

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA**



Título de la investigación:

**“Comportamiento del melanoma metastásico en diferentes regiones del mundo y el
uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea (2020-2024)”**

Nombre del estudiante:

Ericka Dayana Umaña Ugalde

Tutor(a):

Gabriela Vega Sarraulte

Sede, San José

Septiembre, 2025

I. Resumen

Introducción: el melanoma metastásico representa la variante más letal del cáncer de piel, originado de la transformación maligna de los melanocitos. Esto a pesar de representar solo una parte del total de neoplasias cutáneas, es el responsable del aumento de los fallecimientos vinculados con este grupo de patologías. Para las últimas décadas, la incidencia a nivel mundial del melanoma ha ido en aumento sostenido, lo que ha llevado a una presión importante sobre los sistemas de servicios de salud pública a nivel mundial. Para el año 2020, el panorama global registró aproximadamente 325.000 casos nuevos de melanoma y 57.000 defunciones. Las proyecciones para el año 2040 son alarmantes, esto ya que se estima que la cifra aumentaría hasta 510.000 casos nuevos y 96.000 muertes anuales. Esto destaca una necesidad clínica: mientras que el melanoma localizado posee una tasa de supervivencia a cinco años mayor al 99%, una vez que la patología progresa a un estado metastásico, esta tasa desciende dramáticamente hasta alcanzar aproximadamente el 35%. El punto de partida del melanoma como enfermedad localizada a una patología metastásica (estadios III y estadios IV) conforma una parte crítica del pronóstico del paciente. Dentro de las bases teóricas y de clasificación, el estudio destaca el conocer la estadificación TNM de la 8ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para clasificar el melanoma metastásico. Por lo que la categoría T, se basa en el espesor del tumor y la ulceración. La categoría N, se encarga de evaluar la afectación de ganglios regionales y metástasis en tránsito; y por otro lado, la categoría M, se clasifica como la metástasis a distancia, donde el uso del marcador Lactato Deshidrogenasa es un factor pronóstico esencial (niveles elevados de LDH se asocian a una enfermedad más agresiva). A nivel histórico, se destacan las diversas opciones de terapias se basan principalmente en regímenes de quimioterapia citotóxica que dan como resultado tasas de respuestas menores y una supervivencia global disminuido. Por otro lado, en la última década la evidencia ha transformado la terapéutica con la inmunoterapia y las terapias dirigidas; por lo que este estudio surge con la necesidad de dar a conocer la evidencia más actualizada (2020-2024) para lograr entender no solo el cómo se comporta la patología en relación con incidencia y mortalidad, sino también cómo el surgimiento de anticuerpos monoclonales como pembrolizumab ha redefinido el estándar de cuidado. **Objetivo:** el objetivo general del estudio fue analizar la evidencia publicada entre

2020 y 2024 sobre el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico y el papel de pembrolizumab como tratamiento de primera línea. De manera específica, como objetivo 1 se tiene: describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global. Como objetivo 2: Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea y como objetivo 3: describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico. Metodológica: la investigación se basó en una revisión bibliográfica de tipo narrativa-descriptiva con un enfoque cualitativo. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos de alto impacto, las cuales incluyen: PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, y fuentes regionales como BINASS y el Acta Médica Costarricense. Se realizó una selección de 40 artículos científicos publicados entre 2020 y 2024, los cuales se categorizaron según los niveles de evidencia de Sackett. La muestra incluye un 7 (17,5%) nivel I, 23 (57,5%) nivel II, 3 (7,5%) nivel III, 2 (5%) nivel IV, 5 (12,5%) nivel V, garantizando con esto una base científica sólida para el análisis de resultados. Los descriptores utilizados abarcan términos centrados como “melanoma metastásico”, “epidemiología”, “pembrolizumab” y “patrón metastásico”. **Resultados:** para el análisis del objetivo específico 1, el estudio revela que la incidencia de melanoma es marcadamente heterogénea. Países como Australia y Nueva Zelanda reportan las tasas más altas del mundo (hasta 42 casos por cada 100.000 habitantes), esto a razón de la combinación de fenotipos de piel clara y altos niveles de radiación. Por otro lado, lugares de Asia y África muestran incidencias menores a 1 por cada 100.000 habitantes; sin embargo, en estos lugares del mundo su letalidad suele ser superior a causa de diagnósticos tardíos y escasez en las políticas de prevención. Se relacionó un vínculo directo entre el Índice de Desarrollo Humano y el pronóstico: los países con menor índice de desarrollo humano enfrentan mayores tasas de mortalidad proporcional por diagnóstico en estadios tardíos. En América Latina, países como Colombia han visto una incidencia superior (de 6 a 14 casos por 100.000 habitantes entre 2007 y 2020), mientras que en Costa Rica el cáncer de piel es una de las neoplasias más frecuentes, con una predilección en hombres y áreas urbanas. Con respecto a los factores de

riesgo demográficos y clínicos; la edad y el sexo, obtiene un aumento del riesgo con la edad, siendo más prevalente en personas mayores de 60 años; sin embargo, es uno de los cánceres más comunes en adultos jóvenes. El sexo masculino logra evidenciar un aumento de la incidencia y mortalidad para este grupo poblacional. Los marcadores histopatológicos como el espesor de Breslow superior a 1 mm y la presencia de ulceración en la lesión primaria son predictores críticos de progresión metastásica y menor supervivencia. Para el análisis del objetivo específico 2, el pembrolizumab actúa bloqueando la interacción entre el receptor PD-1 en las células T y sus ligandos (PD-L1/PD-L2), lo que reactiva la respuesta inmunitaria del paciente contra las células tumorales. El resultado de la evidencia de los estudios demuestra que el pembrolizumab es significativamente destacable a la quimioterapia tradicional. Se demostró una supervivencia en pacientes sin terapias anteriores y se ha reportado una mediana de supervivencia global de hasta 38.6 meses. Por otro lado, la protección neurológica, consolida al pembrolizumab como factor relevante protector contra la diseminación al sistema nervioso central, fortaleciendo el control de la patología en pacientes que históricamente tenían un pronóstico muy sombrío. La perspectiva de la monoterapia en deferencia a la terapia combinada que logra incrementar la respuesta en ciertos casos (ejecutándola como esquemas combinados), es utilizada en el caso de pembrolizumab en forma de monoterapia asociándose a un perfil de seguridad favorable y disminuye la incidencia de efectos adversos graves relacionados con la terapia. En el panorama costo-efectividad, los estudios regionales como Colombia y Argentina concluyen que la utilización de pembrolizumab como tratamiento adyuvante es costo-efectivo. Esto a pesar de su alto costo inicial, disminuyendo los gastos a largo plazo asociados a las recaídas, la terapia de metástasis a distancia y los cuidados paliativos en pacientes terminales. Para el análisis del objetivo específico 3, la investigación toma en cuenta el desarrollo de los regímenes de administración. De forma inicial, las dosis se basan en el peso del paciente, pero la evidencia actual respalda el uso de una dosis fija de 400 mg cada 6 semanas vía intravenosa; ya que la dosis fija ofrece ventajas comparativas fundamentales. La eficacia clínica mantiene los resultados terapéuticos de supervivencia y respuesta antitumoral; así como la optimización logística disminuye la frecuencia de las visitas hospitalarias (de cada 3 semanas a cada 6 semanas), y la carga sobre los servicios de oncología, optimizándose los resultados de enfermería y farmacia, y mejorando la calidad de vida del paciente al espaciar

sus desplazamientos al centro de salud. **Conclusiones:** la investigación concluye que el melanoma metastásico es una patología cuya mortalidad está íntimamente vinculada a los factores socioeconómicos y a la oportunidad del diagnóstico. El sexo masculino, la edad avanzada y las características históricas como un Breslow >1 mm logra definir grupos que poseen un mayor riesgo. Desde la perspectiva del tratamiento, el pembrolizumab se establece como una de las terapias estándar en la primera línea de tratamiento, ya que su capacidad de prolongar la supervivencia y proteger el sistema nervioso central provee un estándar de toxicidad manejable. Finalmente, la transición hacia esquemas de dosificación de 400 mg cada 6 semanas representa un avance en la medicina de forma clínica como administrativa para los sistemas de salud modernos. Esta tesis destaca la necesidad de implementar la participación de la salud pública para que fomente la detección temprana, así como lograr garantizar el acceso equitativo para todos los aquellos pacientes que sean aptos para utilizar una terapia innovadora, segura y accesible en instituciones públicas, con el fin de mejorar su calidad de vida y cambiar su pronóstico. **Palabras claves:** melanoma metastásico, melanoma avanzado, distribución poblacional, comportamiento tumoral, patrón metastásico, pembrolizumab, primera línea de tratamiento.

Abstract

Introduction: Metastatic melanoma is the most lethal variant of skin cancer, originating from the malignant transformation of melanocytes. Despite representing only a fraction of all cutaneous neoplasms, it is responsible for the majority of deaths linked to this group of pathologies. Over the last few decades, the worldwide incidence of melanoma has shown a sustained increase, leading to significant pressure on public health systems globally. In 2020, the global landscape recorded approximately 325.000 new cases and 57.000 deaths. Projections for 2040 are alarming, as figures are estimated to rise to 510.000 new cases and 96.000 annual deaths. This highlights a critical clinical need: while localized melanoma has a five-year survival rate of over 99%, once the pathology progresses to a metastatic state, this rate drops dramatically to approximately 35%. The transition of melanoma from a localized disease to a metastatic pathology (Stages III and IV) constitutes a critical part of the patient's prognosis. Within the theoretical and classification frameworks, this study emphasizes the use of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition TNM staging to classify metastatic melanoma. The T category is based on tumor thickness and ulceration; the N category evaluates regional lymph node involvement and in-transit metastasis; and the M category classifies distant metastasis, where the use of the marker Lactate Dehydrogenase (**LDH**) is an essential prognostic factor (elevated LDH levels are associated with more aggressive disease). Historically, various therapy options were based primarily on cytotoxic chemotherapy regimens, resulting in lower response rates and decreased overall survival. Conversely, the last decade has evidenced a therapeutic transformation driven by immunotherapy and targeted therapies. This study arises from the need to present the most up-to-date evidence (2020-2024) to understand not only how the pathology behaves regarding incidence and mortality but also how the emergence of monoclonal antibodies such as **pembrolizumab** has redefined the standard of care. **Objective:** The general objective of the study was to analyze the evidence published between 2020 and 2024 regarding the epidemiological behavior of metastatic melanoma and the role of pembrolizumab as a first-line treatment. Specifically: 1. To describe the epidemiological behavior during the 2020-2024 period, considering demographic, clinical, socioeconomic, and geographical variables. Specifically: 2. To analyze evidence on clinical efficacy, safety, tolerance, and prognostic

markers of pembrolizumab as a first-line treatment. Specifically: 3. To describe the reported dosage schedules and administration routes for pembrolizumab in metastatic melanoma.

Methodology: The research was based on a narrative-descriptive bibliographic review with a qualitative approach. An exhaustive search was conducted in high-impact databases, including PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, and regional sources such as BINASS and the *Acta Médica Costarricense*. A selection of 40 scientific articles published between 2020 and 2024 was made, categorized according to Sackett's levels of evidence. The sample includes 7 (17.5%) Level I, 23 (57.5%) Level II, 3 (7.5%) Level III, 2 (5%) Level IV, and 5 (12.5%) Level V, ensuring a solid scientific basis. Keywords focused on "metastatic melanoma," "epidemiology," "pembrolizumab," and "metastatic pattern." **Results:**

Regarding **Objective 1**, the study reveals that melanoma incidence is markedly heterogeneous. Australia and New Zealand report the highest rates in the world (up to 42 cases per 100,000 inhabitants) due to the combination of fair-skin phenotypes and high radiation levels. Conversely, parts of Asia and Africa show incidences lower than 1 per 100,000; however, lethality in these regions is often higher due to late diagnosis and scarce prevention policies. A direct link was found between the Human Development Index (HDI) and prognosis: countries with lower HDI face higher proportional mortality rates due to late-stage diagnosis. In Latin America, countries like Colombia have seen an increase in incidence (from 6 to 14 cases per 100,000 between 2007 and 2020), while in Costa Rica, skin cancer remains one of the most recurrent neoplasms, with a predilection for men and urban areas. Risk factors include age (increased risk over 60) and sex (higher incidence and mortality in males), though it remains one of the most common cancers in young adults. Histopathological markers such as a Breslow thickness > 1 mm and the presence of ulceration are critical predictors of metastatic progression. Regarding **Objective 2**, pembrolizumab works by blocking the interaction between the **PD-1 receptor** on T-cells and its ligands (PD-L1/PD-L2), reactivating the patient's immune response against tumor cells. Evidence shows pembrolizumab is significantly superior to traditional chemotherapy. In treatment-naïve patients, a median overall survival of up to 38.6 months has been reported. Furthermore, its "neurological protection" is a relevant factor, acting as a safeguard against spread to the central nervous system. While combination therapies can increase response in certain cases, pembrolizumab monotherapy is associated with a favorable safety profile and fewer severe

adverse effects. Regionally (Colombia/Argentina), studies conclude that pembrolizumab is cost-effective as an adjuvant treatment by reducing long-term costs associated with relapses and palliative care. For **Objective 3**, research supports a transition from weight-based dosing to a **fixed dose of 400 mg every 6 weeks** intravenously. This fixed dose maintains clinical efficacy while optimizing logistics: it reduces hospital visits (from every 3 weeks to every 6), decreases the burden on oncology services, and improves the patient's quality of life.

Conclusions: Metastatic melanoma mortality is closely linked to socioeconomic factors and the timeliness of diagnosis. Male sex, advanced age, and a Breslow thickness > 1 mm define the highest-risk groups. Pembrolizumab is established as a first-line standard of care due to its ability to prolong survival and protect the central nervous system with manageable toxicity. The transition to 400 mg dosing every 6 weeks represents a clinical and administrative advancement. This thesis highlights the need for public health policies that promote early detection and guarantee equitable access to innovative, safe therapies to improve patient prognosis and address the growing global burden of melanoma. **Keywords:** metastatic melanoma, advanced melanoma, population distribution, tumor behavior, metastatic pattern, pembrolizumab, first-line treatment.

II. Agradecimientos

A mi tutora, la doctora María Gabriela Vega Sarraulte por su guía constante en este trabajo final de graduación, sus críticas constructivas y su apoyo inagotable en este largo camino académico del cual ella ha sido una parte fundamental.

A mi amiga incondicional, la doctora María José López Cerón por su apoyo constante y el convertirse en una amiga fiel a lo largo de mi camino universitario y a su familia por abrirme las puertas de su casa.

A la familia Muñoz Delgado, Pablo, Jeannie, Gabriel, Isabella y Daniel, por ser mi motor y apoyo incondicional en cada etapa de mi formación profesional. No existen palabras para agradecerles por ser mi segunda familia.

A mi tía Jessica Ugalde, cuyo cariño y palabras de aliento me sostuvieron en los momentos más exigentes de este proceso. Gracias por estar siempre presente, por tu paciencia infinita y por celebrar conmigo cada pequeño paso hacia la culminación de este sueño.

III. Dedicatoria

A mi padre, Heriberto por ser el “arquitecto” de mi vida, por enseñarme que el “no puedo” no existe y que el éxito depende de cada uno de nosotros. Eres mi mayor ejemplo a seguir.

A mi madre, Yorleny por ser la luz de mis días, por su amor incondicional, por educarme en los valores y principios que me han permitido llegar hasta aquí. Mami, gracias por nunca rendirte conmigo, este logro también es tuyo

Para Erick, que me ha enseñado que los pasos lentos también son valiosos y firmes. Gracias por estar presente y ser un referente en mi vida.

Y para Wendy, para demostrarle que los sueños con esfuerzo también se cumplen. Esto es para ti, siempre serás uno de los motores más importantes de mi vida.

IV. Tabla de contenido

	Tabla de contenido	
I.	Resumen	2
	Abstract	4
II.	Agradecimientos	6
III.	Dedicatoria	7
IV.	Tabla de contenido	8
V.	Lista de tablas	11
VI.	Lista de figuras	12
VII.	Lista de abreviaturas	13
	CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	15
1.1	Introducción	15
1.2	Planteamiento del problema	17
1.3	Objetivos	19
1.3.1	Objetivo general	19
1.3.2	Objetivos específicos	19
1.4	Justificación	20
1.5	Antecedentes	28
1.5.1	Antecedentes internacionales	28
1.5.2	Antecedentes nacionales	36
1.5.3	Antecedentes históricos	39
	CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	45
2.1	Marco teórico	45
2.2	Historia y generalidades del melanoma	45
2.2.1	Historia del melanoma	45
2.2.2	Definición del melanoma	47
2.2.3	Generalidades del melanoma	49
2.3	Clasificación y pronóstico del melanoma metastásico	53
2.3.1	Definición del melanoma metastásico	53
2.3.2	Clasificación o estadificación del melanoma metastásico	53
2.3.3	Estadía del melanoma metastásico	57
2.3.4	Pronóstico del melanoma metastásico	58

2. 4 Epidemiología global y comportamiento regional del melanoma metastásico	59
2.4.1 Panorama actual de incidencia/mortalidad	60
2.4.2 Tendencia por género y edad	61
2.5 Tratamientos convencionales para el melanoma metastásico	61
2.5.1 Quimioterapia	62
2.5.2 Terapias dirigidas	63
2.5.3 Limitaciones	64
2.6 Pembrolizumab como terapia de primera línea	65
2.6.1 Definición de pembrolizumab	66
2.6.2 Mecanismo de pembrolizumab	67
2.6.3 Eficacia de pembrolizumab y su valoración en ensayos clínicos	67
2.6.4 Terapias neoadyuvantes y adyuvantes	68
2.6.5 Variaciones regionales	69
2.6.6 Consideraciones	70
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	71
3.1 Enfoque metodológico	71
3.2 Tipo de investigación	71
3.3. Fuentes de información	71
3.4 Criterios de búsqueda	72
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	76
3.6 Algoritmo	76
3.7 Clasificación según nivel evidencia	77
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	79
4.1 Análisis de resultados	79
4.2 Análisis del objetivo 1. Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.	79
4.3 Análisis del objetivo 2. Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea	96
4.4 Análisis del objetivo 3. Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico.	111
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	116

5.1 Conclusiones	116
Objetivo 1. Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.	116
Objetivo 2. Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea:	116
Objetivo 3. Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico:	117
5.2 Recomendaciones	118
Objetivo 1. Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.	118
Objetivo 2. Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea	118
Objetivo 3. Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico.	119
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
Referencias bibliograficas	120
ANEXO A	134

V. Lista de tablas

Tabla 1. Categoría T del AJCC 8°	52
Tabla 2. Categoría N del AJCC 8°	53
Tabla 3. Categoría M del AJCC 8°	54
Tabla 4. Estadía de clínico de la 8a edición de la AJCC	55
Tabla 5. Criterios de búsqueda	70
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión	74
Tabla 7. Clasificación según nivel evidencia	76

VI. Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda 75

VII. Lista de abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

AJCC: Comité Conjunto estadounidense sobre el Cáncer

Anti-PD-1: anticuerpos contra la proteína de muerte celular programada 1

ATP: Adenosín trifosfato

BMFS: Supervivencia Libre de Metástasis Cerebral

CTLA-4: antígeno 4 asociadas a linfocitos T citotóxicos

EORTC: Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

ICI: inhibidor de punto de control inmunológico

IDH: Índice de Desarrollo Humano

IgG4: anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4

LDH: lactato deshidrogenasa

NCCN Cutaneous Melanoma: Red Nacional Integral del Cáncer para el Melanoma Cutáneo

NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer

PD-1: receptor 1 de muerte celular programada

QLQ-C30: Cuestionario de calidad de vida- núcleo de 30 ítems

SEER- Medicare: Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales- Medicare

SEER: Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales

SG: supervivencia general

SNC: Sistema nervioso central

SSP: supervivencia libre de progresión

TNM: tumoral-ganglio-metástasis

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Según Sundararajan et al¹, el melanoma es considerado la tercera neoplasia maligna más frecuente, después de los carcinomas de células basales y escamosas. La incidencia del melanoma cutáneo primario ha mostrado un aumento constante desde hace varias décadas, representando la forma más peligrosa de neoplasia cutánea¹.

Se enfatiza que un diagnóstico temprano mejora radicalmente la supervivencia, dado que, en estadíos iniciales del melanoma metastásico puede ser curado quirúrgicamente. En cambio, la demora en confirmar el diagnóstico favorece la progresión a enfermedad metastásica, obligando al paciente a someterse a tratamientos sistémicos más complejos y con mayor toxicidad.

Desde este punto de vista, recientemente el uso de tratamientos inmunológicos como pembrolizumab ha modificado la terapia del melanoma metastásico, siendo una opción para casos irresecables o avanzados. Diversos estudios indican que este puede mejorar la supervivencia y el control de la patología, aunque los resultados varían según factores clínicos, epidemiológicos y el acceso a terapias.

Es de esta manera que esta investigación pretende analizar el comportamiento melanoma maligno en comparación con el total de casos de cáncer a nivel mundial, así como examinar el aumento en su incidencia y mortalidad en las últimas décadas, evaluar los casos que presentan metástasis al momento del diagnóstico. Y también se abordará las variables geográficas relacionadas con el comportamiento del melanoma y cómo estas pueden estar enlazadas con su mortalidad y supervivencia a largo plazo, tanto a nivel de disponibilidad de un diagnóstico certero, como de un tratamiento de manera oportuna.

Esta investigación busca comprender el avance de las nuevas técnicas de tratamiento, y cómo estas son más favorecedoras para la población tanto determinar un aumento en la supervivencia en comparación a terapias tradicionales, así como de sus efectos adversos en comparación con las terapias innovadoras en el mercado mundial. Esto tomando en cuenta detalles como su disponibilidad y acceso a la población que requiere de estas nuevas terapias disponibles⁶⁷.

Por lo tanto, la presente tesis pretende analizar el comportamiento del melanoma metastásico en diferentes regiones del mundo y evaluar el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea, tomando en cuenta aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, así como variaciones regionales en disponibilidad, respuesta y resultados clínicos. A partir de este contexto, surge la necesidad de delimitar con mayor precisión el problema de investigación.

1.2 Planteamiento del problema

Para el 2020, se llegó a estimar cerca de 1.5 millones de casos nuevos de cáncer de piel, siendo este uno de los grupos más comunes diagnosticados en todo el mundo. Según Arnold et al², en lo que respecta al melanoma maligno se documenta que 1 de cada 5 de estos cánceres corresponden a casos nuevos de melanoma con una cifra de 325.000 en todo el mundo para el año 2020. Es una patología rara históricamente, pero se ha presentado un aumento de la incidencia de melanoma alrededor de los últimos 50 años en poblaciones europeas con pieles claras².

El crecimiento de la incidencia responde a una superior exposición de grupos poblacionales vulnerables a la radiación ultravioleta. Está ampliamente registrado que este tipo de radiación conforma un factor de riesgo ambiental más determinante en la carcinogénesis del melanoma, sea por la exposición solar directa o por medio de dispositivos de propagación artificial. Con relación a evaluaciones internacionales, tres cuartas partes de los casos de melanoma tienen relación con la radiación ultravioleta².

El riesgo de adquirir el melanoma de manera general aumentó con la edad, observándose una mayor incidencia en comunidades mayores; aun así, el melanoma se establece como uno de los cánceres más usuales en población adulta jóvenes. A pesar de que las tasas de incidencias han encontrado una estabilización o un descenso entre las cohortes relacionadas a los nacimientos en algunos países como Australia y los Estados Unidos, este descenso todavía se encuentra en debate asociado a una mezcla de factores como cambios en el estilo de vida, las conductas sociales, una heterogeneidad étnica o una combinación de las poblaciones (esto último en relación con la combinación de linajes genéticos anticipadamente divergentes o separados)².

Asimismo, el ascenso generacional en la incidencia del melanoma se reporta en gran parte de diferentes comunidades de alto riesgo, con incrementos uniformes documentados en grupos de mayor edad. El crecimiento previsto en la cantidad de diagnósticos de melanoma metastásico elevado en las siguientes décadas se interrelaciona con una urgencia de toma de decisiones necesarias para el control de este tipo de cáncer. De igual manera, las tasas de mortalidad presentan un incremento en poblaciones de alta incidencia, y su letalidad depende estrechamente del momento del diagnóstico².

En relación con el pronóstico del melanoma cutáneo, mantiene una alta correlación con la etapa de la enfermedad: el melanoma localizado se describe con una tasa de supervivencia de alrededor de 5 años de más del 99%³, en comparación con el melanoma metastásico que mantiene una tasa de supervivencia de solamente el 35%³.

Los nuevos medicamentos como los inhibidores de puntos de control inmunitario se han convertido en el tratamiento referente para el melanoma avanzado. Se ha llegado a utilizar en dosis de monoterapia, como en el caso de pembrolizumab, el cual es un inhibidor de la muerte celular programada-1, para uso como tratamiento de primera línea. A pesar de lo anterior, la evidencia global se atribuye sobre su eficacia y seguridad en lugares del mundo como lo son Australia, (una de las zonas con mayor incidencia de melanoma en el mundo) todavía es limitada³.

Debido a la alta frecuencia de melanoma avanzado en regiones y al mayor uso de pembrolizumab frente a otras terapias, surge la necesidad de realizar estudios que permitan valorar, en condiciones del mundo real, la supervivencia, la continuidad del tratamiento y la seguridad en los pacientes que inician esta terapia, así como analizar posibles variaciones según edad y sexo. En este contexto, el problema central de la presente investigación es comprender el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico en distintas regiones del mundo y evaluar el impacto de las terapias modernas, particularmente pembrolizumab, sobre la supervivencia de estos pacientes³.

Este panorama plantea el problema central de la presente investigación que comprende: ¿Cuál fue el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico en distintas regiones del mundo entre 2020 y 2024, y qué evidencia reporta la literatura sobre la eficacia, seguridad y esquemas de uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea? Para poder responder a esta pregunta, se amerita el desarrollo de los objetivos que se exponen a continuación.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

1. Analizar la evidencia publicada entre 2020 y 2024 sobre el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico y el papel de pembrolizumab como tratamiento de primera línea.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.
2. Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea
3. Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico.

1.4 Justificación

La investigación del melanoma metastásico es de gran relevancia, ya que se trata de uno de los cánceres cutáneos más comunes en el mundo occidental. De acuerdo con Chengling et al.⁴, a pesar de los avances en la detección temprana, el incremento sostenido de su incidencia justifica el interés investigativo. La carga epidemiológica actual pone a prueba la efectividad de los métodos de prevención y subraya la necesidad de actualizar los protocolos clínicos de tratamiento, especialmente en etapas metastásicas, donde la innovación farmacológica es determinante para el pronóstico del paciente⁴.

Por otro lado, a nivel epidemiológico, en 2020 se registraron alrededor de 335.000 casos nuevos y 57.000 muertes debido al melanoma metastásico globalmente. Se estima que para el año 2040 estas cifras asciendan a 510.000 nuevos casos y 96.000 muertes anuales².

En cuanto a la distribución geográfica, existen variaciones significativas en la incidencia del melanoma; países como Australia y Nueva Zelanda muestran las tasas más altas, alcanzando hasta 42 casos por cada 100.000 habitantes al año⁴.

La caracterización epidemiológica del melanoma metastásico enfrenta desafíos críticos, como el sesgo representado en las investigaciones científicas contemporáneas. Las diferencias en el acceso a la infraestructura de los centros clínicos y la heterogeneidad en los sistemas de vigilancia epidemiológica han provocado que el conocimiento actual se base principalmente en cohortes de pacientes de América del Norte y Europa. Este déficit de información en otras regiones dificulta la comprensión de la dinámica mundial de la neoplasia, lo cual fundamenta la necesidad de investigaciones que logren integrar datos de distintas regiones⁴.

En el contexto de América del Norte, países como Canadá reporta que el melanoma es la séptima neoplasia maligna con mayor prevalencia, afectando tanto a hombres como a mujeres. De manera similar, se registraron 2.400 casos nuevos y 500 muertes por melanoma en el año 1989; se detectaron 5.800 casos nuevos y un total de 970 muertes en el año 2011, mientras que en 2017 se informaron 7.200 nuevos casos. Por su parte, la Sociedad Canadiense del Cáncer estimó que 9.000 canadienses serían diagnosticados con melanoma metastásico en 2022, con alrededor de 1.200 fallecimientos ese mismo año⁵.

