalski D, Turna H, et al (2022)</p> <p>PubMed.</p> | <p>83</p> | <p>Resultados a cinco años con pembrolizumab frente a quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y puntuación de</p>            | <p>Ensayo clínico aleatorizado fase III</p> | <p>I (1B)</p> | <p>Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a pembrolizumab 200 mg una vez cada 3 semanas por vía intravenosa o carboplatino con un área bajo la curva de 5 o 6 mg/ml/min más</p>  | <p>Pembrolizumab vs quimioterapia estándar</p> | <p>La monoterapia con pembrolizumab de primera línea continúa demostrando un beneficio a largo plazo en la supervivencia global y respuestas duraderas en comparación con la quimioterapia, independientemente del TPS de PD-L1 en</p>                                |

|   |    |   |                                      |        |   |  |   |
|---|----|---|--------------------------------------|--------|---|--|---|
|   |    | proporción tumoral del ligando 1 de muerte programada $\geq$ 1 % en el estudio KEYNOTE-042.   |                                      |        | paclitaxel 200 mg/m una vez cada 3 semanas durante seis ciclos o pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> , seguido de pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> opcional una vez cada 3 semanas para el CPNM no escamoso. |  | pacientes con CPNM localmente avanzado/metastásico o PD-L1 positivo sin alteraciones de EGFR/ALK.   |
| Garassino M, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al (2023)<br><br>PubMed. | 84 | Pembrolizumab más pemetrexed y platino en cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso: resultados a 5 años del estudio de fase 3 KEYNOTE-189. | Ensayo clínico aleatorizado fase III | I (1B) | Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a pembrolizumab 200 mg o placebo una vez cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos (aproximadamente 2 años).                   | Análisis comparativo Pembrolizumab + quimioterapia vs quimioterapia sola | La combinación de pembrolizumab y pemetrexed-platino siguió demostrando una supervivencia prolongada y una actividad antitumoral duradera en comparación con placebo más pemetrexed-platino tras 5 años de seguimiento, con una toxicidad manejable, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico no escamoso sin |

|   |    |  |  |        |  |   |  |
|---|----|--|--|--------|--|---|--|
|   |    |  |  |        |  |   | tratamiento previo y sin alteraciones de EGFR/ALK.   |
| Herbst R, Garon E, Dong K, Konie, J, Piperdi B, Baas, P, et al (2021).<br>Revista de Oncología Torácica | 85 | Actualización de la supervivencia a cinco años del estudio KEYNOTE-010: Pembrolizumab frente a docetaxel para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado con expresión positiva del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) previamente tratado. | Ensayo clínico aleatorizado fase II/ III | I (1B) | Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas o docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos (2 años). | Análisis comparativo Pembrolizumab vs Docetaxel | En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado previamente tratado, con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ y $\geq 1\%$ , pembrolizumab continuó ofreciendo un beneficio a largo plazo superior al de docetaxel. Nuestros hallazgos confirman que pembrolizumab es un tratamiento estándar en segunda línea o posteriores. |
| Reck M, Rodríguez D, Robinson A, Hui R, Fulop A, Csoszi T; et al. (2016)                                | 86 | Pembrolizumab frente a quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no  | Ensayo clínico abierto                   | I (1B) | Elección aleatoriamente a 305 pacientes con CPNM avanzado no tratado previamente, con  | Análisis comparativo entre Pembrolizumab vs     | En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado y expresión de PD-L1 en al menos el 50 % de las células  |

|  |    |   |                                     |        |  |  |   |
|--|----|---|-------------------------------------|--------|--|--|---|
| The New England Journal of Medicine  |    | pequeñas PD-L1 positivo   | aleatorizado fase III               |        | expresión de PD-L1 en al menos el 50 % de las células tumorales  | quimioterapia estándar   | tumorales, el pembrolizumab se asoció con una supervivencia global y libre de progresión significativamente más prolongada, así como con menos efectos adversos que la quimioterapia basada en platino.   |
| Gandhi L, Rodríguez D, Gadgeel Sh, Esteban E, Felip E, Angelis F, et al. (2018)<br><br>The New England Journal of Medicine | 87 | Pembrolizumab más quimioterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico | Ensayo clínico doble ciego fase III | I (1B) | Se eligió aleatoriamente (en una proporción de 2:1) a 616 pacientes con CPNM metastásico no escamoso sin mutaciones sensibilizantes <i>de EGFR</i> o <i>ALK</i> que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica | Análisis comparativo Pembrolizumab + quimioterapia vs quimioterapia sola | En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico no escamoso no tratado previamente y sin mutaciones en EGFR o ALK, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia estándar con pemetrexed y un fármaco a base de platino resultó en una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión significativamente mayores que la quimioterapia sola. |