A nivel europeo, la incidencia de melanoma metastásico es de 10 a 15 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, lo que lo convierte en el sexto cáncer detectado con mayor frecuencia en el continente. Asimismo, 150.627 personas recibieron el diagnóstico de melanoma y otras 26.360 murieron por esta causa en el año 2020. Para ese mismo año, el melanoma metastásico se posicionó como la quinta neoplasia maligna con mayor prevalencia y figuró entre las 15 principales causas de muerte por cáncer en los 27 estados miembros de la Unión Europea; esto representa el 4% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 1,3% de los fallecimientos por cáncer en la región⁵.

A nivel continental, regiones como Asia y África reportan tasas de mortalidad inferiores a 0.5 por cada 100.000 habitantes anuales, con una incidencia menor a un caso por cada 100.000 años-persona. No obstante, estos promedios difieren de las realidades locales: en 2020, Sudáfrica registró 1.777 nuevos casos y 480 defunciones, colocándose en el vigésimo segundo lugar a nivel mundial en términos de mortalidad por melanoma metastásico. Estas diferencias evidencian la necesidad de profundizar en la investigación regional. Variables como la escasez de políticas de salud pública, la falta de prevención y la detección tardía actúan como determinantes relevantes en el ascenso de la letalidad en contextos geográficos donde la patología ha sido históricamente subestimada⁵.

En relación con América del Sur, la incidencia de melanoma metastásico es menor a 3 por cada 100.000 personas en la mayoría de los países, como Argentina, Perú, Chile, Brasil y Ecuador⁵. En Argentina, se reportó una estimación de 3.8 casos por cada 100.000 personas para el año 2018, datos que incluyen a 1.703 hombres y mujeres. Para el año 2020, el Instituto Nacional del Cáncer de Brasil reportó 4,03 casos nuevos de melanoma en hombres y 3.94 casos nuevos en mujeres⁵.

En otros países latinoamericanos como Colombia, el melanoma se considera una patología menos recurrente; aun así, se ha documentado un aumento frecuente en su incidencia, pasando de 6 casos nuevos por cada 100.000 sujetos en 2007 a una estimación de 14 casos por cada 100.000 en 2020. Esto evidencia la desinformación sobre el comportamiento de esta enfermedad en Latinoamérica, sobre todo en poblaciones con características genéticas y sociodemográficas particulares como la colombiana, con una alta

proporción de población mestiza, donde la falta de estudios dificulta comprender cómo dichas variables influyen en la incidencia ⁶.

Con referencia a Costa Rica, el Registro Nacional de Tumores definió al cáncer de piel como una de las patologías malignas más frecuentes para el año 2019. Estudios nacionales informan que la mayor incidencia de esta neoplasia se presenta en hombres, habitantes de áreas urbanas y personas en el rango de los 75 años⁷.

El abordaje clínico del melanoma metastásico se vio fuertemente comprometido por la pandemia de COVID-19, la cual propició un diferimiento diagnóstico a escala global. Esta demora ha derivado en una migración hacia estadios más avanzados de la patología al momento de la detección, lo que conlleva un aumento en las tasas de morbilidad y un ascenso en los costos de atención clínica. Diversas investigaciones evidencian que la saturación de los sistemas de salud no sólo postergó las intervenciones farmacológicas, sino que también interfirió en la continuidad de las estrategias de prevención y en el cumplimiento de las guías de práctica clínica establecidas anteriormente⁷.

La realización de estudios epidemiológicos sobre esta patología en Costa Rica permitiría el desarrollo de capacidades para la dirección de políticas de salud pública, gracias a la obtención de información sobre los grupos de riesgo. Esto facilita el desempeño de un papel crucial en la reducción de la carga del cáncer de piel a nivel nacional. Actualmente, no se dispone de suficientes estudios descriptivos relacionados con el comportamiento del melanoma, situación que limita la implementación de nuevas estrategias asertivas contra esta enfermedad, considerando que es una de las afecciones con mayor incidencia en el país⁷.

Estudios publicados en el Acta Médica Costarricense (AMC) destacan la importancia de establecer bases sólidas para futuras investigaciones, subrayando la necesidad de generar reportes de manera periódica. Esto permitiría mantener un control sobre las tendencias y evaluar la efectividad de las intervenciones a implementar, considerando que la escasez de datos sobre esta patología es una de las principales limitantes actuales. Asimismo, se recomienda fomentar las publicaciones científicas para generar avances que faciliten la interpretación de las tendencias nacionales de incidencia y mortalidad del cáncer de piel⁷.

Debido al rápido avance en la comprensión de la evolución del melanoma metastásico, han surgido nuevos tratamientos, como los inhibidores de la vía del receptor de muerte programada-1 (PD-1). Los ensayos clínicos han señalado una mejor supervivencia y una mayor tolerancia con el uso de monoterapias anti-PD-1; estas constituyen, hoy en día, el tratamiento de primera línea para personas con melanoma avanzado, según las pautas establecidas por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)⁸.

En septiembre de 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de pembrolizumab para pacientes con melanoma avanzado. A partir de esta aprobación, estudios como el KEYNOTE-001 investigaron tanto a pacientes sin tratamiento previo como a aquellos tratados anteriormente por melanoma irresecable o metastásico. Dichos estudios reportaron que su uso a largo plazo es eficaz, con una mediana de supervivencia global de 23.8 meses para la población general y de 38.6 meses en los grupos que no habían recibido terapia previa. Esto evidencia la importancia de explorar cómo la elección de este tratamiento influye en los resultados clínicos dentro del ámbito de la oncología⁸.

Por ello, la presente investigación surge de la necesidad de atender las limitaciones de información existentes a nivel nacional e internacional, así como de analizar la importancia de implementar tratamientos de primera línea que beneficien a la población al favorecer una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida. En este sentido, resulta fundamental revisar los antecedentes científicos y epidemiológicos disponibles para contextualizar el problema, identificar vacíos de conocimiento y sustentar la relevancia de esta investigación.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes internacionales

Farzan JJ et al⁹. (2025) Reino Unido, en su investigación titulada “Patterns and prognostic factors of metastasis in Latino/Hispanic patients with melanoma and negative lymph nodes” tuvo como objetivo identificar los resultados clínicos, los factores clínico-patológicos, los patrones de recurrencia, los patrones de diseminación metastásica y los

factores de riesgo asociados con el melanoma con ganglios linfáticos negativos en nuestra población de pacientes latinos/hispanos⁹.

Se llegó a la utilización de un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con diagnóstico de melanoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La población constó de 249 pacientes con melanoma con ganglios linfáticos negativos. Dentro de las conclusiones que las poblaciones latinas/hispanas poseen peculiaridades o factores pronósticos exclusivos para resultados oncológicos⁹.

Este antecedente colabora con la necesidad de conocer nuevas estrategias para las evaluaciones, así como un mejor alcance para los pacientes en términos de vigilancia y terapias adyuvantes, aportando la urgencia de indagar predictores moleculares, genéticos, así como también marcadores de reincidencia⁹.

Álvarez A, Mir Y. (2021) Cuba, en su investigación titulada “Tratamiento y supervivencia de pacientes con melanoma en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología” tuvo como objetivo describir las características demográficas, clínico-patológicas, terapéutica, instaurada en la serie estudiada y la supervivencia en los pacientes evaluados¹⁰.

Se desarrolló un estudio descriptivo y retrospectivo, en 79 pacientes con melanoma localmente avanzado estadio III, en el período de 2003 a 2018. En la evaluación de los pacientes con melanoma se documentó el predominio del subtipo de manera con extensión superficial, con superioridad del sexo masculino y en etapa IIIB¹⁰.

Este antecedente destaca características importantes para esta investigación, así como la predominancia de la patología en el sexo masculino, señalando que el conocer los sitios de metástasis a distancia son claves para evitar el diagnóstico tardío del melanoma avanzado¹⁰.

Weichenthal M et al¹¹. (2024) Dinamarca, en su investigación titulada “Real-World efficiency of pembrolizumab in metastatic melanoma patients following adjuvant anti-PD1 treatment” tuvo como objetivos evaluar la eficacia de pembrolizumab no adyuvante en pacientes con melanoma que han fracasado con la terapia adyuvante anti-PD1¹¹.

Dentro de su metodología se utilizaron estadísticas descriptivas para poder resumir características de cohorte del estudio inicial. Participaron 74 pacientes, los cuales fueron

evaluados tanto sus detalles clínicos y sus resultados de la utilización del tratamiento anti-PD1 con pembrolizumab. Dando como conclusión que el pembrolizumab se toma en cuenta como una buena opción en el tratamiento adyuvante, en especial en aquellos pacientes que han suspendido la terapia adyuvante ante efectos secundarios¹¹.

Este estudio genera una contribución a la presente investigación ya que realiza una observación de la utilización del retratamiento de anti-PD1 en aquellos pacientes que han fracasado con la terapia adyuvante, encontrando que puede ser una mejor terapia en el caso de metástasis, con una respuesta representativa de la terapia en el caso de los tratamientos retrasados¹¹.

Mohr P et al¹². (2025) Suiza, en su investigación titulada “Predicting overall survival benefit in previously untreated, unresectable or metastatic melanoma from improvement in progression-free survival: a correlation meta-analysis” tuvo como objetivo evaluar la asociación entre los efectos del tratamiento sobre la supervivencia libre de progresión (SSP) y la supervivencia general (SG) para el melanoma no tratado previamente, irresecable o metastásico¹².

Dentro de su metodología se tomó una revisión sistemática de la bibliografía, en el cual utilizaron ensayos que informaron supervivencia libre de progresión y supervivencia general. Como conclusión del estudio, se indicaron correlaciones clínicas significativas y moderadas demostrando una los efectos tempranos del tratamiento en la supervivencia general, por las mejoras a la supervivencia libre de progresión en el caso del melanoma irresecable o metastásico no tratado con anterioridad¹².

La contribución dada a la investigación radica en el conocer la supervivencia y la progresión libre de la enfermedad en aquellos pacientes tratados con distintos tratamientos e inmunoterapias revolucionando la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico¹².

Kim CG et al¹³. (2022) Estados Unidos, en su investigación titulada “First-line pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib treatment for BRAF V600-mutant advanced melanoma” evalúa los resultados asociados con el tratamiento de primera línea con pembrolizumab o dabrafenib y trametinib para el melanoma avanzado con mutación activa BRAF V600¹³.

Su metodología se basó en analizar datos de pacientes que tuvieran melanoma con mutación específica para BRAF V600. Estos obtuvieron terapia con pembrolizumab de primera línea para evaluar la respuesta tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia general. Como conclusión, pembrolizumab se recomienda sobre otras terapias, la cual es ideal en aquellos casos de pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600¹³.

Las características de este artículo, resulta como evidencia para la presente investigación de cómo se describe el uso de pembrolizumab como superior a otras terapias mostrando una mayor supervivencia global como tratamiento de primera línea¹³.

Zuluaga A et al¹⁴. (2023) Colombia, en su investigación titulada “Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia” tuvo como objetivo determinar factores pronósticos asociados con la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico, con primera línea con inmunoterapia anti-PD-1 o anti-PD-1 y anti-CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia¹⁴.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en la cual evaluaron factores pronósticos asociados supervivencia en pacientes de cualquier edad con confirmación histopatológica de melanoma maligno de piel metastásico. Aportan como conclusión factores pronósticos relacionados a la utilización de la inmunoterapia y el estado en relación con el diagnóstico¹⁴.

Esta investigación aporta una percepción del estudio de melanoma a nivel Latinoamérica y el aporte que genera a la región. Dando a conocer la limitación que presentan los accesos a salud en los países latinoamericanos y como esto comparte relación con las demoras en el inicio de las terapias sistémicas¹⁴.

López C et al¹⁵. (2023) Colombia, en su investigación titulada “Cost-Effectiveness of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment in Colombia for Melanoma Patients with Lymph Node Involvement After Complete Resection” la cual tuvo como objetivo evaluar el costo-

efectividad del tratamiento adyuvante con pembrolizumab en pacientes con melanoma en estadio III en Colombia, en comparación con la vigilancia activa¹⁵.

Respecto a su metodología, se desarrolló un modelo de Markov de cuatro estados de la salud dentro de estos, recurrencia, recurrencia locorregional, metástasis a distancia y muerte, en pacientes mayores de 18 años y aquellos a los cuales se realizó resección completa del melanoma en estadio III de alto riesgo con afectación ganglionar. Como conclusión, el pembrolizumab demostró ser costo-efectivo como terapia adyuvante en contraste con la espera entre aquellos pacientes que presentaban melanoma en estadios III de alto riesgo después de una resección completa¹⁵.

El aporte generado para la presente investigación radica en que los grupos con manejo de pembrolizumab mostraron menores costos en terapia adyuvante y en el tratamiento subsecuente en el caso del melanoma avanzado, así como el cuidado en pacientes terminales, dado como reflejo de una menor incidencia de recidiva de la enfermedad y una reducción de la mortalidad logrado con el uso de este tratamiento¹⁵.

Wurcel V et al¹⁶. (2021) Estados Unidos, en su investigación titulada “Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for the Adjuvant Treatment of Melanoma Patients with Lymph Node Involvement Who Have Undergone Complete Resection in Argentina” presentó el objetivo de evaluar si el pembrolizumab es costo-efectivo como tratamiento adyuvante del melanoma en Argentina en comparación con la observación atenta¹⁶.

Dentro de su metodología se utilizó cuatro modelos de la salud; dentro de estos pacientes sin recaídas, pacientes con recaídas locorregional, así como personas con metástasis a distancia y fallecidos. Como conclusión se señaló que la utilización del pembrolizumab adyuvante en pacientes con resección completa de melanoma con compromiso ganglionar es altamente rentable en Argentina, por lo que apoyan de manera firme la cobertura de pembrolizumab para todos los pacientes elegibles¹⁶.

El aporte a esta investigación radica en el apoyo del uso del pembrolizumab dentro del plan médico obligatorio para todos aquellos pacientes elegibles en el sistema de salud argentino¹⁶.

Oliveros H et al¹⁷. (2025) Países Bajos, en su investigación titulada “Incidence and survival of patients with melanoma in Colombia” tuvo como objetivo determinar la incidencia de melanoma en Colombia, su asociación con factores ambientales y las tasas de supervivencia a tres años¹⁷.

Por otro lado, su metodología se basó en estudios de cohorte retrospectivo, en una población de pacientes diagnosticados de melanoma consultados en el sistema de aseguramiento de salud en 2019 en Colombia. También, como conclusión, estableció que la población colombiana presenta altas tasas de incidencia de melanoma en distintas regiones del país, teniendo como factores relacionados la radiación UV y la altitud¹⁷.

La contribución generada a la presente investigación expone que la tasa de mortalidad global a tres años por melanoma fue del 18,8% y su mortalidad atribuida del 7%, siendo el melanoma invasivo, el que tuvo la tasa de mayor mortalidad en esta población¹⁷.

Ospina A et al¹⁸. (2023) Reino Unido/ Estados Unidos, en su investigación titulada “Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Patients With Early Malignant Melanoma in One Latin American Country: Results of the Epidemiological Registry of Malignant Melanoma in Colombia Study”, la cual tuvo como objetivo diferenciar las características de los pacientes con melanoma temprano en Colombia en comparación con otras poblaciones¹⁸.

La metodología utilizada se basó en un estudio de cohorte observacional analítico, con una población de 680 pacientes, dentro de los cuales se determinaron a partir de factores pronósticos, también utilizando variables socioeconómicas alto-medio en comparación con bajo. El estudio concluyó, que se documenta un aumento en la incidencia del melanoma en poblaciones de alto nivel socioeconómico, dando como peor pronóstico aquellas poblaciones de bajos ingresos¹⁸.

La contribución que genera a esta investigación se relaciona con la necesidad de encontrar mejores hallazgos para el apoyo a la hora de toma de decisiones clínicas y con ellos generar estrategias específicas para los pacientes, aun tomando en cuenta las dificultades, exponiendo que es imperativo la continuidad investigativa del tema¹⁸.

Tan X et al¹⁹. (2022) Suiza, en su investigación titulada “Current Treatment Approaches and Global Consensus Guidelines for Brain Metastases in Melanoma”, la cual

tuvo como objetivo resumir los tratamientos actuales y comparar las guías mundiales para el tratamiento de la MBM¹⁹.

Su metodología está conformada por una revisión bibliográfica encaminada para la terapia de la metástasis cerebral de melanoma y guías internacionales más actualizadas sobre la terapia de melanoma cutáneo con respecto a la metástasis cerebral de melanoma. Como conclusión, da la recomendación del uso combinado inicial de la inmunoterapia o terapia dirigida¹⁹.

La siguiente información es de valiosa utilidad para la presente investigación ya que evidencia que la recopilación de datos actuales deja con certeza la mejora en supervivencia de los pacientes con metástasis cerebral de melanoma que reciben tratamiento con inmunoterapia, así como terapia dirigida¹⁹.

Pradeep J et al²⁰. (2022) en su investigación titulada “Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Malignant Melanoma: A Meta-Analysis on Monotherapy Vs Combination Therapy”, actualizó los datos sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de puntos de control inmunitario mediante la comparación de la monoterapia y el tratamiento combinado en el tratamiento del melanoma maligno avanzado²⁰.

Dentro de su metodología, realizan una búsqueda sistemática de los ensayos controlados aleatorios elegibles que comparan la eficacia y seguridad de los inhibidores de puntos de control inmunitario como monoterapia y en uso combinados. Como conclusión, se tomó que el uso de la monoterapia fue más seguro que el tratamiento combinado ya que con esto disminuyó la incidencia de los efectos adversos relacionados con el tratamiento²⁰.

El aporte generado por este antecedente a la investigación que el pembrolizumab como anticuerpo ha logrado resultados favorables ante el melanoma, dando como finalidad beneficios en supervivencia y resultados de seguridad favorables y con esto mejorando tanto la supervivencia global en ambos sexos²⁰.

Zhang Q et al²¹. (2020), en su investigación titulada “Efficacy of pembrolizumab for advanced/metastatic melanoma: a meta-analysis”, evaluó la eficacia de pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado/metastático²¹.

Se presentó como metodología, un metaanálisis de efectos aleatorios para lograr tamaños de efectos agrupados de las tasas de respuesta y supervivencia. Dando como conclusión, que el uso de monoterapia con pembrolizumab es una opción significativa para la terapia en aquellos pacientes que presentan melanoma avanzado/metastásico²¹.

Como contribución a esta investigación se toma que la tasa de respuesta de pembrolizumab como monoterapia es mayor en comparación con terapia combinada, lo que llega a destacar que la monoterapia logra ser más eficaz y prometedora para los pacientes con melanoma, por lo que también se apoya como estándar de atención²¹.

Li Z et al²². (2022), en su investigación titulada “Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study” tuvo como objetivo estimar las últimas magnitudes y tendencias temporales de la carga de melanoma a nivel nacional, regional y mundial²².

Como metodología, en la investigación recopilaron datos anuales de casos de melanoma sobre incidencias, muertes, años de vida ajustados por discapacidad, así como tasas estandarizadas por edad respectivas a nivel mundial, regional y nacional de la carga global entre los años 1990 y 2019. Con esto se mostró que entre los años 1990 y 2019 los casos de incidencia por melanoma incrementaron un 170% hasta 289 950 y las muertes un 90% hasta 62 849 a nivel mundial. Dentro de las conclusiones, se indica que la carga del melanoma ha ascendido a nivel mundial, por lo que se tienen que tomar medidas y estrategias más específicas para disminuir la creciente carga del melanoma²².

Este antecedente toma relevancia para la presente investigación, ya que surge como determinante para dar a conocer el comportamiento del melanoma y la necesidad de poder efectuar medidas estratégicas de prevención y lograr informar acerca de estos datos epidemiológicos relevante²².

Board R et al²³. (2020) Inglaterra, en su investigación titulada “Metastatic melanoma patient outcomes since introduction of immune checkpoint inhibitors in England between 2014 and 2018”, revisó la prescripción de inhibidores de puntos de control de primera línea para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico en Inglaterra desde 2014²³.

Conforme a la metodología, se utilizaron datos proporcionados por pacientes y recopilados por el Servicio Nacional de Salud, con pacientes portadores de melanoma metastásico en estadio III o IV localmente avanzados e irresecables confirmados que reciben terapia de primera línea con pembrolizumab. Como conclusión, marcan a los inhibidores de punto de control como tratamientos de primera línea en pacientes con melanoma metastásico otorgando una amplia seguridad, así como efectividad en una selección cuidadosa de los pacientes²³.

El aporte realizado a la presente investigación demuestra la necesidad de dar a conocer a los inhibidores de punto de control como terapia en pacientes con melanoma metastásico, conocer la accesibilidad a estas terapias, así como el impacto que provoca la selección de regímenes de tratamientos individualizados en los resultados de los pacientes reportando su supervivencia²³.

En suma, los antecedentes internacionales evidencian un incremento global en la carga de melanoma metastásico y destacan los avances en inmunoterapias (como pembrolizumab) describiendo que han mejorado la supervivencia. Sin embargo, también señalan variaciones geográficas y demográficas importantes e interrogantes sobre la mejor estrategia terapéutica; lo que refuerza la pertinencia de la presente investigación.

1.5.2 Antecedentes nacionales

Chavarría et al²⁴. (Costa Rica, 2024) estudiaron el comportamiento epidemiológico del cáncer de piel en Costa Rica (2015-2022). Sus hallazgos indican que tuvieron como objetivo establecer la incidencia y mortalidad de las neoplasias de piel en Costa Rica durante el periodo 2015-2022²⁴.

Metodología: realizaron un estudio ecológico de tipo observacional que utilizó datos nacionales de acceso público obteniendo los datos del registro de defunciones. Se reportaron 40 766 de muertes relacionadas a tumores malignos de los cuales 2,55% (1,041 casos) se vinculan con melanoma. Como conclusión, se determina que entre el periodo 2015-2022, Costa Rica tuvo un incremento en la mortalidad de cáncer de piel, presentando los hombres más tasa de incidencia y mortalidad en las provincias de San José y Alajuela²⁴.

Este antecedente aporta una idea de los detalles sobre mortalidad e incidencia de la neoplasia de piel en Costa Rica, relacionando factores relevantes para la presente investigación; destacando con ello la importancia elaborar futuras investigaciones. Esta contribución ayuda a conocer datos nacionales sobre el comportamiento del melanoma²⁴.

Chacón L et al²⁵. (2014) Costa Rica, en su investigación titulada “Caracterización clínica e histopatológica de melanoma malignos de piel”, presentó como objetivo determinar la incidencia y caracterizar los melanomas con base en los resultados de las biopsias del Servicio de Patología del Hospital San Rafael de Alajuela²⁵.

Dentro de su metodología, elaboraron una revisión histopatológica de cada una de las biopsias con diagnóstico como melanoma maligno de piel, en tinciones de hematoxilina y eosina, en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2012. Como conclusión, se obtuvo que el sexo masculino poseía mayor dominancia, presentándose en la quinta década de la vida²⁵.

Dentro de los detalles que aporta este antecedente a la presente investigación son el conocer las características tanto clínicas como histopatológicas, así como aquellas relacionadas con el pronóstico de los pacientes en relación con su supervivencia para conocer el comportamiento del melanoma²⁵.

Arce A et al²⁶. (2021) Costa Rica, en su investigación titulada “La vía de PD-1/PD-L1 como blanco de inmunoterapia contra el cáncer” tuvo como objetivo determinar la función de la vía de PD-1/PD-L1 como punto de control inmunológico, junto con la aplicación y el alcance de los fármacos inhibidores de PD-1 y PD-L1 en la inmunoterapia contra el cáncer²⁶.

Dentro de la metodología, realizaron una revisión de tipo descriptiva realizada mediante una consulta de base de datos Sistema de Biblioteca, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica y el sitio web Google Scholar (Google Académico). Como conclusión, los inhibidores de PD-1/PD-L1 expresan altas tasas de respuesta antitumoral, supervivencia, así como una mejor tolerancia en diferencia a las antitumoral tradicional²⁶.

La contribución generada por el anterior antecedente nos deja como detalle que los inhibidores de receptor 1 de muerte celular programada señalan aumento en las tasas de supervivencia, así como la tolerancia en comparación a los fármacos tradicionales²⁶.

Barquero A et al²⁷. (2022) Costa Rica, en su investigación titulada “Inmunoterapia activa con anticuerpos monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer de páncreas” realizó una revisión sobre la inmunoterapia activa como anticuerpos monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer pancreático²⁷.

Dentro de su metodología, se infiere la realización de una revisión sobre la literatura. Como conclusión, expone que el uso de anticuerpos monoclonales aporta una alternativa para el manejo mediante la inmunoterapia activa, con una esperanza al futuro sobre el número de opciones que logren una alternativa en los tratamientos para mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes²⁷.

El alcance generado por el anterior antecedente a la presente investigación genera puntualizaciones y elementos sobre el uso de anticuerpos monoclonales utilizados para la terapia del cáncer reemplazando las antiguas terapias, siendo este último algo indispensable para la presente investigación que busca conocer las particularidades del uso de estas nuevas terapias²⁷.

Garita Acuña M. (2017) Costa Rica, en su investigación titulada “Prevalencia del cáncer en la provincia de Heredia, Costa Rica” identificó la prevalencia de los cánceres más comunes diagnosticados en el Hospital San Vicente de Paúl, con el fin de lograr estrategias preventivas que puedan ser abordadas mediante atención integral²⁸.

En su metodología, realizó un estudio transversal mediante paquetes estadísticos como Excel 2010, el cual utilizó un total de 4,619 casos, eliminando 342 porque eran personas que vivían fuera de la provincia de Heredia. Dentro de las conclusiones, se evidenció que el cáncer de mayor incidencia fue el cáncer de piel, siendo este más presente en el sexo masculino, dando como reflejo la necesidad de pautas prácticas, planes y estrategias para la prevención²⁸.

Este antecedente deja en evidencia la incidencia de cáncer de piel en Costa Rica, lo cual genera un aporte a la presente investigación, tomando en cuenta la situación actual de estudio sobre el comportamiento del melanoma tanto en Costa Rica²⁸.

Garzona L et al²⁹.(2017) Costa Rica, en su investigación titulada “Uso de cámaras de bronceado y cáncer de piel” tuvo como objetivo conocer la relación directa existente entre el uso fuentes artificiales de radiación ultravioleta con la aparición de cáncer de piel melanoma y no melanoma²⁹.

Como metodología, se realizó una revisión de bibliografía con búsqueda asociados entre ambos temas. Como conclusión, se expuso que el riesgo de melanoma incrementa hasta un 75% cuando hay exposición a este tipo de radiación antes de los 30 años, dando a conocer la importancia sobre el riesgo aumentado que produce la exposición ultravioleta en el cáncer²⁹.

El anterior antecedente genera como conocimiento para la presente investigación elementos de importancia, dando a conocer al melanoma como uno de los cánceres que poseen mayor capacidad de producir metástasis y aumento de la mortalidad, constituyendo parte del comportamiento del melanoma²⁹.

Aunque se identificaron antecedentes nacionales relacionados con cáncer de piel, melanoma e inmunoterapia, no se localizaron investigaciones costarricenses que describieran de manera específica e integrada el comportamiento del melanoma metastásico y el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea durante el periodo estudiado.

La escasez de antecedentes nacionales relacionados al melanoma metastático conforma un vacío de conocimiento que limita la comprensión de la patología a nivel local. Esta ausencia de datos regionales refuerza la pertinencia de la presente investigación. Por lo que, debido a la presencia de limitación de la literatura científica en el país, se ha planteado un análisis de referentes internacionales, lo que conlleva a la conformación de un marco teórico sólido y comparable que proporcione las variables características de este estudio.

1.5.3 Antecedentes históricos

Schachter J et al³⁰. (2017) en su investigación titulada “Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)”, tuvo como objetivo evaluar el beneficio de supervivencia a largo plazo de pembrolizumab en comparación con ipilimumab en aquellos pacientes con melanoma avanzado³⁰.

Se realizó un ensayo multicéntrico que fue abierto y aleatorio, con un total de 87 instituciones académicas y centros de cáncer ubicados en 16 países. De los cuales dentro de los elegidos poseían al menos 18 años. Como conclusión se tomó el que uso de pembrolizuman logra dar mayor supervivencia global llevando a que se respalde más su utilización incluida en el estándar para el tratamiento del melanoma avanzado³⁰.

Este antecedente demuestra que la utilización del pembrolizumab genera una mayor supervivencia al compararlo contra el ipilimumab, lo cual deja como base la evidencia de su importancia investigativa en la utilización de pembrolizumab como tratamiento de primera línea y su relevancia en el estudio³⁰.

Robert C et al³¹. (2019) en su investigación titulada “Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study” realizó como objetivo evaluar la supervivencia global y libre de progresión con pembrolizumab en comparación al ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado³¹.

Se realizó un estudio de fase 3, el cual fue abierto, multicéntrico aleatorio y controlado el cual fue realizado en 87 instituciones académicas, hospitales y centros oncológicos en 16 países con pacientes mayores de 18 años, con melanoma avanzado histológicamente confirmado. Dentro de las conclusiones se toma que los hallazgos finales llegan a sugerir que el tratamiento con pembrolizumab expuesto ante la progresión de la patología puede aportar actividad antitumoral aumentado con aceptable seguridad³¹.

Con ello, se puede tomar en cuenta que el uso de pembrolizumab aporta de manera confiable una seguridad para el uso en melanoma. Asimismo, pembrolizumab señala control sobre esta patología durante periodos relevantes; por ejemplo el 78% de los pacientes

completaron 2 años con el tratamiento y presentaron al menos 2 años libre progresión de la enfermedad; logró demostrar un incremento de supervivencia con un perfil de seguridad aceptable³¹.

Thiam et al³². (2016) analizaron los años de vida perdidos por melanoma metastásico en 12 países, hallando que los años de vida perdidos en pacientes con melanoma metastásico en 2014 en Australia, Brasil, Canadá, Francia, Alemania, Italia, España, México, Países Bajos, Suecia, Reino Unido y los Estados Unidos³².

Dentro de sus métodos, cuantificó el impacto en años de vida perdidos. Los autores concluyeron que el melanoma metastásico representa una carga importante en términos de años de vida perdidos en los 12 países analizados; sin embargo, dicha carga presenta variaciones según el país y el sexo de los pacientes³².

El aporte generado por este antecedente radica en la carga global del melanoma metastásico que tiene un gran peso a nivel mundial, así como la necesidad de establecer políticas y toma de decisiones administrativas sobre el uso de recursos como prioridad en la atención clínica, dejando en evidencia la relevancia de dar a conocer métodos de detección temprana y educación pública relacionada³².

Boniol M et al³³. (2015) Alemania, en su investigación titulada “Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany” la cual tuvo como objetivo evaluar las tendencias de mortalidad por melanoma disminuido en Alemania en comparación con los países vecinos donde el cribado cutáneo es poco frecuente³³.

Conforme a su metodología, se realizó un análisis de incidencia y mortalidad regional en Alemania extraídas en una base de datos, para el periodo 2003-2011, en el cual también se analizaron datos de mortalidad en Alemania y países vecinos de 1980 a 2012. Como conclusión, surge la obligación de evaluar profundamente programas de detección del cáncer de piel³³.

La contribución generada por el anterior antecedente lleva a que la tasa de mortalidad por melanoma presentó aumentos en los años 2008-2021 tanto en poblaciones de hombres como de mujeres. Con lo anterior, se logra abarcar la sustancia del presente estudio con datos de mortalidad previos³³.

Cormier J et al³⁴. (2006) en su investigación titulada “Ethnic Differences Among Patients With Cutaneous Melanoma” examinó las disparidades entre varios grupos étnicos en los Estados Unidos en términos de incidencia de melanoma, subtipo histológico, estadio de la enfermedad en el momento de la presentación y supervivencia específica de la enfermedad³⁴.

En su metodología, realizaron una búsqueda de casos de melanoma cutáneo invasivo primario identificando poblaciones de personas entre estas, 48,143 blancos, 932 hispanos, 394 asiáticos/ isleños del pacífico, 251 afroamericanos y 52 indios americanos, realizando un análisis multivariado para evaluar la relación entre la raza/etnia, así como factores clínico-patológico³⁴.

El anterior antecedente colabora con detalles acerca de los factores relacionados con salud pública y la importancia de cómo los distintos estadios del melanoma interfieren en la supervivencia, así también con información valiosa sobre la detección temprana³⁴.

Kluger H et al³⁵. (2019) en su investigación titulada “Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial” tuvo como objetivo determinar la actividad y seguridad del pembrolizumab en pacientes con afectación del sistema nervioso central³⁵.

En su metodología, reclutaron 23 pacientes con melanoma con una o más metástasis cerebrales asintomáticas de 5 a 20 mm no tratadas que no requerían corticosteroides. En este estudio pembrolizumab fue activo en la metástasis cerebral del melanoma con una toxicidad aceptable y respuesta duradera³⁵.

El presente antecedente contribuye a los factores relacionados con el uso de pembrolizumab en el melanoma metastásico, dando como evidencia el respaldo del uso de pembrolizumab para la terapia en casos de metástasis; aportando a la presente investigación detalles del uso de pembrolizumab como terapia para melanoma metastásico³⁵.

Ribas A et al³⁶. (2016) en su investigación titulada “Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma” tuvo como objetivo caracterizar la asociación de pembrolizumab con la respuesta tumoral y la supervivencia general entre pacientes con melanoma avanzado³⁶.

Dentro de su metodología, se realizó un ensayo clínico multicohorte con una duración de 21 meses, realizado en centros médicos académicos como Australia, Canadá, Francia y Estados Unidos, con 655 pacientes inscritos. Se concluyó que la utilización de pembrolizumab se asoció a una tasa de respuesta global del 33%, con una tasa de supervivencia libre de progresión a 12 meses del 35% y una supervivencia general de 23 meses³⁶.

Este antecedente aporta detalles sobre la supervivencia del melanoma en pacientes que utilizaron la terapia con pembrolizumab, dando a conocer la opción de uso de esta terapia como parte de los tratamientos para el melanoma y la importancia de conocer su utilización para la mejora de la supervivencia de los pacientes; lo cual fundamenta su posible valoración como terapia de primera línea para el melanoma metastásico³⁶.

Robert C et al³⁷. (2015) en su investigación titulada “Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma” comparó la inhibición de los inhibidores de puntos de control inmunitario con el bloqueo de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos en un ensayo controlado y aleatorizado que involucra a los pacientes con melanoma avanzado³⁷.

Dentro de su metodología, se realizó un estudio de fase 3, aleatorio y controlado con un total de 834 pacientes con melanoma avanzado para recibir pembrolizumab para la valoración de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia a nivel global. Se determinó que el pembrolizumab logró una prolongación de la supervivencia libre de progresión general y con menor toxicidad³⁷.

Por otro lado, la contribución generada por el anterior antecedente deja saber la superioridad del uso de pembrolizumab como terapia para el melanoma, detallando su aumento en la supervivencia de los pacientes, así como evidencia una menor toxicidad. Lo cual representa información para rescatar datos de supervivencia y superioridad de las terapias con pembrolizumab para esta investigación³⁷.

Eggermont A et al³⁸. (2018) en su investigación titulada “Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma” evaluó la eficacia de los inhibidores de punto de control, así como los bloqueadores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos como terapia adyuvante para pacientes con melanoma de alto riesgo resecado³⁸.

Como metodología, se incluyeron pacientes con melanoma en estadio III, de los cuales 514 recibieron pembrolizumab utilizado por alrededor de 1 año. Como conclusión, se expone que la terapia con pembrolizumab tomada durante 1 año proporcionó un lugar en la supervivencia más prolongada y sin recidiva significativa en comparación con el placebo y sin identificación de nuevos efectos tóxicos³⁸.

Este antecedente aporta una visión detallada del uso de pembrolizumab como terapia en el melanoma, pues apoya la utilización de pembrolizumab en el tratamiento del melanoma³⁸.

Simon A et al³⁹. (2024) en su investigación titulada “Metastatic Cutaneous Melanoma: Navigating the Evolving Treatment Landscape” proporcionó una descripción detallada del melanoma cutáneo metastásico, recomendaciones de guías actuales, estrategias de tratamiento emergente y funciones de los farmacéuticos en el tratamiento de adherencia y eventos adversos³⁹.

Como metodología, aplicó una revisión de la literatura, así como revisión de los agentes actuales y recomendaciones de directrices farmacológicas. Como conclusión, el tratamiento del melanoma tiene opciones prometedoras relacionadas a llegar a vencer la resistencia al tratamiento³⁹.

Esta revisión de la literatura le proporciona como antecedentes detalles relevantes a la presente investigación, ya que menciona que el uso de pembrolizumab en pacientes con melanoma metastásico brinda mejores respuestas en el tratamiento del melanoma metastásico³⁹.

En resumen, los hitos históricos en el manejo del melanoma metastásico (desde las quimioterapias clásicas hasta la inmunoterapia moderna) y los estudios clave de la última década han sentado las bases para que esta tesis profundice en el periodo 2020-2024, evaluando el impacto reciente de pembrolizumab a nivel mundial.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Marco teórico

El siguiente capítulo tiene como propósito exponer conceptos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos necesarios para comprender el comportamiento de esta enfermedad en diferentes regiones del mundo durante el periodo 2020-2024. Para ello, se abordarán aspectos relacionados con la historia y generalidades del melanoma, su clasificación, comportamiento metastásico, factores pronósticos, distribución epidemiológica y principales alternativas terapéuticas.

Asimismo, se analiza el papel de pembrolizumab dentro del tratamiento sistémico contemporáneo, con énfasis en su eficacia clínica, perfil de seguridad, tolerabilidad y relevancia como inmunoterapia de primera línea. En consecuencia, este marco teórico constituye la base conceptual del estudio y permite interpretar de manera ordenada los hallazgos derivados de la revisión de la literatura científica seleccionada.

2.2 Historia y generalidades del melanoma

2.2.1 Historia del melanoma

Desde la primera descripción médica, el melanoma fue denominado “Tumor negro fatal”. Hipócrates, en el siglo V a.c., formuló los términos “Cáncer” o “Carcinoma” para definir lesiones ulceradas, utilizando el término “tumor negro” para lo que en la actualidad se confiere como melanoma. Evidencias arqueológicas en siete momias en Perú de alrededor de 2,400 años de antigüedad, mostraron lesiones de tipo líticas óseas en hueso como cráneo y extremidades relacionadas con metástasis. Por otro lado, se presentaron masas melanóticas satélites alrededor de los folículos pilosos. Aun así, la falta de verificaciones histológicas

lleva a un debate a los investigadores, ya que los hallazgos infieren una prevalencia histórica relevante de la patología⁴⁰.

En la anatomía patológica del siglo XVIII y XIX, la historia de la patología moderna permite conocer hitos diagnósticos de relevancia⁴⁰:

- John Hunter (1700): llevó a cabo una resección de “excrecencia fungoide” en la mandíbula de un paciente; la pieza, conservada en el Hunterian Museum, fue confirmada por medio microscópico como un melanoma en el año 1968⁴⁰.
- René Laennec (1806): diferenció el melanoma de antracosis y vinculó el término “melanoso”⁴⁰.
- William Norris (1820): médico inglés realizó un seguimiento clínico de tres años en casos de “enfermedad fungoide”. En sus autopsias determina la diseminación metastásica y fue el primero en proponer el componente hereditario de la patología al relacionar la recurrencia en familiares con diversos nevus⁴⁰.
- Robert Carswell (1838): fue el primero en utilizar la definición “melanoma” en su libro de patología, en el cual diferenció la melanositis verdadera de la pseudomelanositis (relacionada a agentes químicos o carbón) y registró mediante dibujos la metástasis en pulmón e hígado⁴⁰.

La evolución de la etiología y radiación ultravioleta: el sol como un componente etiológico ha destacado como un factor relacionado a su percepción como aliado en la terapéutica hasta su clasificación como carcinógeno⁴⁰:

- Observaciones físicas (1777): Karl Wilhelm evidenció que el espectro violeta de la luz solar producía un aumento en el oscurecimiento en el cloruro de plata, sentando un precedente en el estudio de la radiación⁴⁰.
- Hitos clínicos (siglo XIX): Charcot (1859) describió quemaduras en trabajadores de lámparas de arco, lo que permitió a Paul Gerson Unna conceptualizar la patología cutánea de originada por radiación ultravioleta, denominando de forma inicial “melanoma de los marineros”⁴⁰.
- Vínculo epidemiológico (1959): Henry Lancaster como matemático, formuló la primera asociación estadística de la intensidad de la luz solar y la incidencia de

melanoma, evidenciado un aumento susceptible en poblaciones caucásicas y relacionado con el fenotipo (color de ojos, piel y cabello) con la etiología⁴⁰.

A nivel de impacto sociocultural y salud pública moderna, a partir de 1920, figuras públicas como Coco Chanel cambiaron el estándar estético, convirtiendo la piel bronceada en un símbolo de estatus y belleza. Este impacto social generó la creación de cámaras de bronceado artificial, lo que influyó en un aumento drástico de la incidencia a finales del siglo XX⁴⁰.

En países con una tasa alta de incidencia como Australia, desempeñaron campañas pioneras como SunSmart (1980) relacionada con la educación escolar y laboral para disminuir la exposición actínica con resultados favorables en disminución de la incidencia. Asimismo, las dificultades aún continúan en la actualidad, con múltiples personas que todavía utilizan dispositivos de bronceado artificial a pesar de sus restricciones y advertencias⁴⁰.

2.2.2 Definición del melanoma

El melanoma es un tipo de cáncer de piel originado en los melanocitos, las células encargadas de producir la melanina. Por lo general, el melanoma se inicia en zonas expuestas al sol, como los brazos, la espalda, el rostro y las piernas; no obstante, también puede formarse en los ojos y, en ocasiones, desarrollarse en tejidos internos como la nariz o la garganta. Aunque no se conoce la causa exacta en todos los casos, se considera que la mayoría de los melanomas son provocados por la exposición a la radiación ultravioleta⁴¹.

El cáncer de piel se origina en la epidermis, su capa más superficial, la cual posee tres tipos principales de células. Primero, las células escamosas que son planas se sitúan en la parte externa y se renuevan continuamente. Bajo estas se encuentran las células basales, las cuales mantienen una división celular constante para reemplazar a las escamosas a medida que estas migran hacia la superficie. Finalmente, los melanocitos producen la melanina que pigmenta la piel y protege las capas profundas de los efectos nocivos del sol; estas son las células que al sufrir alteraciones pueden derivar en un melanoma⁴².

El melanoma se desarrolla cuando un melanocito sano sufre mutaciones en su ADN. En condiciones normales, el ADN regula el crecimiento celular a un ritmo controlado y las células cumplen su ciclo vital, que incluye la apoptosis (muerte celular programada). Sin embargo, al volverse canceroso, el melanocito adquiere mutaciones que alteran sus instrucciones moleculares: la célula comienza a reproducirse de forma acelerada y pierde la capacidad de apoptosis. Como consecuencia, estas células dañadas se acumulan hasta formar un tumor. Dicha masa tumoral puede invadir y destruir los tejidos sanos circundantes y con el tiempo, las células cancerosas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo, proceso denominado metástasis⁴¹.

Existen diversos tipos de melanoma; los más comunes se detallan a continuación:

- **Melanoma de propagación superficial:** representa aproximadamente 7 de cada 10 casos de este tipo de cáncer. Se caracteriza por un crecimiento radial hacia afuera sobre la superficie cutánea y se manifiesta como una mancha de tonalidad oscura que cambia progresivamente de forma o tamaño. Su aparición puede originarse a partir de un lunar preexistente o surgir como una lesión nueva⁴².
- **Melanoma de tipo nodular:** conforma 2 de cada 10 casos. Se presenta como una protuberancia elevada (nódulo) en la piel, generalmente de color marrón oscuro o negro; no obstante, puede presentar tonos rosados o rojos, lo cual dificulta su diagnóstico clínico. Este tipo de melanoma invade las capas profundas de la dermis desde etapas tempranas, por lo que suele detectarse en estadios más avanzados que el de propagación superficial⁴².
- **Melanoma léntigo maligno:** es característico de personas de edad avanzada. Se manifiesta como una mancha irregular de tonalidad marrón o bronceada en áreas de exposición solar crónica (como la cara, las orejas y los brazos). Presenta un crecimiento lento y su morfología puede evolucionar con el paso del tiempo⁴².
- **Melanoma lentiginoso acral:** también denominado melanoma acral, se distingue de las variantes anteriores porque se desarrolla en zonas con escasa exposición solar. Se localiza principalmente en las palmas de las manos, las plantas de los pies o debajo de las uñas. Es, además, el tipo de melanoma más frecuente en personas con tonos de piel oscuros⁴².

2.2.3 Generalidades del melanoma

2.2.3.1 Factores de riesgo

Dentro de las generalidades del melanoma, existen diversos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar esta patología, tales como:

- **Antecedentes familiares:** Tener un pariente de primer grado (padres, hermanos o hijos) con antecedentes de melanoma aumenta significativamente la predisposición genética a padecer esta neoplasia⁴¹.
- **Exposición solar y radiación UV:** Un historial de quemaduras solares graves, especialmente aquellas que presentaron flictenas (ampollas), se considera un factor de riesgo crítico. Asimismo, la exposición acumulativa o intensa a la radiación ultravioleta, tanto de fuentes naturales como artificiales (camas solares), es un factor etiológico determinante. El peligro se relaciona directamente con la intensidad de la radiación y el fenotipo del individuo⁴¹.
- **Cantidad de nevus:** La presencia de numerosos lunares (nevus) o de lunares atípicos (nevus displásicos) eleva el riesgo. Por ejemplo, tener más de 50 lunares comunes en el cuerpo es un indicador de mayor susceptibilidad. Los nevus displásicos, caracterizados por su mayor tamaño, bordes irregulares y coloración heterogénea, poseen una relevancia clínica mayor en este contexto⁴¹.
- **Factores geográficos:** Residir en áreas cercanas al ecuador o en regiones de gran altitud eleva la exposición a la radiación UV. Las poblaciones en estas zonas reciben una radiación solar más directa y potente que aquellas situadas en latitudes altas, lo que se asocia con una mayor incidencia de cáncer de piel⁴¹.
- **Fototipo cutáneo:** Las personas con piel muy clara (fototipos I y II), que se queman con facilidad y no se broncean, suelen tener características como cabello rubio o

pelirrojo, ojos claros y presencia de pecas. Este grupo presenta un riesgo significativamente mayor⁴¹.

- **Sistema inmunológico debilitado:** Los individuos con inmunosupresión, ya sea por enfermedades (como el VIH), uso de medicamentos inmunosupresores o trasplantes de órganos, presentan una vulnerabilidad mayor ante el desarrollo del melanoma⁴¹.

El diagnóstico del melanoma se fundamenta en la evaluación clínica y, fundamentalmente, en el examen histopatológico de las lesiones sospechosas. A continuación, se resumen las técnicas de biopsia recomendadas para confirmar el diagnóstico, siguiendo las pautas de la **Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)**⁴³:

- **Biopsia por escisión (excisional):** Consiste en la extracción de la lesión con márgenes de 1 a 3 mm. Se realiza mediante técnicas como la **saucerización** (afeitado profundo) o la escisión elíptica. También se puede emplear la biopsia por punción (*punch*) para lesiones pequeñas. Es fundamental evitar márgenes más anchos en esta etapa para no comprometer un futuro mapeo del ganglio linfático centinela⁴³.
- **Biopsia incisional (sacabocado/punch):** En esta técnica se toma una muestra del espesor total del área clínicamente más gruesa o atípica. Se reserva para áreas anatómicas complejas como la palma de la mano, la planta del pie, los dedos, la cara o la oreja, así como en el caso de lesiones de gran tamaño que dificultan una escisión inicial completa⁴³.
- **Biopsia por raspado (shave):** Se realiza mediante una técnica superficial o tangencial. Es importante notar que, si es demasiado superficial, puede dificultar el diagnóstico histopatológico y la evaluación precisa del **grosor de Breslow** (parámetro que se detallará más adelante). No obstante, es útil ante una sospecha clínica baja o para la evaluación de melanoma *in situ* y lentigo maligno⁴³.
- **Consideraciones ante biopsia shave con residuo pigmentado:** Si tras una biopsia de afeitado tangencial se demuestra la presencia de un tumor residual pigmentado en la base, se debe proceder oportunamente a una biopsia más profunda (elíptica o por sacabocado) para su análisis patológico completo⁴³.

Todo lo descrito anteriormente se considera fundamental para realizar un oportuno examen histopatológico, ya que las muestras de biopsia son esenciales para confirmar el diagnóstico de melanoma y brindar el apoyo necesario para el tratamiento dirigido. Asimismo, existen otros elementos determinantes para la notificación de un melanoma, tales como el **grosor de Breslow**, los niveles de invasión de Clark, la presencia de microsatélites, el estado de los márgenes, la invasión linfovascular o angiolinfática, los subtipos histológicos y el neurotropismo, los cuales se explican a continuación⁴³.

El **subtipo histológico** está definido por características y comportamientos diferenciados, lo que permite a los patólogos especificar el tipo de melanoma (propagación superficial, nodular, lentigo maligno, lentiginoso acral o desmoplásico). Esta clasificación tiene gran relevancia clínica, pues está directamente vinculada con la decisión terapéutica y el pronóstico del paciente⁴³.

Con relación al **grosor de Breslow** se utiliza para indicar la profundidad de la invasión del melanoma. Permite establecer un pronóstico de forma cuantitativa, ya que mantiene una relación proporcional con el riesgo de metástasis y el pronóstico general: un tumor de mayor grosor se asocia con un peor resultado clínico en comparación con las lesiones más delgadas. El grosor de Breslow, en conjunto con el examen histopatológico integral, encamina las decisiones de estadificación y el plan terapéutico⁴³.

A continuación, se describen los niveles de invasión de Clark, los cuales clasifican la profundidad de penetración del tumor en las distintas capas de la piel. Esta escala propone cinco niveles⁴³:

- Nivel I: El tumor se limita a la epidermis (melanoma *in situ*), no invade la membrana basal.
- Nivel II: presenta invasión de la dermis papilar superficial, atravesando la membrana basal y mínimamente en la dermis.
- Nivel III (Clark III): el melanoma ocupa y llena la dermis papilar hasta la unión entre dermis papilar y dermis reticular; no invade claramente la dermis reticular.
- Nivel IV (Clark IV): hay invasión de la dermis reticular asociando mayor riesgo de metástasis que los niveles previos.

- Nivel V: Representa la invasión del tejido celular subcutáneo, correspondiendo a la máxima profundidad anatómica en esta clasificación.

Estos niveles miden la progresión anatómica de la lesión; los estadios más altos están directamente relacionados con un mayor riesgo de metástasis y, por consiguiente, con un peor pronóstico clínico ⁴³.

La invasión linfovascular y la perineural deben consignarse en los informes de patología, dado que son determinantes para el pronóstico y las decisiones terapéuticas. La presencia de cualquiera de estas sugiere un comportamiento biológico más agresivo, ya que implica la propagación del tumor hacia los canales linfáticos, vasculares o nerviosos, lo que generalmente se traduce en un pronóstico desfavorable para el paciente ⁴³.

En relación con el neurotropismo, este puede reportarse como presente, ausente o indeterminado. Su identificación es necesaria para la práctica clínica, ya que puede indicar la necesidad de escisiones adicionales o radioterapia adyuvante. Por su parte, los microsátélites, si son observados en una biopsia inicial, deben ser informados obligatoriamente, puesto que sugieren un melanoma en etapa III. Finalmente, el estado de los márgenes (tanto profundos como periféricos) debe incluirse en el informe de biopsia para ofrecer una visión completa de la extensión local del tumor ⁴³.

Como parte de las generalidades, se describen las fases de crecimiento del melanoma, las cuales se dividen en **cuatro etapas principales** que se presentan de la siguiente forma ⁴³:

- **Fase de crecimiento radial:** en este momento, el melanoma se limita a la epidermis con un patrón de diseminación radial. Dependiendo de la agresividad del tumor, esta fase puede durar entre meses y años ⁴³.
- **Fase de crecimiento vertical:** aquí el tumor penetra por debajo de la epidermis con un crecimiento más profundo, lo que indica que el melanoma ha iniciado un proceso de invasión ⁴³.
- **Grosor del tumor:** se refiere al espesor y profundidad de la lesión. Es un parámetro de suma relevancia, ya que a través de este se determina el pronóstico del paciente ⁴³.

- **Fase metastásica:** en este punto, el melanoma invade los vasos linfáticos y sanguíneos subdérmicos, ingresando así a la circulación sistémica. Esta metástasis puede involucrar tanto a los ganglios linfáticos regionales como la diseminación hacia diferentes órganos⁴³.

En síntesis, diversos factores ambientales y genéticos influyen en el riesgo de melanoma; una vez que este ocurre, la correcta confirmación diagnóstica mediante biopsia e histopatología resulta fundamental. Los parámetros histológicos, como el grosor tumoral, el nivel de invasión y otros hallazgos, permiten estratificar el pronóstico del paciente y guiar el manejo clínico subsiguiente.

2.3 Clasificación y pronóstico del melanoma metastásico

2.3.1 Definición del melanoma metastásico

El melanoma metastásico se define como una forma agresiva y letal de cáncer de piel, caracterizada por su alta capacidad de generar metástasis en órganos y tejidos distantes. El origen de este proceso está vinculado a múltiples factores, tales como la invasión local, la invasión linfovascular y la colonización de nuevos microambientes⁴⁴.

La generación de estos cambios está relacionada con diversos mecanismos, entre los que destacan factores celulares, alteraciones genéticas y epigenéticas, así como la influencia del microambiente tumoral y la evasión del sistema inmunológico. Todo lo anterior contribuye a la marcada agresividad que distingue a este tipo de tumor; sin embargo, a pesar de este panorama, la supervivencia de los pacientes ha mejorado significativamente en los últimos años gracias a los avances en inmunoterapia⁴⁴.

2.3.2 Clasificación o estadificación del melanoma metastásico

El melanoma metastásico tiene la clasificación o estadificación llamado estadificación “tumor-ganglio-metástasis (TNM)”, lo cual es de utilidad para la práctica clínica tanto para la investigación de evaluación pronóstica del paciente, así como para la toma de decisiones relacionadas con la terapia como a nivel epidemiológico. A continuación,

se detallan las categorías T, N, M según la estadificación del melanoma del American Joint Committe on Cancer 8° (AJCC)⁴⁵.

2.3.2.1 Categoría T

Esta categoría hace referencia a la T, la cual habla del grosor del tumor (cuantitativamente con presión de 0,01 mm), así como si está presente o no la presencia de

T	8° AJCC
TX	No se puede valorar el grosor del tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Melanoma <i>in situ</i>
T1	≤1,0 milímetros
T1a	<0,8 mm sin úlcera
	<0,8 mm con úlcera
T1b	0,8-1,0mm, presencia o no de úlcera
T2	>1,0-2,0 milímetros
T2a	>1,0-2,0 mm sin úlcera
T2b	>1,0-2,0 mm con úlcera
T3	>2,0-4,0 milímetros
T3a	>2,0-4,0 mm sin úlcera
T3b	>2,0-4,0 mm con úlcera
T4	>4,0 milímetros
T4a	>4,0 mm sin úlcera
T4b	>4,0 mm con úlcera

úlceras presentes en las subcategorías, presencia o no de la variable dicotómica (<1 vs. ≥ 1 mitosis/mm²), incluyendo a esto también criterio de categoría T1, los cuales serán presentados en la siguiente tabla⁴⁵.

Tabla 1. Categoría T del AJCC 8°

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴⁵

La Tabla 1 muestra la caracterización del grosor tumoral a nivel del espesor tumoral, mostrando tanto el tamaño del tumor, así como también si existe o no la presencia de ulceración⁴⁵.

2.3.2.2 Categoría N

Para este apartado, la categoría N se relaciona con la patología regional tanto macroscópicamente como microscópicamente, así como la presencia de microsátélites, satélites como también la aparición de metástasis. Asimismo, todas las anteriores características se exponen en la siguiente tabla⁴⁵. Asimismo, todas las anteriores características se exponen en la siguiente tabla⁴⁵.

Tabla 2. Categoría N del AJCC 8°

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴⁵.

La anterior tabla 2, aborda de esta manera para poder representar las diversas categorizaciones de las presencias de los microsátélites, satélites, así como de la metástasis en tránsito. Por lo tanto, la importancia de conocer la estadificación de la metástasis, así como de las invasiones ganglionares por el mismo⁴⁵.