|   |    |  |   |        |   |   |  |
|---|----|--|---|--------|---|---|--|
| <p>Paz L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J; et al.</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> | 88 | <p>Pembrolizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo escamoso.</p>   | <p>Ensayo clínico doble ciego fase III</p>    | I (1B) | <p>Se asignaron aleatoriamente, en una proporción 1:1, a 559 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamoso metastásico no tratado.</p> | <p>Análisis comparativo Pembrolizumab + quimioterapia vs quimioterapia sola</p>   | <p>En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico no tratado previamente, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia con carboplatino más paclitaxel o nab-paclitaxel resultó en una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión significativamente mayores que la quimioterapia sola.</p> |
| <p>Dong W, Yin Y, Liu B, Jiang Y, Shi D, Qin J, et al. (2024)</p> <p>PubMed</p>                                     | 89 | <p>Eficacia y seguridad de pembrolizumab como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado complicado</p> | <p>Estudio clínico prospectivo de fase II</p> | IV     | <p>Se incluye a 30 pacientes con CPNM avanzado (estadio IV) combinado con EPOC como tratamiento primario.</p>   | <p>El objetivo exploratorio es analizar la asociación entre el grado de EPOC y el grado de infiltración de células inmunitarias y la eficacia de inhibidores.</p> | <p>El uso médico basado en la evidencia de la inmunoterapia de primera línea para el CPNM no considera la EPOC, que puede afectar la eficacia y la seguridad del tratamiento.</p>  |

|  |    |   |                                     |         |  |   |  |
|--|----|---|-------------------------------------|---------|--|---|--|
|  |    | con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: protocolo para un ensayo clínico prospectivo, de un solo brazo, de fase II y unicéntrico.  |                                     |         |  |   |  |
| Tamboya Y, Sone T, Nishi K, Shibata K, Kita T, Araya T; et al. (2025).<br><br>Science Data | 90 | Eficacia y seguridad a cinco años de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con una puntuación de proporción tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ : un estudio observacional multicéntrico. | Estudio observacional multicéntrico | II (2B) | Se incluyen 95 casos consecutivos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) avanzado o recurrente, diagnosticado histológicamente, con una puntuación TPS de PD-L1 $\geq 50\%$ . | Pembrolizumab como tratamiento de primera línea | La tasa de supervivencia a 5 años en la práctica clínica real de los casos de CPNM con PD-L1 $\geq 50\%$ tratados con pembrolizumab de primera línea fue comparable a la observada en un ensayo clínico. El tipo histológico y el número de sitios metastásicos influyeron en la supervivencia a largo plazo y a 5 años. |

|   |    |   |   |         |   |  |  |
|---|----|---|---|---------|---|--|--|
| <p>Garon E, Rizvi N, Hui R, Leighl N, Eder J, Patnaik A; et al. (2015)</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> | 91 | <p>Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas</p>  | <p>Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico internacional, fase III</p> | I (1B)  | <p>495 pacientes que recibieron pembrolizumab (en una dosis de 2 mg o 10 mg por kilogramo de peso corporal cada 3 semanas o 10 mg por kilogramo cada 2 semanas) a un grupo de entrenamiento (182 pacientes) o a un grupo de validación (313 pacientes).</p> | <p>Pembrolizumab como tratamiento de primera línea</p> | <p>El pembrolizumab presentó un perfil de efectos secundarios aceptable y demostró actividad antitumoral en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. La expresión de PD-L1 en al menos el 50 % de las células tumorales se correlacionó con una mayor eficacia del pembrolizumab.</p> |
| <p>Cui P, Li R, Huang Z, Wu Z, Tao H, Zhang S, et al. (2020).</p> <p>Scientific Reports</p>                           | 92 | <p>Eficacia comparativa de pembrolizumab frente a nivolumab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico recurrente o avanzado.</p> | <p>Estudio retrospectivo en condiciones reales.</p>                       | II (2B) | <p>Se incluyen 255 pacientes con CPNM avanzado o recurrente que fueron tratados con inhibidores de PD-1 en nuestro estudio (que consistía en 163 pacientes con CPNM no escamoso y 92 pacientes con carcinoma escamoso).</p>                                 | <p>Eficacia Pembrolizumab y Nivolumab.</p>             | <p>pembrolizumab y nivolumab demostraron beneficios de supervivencia similares en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico recurrente o avanzado en diversos contextos clínicos. Por lo tanto, nuestro estudio podría respaldar la práctica</p>   |

|  |  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  |  | clínica actual de elegir uno u otro fármaco en función de las preferencias del paciente y del médico. |
|--|--|--|--|--|--|--|---|