2.3.2.3 Categoría M

Esta última categoría hace referencia a la metástasis propia y como esta se relaciona

N	8° AJCC
N0	0
N1	1 ganglio con presencia de afectación por el tumor u otra metástasis en tránsito, satélite y/o presencia de satélite sin ganglios con afectación a tumor
N1a	1 oculto clínicamente (detección por biopsia) 1 detección clínica Sin ganglios linfáticos regionales afectados
N2	2 o 3 ganglios con afectación del tumor o algún número de metástasis en tránsito, satélite o microsátélite. 1 ganglio con afectación del tumor
N2a/N2b	2 a 3 ocultos de manera clínica (detección por biopsia)
N2c	2 a 3 con presencia de 1 con detección clínica, 1 oculto o con detección clínica
N3/N3a	4 o más con afectación de los ganglios por consecuencia del tumor o alguna metástasis en tránsito, satélite y/o microsátélite. Con 2 o más afectación ganglionar por el tumor o algún número de ganglios envueltos con o sin presencia de metástasis en tránsito, satélite y/o microsátélite.
N3b	4 o más ocultos de manera clínica (detección por biopsia)
N3c	4 o más, con presencia al menos 1 con detección clínica o algún número de ganglios envueltos 2 o más ocultos de manera clínica o con detección clínica y/o presencia de algún número de ganglios envueltos

con múltiples órganos, la afectación ganglionar, así como de marcadores para su evaluación.

En la siguiente tabla se mostrará la categoría M según la 8° edición del AJCC⁴⁵.

Tabla 3. Categoría M del AJCC 8°

M	8° AJCC
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	
M1a	Metástasis a piel a distancia, tejido blando abarcado el músculo o los ganglios linfáticos regionales
M1a	Lactato deshidrogenasa (LDH) normal
M1a	Lactato deshidrogenasa (LDH) aumentado
M1b	Metástasis a pulmón con presencia de lugares de enfermedad M1a o sin con LDH normal con LDH aumentado
M1b	Metástasis a lugares viscerales, estos fuera del sistema nervioso central (SNC) con lugar a M1a o M1b o sin estos, con LDH normal
M1c	Con LDH aumentado
M1c	Metástasis a SNC con lugares de enfermedad M1a, M1b o M1c o sin estos.
M1d	Con LDH normal Con LDH aumentado

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴⁵.

En la tabla 3, se expone la categoría M correspondiente a la metástasis en la cual se demuestra la utilización del lactato deshidrogenasa como parte de un factor pronóstico en la metástasis, estando presente o ausente en cada caso correspondiente a la etapa de metástasis del melanoma⁴⁵.

2.3.3 Estadiaje del melanoma metastásico

Como se explicó anteriormente, la etapa clínica del melanoma es caracterizada solo después de realizar una escisión completa perteneciente al tumor primario, aunado a un examen clínico de la piel, ganglios linfáticos y una valoración radiológica para la detección

de metástasis tanto regional como a distancia. La realización de una estadificación es de suma relevancia, ya que puede proporcionar una estimación tanto a nivel de pronóstico, así como la toma de decisiones importantes, todo esto para un adecuado tratamiento y estrategias de seguimiento como la base de una adecuada etapa clínica tumoral. En la siguiente tabla se mostrará el estadiaje clínico de la 8ª edición de la AJCC⁴⁶.

Tabla 4. Estadiaje clínico de la 8ª edición de la AJCC

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	Mo
Estadio IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	N0
Estadio IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio III	Cualquier T, Tis	≥ N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴⁶.

Como se muestra en la Tabla 4, se utiliza la clasificación TNM como un sistema relativamente nuevo, tomando como parte importante lograr una clasificación de melanoma; con el fin de utilizarlo tanto para la parte de estadificación clínica como para la forma patológica. Dentro de ella se consideran 5 etapas conformadas de la siguiente estadificación clínica⁴⁶. El estadio 0 se corresponde a la enfermedad in situ; mientras los I y II se refieren a la patología que se encuentra de manera localizada. El estadio o etapa I se divide en IA y IB; la etapa II en IIA, IIB, IIC; el III corresponde a patología regional; y el IV a metástasis a distancia (pulmón, SNC, otros órganos, tejidos blandos o ganglios no regionales). La estadificación final (I-IV) resulta esencial, ya que determina el manejo. Por ejemplo, etapas

I-II (localizadas) se tratan con cirugía, etapa III puede requerir terapias adyuvantes, y etapa IV se maneja con terapias sistémicas como inmunoterapia⁴⁶.

2.3.4 Pronóstico del melanoma metastásico

Hasta el año 2010, menos del 5% de los pacientes que presentaban melanoma en estadio IV (metastásico) lograron una supervivencia de cinco años. Gracias a los nuevos avances terapéuticos, se ha conseguido un incremento sustancial en la supervivencia específica de esta patología. En el panorama actual, se observa un porcentaje cada vez mayor de pacientes vinculados a la supervivencia a largo plazo⁴⁷.

Por otro lado, se han desarrollado programas de seguimiento de supervivencia como parte de la rutina clínica en otras patologías tumorales, como el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el linfoma; siendo el melanoma metastásico históricamente el menos común entre estas entidades en cuanto a sobrevivientes de larga duración. Se define como "supervivencia a largo plazo" a aquellos pacientes cuyo diagnóstico ocurrió hace más de cinco años. En relación con estudios de carácter epidemiológico, se estima que al menos 4.5 millones de personas en países como Alemania logran vivir con el cáncer o después de haberlo superado, lo cual se cataloga como supervivencia a largo plazo⁴⁷.

En resumen, aunque históricamente el pronóstico del melanoma metastásico era muy pobre, los avances terapéuticos recientes están logrando mejorar la supervivencia de estos pacientes. Aun así, persisten desafíos y las tasas de curación absoluta siguen siendo bajas, por lo que resulta crucial examinar las tendencias epidemiológicas y los resultados clínicos en distintos contextos mundiales.

2. 4 Epidemiología global y comportamiento regional del melanoma metastásico

Para el año 2020, se estimaron cerca de 1,5 millones de casos nuevos de cáncer de piel, consolidándose como uno de los tipos más comunes en el mundo. El melanoma, específicamente, representó aproximadamente 325,000 de estos casos en dicho año². Históricamente, se consideraba una patología rara; sin embargo, en los últimos 50 años su incidencia ha ido en ascenso debido a factores de riesgo como la exposición a los rayos ultravioleta (UV). De hecho, cerca de tres cuartas partes de los casos de melanoma a nivel mundial se diagnostican en relación con la exposición a la radiación UV².

Durante las últimas cuatro décadas, se ha registrado un aumento considerable en la incidencia del melanoma metastásico. En Estados Unidos, este incremento es evidente, habiéndose documentado que la tasa de incidencia se ha triplicado en este periodo, en contraste con las tasas de mortalidad, que se han mantenido invariables durante la mayor parte del tiempo. Regiones de Europa y Australia han presentado tendencias similares tanto en incidencia como en mortalidad. En el caso estadounidense, este ascenso en la incidencia estuvo vinculado a la promoción del tamizaje (cribado) y a las campañas de concienciación iniciadas en los años 80. Para el público general y los clínicos, el tamizaje genera gran interés, ya que la detección en estadios tempranos permite un manejo más curativo y previene la morbilidad y mortalidad esperadas⁴⁸.

Nuevas técnicas diagnósticas, como la dermatoscopia, impulsaron la detección del melanoma incipiente o de difícil diagnóstico, permitiendo que la identificación se realice en etapas aún más tempranas. No obstante, el incremento de la incidencia en etapas iniciales sin un descenso correlativo en la mortalidad ha puesto el fenómeno del sobrediagnóstico en primer plano. Este se define como la detección de un cáncer que no regresaría para causar síntomas o la muerte si no se tratara; un suceso epidemiológico discernible a nivel poblacional, pero difícil de identificar a nivel individual o en muestras histológicas⁴⁸.

Este incremento epidemiológico está relacionado con un ascenso en el diagnóstico de melanomas con características indolentes o biológicamente benignas, que originalmente no son precursores de las variantes mortales. Asimismo, en las últimas dos décadas, la incidencia del melanoma *in situ* ha incrementado de forma radical: en Estados Unidos se pasó de 28,600 casos en el año 2000 a 101,280 en el año 2021. Sin embargo, a pesar de este aumento en las detecciones, no se observa un descenso significativo de la enfermedad en sus fases avanzadas. Esto sugiere que el cribado actual, más que prevenir casos graves, está detectando principalmente lesiones indolentes⁴⁸.

2.4.1 Panorama actual de incidencia/mortalidad

En referencia a la incidencia y a la mortalidad, el melanoma invasivo representa cerca del 1%⁴⁸ de todos los casos de cáncer de piel y es responsable alrededor del 75%⁴⁸ de las muertes por esta enfermedad. Por otro lado, el melanoma se considera una de las neoplasias más letales, a pesar de que la tasa general de supervivencia a cinco años es del 93.5%⁴⁸. Estas

cifras reflejan que del 78%⁴⁸ de los diagnósticos corresponden a enfermedad localizada, lo que permite que la gran mayoría de casos invasivos recién detectados alcancen una tasa de supervivencia a cinco años del 99.6%⁴⁸.

Aun así, pese a presentar una alta tasa de supervivencia global, una parte considerable de las muertes por melanoma ocurre en pacientes inicialmente diagnosticados en etapa I. Por su parte, los estadios III y IV poseen una tasa de supervivencia del 73.9%⁴⁸ y 35.1%⁴⁸, respectivamente. Esta mejora sustancial está directamente relacionada con la introducción de las terapias dirigidas y la inmunoterapia. En comparación, para el año 2015, las personas diagnosticadas en estadio IV disponían de apenas un 15%⁴⁸ de supervivencia a cinco años⁴⁸.

2.4.2 Tendencia por género y edad

El Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) estableció que la edad media de diagnóstico en los Estados Unidos es de 66 años. Se estima que el riesgo de desarrollar melanoma es de aproximadamente el 2,6%⁴⁸ (1 de cada 38) en pacientes de piel blanca, del 0,6%⁴⁸ (1 de cada 167) en personas hispanoamericanas y un 0,1%⁴⁸ (1 de cada 1,000) en personas de piel negra. La tasa de incidencia es superior en la población masculina, siendo 1,6 veces más alta en comparación con la femenina. No obstante, en las mujeres el melanoma suele desarrollarse con mayor frecuencia en las extremidades (brazos y piernas), siendo estas las localizaciones más comunes en este grupo⁴⁸.

En el caso de los hombres, los sitios de mayor presentación corresponden a la cabeza, el cuello, la espalda y el tronco. Por su parte, las personas afroamericanas tienen una mayor probabilidad de desarrollar melanoma en áreas como las plantas de los pies y otras zonas protegidas del sol. Asimismo, este grupo suele presentar estadios más avanzados al momento del diagnóstico, lo que conlleva a un peor pronóstico en comparación con las personas de piel más clara⁴⁸.

En resumen, el melanoma metastásico exhibe patrones epidemiológicos heterogéneos a nivel global y diferencias demográficas significativas; sin embargo, en todos los escenarios continúa representando un gran desafío por su potencial letalidad. Esta realidad epidemiológica contextualiza la importancia de los avances terapéuticos recientes que se describen a continuación.

2.5 Tratamientos convencionales para el melanoma metastásico

Durante la última década, las terapias sistémicas para el melanoma metastásico han experimentado una evolución acelerada, cuyo punto de partida fue la aprobación del ipilimumab en 2011. En la actualidad, este avance se traduce en la incorporación de 12 nuevos fármacos para el tratamiento del melanoma irresecable y cuatro medicamentos adicionales para terapias adyuvantes. Además se observa un notable auge en la investigación de protocolos neoadyuvantes, consolidando un enfoque terapéutico cada vez más robusto⁴⁹.

Actualmente, la supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico ha experimentado un aumento significativo gracias a la implementación de tratamientos de última generación. Si bien este avance se destaca como un hito clínico, el incremento en la longevidad de los pacientes y el aumento constante de la incidencia a nivel mundial han generado nuevos desafíos. Este escenario conlleva una mayor carga clínica, lo que se traduce en un aumento de las consultas médicas y de los costos operativos. En general, este fenómeno impacta tanto en el gasto social de los sistemas de salud como en la economía personal y la calidad de vida del paciente⁴⁹.

A nivel mundial, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer calculó que para el año 2020 hubo 324.635 personas diagnosticadas y 57.043 muertes relacionadas con el melanoma. Para el año 2023, se proyectaron alrededor de 97.620 nuevos casos y 7.990 muertes en Estados Unidos. Por lo tanto, la incidencia del melanoma metastásico, ligada al costo del tratamiento, resulta en un aumento del gasto sanitario; esto es esencial de considerar, ya que las elecciones de terapias se basan estrictamente en la evidencia⁴⁹.

Sin embargo, a pesar de los novedosos avances, los tratamientos estándar enfrentan desafíos y limitaciones significativas. Entre ellos destaca la capacidad del melanoma para desarrollar resistencia a los tratamientos tradicionales, lo que conlleva a recurrencias y la propagación de la enfermedad. Esto se vincula a la naturaleza agresiva del tumor y a su capacidad de adaptarse al entorno provocado por las terapias⁵⁰.

Los tratamientos convencionales, como la quimioterapia, provocan en los pacientes efectos secundarios relevantes, debido a su baja especificidad, que termina afectando a las células sanas. Por lo tanto, es de suma importancia priorizar el enfoque en terapias más

eficaces con el fin de mejorar las tasas de supervivencia y brindar una mejor calidad de vida a los pacientes⁵⁰.

2.5.1 Quimioterapia

En lo que respecta a la quimioterapia sistémica convencional utilizada para el melanoma, esta consiste en la administración de fármacos diseñados para destruir las células de rápida división en todo el cuerpo, incluyendo las células cancerosas. No obstante, el melanoma presenta una respuesta limitada a la quimioterapia estándar, lo que ha provocado que su uso disminuya en los últimos años en favor de nuevas terapias más eficaces⁵⁰.

Esta modalidad terapéutica se emplea principalmente en casos de melanoma avanzado, ya sea en combinación con otros tratamientos o cuando la enfermedad no responde a otras alternativas⁵⁰.

La dacarbazina, un agente quimioterapéutico establecido en la década de 1970, fue el tratamiento estándar para pacientes con melanoma metastásico hasta la aparición de las terapias dirigidas en 2011. Su mecanismo de acción consiste en la alquilación del ADN de forma no específica, con el objetivo de bloquear la replicación celular⁵⁰.

En cuanto a las tasas de respuesta tumoral, los pacientes tratados con dacarbazina obtuvieron resultados de entre el 13% y el 20%, consistiendo mayoritariamente en respuestas parciales. Además, el uso de este fármaco se asoció con graves efectos adversos⁵¹.

2.5.2 Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas surgieron como una alternativa relevante para pacientes con alteraciones moleculares específicas, particularmente mutaciones en el gen BRAF. Su desarrollo permitió una medicina más personalizada y una mejor respuesta en determinados subgrupos de pacientes.

El gen BRAF se encuentra mutado en la mayoría de los casos de melanoma, por lo que es un factor crucial en las terapias dirigidas. El sorafenib fue uno de los primeros fármacos diseñados para actuar contra BRAF; se trata de un inhibidor multiquinasa dirigido a CRAF y BRAF (tanto de tipo salvaje como mutante), que también actúa sobre receptores

de tirosina quinasa. Aun así, el sorafenib mostró una eficacia escasa como monoterapia y en combinación con quimioterapéuticos, debido a su débil afinidad por BRAF⁵¹.

A partir de lo anterior, se desarrollaron otros inhibidores con la capacidad de unirse de manera específica a la proteína BRAF mutada, tales como el vemurafenib, dabrafenib y encorafenib. Estos fármacos logran unirse al bolsillo de unión del adenosín trifosfato (ATP) de BRAF con una mayor afinidad por la mutación BRAF V600E, lo que mejora su selectividad. Estos agentes evidenciaron una mayor eficacia frente a los quimioterapéuticos, con una inhibición tumoral superior dependiente de la dosis en estudios preclínicos, y mejores tasas de respuesta objetiva y supervivencia general en ensayos clínicos⁵¹.

No obstante, a pesar de la superioridad de los inhibidores de BRAF frente a la quimioterapia, en la mayoría de los casos se observó una progresión de la patología tras 6 o 7 meses de tratamiento debido a la resistencia adquirida. El mecanismo involucrado en esta resistencia es la reactivación de la señalización MAPK mediante la cascada MEK. El desarrollo de inhibidores de MEK 1/2, como el trametinib, demostró mejores resultados que la quimioterapia tradicional⁵¹.

Sin embargo, los pacientes también desarrollaron resistencia a estos inhibidores poco tiempo después de iniciar la terapia. Debido a la reactivación de la cascada MAPK y las limitaciones de la terapia con inhibidores de BRAF (BRAFi), se optó por combinar BRAFi con inhibidores de MEK (MEKi) para superar la resistencia y mejorar los resultados clínicos. Esto condujo a la aprobación de tres combinaciones para pacientes con melanoma: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib y encorafenib/binimetinib⁵¹.

La implementación de estas combinaciones incrementó las tasas generales de respuesta y supervivencia entre un 50% y 70% en pacientes con melanoma avanzado. Tanto los tratamientos combinados como las monoterapias y los tratamientos complementarios revelaron una gran eficacia. Sin embargo, a pesar de su efectividad, las combinaciones de BRAFi/MEKi presentan desafíos relacionados con los efectos adversos, los cuales se desarrollan en el 45-70% de los pacientes⁵¹.

2.5.3 Limitaciones

A pesar de los avances en las terapias farmacológicas para el melanoma avanzado, persisten numerosos retos al comparar los distintos grupos de fármacos. Un ejemplo fundamental es la heterogeneidad tumoral, tanto desde la perspectiva genética como fenotípica; esto representa un desafío considerable al evaluar medicamentos diseñados para atacar diferentes variantes de melanoma⁵⁰.

Asimismo, la evaluación de la eficacia terapéutica puede verse influenciada por la inclusión de poblaciones con particularidades genéticas o fenotípicas muy diversas. Por otro lado, los estudios suelen integrar tanto a pacientes refractarios como a pacientes sin tratamiento previo (treatment-naive), lo que introduce variables adicionales que dificultan la estandarización de los resultados⁵⁰.

La variabilidad en las etapas de la patología entre los sujetos de estudio conduce a tasas de respuesta objetiva que, en ocasiones, no son comparables entre distintos ensayos. Además, la duración de los seguimientos suele ser heterogénea; los estudios de corta duración podrían omitir datos críticos sobre la seguridad a largo plazo y la aparición de mecanismos de resistencia. Igualmente, es imperativo considerar el costo y la accesibilidad de los medicamentos, factores que varían significativamente entre sí. Por ello, se justifica la realización de estudios que evalúen la costo-efectividad y rentabilidad de estos agentes⁵⁰.

Hacia el futuro, los planes para perfeccionar la administración de terapias, la incorporación de tratamientos biológicos y genéticos, y el desarrollo de estrategias para vencer la resistencia farmacológica, incentivarán avances a corto plazo en el arsenal terapéutico contra el melanoma. Del mismo modo, se progresa hacia una selección más equitativa y personalizada de los medicamentos. Estas transformaciones se verán impulsadas por una mayor cooperación interdisciplinaria, que integrará el uso de perfiles genómicos, la identificación de biomarcadores y el perfeccionamiento de los planes de atención para la supervivencia y el cuidado integral de la salud⁵⁰.

2.6 Pembrolizumab como terapia de primera línea

El melanoma se caracteriza por dividirse en enfermedad localizada (estadios I-II), regional (estadio III) o con extensión a distancia (estadio IV). Todas estas distinciones están relacionadas con factores como la edad, el sexo y características tumorales específicas, tales como el índice de Breslow (grosor del tumor), la ulceración y la tasa mitótica; parámetros que permiten predecir el pronóstico de la patología⁵².

Según la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), las recomendaciones terapéuticas para el melanoma se definen en función de si la enfermedad se encuentra en etapas tempranas, avanzadas o metastásicas. Para las etapas tempranas, las opciones incluyen cirugía, radiación e inmunoterapia adyuvante o terapia dirigida. Por su parte, para la enfermedad avanzada o metastásica, el manejo se centra principalmente en la inmunoterapia y las terapias dirigidas⁵².

En el último decenio, las nuevas terapias de base inmunológica (anti-PD-1 y anti-CTLA-4) y los tratamientos dirigidos (inhibidores de BRAF/MEK) han evidenciado una supervivencia y tolerabilidad superiores. Estos avances han transformado radicalmente el horizonte de los tratamientos de primera línea en el melanoma metastásico⁵².

2.6.1 Definición de pembrolizumab

El pembrolizumab se describe como un inhibidor de punto de control inmunológico (ICI) que se une al receptor 1 de muerte celular programada (PD-1), lo que permite la reactivación de los linfocitos T citotóxicos específicos en el microambiente tumoral. Su indicación está relacionada con la terapia adyuvante para pacientes adultos y pediátricos. En el año 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó este medicamento para adultos y niños (mayores de 12 años), contando también con la aprobación de Health Canada para esta misma población⁵³.

La terapia con pembrolizumab se administra mediante infusión intravenosa programada para 30 minutos. En adultos, la dosis indicada para el tratamiento adyuvante del melanoma es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, con una duración de un año o hasta la recurrencia de la patología o la presencia de una toxicidad inaceptable. En el caso de pacientes pediátricos, la dosis recomendada es de 2 mg/kg (hasta un máximo de 200

mg) cada 3 semanas, manteniéndose hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, con un tiempo límite de 12 meses⁵³.

2.6.2 Mecanismo de pembrolizumab

Como se mencionó, el pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 que inhibe una señal inmunosupresora. Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) han modernizado los regímenes farmacoterapéuticos para el melanoma, gracias a los beneficios observados en la terapia dirigida. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4, altamente selectivo y humanizado, que se une al receptor PD-1 de las células T; esto con el fin de bloquear la unión de los ligandos de muerte programada (PD-L1 y PD-L2)⁵².

Este mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la regulación inmunológica negativa causada por la señalización de los receptores PD-1, lo que conduce a un mejor reconocimiento y a una respuesta inmunitaria potenciada por parte de las células T⁵².

2.6.3 Eficacia de pembrolizumab y su valoración en ensayos clínicos

El aumento en la progresión de los nuevos diagnósticos parece estar relacionado con mejores intervenciones en la vigilancia y con la detección precoz del melanoma metastásico; no obstante, persiste el impacto de la exposición solar y el uso de cámaras de bronceado. Pese a las mejoras en el diagnóstico temprano, alrededor del 20% de los pacientes aún presentan enfermedad avanzada o irresecable al momento de ser detectada. Esto hace crítica la disponibilidad de terapias sistémicas efectivas para mejorar su supervivencia⁵⁴.

Alternativas recientes con marcadores ganglionares y regímenes modernos disminuyen la mortalidad. Entre ellas, los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI), sumados al uso de pembrolizumab, han transformado el enfoque terapéutico, estimulando un ascenso significativo en la supervivencia⁵⁴.

Por otro lado, el uso de inhibidores de muerte programada (como el pembrolizumab) ha incrementado la supervivencia de los pacientes con metástasis. Ensayos clínicos en melanoma avanzado, como el KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006, han demostrado que los tratamientos con pembrolizumab generan respuestas clínicas en un rango

del 30%⁵⁴ al 40%⁵⁴. Específicamente, en el estudio KEYNOTE-001, el uso de pembrolizumab en monoterapia resultó en una supervivencia general del 41%⁵⁴ a tres años. Lo anterior dio lugar a la necesidad de nuevos estudios que evalúen la eficacia y efectividad del pembrolizumab a largo plazo en pacientes con melanoma metastásico⁵⁴.

En estudios comparativos entre el pembrolizumab y la quimioterapia convencional para formas avanzadas, los resultados favorecieron al primero. El grupo que utilizó monoterapia con pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg demostró una supervivencia global de 13.4 meses, mientras que el grupo con 10 mg/kg mostró una supervivencia de 14.7 meses⁵⁴.

Actualmente, el uso de pembrolizumab en monoterapia está indicado tanto para adultos como para adolescentes mayores de 12 años con melanoma irresecable o metastásico. Además, ha sido aprobado para dichas poblaciones en estadios IIB, IIC o III que hayan sido sometidos a una resección tumoral completa⁵⁴.

Finalmente, se ha manifestado el beneficio del pembrolizumab en estadios III y IV como tratamiento neoadyuvante. Esto se refleja en una supervivencia libre de eventos más prolongada en aquellos pacientes que recibieron pembrolizumab en esquema neoadyuvante y adyuvante, en comparación con el grupo que solo recibió terapia adyuvante⁵⁴.

2.6.4 Terapias neoadyuvantes y adyuvantes

La terapia neoadyuvante, se define como tratamientos o terapias dirigidas a realizar antes de las intervenciones quirúrgicas, esto para favorecer y optimizar los resultados de los tratamientos en el manejo del cáncer. Esto con el objetivo de disminuir la carga tumoral para la optimización de una resección exitosa, con lo cual logra una disminución de las complicaciones de tipo quirúrgicas, así como mejorar el postoperatorio de los pacientes y su calidad de vida⁹¹.

Por otro lado, la terapia adyuvante es utilizada en la parte posoperatoria (después de procedimientos quirúrgicos). Esta aplicación postoperatoria de terapias como el pembrolizumab trabajan con el objetivo de eliminar la patología de forma microscópica residual, disminuyendo con esto, el riesgo de las recurrencias de la enfermedad⁹¹.

2.6.5 Variaciones regionales

El impacto clínico de pembrolizumab no puede evaluarse de manera aislada de las diferencias regionales en acceso, disponibilidad, aprobación regulatoria y capacidad de implementación dentro de los sistemas de salud. Así, mientras en algunos países su uso se ha integrado con mayor rapidez a la práctica clínica, en otros su incorporación se ha visto condicionada por barreras económicas, administrativas o logísticas.

En México, país que comparten realidades similares a otras naciones latinoamericanas, las cifras relacionadas con el melanoma son significativas: se reportaron aproximadamente 2,051 casos nuevos y 773 muertes en el año 2020. México ha informado un aumento notable en la tasa de mortalidad por melanoma en los últimos 25 años, con un incremento del 71%⁵⁵. Por lo anterior, se pasó de una tasa de 0.32 por cada 100,000 habitantes en 1998 a 0.54 por cada 100,000 habitantes en el año 2020⁵⁵.

En relación con el pembrolizumab, el tratamiento ha mostrado un beneficio excelente en los casos clínicos, así como en la rentabilidad para pacientes con melanoma en estadios avanzados. Estos ensayos han constatado que el uso de la terapia con pembrolizumab favorece tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia libre de metástasis. Aun así, existen barreras que trascienden la patología: los elevados costos de las terapias y los prolongados tiempos de aprobación regulatoria limitan el acceso de los pacientes a estos recursos⁵⁵.

Esta situación no es exclusiva de México; en diversos países con recursos limitados, la introducción de pembrolizumab y otros ICI (inhibidores de puntos de control inmunitario) enfrenta obstáculos de costo y logística, lo cual genera brechas en los resultados clínicos entre distintas regiones.

2.6.6 Consideraciones

La elevada tasa de metástasis del melanoma y su pronóstico adverso representan un desafío constante para el desarrollo de terapias innovadoras. Los progresos actuales en el tratamiento de esta patología involucran nuevos modelos de desarrollo farmacológico e inmunoterapias con un enfoque más preciso y dirigido⁵⁰.

Esta evolución de la inmunoterapia evidencia los avances en el campo oncológico, siendo actualmente la investigación activa en modelos inmunoterapéuticos y terapias dirigidas una pieza fundamental del tratamiento. Hacia el futuro, estrategias como el perfeccionamiento en la administración de fármacos y la integración de terapias biológicas y genéticas impulsarán, a corto plazo, el crecimiento y la eficacia de la farmacología aplicada al melanoma ⁵⁰.

Aun así, es necesario profundizar en nuevas líneas de análisis e incrementar el desarrollo de alternativas terapéuticas para optimizar los resultados clínicos y disminuir los efectos secundarios. Todo ello, sumado al reto que supone la resistencia farmacológica presente en casi todas las variantes de medicamentos actuales ⁵¹.

La utilización de pembrolizumab como tratamiento de primera línea debe analizarse desde una perspectiva integral que incluya eficacia, seguridad, tolerabilidad, perfil del paciente, características tumorales y condiciones del sistema de salud. No todos los pacientes presentan la misma respuesta clínica, por lo que la selección terapéutica debe mantenerse individualizada. En consecuencia, pembrolizumab representa una herramienta terapéutica de gran relevancia en melanoma metastásico, pero su uso debe sustentarse en evidencia científica, criterios clínicos adecuados y condiciones asistenciales que permitan una implementación oportuna y segura.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque metodológico

En el siguiente apartado se desarrollará el marco metodológico, que más que una simple guía técnica, constituye una herramienta de rigor científico fundamental para el presente trabajo de investigación. En esta sección se definen los componentes esenciales, tales como el tipo de estudio, las fuentes de información y los criterios de inclusión y exclusión, entre otros elementos involucrados. Todo lo anterior conforma la estructura metodológica utilizada para otorgar validez y solidez a la investigación.

3.2 Tipo de investigación

A continuación, en el siguiente capítulo, se presenta el marco metodológico de la investigación, como una revisión bibliográfica de tipo narrativa-descriptiva con enfoque cualitativo. El marco metodológico es definido como acciones que tienen un propósito al lograr describir y realizar un análisis desde el origen de la problemática planteada, esto incluyendo métodos específicos como son las técnicas observacionales, así como datos recolectados, esto determina el “cómo” se llevará a cabo la realización de un estudio, para lo anterior se requiere realizar un trabajo operativo de conceptos y elementos que abarque el problema en estudio⁵⁶.

La revisión narrativa se define por ser realizada por personas con conocimiento en un tema y la cual no declara una metodología practicada para la recopilación, así como la búsqueda de la evidencia utilizada. Utiliza una observación amplia y con un apoyo científico que puede llegar a variar, esto en dependencia de los autores (ya que su conocimiento queda desarrollado en el documento)⁵⁷.

Este tipo de investigación aporta, dentro de sus cualidades, la capacidad de brindar una integración y un análisis más grande de la evidencia científica utilizable, llevando a poder realizar un alcance exhaustivo del tema a tratar, así como de lograr una recopilación de

evidencia importante. Asimismo, la revisión narrativa proporciona un panorama y sitúa de mejor manera el acontecimiento investigativo.

3.3. Fuentes de información

Para efecto de la presente investigación, se utilizarán fuentes de artículos científicos (primarias) estas fuentes se definen de la siguiente manera como un resultado de la investigación o de los hallazgos a partir de la observación sistemática que no fue reportado previamente, siendo caracterizada por ser una investigación novedosa⁵⁸.

Está dentro de su contenido abarcan información de tipo original, información que es publicada por primera vez y la cual no ha llegado a ser filtrada; además de estar sin ser evaluada e interpretada por otras persona; siendo de origen de una investigación y de una actividad eminentemente de carácter creativo. Está compuesto por una colección básica de una biblioteca, así como se puede encontrar en un soporte de tipo digital o de manera impresa⁵⁸.

Para efectos de la siguiente investigación, se realiza la búsqueda con referencia a fuentes de información de origen primario, esto basado en los niveles de evidencia. Se procedió a realizar una búsqueda exhaustiva en sitios de información referentes, como lo son Pubmed, Science Direct y Springer Link, Scielo, Scopus, google académico, BINASS, Taylor&Francis, LILACS, Clinicalkey, Elsevier, EBSCO, Acta Médica Costarricense, Revista costarricense de salud pública, Frontiersin, MDPI., con el fin de obtener una búsqueda adecuada a las necesidades investigativas.

3.4 Criterios de búsqueda

Para el siguiente apartado se mostrará la tabla 5, la cual pertenece a los criterios de búsqueda. Estos criterios ayudarán a realizar una búsqueda ordenada de fuentes de información importantes, con esto llevando a la facilitación de los estudios, así como los indicadores que generen una adecuada concordancia con la metodología utilizada.

Tabla 5. Criterios de búsqueda

Objetivos	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.	Melanoma metastásico and Melanoma avanzado and Epidemiologia and Incidencia and Prevalencia and Distribución poblacional and Progresión de la enfermedad and Comportamiento tumoral and Patrón metastásico.	Pubmed, Science Direct y Springer Link, Scielo, Scopus, google académico, BINASS, Taylor&Francis, LILACS, Clinicalkey,Elsevier, EBSCO, Acta Medica Costarricense, Revista costarricense de salud pública, Frontiersin, MDPI.	2020-2024	Español Inglés Portugués
Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea	Pembrolizumab and Inhibidor PD-1 and Keytruda and Terapia de primera línea and Tratamiento inicial and Primera línea de tratamiento and Eficacia terapéutica and Resultado del tratamiento and Supervivencia global and Respuesta al tratamiento.	Pubmed, Science Direct y Springer Link, Scielo, Scopus, google académico, BINASS, Taylor&Francis, LILACS, Clinicalkey,Elsevier, EBSCO, Acta Medica Costarricense, Revista costarricense de salud pública, Frontiersin, MDPI.	2020-2024	Español Inglés Portugués

Objetivos	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico.	Pembrolizumab and Keytruda and Inhibidor de PD-1 and Acceso a medicamentos and Disponibilidad de medicamentos and vías de administración and dosificación.	Pubmed, Science Direct y Springer Link, Scielo, Scopus, google académico, BINASS, Taylor&Francis, LILACS, Clinicalkey,Elsevier, EBSCO, Acta Medica Costarricense, Revista costarricense de salud pública, Frontiersin, MDPI.	2020-2024	Español Inglés Portugués

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

En la siguiente tabla 6, se muestra lo que corresponden a los criterios de inclusión y exclusión tomados en cuenta para la presente investigación. Los siguientes criterios tienen la

función de lograr determinar el alcance de la investigación y así poder asegurar que la información utilizada sea relevante, actual y acorde a los objetivos de estudio.

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión

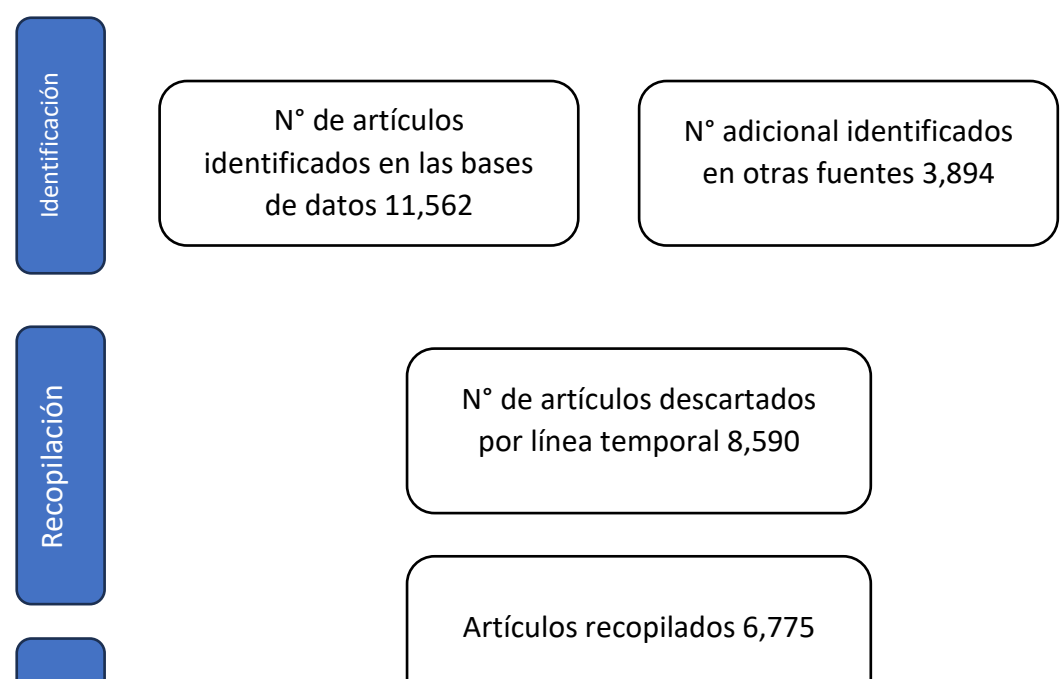
Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Estudios desarrollados o publicados en el periodo 2020-2024	Artículos publicados o desarrollados fuera del rango de año de búsqueda.
Investigaciones publicadas en los idiomas de Español, Inglés y Portugués	Estudios que han sido publicados fuera de los idiomas de Español, Inglés o Portugués.
Artículos donde el tema de búsqueda posee relación con el melanoma	Estudios que abarquen otros tipos de cánceres.

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.6 Algoritmo

En la siguiente figura, se mostrará el siguiente diagrama de flujo en el cual se explora la búsqueda de información o recopilación de datos. Dentro de los cuales se tomaron en cuenta aspectos como la identificación, recopilación, aquellos elegibles, así como los cuales pueden ser incluidos en la presente investigación.

Figura 1. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda



3.7 Clasificación según nivel evidencia

La siguiente tabla 7, se presenta con el objetivo de crear la clasificación según el nivel de evidencia de cada artículo, esto con el fin de verificar la cantidad según el nivel de evidencia, los tipos de estudio, así como el nivel de evidencia aportado a la presente investigación.

Tabla 7. Clasificación según nivel evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Estudio de revisión sistemática (Metaanálisis)	4	7	17,5%
	Estudio de ensayo clínico aleatorizado	2		
	Estudio de ensayo clínico (ECCA)	1		
2	Estudio de cohorte	9	23	57,5%
	Estudio de cohorte retrospectivo	11		
	Estudio de casos y controles	2		
	Estudio de cohorte (histórico)	1		

3	Estudio transversal	1	3	7,5%
	Estudio descriptivo	2		
4	Estudio ecológico de tipo observacional	1	2	5%
	Estudio retrospectivo	1		
5	Estudio de revisión	5	5	12,5%
Total			40	100%

Fuente: elaboración propia, 2025

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 Análisis de resultados

Este capítulo desempeña un papel clave en ofrecer una respuesta a las preguntas de investigación planteadas al inicio del estudio, permitiendo así una comprensión más amplia de los diversos factores fundamentados. La presente sección, se encargará de desarrollar los detalles de los resultados obtenidos a través de técnicas y herramientas analíticas adecuadas, desglosando patrones, tendencias y relaciones que surgen de los datos.

Este análisis es prioridad para dar pie al desarrollo de conclusiones y recomendaciones posteriores y es en última instancia, para aportar al cuerpo de conocimiento en el área de estudio. A lo largo de este capítulo, se desglosa los hallazgos principales, lo cual lleva a destacar las implicaciones de los resultados en el contexto de la investigación.

4.2 Análisis del objetivo: 1. Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.

En relación con el comportamiento del melanoma metastásico según variables epidemiológicas, Arnold et al.² señalan que esta patología representa una carga significativa a nivel mundial. En el año 2020, se estimaron aproximadamente 325,000 casos nuevos de melanoma cutáneo globalmente, mostrando una notable diversidad en su distribución geográfica y su vínculo con el índice de desarrollo humano. El comportamiento epidemiológico revela que esta enfermedad no afecta de manera homogénea a la población; por el contrario, se manifiesta de forma distinta según las condiciones socioeconómicas y geográficas de cada región².

En cuanto a la distribución geográfica, los resultados destacan que la mayor incidencia de melanoma se encuentra en regiones con un Índice de Desarrollo Humano (IDH) elevado, como Australia, Nueva Zelanda, Europa Occidental y Norteamérica. Esto evidencia una relación entre factores ambientales, los fenotipos cutáneos predominantes y los hábitos de exposición solar, sumado a la alta capacidad de estos países para la **detección temprana**.

Por otro lado, a pesar de la alta incidencia en estas regiones, la mortalidad es proporcionalmente baja, lo cual se vincula con un mejor acceso a los servicios de salud, diagnósticos oportunos y tratamientos eficaces, incluso en estadios avanzados de la patología².

En cambio, en aquellas regiones donde el Índice de Desarrollo Humano (IDH) es medio o bajo, se observa una menor incidencia de melanoma, pero con una mayor proporción de mortalidad. Estos datos epidemiológicos demuestran las carencias en los sistemas de vigilancia, el subregistro de casos y la frecuencia de diagnósticos en estadios avanzados, así como el acceso limitado a terapias especializadas. Desde las perspectivas clínica y de salud pública, esto resulta de suma importancia, ya que sugiere que el melanoma metastásico es más letal en poblaciones con menos recursos, a pesar de presentar una menor frecuencia visible en el número de diagnósticos².

Las observaciones sobre la mortalidad global confirman que el melanoma metastásico sigue siendo la principal causa de defunciones por cáncer de piel, con variaciones destacadas entre regiones. Estas diferencias entre incidencia y mortalidad refuerzan la comprensión de que el comportamiento de esta patología está altamente influenciado por los determinantes sociales de la salud, incluso por encima de las características biológicas intrínsecas de la enfermedad².

En definitiva, las perspectivas expuestas por Arnold et al.² prevén un aumento sostenido en el número de casos de melanoma para el año 2040, lo que conlleva un incremento proporcional de pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad metastásica. Este panorama subraya la necesidad de una planificación integral en prevención, diagnóstico temprano y acceso equitativo a tratamientos de primera línea, especialmente en regiones con menor desarrollo humano, donde la carga de mortalidad es desproporcionadamente mayor².

En general, estos detalles permiten caracterizar al melanoma metastásico como una patología de incidencia elevada en países desarrollados, pero con un impacto letal superior en regiones con limitaciones estructurales en salud, exponiendo una conducta epidemiológica compleja y desigual a nivel internacional².

En un estudio realizado por Arias Flórez et al.⁶¹ demuestra características particulares sobre el comportamiento epidemiológico, así como los principales factores relacionados con la supervivencia y la mortalidad por melanoma en la población colombiana. La observación incluyó a 766 pacientes con diagnóstico de melanoma entre los años 2010 y 2021, quienes fueron atendidos en un centro oncológico de alta complejidad, lo que brinda una visión específica del panorama clínico en este país latinoamericano⁶¹.

Respecto a la distribución sociodemográfica, se resalta un ligero predominio del sexo femenino (53%)⁶¹, con una edad media al diagnóstico de 61,1 años. Sin embargo, a pesar de esta mayor incidencia en mujeres, los hombres presentan una mortalidad significativamente mayor. Esto coincide con los patrones descritos en la literatura internacional y sugiere diferencias de origen biológico y conductual, así como en el acceso a los servicios de salud, factores que influyen directamente en el pronóstico de la enfermedad⁶¹.

En relación con la estadificación al momento del diagnóstico, la mayor parte de los casos se captan en estadios localizados (68,5%)⁶¹, mientras que el 17,2%⁶¹ corresponde a enfermedad regional y el 14,3% a enfermedad a distancia. Lo anterior es fundamental, ya que el estadio al diagnóstico se consolida como el factor determinante para la supervivencia. Los pacientes con melanoma localizado presentan tasas de supervivencia a cinco años significativamente más elevadas en comparación con aquellos diagnosticados en estadios regionales o metastásicos, lo que refuerza el impacto del diagnóstico temprano en el pronóstico⁶¹.

Por otro lado, el análisis de supervivencia reveló una tasa global a cinco años del 67,1%, valor inferior al registrado en países de altos ingresos, aunque semejante a otros estudios realizados en América Latina. Esto evidencia una brecha persistente en los resultados oncológicos entre regiones, vinculada a las diferencias en los programas de detección temprana, la accesibilidad a tratamientos avanzados y las condiciones socioeconómicas⁶¹.

No obstante, los factores histológicos como el grosor tumoral, medido por la escala de Breslow, surgieron como una de los predictores más destacados. Aquellos tumores con un Breslow ≥ 1 mm se relacionan con un aumento relevante en el riesgo de mortalidad y una menor supervivencia en comparación con los que poseen un menor espesor. Por otro lado, el

hallazgo de ulceración se vincula con un peor pronóstico, estableciéndose como un predictor clave de agresividad tumoral en esta población⁶¹.

El modelo multivariante de regresión de Cox asoció como factores independientes relacionados con una mayor mortalidad: la edad avanzada, los hallazgos de ulceración, el diagnóstico en estadio a distancia y un Breslow ≥ 1 mm. En efecto, lo anterior refuerza la relevancia de las características clínicas clásicas al realizar la estratificación pronóstica del melanoma y confirma su utilidad en escenarios latinoamericanos, donde la evidencia sigue siendo escasa⁶¹.

A continuación, los detalles del estudio analizado evidencian que el melanoma en los pacientes colombianos expresa un patrón de supervivencia estrechamente relacionado con el estadio al diagnóstico y las diferencias histopatológicas del tumor. Estos resultados acentúan la necesidad imperativa de fortalecer las estrategias de detección temprana y la educación poblacional sobre la fotoprotección, particularmente en regiones con recursos limitados, como vía clave para mejorar los desenlaces clínicos y disminuir la mortalidad relacionada con esta neoplasia⁶¹.

Por su parte, De Vries et al.⁷⁴ aportan detalles sobre la epidemiología descriptiva del melanoma cutáneo en el Área Metropolitana de Bucaramanga, Colombia. Los resultados demuestran que, a pesar de la baja incidencia de melanoma en comparación con países de alta prevalencia, la enfermedad representa una problemática de salud importante debido a su alta mortalidad relativa y al diagnóstico tardío⁷⁴.

Desde una perspectiva demográfica, se observó una edad media al diagnóstico de aproximadamente 61 años, lo que indica que el melanoma afecta principalmente a adultos mayores. Este detalle es relevante para el estudio del melanoma metastásico, ya que la edad avanzada suele vincularse con una mayor probabilidad de diagnóstico en estadios avanzados, un peor pronóstico y una alta mortalidad. En cuanto al sexo, se percibe una incidencia ligeramente mayor en hombres, patrón asociado en la literatura con una mayor agresividad tumoral y una menor supervivencia en fases tardías de la enfermedad⁷⁴

En el contexto de la incidencia y la mortalidad, el estudio reportó una tasa de incidencia estandarizada de 1.86 casos por cada 100.000 personas-año y una mortalidad de

1.08 por cada 100.000 personas-año. El notable aumento de la relación mortalidad/incidencia sugiere un comportamiento agresivo del melanoma en esta población, lo cual coincide con un número relevante de casos diagnosticados en fases tardías o en estado metastásico. Esta constante epidemiológica difiere de lo observado en países de ingresos altos, donde la mortalidad es significativamente menor debido al diagnóstico temprano y al acceso oportuno a terapias especializadas⁷⁴.

En cuanto a las características tumorales, se reconoció una distribución anatómica mayoritaria en los miembros inferiores y el tronco, así como una elevada frecuencia de subtipos histológicos agresivos, como el melanoma nodular y el melanoma lentiginoso acral. Estos subtipos se vinculan con un crecimiento vertical avanzado, un mayor espesor tumoral y un alto riesgo de diseminación metastásica, lo que explica la elevada mortalidad detallada en esta población⁷⁴.

Un aspecto crítico del estudio es el escaso acceso a información sobre el estadio clínico al momento del diagnóstico, lo que evidencia deficiencias en los sistemas de registro oncológico. Por otro lado, la elevada mortalidad, los subtipos agresivos y la edad avanzada al diagnóstico permiten inferir que un porcentaje considerable de los pacientes presentaba enfermedad regional o metastásica en el momento de la detección, condicionando de manera negativa el desenlace clínico⁷⁴.

En general, los resultados de este estudio describen un comportamiento epidemiológico del melanoma determinado por una baja incidencia, pero con una elevada letalidad en la población latinoamericana. Estas particularidades son indicativas de un diagnóstico tardío con una alta probabilidad de enfermedad metastásica. Lo anterior demuestra la urgencia de fortalecer las estrategias de detección temprana y la vigilancia epidemiológica, así como de mejorar el acceso a tratamientos adecuados para optimizar el pronóstico del melanoma metastásico en escenarios de recursos escasos⁷⁴.

Un estudio realizado sobre melanoma cutáneo maligno en una población adulta mayor en Brasil permite observar los comportamientos epidemiológicos de la enfermedad en estadios avanzados; concretamente, el melanoma metastásico analizado desde las tendencias de mortalidad. Los resultados mostraron que el melanoma constituye una causa importante

de muerte por cáncer de piel en pacientes adultos mayores, lo que evidencia la gran agresividad y letalidad de la patología en sus fases tardías⁸⁸.

A nivel demográfico, se observa una mortalidad por melanoma superior en pacientes de 60 años o más, con un incremento proporcional conforme aumenta la edad. Este detalle es de suma importancia epidemiológica, ya que se relaciona con un aumento en los diagnósticos tardíos, un riesgo elevado de diseminación metastásica y una menor respuesta a las terapias; factores que contribuyen a la alta mortalidad vinculada con el melanoma⁸⁸.

El estudio determinó que los hombres presentan una tasa de mortalidad superior en comparación con las mujeres durante el periodo analizado. Estos hallazgos fueron congruentes en los grupos etarios más avanzados, lo que refuerza el comportamiento agresivo del melanoma metastásico en pacientes masculinos. Dichos datos, documentados previamente en la literatura, se asocian a diversos factores conductuales, biológicos y a la disparidad en el acceso a los servicios de salud⁸⁸.

Factores como el envejecimiento poblacional, el diagnóstico tardío y la evolución acelerada de la enfermedad favorecen que el melanoma metastásico tenga una repercusión desproporcionada en la mortalidad por cáncer de piel en Brasil. Lo anterior refuerza la necesidad de fortalecer las dinámicas de prevención, así como de garantizar una detección temprana y un control clínico adecuado en los adultos mayores⁸⁸.

El estudio poblacional de Otobi et al.⁷⁷ realiza una caracterización detallada del comportamiento epidemiológico del melanoma en Estados Unidos, aportando información relevante sobre tendencias temporales, estadio al diagnóstico y supervivencia, características fundamentales para entender el impacto del melanoma metastásico. El reporte finalizó con datos nacionales recopilados durante varias décadas, lo que brinda una comprensión amplia y profunda del comportamiento de esta patología a nivel poblacional⁷⁷.

En cuanto a la incidencia, los resultados demuestran un aumento constante en el número de casos de melanoma metastásico con el transcurso del tiempo, esencialmente en estadios tempranos. Sin embargo, el estudio aporta evidencia de que, si bien el porcentaje de melanomas localizados ha incrementado, los casos diagnosticados en estadios avanzados, tanto en enfermedad regional como metastásica, persisten como una carga clínica importante.

Esta observación sugiere que, a pesar de los avances en la detección precoz, una parte significativa de los pacientes continúa recibiendo diagnósticos en etapas tardías de la patología⁷⁷.

En relación con la distribución por estadios, se evidencia que el melanoma metastásico representa una menor prevalencia en contraste con los estadios localizados; aun así, presenta un porcentaje desproporcionadamente alto de mortalidad. La supervivencia a cinco años disminuye de manera marcada en pacientes con enfermedad a distancia, a diferencia de las elevadas tasas de supervivencia en estadios tempranos. Esta tendencia confirma que el estadio metastásico es el principal factor pronóstico del melanoma y demuestra el comportamiento agresivo de la patología en sus fases avanzadas⁷⁷.

Desde la perspectiva demográfica, el estudio distinguió características importantes según edad y sexo. La incidencia de melanoma metastásico es mayor en adultos mayores, lo que se asocia con un incremento en el riesgo por exposición acumulada a la radiación ultravioleta y a diagnósticos tardíos. Asimismo, los hombres exhiben peores resultados en contraste con las mujeres, con una mayor tasa de mortalidad específica por melanoma. Este patrón epidemiológico, descrito previamente, demuestra la existencia de diferencias biológicas y conductuales que influyen en la progresión de la enfermedad⁷⁷.

Respecto a las tendencias de supervivencia, se ha demostrado una mejora en la supervivencia global del melanoma a largo plazo; no obstante, este avance es proporcionalmente menor en pacientes con enfermedad metastásica en comparación con aquellos diagnosticados en estadios localizados. Estas diferencias confirman que, si bien los avances terapéuticos han transformado el pronóstico global del melanoma, el estadio metastásico sigue vinculado a una alta letalidad, consolidándose como una meta prioritaria para los sistemas de salud⁷⁷.

Finalmente, estos detalles permiten caracterizar el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico como una patología de prevalencia relativa baja, pero con un alto impacto en la mortalidad, preponderante en adultos mayores y con resultados más desfavorables en hombres. Estas particularidades refuerzan la necesidad de un diagnóstico oportuno y de un acceso a tratamientos adecuados para minimizar la carga de la enfermedad metastásica y optimizar la supervivencia de los pacientes⁷⁷.

En cuanto a la perspectiva del continente europeo, el estudio realizado por Da Costa et al.⁷³ en una población de Portugal aporta información relevante sobre el comportamiento epidemiológico y clínico del melanoma metastásico, describiéndolo como una enfermedad de alta gravedad y con un impacto significativo en la mortalidad. Los resultados indican que el melanoma metastásico afecta en mayor medida a los adultos mayores, con una edad media al diagnóstico de 55 años, lo que concuerda con el riesgo acumulado propio del envejecimiento y una mayor exposición a factores ambientales como la radiación ultravioleta⁷³.

Asimismo, en lo referente a las características por sexo, se observa un predominio masculino entre los pacientes con melanoma metastásico. Este detalle es relevante, ya que coincide con reportes previos que argumentan un peor pronóstico y una mayor probabilidad de enfermedad avanzada en hombres; esto podría estar relacionado con las conductas de fotoprotección, el acceso a los servicios de salud y las características biológicas que influyen en la evolución tumoral⁷³.

Desde el enfoque clínico-epidemiológico, un porcentaje importante de los pacientes recibió un diagnóstico inicial en estadios avanzados o desarrolló metástasis a lo largo de la enfermedad. La diseminación a distancia se localiza frecuentemente en órganos como pulmón, hígado, cerebro y hueso; sitios asociados con un deterioro del pronóstico y una reducción notable de la supervivencia global. Esta secuencia de diseminación ejemplifica el comportamiento agresivo del melanoma metastásico⁷³.

En relación con la supervivencia, los análisis especifican tasas notablemente bajas en comparación con los melanomas localizados o regionales. La supervivencia global se ve afectada negativamente por variables como la edad avanzada, el sexo masculino y la localización de las metástasis. Estos datos confirman que las singularidades demográficas son un factor determinante en el desenlace clínico del paciente⁷³.

A pesar de los avances terapéuticos de los últimos años, el melanoma metastásico sigue representando un desafío destacado para los servicios de salud, particularmente donde el diagnóstico temprano es limitado. La combinación de un diagnóstico tardío, el avance tumoral acelerado y la alta tasa de diseminación explica la elevada mortalidad observada en esta población⁷³.

En conclusión, los resultados describen al melanoma metastásico como una patología predominante en adultos mayores y hombres, con una alta carga de mortalidad. Estas particularidades epidemiológicas confirman el comportamiento agresivo de la enfermedad en sus estadios avanzados, por lo que resulta imperativo fortalecer las dinámicas de detección precoz, el control epidemiológico y el acceso oportuno a terapias especializadas para mejorar el desenlace clínico ⁷³.

Un estudio realizado en una población de Suecia por Vikström et al.⁷⁹ analizó de forma detallada las tendencias temporales de incidencia y supervivencia del melanoma. Este trabajo permite comprender el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico desde la perspectiva de los cambios observados en el diagnóstico y el control de la patología. Los detalles muestran que, aunque la incidencia global del melanoma ha incrementado de manera sostenida a través de los años, este aumento se ha centralizado primordialmente en los estadios tempranos. No obstante, los casos diagnosticados en estadios avanzados, incluyendo la enfermedad metastásica, siguen representando un porcentaje clínicamente significativo debido a su alta mortalidad⁷⁹.

En cuanto a la distribución por estadios, el estudio evidencia que el melanoma metastásico presenta una tasa de supervivencia significativamente menor en comparación con los estadios localizados y regionales. A pesar de las mejoras generales en la supervivencia del melanoma observadas en los últimos años, este progreso ha sido menor en pacientes con metástasis, lo que confirma que el estadio avanzado sigue siendo la principal característica de mal pronóstico ⁷⁹.

Respecto a los determinantes demográficos, se confirma que el melanoma metastásico afecta con mayor frecuencia a la población adulta mayor. La edad avanzada no solo se asocia con una mayor incidencia de enfermedad avanzada, sino también con una menor supervivencia, debido a la presencia de comorbilidades, retrasos en el diagnóstico y una menor tolerabilidad a tratamientos agresivos. Asimismo, tal como han mencionado otros autores, existe un marcado predominio del sexo masculino entre los casos con peor pronóstico, un modelo epidemiológico ya documentado en la literatura ⁷⁹.

La observación temporal descrita por los autores reporta una diferencia evidente en la tendencia de supervivencia a partir de ciertos periodos, lo que refleja los avances

terapéuticos y la optimización en el manejo clínico. Sin embargo, estas mejoras no han logrado cerrar la brecha de supervivencia entre el melanoma metastásico y los estadios tempranos, lo que refuerza el peso de la letalidad asociada a la enfermedad en etapas avanzadas ⁷⁹.

En conclusión, los hallazgos de este estudio definen al melanoma metastásico como una patología de menor frecuencia relativa, pero con una elevada importancia en términos de mortalidad, con predominio en adultos mayores y un peor pronóstico en hombres. Estas diferencias validan la relevancia de reforzar las dinámicas de detección temprana, el control epidemiológico y el acceso a terapias adecuadas, con la finalidad de mejorar el desenlace clínico y la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico ⁷⁹.

Por otro lado, un estudio realizado en el Medio Oeste de Irlanda por Porter et al. ⁸⁴ aporta información relevante acerca del melanoma metastásico en una población real, facilitando el contexto en el cual esta patología manifiesta su agresividad e incremento en la mortalidad. Entre los años 2014 y 2019, se observó que un 5% ⁸⁴ de los pacientes con diagnóstico de melanoma presentaron enfermedad metastásica o irresecable; esto reafirma que, aunque su frecuencia sea menor que la del melanoma localizado, los estadios metastásicos representan un porcentaje clínicamente significativo de los casos totales ⁸⁴.

En cuanto a las características demográficas, el melanoma metastásico se caracterizó por ser diagnosticado predominantemente en adultos mayores, con una edad media al diagnóstico de 64.5 años, lo cual concuerda con los datos epidemiológicos de otros estudios internacionales. Este detalle es fundamental, ya que la edad avanzada se relaciona con diagnósticos en estadios avanzados, presencia de comorbilidades y un peor pronóstico. Respecto al sexo, existe un predominio masculino con un 71% ⁸⁴ de los casos, lo que consolida la evidencia de que los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar esta patología en fases tardías y metastásicas ⁸⁴.

El artículo argumenta que casi la mitad de los pacientes (46%) ⁸⁴ ya manifestaban metástasis al momento del diagnóstico inicial, lo que evidencia una tendencia de diagnósticos tardíos y el comportamiento agresivo de la enfermedad. Asimismo, en aquellos pacientes que inicialmente presentaron estadios prematuros, el tiempo medio de progresión hacia la

enfermedad metastásica fue de 2.9 años, lo que confirma una evolución relativamente veloz hacia estadios avanzados en un porcentaje importante de los casos⁸⁴.

Las características histopatológicas también demuestran la agresividad de esta patología. Un espesor de Breslow elevado, con una mediana de 4,3 mm, se relaciona con un mayor riesgo de diseminación metastásica y una peor supervivencia. De igual manera, se evidencian otros factores de mal pronóstico, como la ulceración y un incremento en la tasa mitótica, que contribuyen a la alta letalidad observada en esta cohorte⁸⁴.

En términos de supervivencia, el estudio explica que el melanoma metastásico mantiene una baja supervivencia global, con una mediana de 1.5 años desde el diagnóstico. Aunque los pacientes que recibieron terapia sistémica presentaron una mayor supervivencia en comparación con quienes no la recibieron, la mortalidad global sigue siendo alta, lo que confirma que el estadio metastásico es la característica primordial para definir el pronóstico del melanoma⁸⁴.

Todas las características mencionadas anteriormente reflejan la realidad epidemiológica y fortalecen la necesidad de nuevas estrategias de diagnóstico temprano, una mejor vigilancia clínica y un acceso adecuado a terapias especializadas. Todo ello con el fin de reducir la carga del melanoma metastásico y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes⁸⁴.

Por otro lado, un estudio nacional realizado en Dinamarca con una población de 25.720 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo permitió identificar de manera integral las diferencias en el comportamiento del melanoma metastásico desde un punto de vista epidemiológico. La edad promedio presentada en el estudio fue de 59.1 años; se demostró que los estadios avanzados, específicamente los correspondientes a IIB, IIC y IV, se relacionan con una mayor edad al momento del diagnóstico y un incremento en las comorbilidades. Esto describe un perfil epidemiológico más frágil en aquellos pacientes que presentan enfermedad metastásica⁸⁰.

En lo que se refiere al sexo, aunque el melanoma se presentó de manera ligeramente más constante en mujeres en estadios tempranos, se observó un aumento en el porcentaje de

hombres en estadios avanzados con compromiso metastásico. Este hallazgo se vincula con un peor pronóstico y una mayor agresividad de la patología en el sexo masculino, un detalle epidemiológico de gran importancia, ya que la población masculina ha sido ligada con frecuencia a un riesgo considerable de progresión y mortalidad ⁸⁰.

En cuanto al comportamiento metastásico, el 10,6%⁸⁰ de los pacientes presentaron una recurrencia durante el seguimiento; la mayor parte de estas (56,6%) ⁸⁰ corresponden a metástasis a distancia, ya fuera de manera aislada o en combinación con recurrencia locorregional. Este patrón se observó de manera constante en los diferentes estadios, lo que sugiere que la diseminación hematógena representa una vía significativa de progresión del melanoma metastásico, independientemente del estadio inicial ⁸⁰.

Desde un enfoque epidemiológico por estadios, se muestra que los pacientes con melanoma en estadios IIB y IIC presentaron un riesgo de recurrencia y mortalidad similar — o incluso mayor— al de aquellos en estadio III, significativamente frente a los estadios IIIA y IIIB. Este dato rompe con la progresión lineal clásica del sistema de estadificación AJCC e indica que ciertos subgrupos clínico-epidemiológicos en estadio II exponen un comportamiento biológico más agresivo, con una alta probabilidad de evolución metastásica⁸⁰.

Por último, se demostró que los pacientes con melanoma metastásico y en estadios avanzados no solo exhibieron una mayor mortalidad específica por melanoma, sino también una aumentada mortalidad por otras causas, particularmente en relación con la edad avanzada y las comorbilidades. Este contexto epidemiológico subraya la relevancia de un enfoque integral en el paciente con melanoma metastásico, analizando no sólo la patología oncológica, sino también las circunstancias que intervienen en el pronóstico global ⁸⁰.

Según Mannucci et al.⁸¹, se realizó un estudio descriptivo en una población italiana del cual se desprende información relevante sobre el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico, analizando variables como la frecuencia de hospitalización, la supervivencia y las características demográficas. El estudio se centró en pacientes adultos con diagnóstico de melanoma metastásico, lo que permite diferenciar esta patología tanto desde un panorama clínico como poblacional, detallando su elevada carga asistencial y su repercusión en la mortalidad ⁸¹.

A nivel demográfico, se mostró que el melanoma metastásico afecta principalmente a personas de edad avanzada. Esta identificación es fundamental, ya que los pacientes de mayor edad presentaron un porcentaje superior de hospitalizaciones y un descenso en la supervivencia, lo que se traduce en un peor pronóstico global ⁸¹.

Una característica esencial del análisis fue la recurrencia de las hospitalizaciones, evidenciando que un porcentaje significativo de los pacientes requirió numerosos ingresos a lo largo del curso de la enfermedad. Esta constante refleja las complicaciones clínicas del melanoma metastásico, tales como la progresión rápida, las dificultades sistémicas y la necesidad de terapias especializadas. Asimismo, se describió una relación entre el alto número de hospitalizaciones y una baja supervivencia, lo que posiciona a la frecuencia de ingresos como un indicador indirecto de gravedad y de pronóstico negativo ⁸¹.

En cuanto a la supervivencia, los datos evidenciaron que el melanoma metastásico mantiene una tasa de supervivencia global disminuida, particularmente en pacientes con múltiples hospitalizaciones y mayor comorbilidad. La supervivencia se redujo de manera característica conforme incrementó el número de ingresos, lo que indica que la evolución clínica de la enfermedad está íntimamente ligada a un deterioro progresivo del estado general del paciente ⁸¹.

Finalmente, las observaciones del estudio permiten describir al melanoma metastásico como una patología con un impacto significativo en adultos mayores y con predominio en el sexo masculino, factores asociados a mayores ingresos hospitalarios y una supervivencia reducida. Estas diferencias epidemiológicas denotan el comportamiento agresivo de la enfermedad y destacan la importancia de reforzar los métodos de detección temprana, la vigilancia clínica rigurosa y el abordaje integral del paciente, con la finalidad de atenuar la carga asistencial y optimizar los desenlaces clínicos ⁸¹.

Según Rivera et al.⁷, un estudio realizado en Costa Rica permite identificar los resultados obtenidos en el contexto del melanoma metastásico desde una perspectiva epidemiológica general. El análisis demuestra comportamientos demográficos y temporales que se relacionan de manera directa con su presentación y su desenlace clínico ⁷.

Desde el punto de vista demográfico, el melanoma se comporta de manera similar a otras neoplasias malignas, con una mayor afectación en la población adulta de edades medias y avanzadas, lo que sugiere un efecto acumulativo de los factores de riesgo a lo largo de la vida. Estas particularidades son de suma importancia para el melanoma metastásico, ya que la edad avanzada suele relacionarse con diagnósticos tardíos, un aumento de la mortalidad y un mal pronóstico. Por otro lado, el estudio detalla las características por sexo en la incidencia y mortalidad, vinculando al melanoma con un mayor porcentaje de enfermedad avanzada en hombres ⁷.

Con respecto a la mortalidad, el artículo señala que el melanoma representa una letalidad relativa elevada en comparación con su incidencia. Este comportamiento epidemiológico es indicativo de diagnósticos en estadios avanzados y de una evolución acelerada de la patología, componentes característicos del melanoma metastásico. Esta alta razón mortalidad/incidencia permite inferir que un porcentaje importante de los casos se detecta en fases avanzadas o metastásicas al momento del diagnóstico ⁷.

Desde el enfoque temporal, el estudio revela modificaciones en las tendencias de incidencia y mortalidad a través del tiempo, lo cual evidencia cambios tanto en la exposición a factores de riesgo como en las competencias diagnósticas y de registro. En el caso del melanoma metastásico, estas variaciones pueden relacionarse con un aumento en la detección de casos; sin embargo, no se observa una disminución proporcional de la mortalidad, lo que refuerza la constante de un comportamiento agresivo en estadios tardíos ⁷.

En general, los resultados del estudio permiten describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico como un fenómeno de creciente impacto en la mortalidad, vinculado primordialmente a los adultos mayores y con diferencias marcadas según el sexo. Estos hallazgos subrayan la relevancia de un diagnóstico oportuno y la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica, con el objetivo de minimizar el porcentaje de casos diagnosticados en estadios metastásicos y optimizar los desenlaces clínicos ⁷.

Según Kim et al.⁷², se realizó un análisis epidemiológico del melanoma metastásico durante la pandemia de 2020, destacando adversidades como la interrupción de la detección

temprana, dificultades en el seguimiento de las recuperaciones y alteraciones en los factores de supervivencia y tratamiento ⁷².

La incidencia y detección de melanoma en estadios avanzados se desarrollaron en un contexto particular durante el primer año de la crisis sanitaria. Para el año 2020, la incidencia registrada de melanoma metastásico fue un 10,0%⁷² inferior a las tendencias proyectadas antes de la pandemia. Estas cifras no representan una disminución real de la enfermedad, sino un descenso en el diagnóstico oportuno. En 2021, se observó una normalización de la incidencia, con una desviación de apenas un -1,8%⁷² respecto a lo esperado. En total, se estima que el déficit de diagnósticos de melanoma metastásico en Estados Unidos fue de aproximadamente 330 casos durante los primeros años de la pandemia ⁷².

Desde la perspectiva de la supervivencia a corto plazo y la brecha de género, la supervivencia a un año se utilizó como el indicador clínico más relevante vinculado al periodo pandémico. A pesar de las dificultades del sistema de salud, la supervivencia a un año se mantuvo constante o incluso superior a lo esperado debido a la resiliencia del manejo clínico. Para 2021, se reconoció un aumento relativo del 7,5%⁷² en la supervivencia observada (56,09%) ⁷² en relación con la proyectada (52,19%) ⁷². Se evidenció que la supervivencia fue significativamente mayor en mujeres, con una superioridad del 20,1% para el año 2021. En contraste, los hombres no obtuvieron un aumento representativo (2,5%) ⁷², lo que sugiere que las pacientes femeninas pudieron haber tenido una mejor respuesta o mayor disponibilidad de cuidados durante este periodo ⁷².

Por otro lado, la mortalidad específica por melanoma, aquellos fallecimientos ocurridos dentro del primer año tras el diagnóstico, detalló un descenso del 4,5%⁷² en 2021; sin embargo, este valor no mostró relevancia estadística. El estudio indica que este descenso en la mortalidad podría estar vinculado directamente a la disminución inicial de la incidencia: al registrarse menos casos en 2020, el número absoluto de muertes registradas también descendió. No obstante, existe un riesgo latente de un "brote" de mortalidad por melanoma avanzado en los próximos años, debido a que las personas no diagnosticadas durante la pandemia podrían presentar cuadros clínicos más severos con el transcurso del tiempo ⁷².

Según Lopes et al.⁸², se evidencia que para el año 2040 habrá un incremento del 78%⁸² en la incidencia y del 73%⁸² en la mortalidad vinculada a esta patología. Esta tendencia indica

que, a pesar de los avances en los tratamientos, la carga de pacientes con enfermedad metastásica seguirá presionando a los sistemas de salud. A nivel demográfico, se observó una incidencia significativa en personas jóvenes, con una edad media al diagnóstico de 57 años, cifra menor en comparación con otros tipos de cáncer, como el de pulmón o colon ⁸².

Respecto al sexo, existe una diferencia de género destacada según la edad. En pacientes jóvenes, las mujeres presentan tasas de incidencia superiores; no obstante, esta tendencia se invierte con el envejecimiento, lo que resulta en una mayor predisposición global en los hombres. Asimismo, se observó que la población de etnia caucásica tiene un riesgo de melanoma del 2,4%⁸², en contraste con el 0,1%⁸² de la población de piel oscura; esto se debe a que la feomelanina en las pieles claras favorece el estrés oxidativo y el daño al ADN ⁸².

Se expone que el melanoma metastásico está estrechamente vinculado a la exposición solar según la latitud, con las mayores tasas de registro en países como Australia y Nueva Zelanda, seguidos por el norte de Europa y América del Norte. Factores como la radiación ultravioleta y el uso de dispositivos de bronceado son responsables de entre el 60%⁸² y el 70%⁸² de los casos. Entre otras características, el melanoma metastásico presenta una elevada diversidad genética, donde las mutaciones somáticas afectan principalmente a la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) ⁸².

En general, la epidemiología de la patología en estadios avanzados conlleva un elevado costo social y económico. En países como Estados Unidos, la gestión del melanoma representa el 40%⁸² del presupuesto anual asignado al cáncer de piel, debido a la alta complejidad de su tratamiento en estadios metastásicos ⁸².

4.3 Análisis del objetivo 2. Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea

Según Cowey et al.⁸, la utilización de pembrolizumab como primera línea de tratamiento logra resultados clínicos significativos en el contexto de la oncología

comunitaria. Estos datos sugieren que la utilización de este anticuerpo monoclonal anti-PD-1 aporta una ventaja tanto en el esquema terapéutico como en la supervivencia a largo plazo⁸.

Respecto a la supervivencia global, se observó que el pembrolizumab tuvo un impacto positivo cuando se administró como tratamiento inicial; los pacientes tratados alcanzaron una tasa de supervivencia global a los 36 meses del 54,3%.⁸. En contraste, los resultados difirieron en aquellos pacientes que recibieron terapia con fármacos de segunda o tercera línea, quienes obtuvieron tasas de supervivencia a los tres años del 39,5%.⁸ y 23,3%.⁸, respectivamente.⁸.

Por otro lado, en cuanto a la durabilidad de la respuesta y la progresión de la enfermedad, el análisis muestra que la terapia temprana no solo es capaz de alargar la vida, sino que también permite obtener un mejor control tumoral durante períodos más prolongados. La supervivencia libre de progresión en los pacientes con terapia de primera línea alcanzó una tasa del 30,7%.⁸ a los tres años. A pesar de que la progresión continúa siendo un reto, un tercio de los pacientes logró mantener la patología estable o en remisión de manera duradera mediante el esquema de primera línea.⁸.

Sobre la persistencia en el tratamiento y su tolerabilidad, el análisis cualitativo del tiempo hasta la suspensión de la terapia funciona como un indicador indirecto de la efectividad y la seguridad clínica. Aquellos pacientes que recibieron terapia de primera línea mantuvieron el tratamiento por una mediana de 8.6 meses, un tiempo prolongado en comparación con quienes ya habían recibido terapia previa. Este periodo superior sugiere que, al realizarse la administración antes de que la enfermedad se vuelve refractaria o el estado funcional del paciente se deteriore (como ocurre en las terapias de segunda o tercera línea), el pembrolizumab resulta más eficaz en términos de tolerabilidad, permitiendo la administración de más ciclos de tratamiento⁸.

En relación con el estudio de Weichenthal et al.¹¹, se realizó un análisis del uso de pembrolizumab como primera línea de tratamiento sistémico para la patología irresecable o metastásica. Se identifica como una terapéutica cuya utilidad está condicionada por la historia clínica previa de los pacientes en relación con la inmunoterapia¹¹.

En cuanto a la eficacia y las tasas de respuesta clínica, el impacto directo de la terapia se refleja en su capacidad para lograr la remisión en un porcentaje destacable de pacientes. La tasa de respuesta objetiva fue de 37,3%¹¹, presentando un control de la enfermedad en el 56,9%¹¹ de los casos; esto demuestra que más de la mitad de los pacientes obtuvieron un beneficio clínico al iniciar la terapia. Asimismo, respecto a la calidad de la respuesta, un 17.6%¹¹ de los pacientes tratados en primera línea alcanzó una respuesta completa, lo que representa un resultado cualitativamente significativo y duradero¹¹.

Dentro del análisis de supervivencia, la terapia modificó el curso temporal de la patología, mostrando un beneficio clínico importante antes de la progresión. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) para los pacientes en primera línea se situó entre los 6.1 y 7.4 meses, dependiendo de si las recurrencias eran tempranas o tardías¹¹.

Sobre la influencia del historial adyuvante en el impacto terapéutico, un objetivo clave es determinar cómo la razón de finalización del tratamiento adyuvante previo afecta los resultados de la primera línea metastásica. Aquellos pacientes que interrumpieron su terapia adyuvante debido a toxicidad (efectos secundarios) obtuvieron resultados positivos, con una tasa de respuesta objetiva del 52,9%¹¹ y una mediana de supervivencia libre de progresión de 8.3 meses. Esto sugiere que tales tumores mantienen una mayor sensibilidad al bloqueo de PD-1. Por el contrario, en pacientes con progresión previa durante la adyuvancia, el impacto es significativamente inferior, con una tasa de respuesta objetiva de sólo el 23,1%¹¹ y una supervivencia libre de progresión notablemente menor, de 2.57 meses¹¹.

Según Kim et al.¹³, el uso de pembrolizumab como terapia de primera línea en el melanoma avanzado con mutación BRAF V600 representa una optimización clínica que no solo influye en los resultados iniciales, sino que impacta toda la trayectoria terapéutica del paciente. Los hallazgos del estudio sugieren que, a pesar de la disponibilidad de terapias dirigidas, iniciar el tratamiento con inmunoterapia aporta beneficios pronósticos que se incrementan a lo largo del tiempo¹³.

Respecto a la supervivencia global (SG), el uso de pembrolizumab en primera línea se relaciona con una prolongación significativa de la vida de los pacientes. Los datos mostraron que la SG fue mayor en aquellos que comenzaron su terapia con pembrolizumab

en comparación con quienes iniciaron con dabrafenib/trametinib. Por otro lado, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en primera línea también fue superior para los pacientes tratados con pembrolizumab (352 días). Este detalle es crucial, ya que infiere que el fármaco no solo es más eficaz a largo plazo, sino también en el control de la patología desde el inicio de la estrategia sistémica ¹³.

En general, el uso de pembrolizumab como primera línea en melanoma con mutación BRAF es fundamental para el éxito terapéutico a nivel mundial. Su administración inicial no solo mejora la supervivencia global, sino que también previene el desarrollo prematuro de mecanismos de evasión inmune que suelen limitar las opciones de rescate posteriores. Por tanto, el aporte clínico y biológico sugiere que el pembrolizumab es la elección preferible para comenzar el tratamiento, reservando las terapias dirigidas para fases subsecuentes o situaciones que requieran una respuesta clínica inmediata ¹³.

A nivel latinoamericano, según Zuluaga et al.¹⁴, la utilización del pembrolizumab como terapia de primera línea ha cambiado el desenlace del melanoma metastásico en el abordaje clínico. Su eficacia en la supervivencia global y el control de la patología ha permitido demostrar una mejora notable en los indicadores de supervivencia a lo largo del tiempo. De forma cualitativa, los pacientes obtuvieron resultados sostenidos y duraderos, con una tasa de supervivencia al año del 71,1%¹⁴ y a los dos años del 54,4%¹⁴. Mediante el uso de esta terapia en primera línea, se alcanzó una mediana de supervivencia libre de progresión de 12 meses. Este detalle resulta relevante, ya que posiciona al pembrolizumab como un factor determinante para evitar la progresión de la enfermedad en la mitad de los pacientes estudiados, superando las cifras de los estándares previos ¹⁴.

Existe, además, una relevancia significativa en el contexto local; el uso de estas terapias en una institución de Colombia confirma la efectividad de la inmunoterapia en escenarios de "mundo real". Al presentar características diversas a las de los ensayos clínicos controlados, se logra destacar que el pembrolizumab mantiene una eficacia robusta frente a la heterogeneidad biológica del melanoma en la población colombiana¹⁴.

Por otro lado, según el metaanálisis de Pradeep et al.²⁰, la utilización del pembrolizumab cambió el paradigma del tratamiento al reemplazar la quimioterapia

convencional por la inmunoterapia, gracias a un mayor beneficio clínico y un mejor perfil de seguridad. El estudio aporta tres pilares fundamentales sobre esta inmunoterapia:

En primer lugar, la consolidación de la eficacia clínica. Los hallazgos confirman que los inhibidores de puntos de control inmunitario, como el pembrolizumab, aportan una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con la quimioterapia tradicional. Este detalle se asocia con una disminución del riesgo de progresión, lo que permite a los pacientes alcanzar periodos prolongados de estabilidad clínica²⁰.

En segundo lugar, respecto a la tasa de respuesta objetiva (TRO), el uso de pembrolizumab en primera línea muestra resultados beneficiosos en la reducción del tamaño tumoral en un porcentaje significativo de pacientes. Asimismo, la monoterapia se posiciona como un modelo equilibrado entre eficacia y toxicidad. La rapidez y durabilidad de estos resultados en pacientes sin tratamientos previos refuerzan la relevancia de no posponer el uso de los anti-PD-1 a líneas posteriores²⁰.

Finalmente, a nivel de seguridad y calidad de vida, el estudio destaca que el pembrolizumab presenta un perfil de seguridad más favorable en comparación con los tratamientos combinados. En la relación riesgo-beneficio, el abordaje cualitativo de la terapia de primera línea con pembrolizumab demuestra una superioridad oncológica sin comprometer la calidad de vida de los pacientes; esto permite eludir la toxicidad sistémica aguda de la quimioterapia y los eventos adversos inmunomediados que son constantes en el uso de terapias combinadas²⁰.

En general, la utilización de pembrolizumab genera un impacto significativo en la superioridad terapéutica multidimensional, ya que no solo mejora los desenlaces duros, sino que optimiza el beneficio clínico mediante respuestas a largo plazo y una toxicidad controlada. Este metaanálisis posiciona al pembrolizumab como el estándar de oro en el abordaje de terapias iniciales, permitiendo que los pacientes reciban el tratamiento más efectivo durante el periodo en que el tumor presenta su mayor sensibilidad biológica²⁰.

Conforme a un estudio multicéntrico internacional realizado por Chatziioannou et al.⁶⁰, la utilización de pembrolizumab como terapia de primera línea en el melanoma metastásico destaca por su capacidad para generar resultados superiores en durabilidad y

supervivencia a largo plazo en el espectro clínico real. El estudio, basado en un análisis de cohorte internacional, permite evaluar el efecto clínico y caracterizar los diversos factores asociados al éxito del tratamiento ⁶⁰.

Los resultados subrayan que la supervivencia global (SG) alcanzó una mediana de 38 meses, con una tasa de supervivencia a los tres años del 51.5%⁶⁰. El control de la enfermedad libre de progresión fue notable, presentando una mediana de 9 meses y una tasa de 31.6%⁶⁰ a los 36 meses. Esto sugiere que un tercio de los pacientes tratados con terapia de primera línea logran un control eficaz de la patología sin necesidad de intervenciones adicionales ⁶⁰.

En cuanto a los factores pronósticos, el estudio señala que la carga metabólica, medida a través de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), es un determinante fundamental. Los pacientes con niveles normales de LDH muestran un mejor pronóstico, lo que refuerza la necesidad de iniciar terapias de primera línea antes de que el volumen tumoral genere alteraciones metabólicas sistémicas significativas. Este hallazgo destaca cómo el pembrolizumab ha transformado el pronóstico en la población oncológica frente a una patología históricamente letal, alcanzando una supervivencia sostenida en el 51,5%⁶⁰ de los pacientes evaluados ⁶⁰.

Según Sharon et al.⁶², el uso de pembrolizumab como terapia sistémica inicial se destaca por su impacto positivo en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con melanoma avanzado. El artículo subraya no sólo su papel en la supervivencia, sino también su capacidad para modular biológicamente el tumor y mejorar la predictibilidad de los desenlaces clínicos⁶².

Respecto a la consolidación de la supervivencia global (SG), se observó una tasa de SG sostenida tras cinco años de vigilancia, siendo este el periodo de seguimiento más largo reportado hasta el momento para la monoterapia con anti-PD-1. Los resultados en el subgrupo de pacientes respondedores fueron excepcionales: aquellos que alcanzaron una respuesta patológica mayor (presencia de tumor viable menor del 10%) y quienes obtuvieron una respuesta patológica completa tras la primera dosis de pembrolizumab presentaron una supervivencia global del 100%⁶² a los cinco años. Asimismo, el efecto protector sostenido mostró una SG general del 72,8%⁶², lo que demuestra que una respuesta temprana al pembrolizumab actúa como un pilar fundamental para la supervivencia a largo plazo⁶².

Estos hallazgos confirman que este seguimiento representa el estudio más extenso hasta la fecha sobre terapia neoadyuvante utilizando pembrolizumab como agente único. Dicha estrategia neoadyuvante sigue asociándose con un pronóstico favorable tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de recaídas. Por otro lado, las recurrencias en pacientes con respuesta patológica suelen presentarse de manera más tardía y son tratables, manteniendo una SG del 100%⁶² a los cinco años en este grupo. Estos detalles resaltan la efectividad sostenida de los inhibidores de PD-1 como monoterapia en entornos neoadyuvantes y adyuvantes, y subrayan la importancia de un seguimiento clínico riguroso a lo largo del tiempo⁶².

Por otro lado, según Silvinato et al.⁶⁷, el uso de pembrolizumab como tratamiento inicial en pacientes con melanoma avanzado o metastásico demuestra un cambio significativo en el pronóstico clínico. Se observan diferencias estadísticas y clínicas sustanciales en comparación con las terapias convencionales y con otras inmunoterapias de primera generación⁶⁷.

El impacto más relevante del pembrolizumab en primera línea se evidencia al compararlo con el estándar anterior: el ipilimumab. Los datos muestran que el uso de pembrolizumab reduce significativamente el riesgo de muerte en comparación con el ipilimumab. Las tasas de supervivencia a los 6 y 12 meses son notablemente superiores, lo que confirma que el pembrolizumab actúa como un agente capaz de prolongar la vida de manera más eficaz desde el inicio del tratamiento. Asimismo, en cuanto al control de la progresión, el pembrolizumab ofrece un beneficio mayor; los pacientes tratados con este anticuerpo anti-PD-1 mostraron un periodo de control tumoral más extenso antes del avance de la enfermedad, lo que aporta una mayor solidez clínica en fases críticas de la patología metastásica⁶⁷.

La eficacia de esta terapia no solo se mide en tiempo, sino también en la calidad de la respuesta antitumoral lograda. En primera línea, la tasa de respuesta objetiva del pembrolizumab es característicamente más alta que la del ipilimumab. Esta capacidad para reducir la carga tumoral de forma más exitosa en pacientes no tratados previamente lo establece como un estándar de uso primordial. De igual manera, la seguridad y la tolerabilidad son fundamentales para el equilibrio terapéutico; a pesar de su mayor eficacia,

el pembrolizumab presenta un perfil de efectos adversos óptimo. Se observa una menor incidencia de eventos adversos graves o fatales, lo que permite a los pacientes alcanzar un mayor bienestar y completar los ciclos de terapia sin interrupciones por toxicidad⁶⁷.

Desde el punto de vista del manejo clínico, los eventos adversos relacionados con el pembrolizumab son, en general, predecibles y pueden gestionarse mediante protocolos estándar, lo que refuerza su importancia como opción inicial. El estudio subraya que el uso de primera línea no solo mejora los resultados inmediatos, sino que coloca al paciente en una mejor posición biológica para afrontar futuras líneas de rescate, evitando el deterioro sistémico asociado a la quimioterapia citotóxica⁶⁷.

El impacto del pembrolizumab como parte fundamental de la terapia de primera línea no se limita a un alcance meramente estadístico en la supervivencia. Autores como Mammo et al.⁶⁶ destacan la importancia del tratamiento no solo por su papel en la remisión de la patología, sino también por permitir que los pacientes mantengan un estado funcional comparable al de la población general⁶⁶.

En términos de bienestar global y restauración de la funcionalidad, el uso de pembrolizumab en primera línea ha demostrado una mejora significativa en la perspectiva de salud del paciente. Los supervivientes a largo plazo (con una mediana de 41 meses desde el inicio de la terapia) muestran puntuaciones de calidad de vida global superiores, alcanzando una mediana de 83,3 en la escala de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer) QLQ-C30 (Cuestionario de Calidad de Vida de 30 ítems)⁶⁶.

El mantenimiento de la capacidad funcional de los pacientes en las esferas física, emocional y social es un hallazgo relevante. Esto posiciona al pembrolizumab como una terapia capaz de facilitar una “reintegración vital” que los tratamientos citotóxicos convencionales difícilmente lograban alcanzar⁶⁶.

En el ámbito sintomatológico, el pembrolizumab se asocia con una mejor calidad de vida. Aunque un porcentaje de pacientes presenta sintomatología residual, los síntomas más frecuentes entre los supervivientes son la fatiga (53%)⁶⁶ y las alteraciones del sueño (41%)⁶⁶. Respecto a la toxicidad tardía, se reportan de forma cualitativa secuelas como dolor articular y cambios cutáneos derivados de efectos adversos inmunomediados. No obstante,

la contextualización de los resultados resalta que estos síntomas son, en la mayoría de los casos, leves; los pacientes muestran resiliencia ante ellos, priorizando el control oncológico alcanzado⁶⁶.

Asimismo, en cuanto a la salud mental y el desarrollo postraumático, a diferencia de otras enfermedades crónicas, se observan bajos niveles de distrés. Los supervivientes tratados con ICI (inhibidores de puntos de control inmunitario) presentan niveles inferiores de depresión y ansiedad clínica. El estudio resalta niveles superiores de satisfacción con la vida y la presencia de un efecto de “crecimiento postraumático”⁶⁶.

Superar un diagnóstico históricamente letal como el melanoma metastásico mediante la inmunoterapia brinda un confort emocional que mitiga el temor a la recurrencia, el cual se reporta como significativamente bajo⁶⁶. En general, la evidencia indica que el pembrolizumab actúa como un facilitador del éxito terapéutico a largo plazo, permitiendo a los pacientes retomar sus roles sociales y personales⁶⁶.

Por otro lado, la utilización de pembrolizumab como terapia de primera línea es representativa de los cambios vinculados al manejo del melanoma metastásico con afectación del sistema nervioso central (SNC). En un contexto histórico, las metástasis cerebrales se han relacionado con un mal pronóstico; aún así, la evidencia del estudio de Serra et al.⁶⁸ afirma que la administración sistémica oportuna contribuye significativamente a la supervivencia⁶⁸.

Al considerar la inmunoterapia como un determinante fundamental, el estudio identifica a nivel cualitativo datos que consolidan la terapia sistémica con pembrolizumab como un indicador de supervivencia de gran peso. El análisis multivariado demuestra que recibir terapia sistémica de primera línea se vincula con una disminución significativa del 86%⁶⁸ en el riesgo de fallecimiento (HR 0.14; $p < 0.001$). Estos datos marcan un hito en la historia natural de la enfermedad, ya que, para estos pacientes, iniciar con inmunoterapia no es solo una elección de tratamiento, sino que constituye el núcleo primordial para transformar una patología rápidamente mortal en una enfermedad con capacidad de control a largo plazo⁶⁸.

Al momento del diagnóstico, se consideran tanto las metástasis sincrónicas como las metacrónicas. Para los pacientes que presentan metástasis cerebrales al diagnóstico inicial

(sincrónicas), el uso de inmunoterapia en primera línea es esencial, alcanzando una mediana de supervivencia global de 11.4 meses. Por otro lado, en aquellos que desarrollaron metástasis cerebrales después del diagnóstico inicial (metacrónicas), la terapia de primera línea logra prolongar la supervivencia global hasta los 15.2 meses. Estos hallazgos demuestran la versatilidad terapéutica del pembrolizumab, incluso cuando la enfermedad presenta diseminación cerebral⁶⁸.

Otros factores, como los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y la sintomatología, subrayan la eficacia del pembrolizumab tanto en relación con la carga tumoral como con el estado basal del paciente. Los atributos de la inmunoterapia resultan especialmente relevantes en pacientes con niveles normales de LDH y en aquellos que se hallan asintomáticos al momento del diagnóstico de la metástasis cerebral. Finalmente, la integración del pembrolizumab en la práctica clínica ayuda a lograr una reducción de los riesgos mortales caracterizados por la diseminación neurológica, estableciendo un nuevo modelo de estrategia para favorecer el control inmunológico sistémico desde el inicio de un diagnóstico metastásico⁶⁸.

Por otra parte, la evidencia aportada por Wang et al.⁸⁶ destaca que la elección adecuada de la terapia inicial no solo influye en la supervivencia inmediata, sino también en el control de la diseminación en sitios críticos como el sistema nervioso central. El uso de inmunoterapias como primera línea demuestra ser superior frente a otras alternativas, como las terapias dirigidas (inhibidores de BRAF/MEK). Se reporta que el impacto de la inmunoterapia es más efectivo cuando el sistema inmunológico del paciente no ha sido agotado o condicionado por tratamientos previos, lo que fortalece el control de la enfermedad a largo plazo mediante un efecto de secuenciación óptimo⁸⁶.

En el contexto de la metástasis cerebral, una de las complicaciones más críticas del melanoma, la inmunoterapia destaca por su capacidad para retrasar o prevenir esta progresión. El estudio desarrolla el concepto de “Supervivencia Libre de Metástasis Cerebral” (BMFS), indicando que la inmunoterapia de primera línea ofrece un tiempo prolongado superior al de las terapias dirigidas (HR: 0.52, $p = 0.005$)⁸⁶. Cualitativamente, esto posiciona al pembrolizumab como un fármaco capaz de establecer una barrera biológica, disminuyendo la incidencia de metástasis cerebral con el transcurso del tiempo. A diferencia

de los pacientes tratados con terapias dirigidas, quienes presentaron una mayor aparición de lesiones cerebrales, aquellos tratados con inmunoterapia mostraron curvas de incidencia más planas y controladas ⁸⁶.

En la misma línea, el estudio reveló que solo el 21%⁸⁶ de los pacientes que iniciaron tratamiento con inmunoterapia desarrollaron metástasis cerebrales, en comparación con el 34%⁸⁶ de quienes recibieron terapia dirigida y el 47%⁸⁶ del grupo tratado con otras terapias. Este hallazgo clínico subraya que el objetivo terapéutico no se limita únicamente a prolongar la vida, sino a garantizar una menor carga de enfermedad metastásica, lo que impacta directamente en la morbilidad y en la calidad de vida de los pacientes ⁸⁶.

A través del estudio proporcionado por Sadetsky et al.⁷⁶, basado en los datos de la base SEER-Medicare, se establece un fundamento esencial sobre la utilización de los anti-PD-1, como el pembrolizumab, al señalar las limitaciones de los tratamientos tradicionales en pacientes mayores de 65 años. Antes de la implementación de la inmunoterapia moderna, la mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) tratados con quimioterapia era de apenas 3.63 meses. En contraste con las nuevas terapias, la quimioterapia otorgaba una mediana de supervivencia global de solo 4.5 meses, lo que reitera la importancia de utilizar el pembrolizumab como un fármaco mucho más eficiente que las opciones anteriores ⁷⁶.

Por otro lado, respecto a su superioridad sistémica inicial, el estudio concluye que la utilización precoz de la inmunoterapia supera con creces a la radioterapia local o a la ausencia de tratamiento, aumentando significativamente la mediana de supervivencia global en pacientes con metástasis cerebral. Incluso aquellos pacientes catalogados con mal pronóstico logran mejoras particulares en la supervivencia dentro de la población adulta mayor; esto enfatiza la necesidad de un abordaje oportuno que posicione al pembrolizumab como primera elección en los casos donde se busca cronificar la patología ⁷⁶.

Existe una creciente necesidad médica no satisfecha en este ámbito, particularmente en pacientes con melanoma metastásico que presentan afección neurológica. El artículo demuestra que la trascendencia del pembrolizumab radica en su capacidad para ofrecer un control sistémico que tratamientos locales, como la cirugía o la radioterapia, no logran abarcar en la población de edad avanzada. Para los pacientes analizados en Medicare, el

estudio respalda la importancia de la terapia de primera línea como un objetivo primordial, especialmente para poblaciones con múltiples comorbilidades que requieren tratamientos con perfiles toxicológicos adecuados y eficacia demostrada en escenarios de mundo real ⁷⁶.

En relación con lo anterior, la terapia de primera línea en pacientes con melanoma avanzado ha transformado las estadísticas de supervivencia y desempeña un papel crítico en la preservación y mejora de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). En el estudio evidenciado por Joseph et al.⁷⁸, se identifican características que generan un impacto relevante: tanto la carga sintomática como el perfil toxicológico posicionan al pembrolizumab como una terapia que permite a los pacientes reducir el sufrimiento físico, ya que su perfil de seguridad favorece condiciones vinculadas al bienestar integral⁷⁸.

Aquellos pacientes tratados con pembrolizumab reportaron una menor carga de síntomas debilitantes, como la diarrea, especialmente al realizar una comparativa con quienes recibieron esquemas de tratamiento combinado. Respecto a la sostenibilidad del tratamiento, al existir una menor incidencia de toxicidad de alto grado, el uso de pembrolizumab no solo incrementa la esperanza de vida, sino que permite al paciente mantener su autonomía funcional. Esto facilita la realización de actividades de la vida diaria sin las repercusiones críticas derivadas de los efectos adversos mayores asociados a otras terapias ⁷⁸.

Todo lo anterior constituye evidencia de "vida real", estableciendo que el tratamiento de primera línea es superior en términos de bienestar humano. Estos hallazgos son fundamentales para la toma de decisiones clínicas, ya que catalogan al pembrolizumab como una alternativa equilibrada que conjuga el control oncológico con la dignidad y la calidad de vida de los pacientes ⁷⁸.

Según el estudio de Ossato et al.⁸³, en el cual se evalúa de manera particular la supervivencia libre de progresión utilizando técnicas novedosas de análisis de datos individuales de pacientes, el pembrolizumab se establece como un referente frente a las dinámicas de terapias combinadas. La sólida validez de la monoterapia con pembrolizumab se presenta con indicadores estadísticos robustos en comparación con otras terapias anti-PD-1. Los datos destacan que la supervivencia libre de progresión (SLP) alcanza un perfil significativo con pembrolizumab en comparación con el nivolumab; estas características permiten posicionar al pembrolizumab como una primera línea de alta

fiabilidad para pacientes que no son candidatos a terapias combinadas o que no requieren la toxicidad agregada de estas ⁸³.

A través del análisis, se observa el tiempo de supervivencia media restringida desde la perspectiva de un beneficio real en meses. En un horizonte temporal de aproximadamente 49 meses, los pacientes que recibieron tratamiento con pembrolizumab en primera línea obtuvieron una media de 18.3 meses libres de progresión ⁸³.

El pembrolizumab se consolida como un “estándar de oro” en el ámbito de las monoterapias, ya que su uso es particularmente eficaz en aquellos pacientes donde se prioriza un perfil de seguridad específico sin sacrificar una respuesta prolongada. Esta capacidad es una característica distintiva de los inhibidores de puntos de control, logrando así una eficacia demostrada y una notable solidez estadística ⁸³.

Para complementar, el estudio de Navani et al. ⁸⁵ destaca un punto de vista crítico sobre las diferencias entre los pacientes que obtienen resultados positivos y los que no, tomando como ejes de impacto la correlación entre la exposición farmacológica y la supervivencia global. Se logra evidenciar que la trascendencia del pembrolizumab radica en los niveles de exposición del fármaco a nivel sistémico. Por lo tanto, se consideran biomarcadores como las células T para monitorizar las concentraciones del fármaco, como un método para optimizar los beneficios de la terapia con pembrolizumab desde los primeros ciclos de tratamiento ⁸⁵.

El ensayo clínico realizado por Patel et al. ⁹⁰ logra identificar que el momento de inicio de la inmunoterapia no es un factor azaroso, sino un evento determinante para la eficacia terapéutica a largo plazo. Se identificó una ventaja significativa al iniciar la terapia con pembrolizumab antes de la intervención quirúrgica (esquema neoadyuvante-adyuvante), en comparación con su uso exclusivo en el postoperatorio (adyuvante único). Los resultados revelaron una disminución del riesgo de eventos (progresión, recurrencia o muerte) con la administración de tres dosis de pembrolizumab previas a la cirugía ⁹⁰.

Bajo este esquema, a los dos años, la probabilidad de supervivencia libre de eventos (SLE) fue del 72% ⁹⁰ para el grupo que recibió la terapia neoadyuvante-adyuvante, frente a un 49% ⁹⁰ en el grupo de adyuvancia única (HR 0.58; IC 95%: 0.39-0.87; p=0.004) ⁹⁰. Este

beneficio se logró incluso cuando ambos grupos recibieron la misma cantidad total del fármaco (18 dosis), lo que resalta la relevancia del momento de inicio por encima de una dosis acumulada superior⁹⁰.

En cuanto a seguridad y toxicidad, el estudio demuestra que el impacto fue comparable en ambos grupos. La administración de pembrolizumab antes de la cirugía no incrementó la morbilidad quirúrgica ni las complicaciones postoperatorias, lo que confirma que este abordaje inicial es seguro y bien tolerado. Menos del 10%⁹⁰ de los pacientes presentó una progresión de la enfermedad que imposibilite la cirugía durante la etapa neoadyuvante⁹⁰. Estos datos posicionan al pembrolizumab no solo como un tratamiento complementario postquirúrgico, sino como un primer paso primordial en una estrategia clínica multidisciplinaria orientada a establecer una vigilancia inmunológica sistémica temprana⁹⁰.

A través de los hallazgos reportados por Rossi et al.⁶⁴, se logró identificar dos aspectos clave para la supervivencia sostenida. Se identificó que la supervivencia global con pembrolizumab alcanzó una mediana de 32.7 meses, en contraste con el uso de terapias como el ipilimumab, que obtuvo una mediana de 15.9 meses, describiendo así una tasa de supervivencia a dos años del 55%⁶⁴. Estos detalles reiteran, en consonancia con otros estudios, la validez del uso de pembrolizumab para el control de la patología a largo plazo. Asimismo, el pembrolizumab demuestra una superioridad estadística y clínica frente a terapias previas⁶⁴.

En cuanto a la comparativa del perfil de seguridad y calidad de vida, resulta esencial considerar la importancia de la terapia de primera línea, cuya característica principal es su tolerabilidad. La toxicidad asociada al pembrolizumab resulta manejable para los pacientes, lo que permite su empleo en aquellos que no tolerarán tratamientos como la quimioterapia intensiva o combinaciones más tóxicas. Debido a que el pembrolizumab logra una reducción en el tiempo de progresión de la enfermedad de manera más eficaz que el ipilimumab, se observa un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes que inician sus terapias sistémicas, destacando así el alcance de este fármaco⁶⁴.

Según Li et al.⁷¹, el pembrolizumab adquiere un efecto de tipo catalizador relacionado con la mejora de los pronósticos, gracias a su mecanismo de acción anti-PD-1. El estudio evidencia que, al establecerse el pembrolizumab como un estándar de primera línea, no solo

se logró una curva de supervivencia más elevada, sino que también se mostró una mayor estabilidad. Esto sugiere un beneficio sostenido a lo largo del tiempo, incluso en un porcentaje de pacientes que anteriormente se consideraban en etapa terminal. Con el uso del pembrolizumab, las terapias citotóxicas han sido desplazadas, lo que ha permitido mejorar no solo la supervivencia bruta, sino también la perspectiva terapéutica integral para los pacientes con diagnósticos de metástasis⁷¹.

Desde un enfoque de equidad, en cuanto al acceso y las disparidades, Li et al.⁷¹ mencionan que, a pesar de que la efectividad de la terapia es muy elevada, su alcance poblacional se encuentra limitado por factores como los seguros de salud y la ubicación geográfica. Se destaca que el uso de la terapia de primera línea depende directamente de la accesibilidad de los pacientes al sistema sanitario, ya que contar o no con un seguro de salud condiciona la posibilidad de recibir este tratamiento⁷¹.

Al igual que otros estudios, el análisis de Board et al.²³ caracteriza al pembrolizumab como un agente que ha logrado cambiar las expectativas de vida de los pacientes, evidenciando propiedades que lo hacen sumamente relevante en el ámbito clínico. Los hallazgos demuestran el fuerte impacto del pembrolizumab en la supervivencia a corto y mediano plazo al compararlo con estándares previos, como la inmunoterapia de primera generación. En este sentido, se alcanzaron metas de supervivencia global al año del 60,1%²³, resultados notablemente superiores frente al uso de la monoterapia con ipilimumab, la cual obtuvo una supervivencia al año del 44,0%²³ en la misma cohorte²³.

Como otro eje fundamental, referido al perfil de respuesta y la eficacia poblacional, el pembrolizumab permite que un mayor número de pacientes utilice la terapia por más tiempo y logre un mejor control de la enfermedad, minimizando la necesidad de incorporar tratamientos con características más tóxicas. Según el estudio, esto se debe a que el pembrolizumab muestra una mayor eficacia junto con un perfil de seguridad adecuado. Estos datos demuestran que la superioridad en la supervivencia es constante, lo que sugiere que la trascendencia de la terapia es generalizable y no depende exclusivamente de una población con características específicas²³.

Como pilar de la inmunoterapia contemporánea, el estudio describe al pembrolizumab como una pieza fundamental en el cambio de los paradigmas descritos entre

los años 2014 y 2018. Desde la aprobación de su uso en primera línea en Inglaterra, el pembrolizumab se transformó aceleradamente en una de las opciones más adoptadas por los clínicos; esto se debe al vínculo del fármaco con la obtención de respuestas duraderas. Estos beneficios también resaltan en subgrupos de la población que históricamente poseen un pronóstico desfavorable, consolidando un estándar de elegibilidad para ampliar la ventana terapéutica inicial²³.

4.4 Análisis del objetivo 3. Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico.

En relación con el siguiente objetivo, enfocado en identificar los esquemas de dosificación y vías de administración del pembrolizumab, el autor Cohen et al.⁶⁹ evidencia que la administración de este fármaco ha evolucionado desde esquemas rígidos basados en el peso corporal hacia protocolos de dosificación fija y extendida. Esto ha permitido optimizar la eficacia clínica sin comprometer la seguridad del paciente⁶⁹.

El estudio identifica el esquema de 400 mg cada seis semanas como una variante sólida frente al estándar de 200 mg cada tres semanas. A nivel farmacocinético, la evidencia muestra que para la cohorte B⁶⁹, la utilización de la dosis de 400 mg es constante y coherente con los modelos de simulación, garantizando que los niveles del fármaco se mantengan estables en rangos terapéuticos durante el intervalo de seis semanas; es importante destacar que este esquema no reduce los resultados clínicos. El estudio resalta que la tasa de respuesta objetiva se mantiene en niveles comparables a los datos históricos del esquema anterior de 200 mg en melanoma avanzado⁶⁹.

Respecto a la administración y el procedimiento clínico, el pembrolizumab se administra estrictamente por vía intravenosa. El protocolo consiste en una infusión de 400 mg durante un tiempo estimado de 30 minutos. El estudio no reporta complicaciones técnicas adicionales ni un aumento en las reacciones vinculadas a la infusión debido al incremento del volumen o la dosis concentrada, lo que valida la seguridad del procedimiento en la práctica clínica diaria⁶⁹.

Sumado a lo anterior, el esquema de 400 mg cada seis semanas presenta ventajas logísticas significativas, ya que la frecuencia de visitas a los centros médicos disminuye de 17 a aproximadamente 8 o 9 visitas anuales. Este descenso en la carga logística es

fundamental para pacientes con patologías crónicas avanzadas, donde la calidad de vida y el tiempo fuera del entorno hospitalario son prioritarios. Asimismo, para los sistemas de salud, este protocolo mejora la gestión de las unidades de infusión y optimiza el uso de recursos operativos, manteniendo los mismos estándares de seguridad y eficacia ⁶⁹.

Loo et al.⁷⁰ logran identificar en sus hallazgos que la administración de pembrolizumab, bajo métodos clínicos específicos, es capaz de aumentar la saturación de los receptores PD-1, priorizando el confort del paciente y manteniendo un perfil de seguridad relevante. Al igual que otros autores, mencionan que la naturaleza de la aplicación sistémica es de vital importancia para favorecer una distribución homogénea en los compartimentos vasculares y permitir la migración del fármaco hacia los microambientes tumorales y los ganglios linfáticos. Este enfoque está determinado por la administración de la terapia por vía intravenosa, lo cual permite un mejor seguimiento de las posibles reacciones vinculadas a la infusión, aunque estas no suelen ser frecuentes en pacientes bajo terapias de primera línea ⁷⁰.

En cuanto a los esquemas de dosificación, el artículo menciona que el esquema de intervalo extendido (400 mg cada 6 semanas) se ha consolidado en la práctica clínica. Este esquema es trascendental para la calidad de vida de los pacientes, al reducir a la mitad las visitas a los centros médicos. Esto es significativo para la "supervivencia a largo plazo" evidenciada en el estudio, ya que facilita la reintegración de los pacientes a sus actividades cotidianas ⁷⁰.

Por otro lado, respecto al manejo de la dosificación, a diferencia de las terapias tradicionales como la quimioterapia, el pembrolizumab no contempla reducciones de dosis en casos de toxicidad. Se maneja mediante un sistema binario: se administra la dosis total o se suspende la terapia hasta que los efectos adversos inmunomediados se resuelvan. La evidencia de Loo et al. ⁷⁰ sostiene que los protocolos de administración deben completarse durante dos años. Este periodo es fundamental, ya que se infiere que interrumpir la terapia prematuramente se asocia con un mayor riesgo de recaída, validando así la importancia de la memoria inmunológica ligada al fármaco ⁷⁰.

En el estudio de Haydu et al.⁸⁹, se analiza a los pacientes que recibieron terapia con el anti-PD-1 pembrolizumab administrado por vía intravenosa. En el ámbito clínico, el artículo fundamenta que la vía intravenosa es de suma importancia debido a la

biodisponibilidad inmediata y completa del anticuerpo monoclonal. Tal como han expresado otros autores, se destaca la relevancia de la interacción de la terapia con los linfocitos T en la circulación periférica y el sistema linfático; esto mejora la vigilancia inmunológica sistémica, la cual es crucial para mitigar la micrometástasis antes de que este alcance órganos diana como el cerebro ⁸⁹.

El autor Haydu et al. ⁸⁹ coincide con la evidencia aportada por Loo et al. ⁷⁰ sobre la utilidad del esquema extendido de 400 mg cada 6 semanas, lo que optimiza la logística para los pacientes que requieren tratamiento prolongado (típicamente de hasta un año en el enfoque adyuvante) ⁸⁹.

La dosificación correcta del pembrolizumab adquiere una relevancia crítica, ya que está vinculada a una alteración en la historia natural del melanoma, reduciendo la incidencia acumulada de metástasis cerebral en comparación con periodos históricos donde se utilizaba únicamente observación o interferón. El autor también resalta que el cumplimiento estricto de este régimen es determinante para lograr una mejora significativa en la supervivencia libre de metástasis en el sistema nervioso central ⁸⁹.

Boutros et al. ⁵⁹, en su análisis de la práctica clínica, hace mención tanto de la vía de administración como de su proceso clínico. En este sentido, el pembrolizumab debe ser administrado en entornos clínicos controlados, lo que permite una adecuada monitorización de los posibles eventos adversos. El estudio reporta un esquema de dosificación de intervalo extendido (como se ha mencionado anteriormente) con una terapia de 400 mg cada 6 semanas. Esta modalidad representa la tendencia logística respaldada por varios autores, ya que este régimen disminuye la frecuencia de visitas a los centros clínicos. Con ello se asegura que los niveles de mantenimiento de la terapia logren ser farmacocinéticamente comparables a otros esquemas, como los de administración cada 3 semanas ⁵⁹.

Según lo evidenciado por Hughes et al. ⁶³, más allá de los esquemas de dosificación y las vías de administración, es imperativo priorizar la seguridad y el manejo terapéutico integral en pacientes con melanoma metastásico. De acuerdo con la literatura, se subraya que la vía sistémica intravenosa es primordial para lograr una biodisponibilidad del 100% ⁶³, permitiendo que el fármaco actúe de manera eficiente sobre los receptores PD-1 en los linfocitos T circulantes y en el microambiente tumoral ⁶³.

Respecto a los perfiles de seguridad y al monitoreo de eventos adversos inmunológicos relacionados, Hughes et al.⁶³ destacan que, independientemente de la dosificación, el esquema debe poseer un componente flexible. Esto es necesario tanto para alcanzar un equilibrio en la saturación de los receptores PD-1 como para conservar la homeostasis del sistema inmunológico de los pacientes⁶³.

De acuerdo con la revisión de la literatura realizada por Tan et al.⁷⁵, la utilización de la vía sistémica se deriva como la estrategia principal y más adecuada para lograr resultados eficaces sobre la vía PD-1. Este abordaje resulta de especial relevancia para aquellos pacientes con un riesgo elevado de metástasis cerebral, ya que el objetivo primordial es detectar y tratar la patología micrometastásica antes de que este alcance la barrera hematoencefálica⁷⁵.

La evidencia afirma que la implementación de esquemas de dosis fija también reporta grandes beneficios para la administración en poblaciones amplias, ya que reduce los errores vinculados al cálculo basado en el peso corporal, lo cual constituye un factor determinante en la seguridad del paciente. La consistencia en la dosificación dentro del entorno clínico es de vital importancia, pues está directamente ligada a la efectividad para modificar la historia natural de la enfermedad, la cual se desarrolla influenciada tanto por factores biológicos como sociodemográficos de los pacientes⁷⁵.

Asimismo, la evidencia aportada por Marconcini et al.⁶⁵ menciona que la administración de pembrolizumab mediante la vía intravenosa es fundamental para lograr un bloqueo sistémico efectivo de las señales negativas en las células T, lo cual constituye el estándar de oro actual. Este estándar de tratamiento se aplica tanto en el entorno adyuvante como en el manejo de la enfermedad metastásica, con el objetivo prioritario de alcanzar mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global⁶⁵.

El estudio de Wang et al.⁸⁷ contextualiza la utilización del tratamiento como una parte esencial para los pacientes con una elevada carga tumoral, específicamente en casos de metástasis ósea. El estudio reporta que un 25,3%⁸⁷ de la cohorte evaluada utilizó inmunoterapia, empleando el pembrolizumab como complemento en el periodo postoperatorio. Esto permitió mejorar las tasas de supervivencia postoperatoria en esta población, alcanzando un 36,2%⁸⁷ durante el primer año. Por lo tanto, el artículo sostiene que

la administración intravenosa regular y mantenida del tratamiento sistémico permitió que un porcentaje de pacientes (9,5% a los 5 años)⁸⁷ logra una supervivencia prolongada, a pesar de la complejidad clínica que representa la metástasis ósea⁸⁷.

Al considerar al pembrolizumab como esquema terapéutico y factor pronóstico, Wang et al.⁸⁷ mencionan que la cirugía por sí sola no es suficiente. La relevancia de la terapia con pembrolizumab radica en su uso conjunto con la intervención quirúrgica; este "esquema combinado" permite que el pembrolizumab ejerza un control sistémico que el abordaje quirúrgico (local) no puede alcanzar⁸⁷.

Por lo tanto, la inclusión de la inmunoterapia en el plan de tratamiento aporta estabilidad a la supervivencia postoperatoria. Asimismo, un abordaje desde la oncología médica que logre combinar el control *in situ* quirúrgico con una reactivación inmunológica global, permite obtener respuestas prolongadas en pacientes con etapas metastásicas avanzadas⁸⁷.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

A continuación, se realizará el desarrollo de las conclusiones correspondientes al capítulo V, acordes a cada objetivo:

Objetivo 1. Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.

- 1) El comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico representa una destacada segregación general relacionada al Índice de Desarrollo Humano (IDH). En países con mayor desarrollo la incidencia es superior, pero la mortalidad es más reducida esto vinculado a un diagnóstico preliminar; en relación, en regiones con un IDH menores, como Latinoamérica, se puede evidenciar una baja incidencia, pero una

mayor amenaza por diagnóstico a destiempo y limitaciones en los sistemas de vigilancia².

- 2) Factores demográficos como lo es sexo masculino y la edad (personas mayores de 60 años) son variables vinculadas a una superior letalidad tumoral, diagnósticos en etapas tardías y una baja tasa de supervivencia global^{61,74,81,88}.
- 3) Características epidemiológicas, como lo son el espesor de Breslow superior a 1 mm, y la aparición de úlceras, se fundamentan como pronósticos más fuertes relacionados a la mortalidad y amenaza de una diseminación metastásica^{61,84}.

Objetivo 2. Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea:

- 1) La utilización de pembrolizumab como unas de las terapias de primera elección logra evidenciar la supervivencia significativamente global, así como la supervivencia libre de progresión, esto al compararlo con quimioterapia convencionales, el ipilimumab o las terapias dirigidas. Esta eficacia se establece por medio de una respuesta antitumoral veloz, duradera y una superior tasa de respuesta objetiva. Por otro lado, al evaluar el historial clínico del paciente con mal pronóstico (afectación del sistema nervioso central), la utilización de la inmunoterapia como forma inicial ejerce un papel como barrera biología que logra retrasar o previene la metástasis cerebral, logrando que su administración inicial favorece a una disminución del riesgo de fallecimientos tanto de la patología sincrónica como metacrónica^{13,14,20,60,64,67,68,76,86}.
- 2) El pembrolizumab logra un perfil de seguridad adecuado con una alta tolerancia y preservación multidimensional de la calidad de vida. La monoterapia se establece como un modelo de equilibrio que logra otorgar una superioridad oncológica lo cual, sin comprometer el bienestar de los pacientes, ya que proporciona un perfil de seguridad favorable, predecible y un manejo frente a los esquemas de quimioterapia o de combinación. Su uso puede disponerse con una menor incidencia de eventos adversos graves, fatales o toxicidad de alto grado, lo cual favorece a los pacientes para lograr completar los ciclos de tratamiento sin interrupciones críticas. Esto permite que el paciente obtenga una autonomía funcional a largo plazo (en esferas físicas, emocional

y social) con niveles bajos de estrés, ansiedad o depresión clínica, y con ellos el lograr una reintegración vital óptima^{20,64,66,67,78}.

- 3) La determinación de marcador pronósticos, biológicos, así como en la gestión del tratamiento del pembrolizumab depende de la identificación de factores biológicos y del momento del inicio del tratamiento. Los niveles de lactato deshidrogenasa se relacionan como un factor pronóstico y metabólico significativo, lo cuales en sus niveles normales predicen un desenlace aumentado y respaldan la recomendación de iniciar el anticuerpo anti-PD-1 antes que el volumen tumoral logra manifestar alteraciones sistémicas. A nivel biológico, el monitoreo de células T funciona como un biomarcador de la exposición farmacológica para el beneficio de los ciclos. Asimismo, el tratamiento, así como la intervención prematura previene el desarrollo de mecanismo de evasión inmune, y el inicio detrás del esquema neoadyuvante-adyuvante favorece un porcentaje de supervivencia libre de eventos, al comparar con la adyuvancia únicamente postoperatoria, evidencio que el momento de inicio biológico es un determinante relevante en la terapia^{13,60,62,68,85,9}.

Objetivo 3. Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico:

- 1) La dirección de las dosis fijas y prolongadas de 400 mg cada 6 semanas por vía intravenosa ha mejorado la logística hospitalaria al disminuir las visitas a los centros médicos sin arriesgar la efectividad del tratamiento ni de la seguridad de los pacientes^{69,89}.
- 2) Según la literatura, la vía de administración del pembrolizumab es exclusivamente intravenosa, esto por medio de infusión de aproximadamente 30 minutos para los entornos clínicos controlados. Esta vía de administración proporciona una biodisponibilidad absoluta del anticuerpo monoclonal, aportando una mejor interacción con los linfocitos T circulantes, así como microambiente tumoral, siendo estos factores importantes para el bloqueo del eje PD-1 en pacientes con melanoma metastásico^{63,75,89}.
- 3) Los resultados de la literatura evidencian que la dosificación de pembrolizumab han mejorado desde los modelos que realizaban la utilización del peso corporal hacia

regímenes de dosis fija (200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6 semanas) los más reportados^{59,6970}.

5.2 Recomendaciones

En el siguiente apartado se mencionan las recomendaciones correspondientes al capítulo V, de los siguientes objetivos:

Objetivo 1. Describir el comportamiento epidemiológico del melanoma metastásico durante el periodo 2020-2024, considerando sus variables demográficas, clínicas, socioeconómicas y geográficas para determinar su impacto en la mortalidad y supervivencia global.

- 1) Reforzar la planificación a nivel regional de detección precoz y los sistemas de registros oncológicos, en especial en áreas donde los recursos son escasos, para disminuir la aumentada mortalidad vinculada a un diagnóstico en fases tardías^{2,7,61,74}.
- 2) Estructurar o realizar programas educativos y de fotoprotección direccionados particularmente a la población masculina, así como a los adultos mayores, tomando en cuenta la susceptibilidad epidemiológica y peligro de progresión^{61,81,88}.
- 3) Tipificar la evaluación clínica y el reporte patológico estricto del espesor de Breslow y de ulceración para todos los niveles de atención para efectuar una clasificación pronóstica adecuada⁶¹.

Objetivo 2. Analizar la evidencia sobre la eficacia clínica, seguridad, tolerancia, así como marcadores pronósticos, biológicos, historial clínico y gestión terapéutica del uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea

- 1) Tomar en cuenta al pembrolizumab como parte de los estándares de oro en la práctica clínica institucional como terapia sistémica inicial, indistintamente de la etapa de mutación, por aumento en efectividad clínica y durabilidad de respuesta^{13,83}.
- 2) Realiza un control clínico y radiológico riguroso que acceda a la utilización oportuna de la inmunoterapia para el beneficio de sus características del control sistémico y disminuir el peligro de metástasis a cerebro^{76,89}.

- 3) Incorporar el instrumento de evaluación de calidad de vida (escala EORTC QLQ- C30) en el manejo interdisciplinario para favorecer a que la supervivencia se relaciona a un bienestar funcional y salud mental ideal^{66,78}.

Objetivo 3. Describir los esquemas de dosificación y vías de administración reportador para pembrolizumab en melanoma metastásico.

- 1) Tomar en cuenta la estandarización de las dosificaciones fijas, se recomienda estas medidas para centros oncológicos, en particular particularmente 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, ya que estos regímenes han demostrado mantener eficacia clínica y perfiles farmacocinéticos adecuados en pacientes con melanoma metastásico^{69,89}.
- 2) Se recomienda el fomentar la organización de las unidades de infusión para lograr una correcta administración intravenosa del pembrolizumab, esto con el fin de lograr una seguridad terapéutica y una adecuada gestión de la terapia sistémica del melanoma metastásico^{63,75,89}.
- 3) Se aconseja el lograr de forma progresiva los esquemas de dosificación extendida de pembrolizumab, con esto optimizando el uso de recursos en los servicios oncológicos y mejorando la experiencia clínica de los pacientes^{59,69,89}.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias bibliograficas

1. Sundararajan S, Thida AM, Yadlapati S, Mukkamalla SKR, Koya S. Metastatic Melanoma [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Feb 17 [citado el 21 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470358/>
2. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. JAMA Dermatol. [Internet]. 2022 [citado el 15 de septiembre del 2025]; 158(5):495–503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353115/>
3. Yiu C, Menzies A, Lu C. Real-World Outcomes of Pembrolizumab in Advanced Melanoma by Age and Sex: A National Population-Based Study. [Internet]. 2025 [citado el 16 de septiembre del 2025] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-025-01164-2>
4. Chengling L, Xingchen L, Li H, Li X, Haiming X, Sailin Z. Global, regional, and national burden of cutaneous malignant melanoma from 1990 to 2021 and prediction to 2045. Front Oncol. [Internet]. 2024. [citado el 17 de septiembre del 2025] 14: 1512942; Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1512942>
5. Amdad Hossain Roky, Mohammed Murshedul Islam, Abu Mohammed Fuad Ahasan, Md Saqline Mostaq, Md Zihad Mahmud, Mohammad Nurul Amin, Md Ashiq Mahmud.
Roky A, Islam M, Ahasan A, Mostaq M, Mahmud M, Amin M, et al. Overview of skin cancer types and prevalence rates across continents. Cancer Pathog Ther. [Internet]. 2025. [citado el 17 de septiembre del 2025]; 3(2): 89-100. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949713224000582#sec15>
6. Ospina A, Contreras F, Triana I, Sanchez G, Ortiz J, Ramos P, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Patients With Early Malignant Melanoma in One Latin American Country: Results of the Epidemiological Registry of Malignant Melanoma in Colombia Study. JCO Glob Oncol. [Internet] 2023. [citado el 17 de

septiembre del 2025] 9: 2200377; Disponible en:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.22.00377>

7. Rivera A, A Calderón A, Aguilar N, Castro R. Comportamiento epidemiológico del cáncer de piel en Costa Rica periodo 2015-2022. *Acta méd. costarric.* [Internet]. 2024 [citado el 18 de septiembre del 2025] 66(3):1-8; Disponible en: https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1423
8. Cowey C, Scherrer E, Boyd M, Aguilar K, Beeks A, Krepler C. Pembrolizumab Utilization and Clinical Outcomes Among Patients With Advanced Melanoma in the US Community Oncology Setting: An Updated Analysis. *Journal of immunotherapy.* [Internet] 2021. [citado el 18 de septiembre del 2025] 44(6):224–233; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8191741/>
9. Farzan JJ, Guart J, De la Cruz Ku G, Kulkarni N, Huselid R, Desai A et al. Patterns and prognostic factors of metastasis in Latino/Hispanic patients with melanoma and negative lymph nodes. *Ecancermedicalscience.* [Internet]. 2025. [citado el 19 de septiembre del 2025] 19:1905; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40556789/>
10. Alvarez A, Mir Y. Tratamiento y supervivencia de pacientes con melanoma en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2021. [citado el 20 de septiembre del 2025] 20(6):3530; Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3530>
11. Weichenthal M, Svane I, Mangana J, Leiter U, Meier F, Ruhlmann C, et al. Real-World efficiency of pembrolizumab in metastatic melanoma patients following adjuvant anti-PD1 treatment. *EJC Skin Cancer.* [Internet]. 2024. [citado el 20 de septiembre del 2025] 2: 100271; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772611824002593>
12. Mohr P, Kurt M, Srinivasan S, Moshyk A, Ejzykowicz F, Serafini P, et al. Predicting overall survival benefit in previously untreated, unresectable or metastatic melanoma from improvement in progression-free survival: a correlation meta-analysis. *Front Oncol.* [Internet] 2025 [citado el 20 de septiembre del 2025] 15:1541086; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40538848/>

13. Kim CG, Kim M, Hwang J, Kim ST, Jung M, Kim KH, et al. First-line pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib treatment for BRAF V600-mutant advanced melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet] 2022 [citado el 20 de septiembre del 2025] 87(5):989-996; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068115/>
14. Zuluaga A, Bonilla C, Contreras F, Carreño J. Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. [Internet] 2023 [citado el 21 de septiembre del 2025] 23(3): 123-31; Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/903>
15. López C, Urrego J, Gutiérrez F, Wurcel V, Zhang S, Jiang Shan, et al. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment in Colombia for Melanoma Patients with Lymph Node Involvement After Complete Resection. *Adv Ther* [Internet] 2023 [citado el 21 de septiembre del 2025] 40(6):2836-2854; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37129772>
16. Wurcel V, Scherrer E, Aguilar R, Altuna J, Carabajal F, Jain S, et al. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for the Adjuvant Treatment of Melanoma Patients with Lymph Node Involvement Who Have Undergone Complete Resection in Argentina. *Oncol Ther*. [Internet] 2021 [citado el 21 de septiembre del 2025] 9:167–185; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40487-021-00142-8>
17. Oliveros H, Usta J, Proaños N, Amador J, Reyes L. Incidence and survival of patients with melanoma in Colombia. *Cancer Epidemiol*. [Internet] 2025 [citado el 21 de septiembre del 2025] 96: 102784; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187778212500044X>
18. Ospina A, Contreras F, Triana I, Sánchez G, Ortiz J, Ramos P, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Patients With Early Malignant Melanoma in One Latin American Country: Results of the Epidemiological Registry of Malignant Melanoma in Colombia Study. *JCO Glob Oncol*. [Internet] 2023 [citado el 21 de septiembre del 2025] 9:2200377; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.22.00377>

19. Tan X, Le A, Lam F, Scherrer E, Kerr R, Lau A, et al. Current Treatment Approaches and Global Consensus Guidelines for Brain Metastases in Melanoma. *Front. Oncol.* [Internet] 2022 [citado el 21 de septiembre del 2025] 12:885472; Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.885472/full>
20. Pradeep J, Win T, Aye S, Sreeramareddy C. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Malignant Melanoma: A Meta-Analysis on Monotherapy Vs Combination Therapy. *J Cancer.* [Internet] 2022; [citado el 22 de septiembre del 2025] 13(10):3091–3102; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046644/>
21. Zhang Q, Huo G, Zhang H, Song Y. Efficacy of pembrolizumab for advanced/metastatic melanoma: a meta-analysis. *Open Med.* [Internet] 2020; [citado el 22 de septiembre del 2025] 15(1):447-456; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7706128/>
22. Li Z, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, et al. Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study. *Neoplasia* [Internet] 2022; [citado el 22 de septiembre del 2025] 24(1):12-21; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558621001044>
23. Board R, Smittenaar R, Lawton S, Liu H, Juwa B, Chao D, et al. Metastatic melanoma patient outcomes since introduction of immune checkpoint inhibitors in England between 2014 and 2018. *Int J Cáncer.* [Internet] 2020; [citado el 23 de septiembre del 2025] 148(4):868-875; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7821238/>
24. Chavarría A, Calderón A, Aguilar Nelson, Castro R. Comportamiento epidemiológico del cáncer de piel en Costa Rica periodo 2015-2022. *Acta méd costarric* [Internet] 2024; [citado el 25 de septiembre del 2025] 66(3):1-8; Disponible en: https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1423
25. Chacón L, Moreira M. Caracterización clínica e histopatológica de melanoma malignos de piel. *Acta méd costarric* [Internet] 2014; [citado el 25 de septiembre del 2025] 52(2): 54-58; Disponible en: https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/834
26. 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. *RMUCR* [Internet] 2021

- [citado el 25 de septiembre del 2025] 15(2), 61–81: Disponible en: <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr//index.php/medica/article/view/48625>
27. Barquero A, Guevara G, Montero J, Vargas S, Velásquez L, Mora J. Inmunoterapia activa con anticuerpos monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer de páncreas. TM [Internet] 2022 [citado el 25 de septiembre del 2025] 35(3):16-34; Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/5612
28. Garita Acuña M. Prevalencia del cáncer en la provincia de Heredia, Costa Rica. Rev costarric salud pública. [Internet] 2017 [citado el 25 de septiembre del 2025] 26(2):141-147; Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/items/cc2fea88-407f-48bb-bdb4-846123d54fb7>
29. Garzona L, Garzona G. Uso de cámaras de bronceado y cáncer de piel. Rev costarric salud pública [Internet] 2017 [citado el 25 de septiembre del 2025] 26(1):22-29; Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/items/69821d89-1edb-4ec6-96aa-ff6eb01ca058>
30. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) Lancet. [Internet]. 2017. [citado el 19 de septiembre del 2025] 390(10105):1853-1862. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822576/>
31. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet. [Internet]. 2019; [citado el 20 de septiembre del 2025] 20(9): 1239 - 1251 Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30388-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30388-2/abstract)
32. Thiam A, Zhao Z, Quinn C, Barber B. Years of life lost due to metastatic melanoma in 12 countries. J Med Econ. [Internet] 2016; [citado el 23 de septiembre del 2025] 19(3):259-64; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26531249/>
33. Boniol M, Autier P, Gandini S. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. BMJ Open [Internet] 2015; [citado el 23 de septiembre del 2025] 5(9):e008158; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373399/>

34. Cormier J, Xing Y, Ding M, Lee J, Mansfield P, Gershenwald J, et al. Ethnic Differences Among Patients With Cutaneous Melanoma. Arch Intern Med [Internet] 2006; [citado el 23 de septiembre del 2025] 166(17):1907–1914; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410974>
35. Kluger H, Chiang V, Mahajan A, Zito C, Sznol M, Tran T, et al. Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. J Clin Oncol [Internet] 2019; [citado el 23 de septiembre del 2025] 37(1):52-60; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407895/>
36. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi F, Wolchok J, Kefford R, et al. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi F, Wolchok J, Kefford R, et al. JAMA [Internet] 2016; [citado el 23 de septiembre del 2025] 315(15):1600-1609; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27092830/>
37. Robert C, Schachter J, Long G, Arance A, Grob J, Mortier L et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med [Internet] 2015; [citado el 23 de septiembre del 2025] 372: 2521-2532; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503093>
38. Eggermont A, Blank C, Mandala M, Long G, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med [Internet] 2018 [citado el 23 de septiembre del 2025] 378(19): 1789-1802; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1802357>
39. Simon A, Elder C, Gyori D. Metastatic Cutaneous Melanoma: Navigating the Evolving Treatment Landscape. [Internet] 2024; [citado el 23 de septiembre del 2025] 14(1):34-41; Disponible en: <https://jhonline.com/issue-archive/2024-issues/february-2024-vol-14-no-1/metastatic-cutaneous-melanoma-navigating-the-evolving-treatment-landscape>
40. Mejía S, Zapata M. MELANOMA: MÁS ALLÁ DE LA HISTORIA. Rev med. [Internet]. 2021 [citado el 1 de octubre del 2025]; 43 (1) 152-159. Disponible en: <https://revistamedicina.net/articulo/revmedicinacolombia-1502>
41. Mayo Clinic [Internet]. Rochester, Minnesota: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2023 [citado el 3 de octubre del 2025]. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/melanoma/symptoms-causes/syc-20374884>

42. American Cancer Society [Internet]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2023 [citado el 3 de octubre del 2025] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/que-es-melanoma.html>
43. Puckett Y, Wilson A, Farci F, Thevenin C. Melanoma Pathology. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2025 [citado 4 de octubre del 2025] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459367/>
44. Pekarek L, Sanchez A, Jaudenes Y, Ospino L, Iglesias B, Bernier L, et al. Paradigm of biomarkers in metastatic melanoma (Review) Oncology Letters [Internet] 2024 [citado el 5 de octubre del 2025] 29(2):78; Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2024.14824#:~:text=This%20article%20aims%20to%20explore%20advances%20in%20the,view%20of%20the%20current%20situation%20and%20future%20prospects.>
45. Ogata D, Namikawa K, Takahashi A, Yamazaki N. A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification (eighth edition). JJCO [Internet] 2021 [citado el 5 de octubre del 2025] 51(5): 671-674; Disponible en: <https://academic.oup.com/jjco/article/51/5/671/6168502?login=false>
46. □ Papageorgiou C, Apalla Z, Magdalini S, Lallas K, Vakirlis E, Lallas A. Melanoma: Staging and Follow-Up. Dermatol Pract Concept [Internet]. 2021 [citado el 11 de octubre del 2025] 11(S1):2021162S; Disponible en: <https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/dermatol-pract-concept-articleid-dp11S1a162S>
47. Reitmajer M, Leiter U, Nanz L, Amaral T, Flatz Lucas, Garbé C, et al. Long-term survival of stage IV melanoma patients: evaluation on 640 melanoma patients entering stage IV between 2014 and 2017. J Cancer Res Clin Oncol [Internet] 2024 [citado el 10 de octubre del 2025] 150: 15; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38238578>

48. Wasch S, Lee J. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis and prognosis. *Frontiers in Medicine*. [Internet] 2023 [citado el 11 de octubre del 2025] 10; Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1268479/full>
49. Seth R, Agarwala S, Messersmith H, Alluri K, Ascierto P, Atkins M, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet] 2023 [citado el 11 de octubre del 2025] 41(30): 4794-4820; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01136>
50. Ntarelli N, Aleman S, Mark I, Tran J, Kwak S, Botto E, et al. A Review of Current and Pipeline Drug for Treatment of Melanoma. *Pharmaceuticals* [Internet] 2024 [citado el 11 de octubre del 2025] 17(2): 214; Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/2/214>
51. Fateeva A, Eddy K, Chen S. Current State of Melanoma Therapy and Next Steps: Battling Therapeutic Resistance. *Cancers*. [Internet] 2024 [citado el 11 de octubre del 2025] 16 (8): 1571; Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/8/1571>
52. Simon A, Elder C, Gyori D. Metastatic Cutaneous Melanoma: Navigating the Evolving Treatment Landscape. *J Hematol Oncol Pharm* [Internet] 2024 [citado el 12 de octubre del 2025] 14(1): 34-41; Disponible en: <https://www.jhoponline.com/articles/metastatic-cutaneous-melanoma-navigating-the-evolving-treatment-landscape>
53. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pembrolizumab (Keytruda): CADTH Reimbursement Recommendation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 [citado el 12 de octubre del 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602677>
54. Rizetto G, De Simoni E, Molinelli E, Offidani A, Simonetti O. Efficacy of Pembrolizumab in Advanced Melanoma: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2023 [citado el 12 de octubre del 2025] 24(15): 12383; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10419154>
55. Wurcel V, Rojas M, Urrego J, Medrano D, Acevedo R, Jiang R, et al. Number needed to treat (NNT) with pembrolizumab as an adjuvant therapy in resected patients with

- high-risk stage II (IIB and IIC) melanoma and its application to cost of preventing an event (COPE) in Mexico. *Jou of Med Econ*. [Internet]. 2025 [citado el 12 de octubre del 2025]; 28(1): 346-353; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2025.2466365#abstract>
56. Azuero A. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. *Rev. Arbitrada Interdisciplinaria Koinonía* [Internet]. 2019 [consultado 10 de octubre del 2025]; 4(8): 110-120. Disponible: <https://www.redalyc.org/journal/5768/576861156005/576861156005.pdf>
57. Manterola C, Rivadeneira J, Delgado H, Sotelo C, Otzen T. ¿Cuánto tipos de revisiones de la literatura existen? Enumeración, Descripción y Clasificación. *Revisión Cualitativa*. [Internet]. 2023 [consultado 10 de octubre del 2025]; 41(4): 1240-1253. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022023000401240
58. Vera Carrasco O. Tipos de fuentes bibliográficas para ser utilizadas en una revista médica [Internet] 2024. [consultado 10 de octubre del 2025]; 30(2): 7-8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582024000200007
59. Boutros A, Carosio R, Campanella D, Spagnolo F, Banelli B, Morabito A, et al. The predictive and prognostic role of single nucleotide gene variants of PD-1 and PD-L1 patients with advanced melanoma treated with PD-1 inhibitors. *Inmuno-Oncol Technol*. [Internet] 2023. [consultado 18 de octubre del 2025]; 20: 2590-0188 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590018823000369>
60. Chatziioannou E, Higuera L, Kreft S, Kandoll L, Dujovic B, Reinhardt L, et al. Nomogram for predicting survival after first-line anti-PD-1 based immunotherapy in unresectable stage IV melanoma: a multicenter international study. *Science For Optimal Cancer care*. [Internet] 2024 [consultado 18 de octubre del 2025]; 9 (8); Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11345525/>
61. Flórez M, Moreno G, Flórez M, López I, Moreno J, Moreno M, et al. Melanoma in a Colombian population: a survival study. *Melanoma Management* [Internet] 2024

- [consultado 18 de octubre del 2025]; 11(1); Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20450885.2024.2382079>
62. Sharon C, Tortorello G, Ma L, Huang A, Xu X, Giles L, et al. Long-term outcomes to neoadjuvant pembrolizumab based on pathological response for patients with resectable stage III/IV cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. [Internet] 2023 [consultado 18 de octubre del 2025]; 34 (9): 806-812; Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(23\)00734-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)00734-2/fulltext)
 63. Hughes T, Klairmont M, Sharfman W, Kaufman H. Interleukin-2, Ipilimumab, and Anti-PD-1: clinical management and the evolving role of immunotherapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Canc Biolo&thera*[Internet] 2021. [consultado 18 de octubre del 2025]; 22: 523-526; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384047.2015.1095401>
 64. Rossi E, Schinzari G, Maiorano B, Indellicati G, Stefani A, Pagliara M, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in different types of melanoma. *Human Vaccines&Immun* [Internet] 2020 [consultado 18 de octubre del 2025]; 17(1): 4-13; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1771986>
 65. Marconcini R, Pezzicoli G, Stucci L, Sergi M, Lospalluti L, Porta C, et al. Combinacion of immunotherapy and other targeted therapies in advanced cutaneous melanoma. *Human Vaccines&Immun* [Internet] 2021 [consultado 18 de octubre del 2025]; 18(3): 1-9; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2021.1980315>
 66. Mamoor M, Postow M, Lavery J, Baxi S, Khan N, Mao J, et al. Quality of life in long-term survivors of advanced melanoma treated with checkpoint inhibitors. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*. [Internet] 2020 [consultado 18 de octubre del 2025]; 8: 1-10; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7061889/>
 67. Silvinato A, Marques W, Floriano I. Advanced melanoma in adults: Pembrolizumab as treatment option. *Rev Assoc Med Bras*. [Internet] 2020 [consultado 18 de octubre del 2025]; 66(2): 100-107; Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/QZSd87MGsvQKZz6vYWwx7yv/?lang=en>

68. Serra E, Abarzua A, Arance A, Huertas R, Aya F, Olondo M, et al. Predictive and Prognostic Factors in Melanoma Central Nervous System Metastases-A Cohort Study. *Cancers* [Internet] 2024 [consultado 19 de octubre del 2025]; 16: 2272; Disponible en: https://www.mdpi.com/2072-6694/16/12/2272/review_report#:~:text=This%20is%20a%20large%20retrospective%20study%20in%20which,identify%20risk%20factors%20and%20predictors%20for%20brain%20metastases.
69. Cohen G, Rapoport B, Chan S, Ruff P, Arance A, Eizmendi K, et al. Pembrolizumab 400 mg every 6 weeks as first-line therapy for advanced melanoma (KEYNOTE-555): Results from cohort B of an open-label, phase 1 study. *PLoS ONE* [Internet] 2024 [consultado 19 de octubre del 2025]; 19(11): e0309778; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11556718/>
70. Loo K, Smithy J, Postow M, Betof A. Factors Determining Long-Term Antitumor Responses to Immune Checkpoint Blockade therapy in Melanoma. *Front Immunol* [Internet] 2021 [consultado 19 de octubre del 2025]; 12: 810388; Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.810388/full>
71. Li D, Duan H, Jiang P, Jiang X, He Z, Guo C, et al. Trend and socioeconomic disparities in survival outcome of metastatic melanoma after approval of immune checkpoint inhibitors: a population-based study. *Am J Transl Res* [Internet] 2020 [consultado 19 de octubre del 2025]; 12(7):3767-3779; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32774733/>
72. Kim U, Hoehn R, Koroukian S, Rose J, Bordeaux J, Carroll B. Melanoma detection, treatment, survival, and mortality through year 2 of the pandemic. *Arch of Dermat Resear* [Internet] 2024 [consultado 19 de octubre del 2025]; 317(209) 1-9; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39786504/>
73. Da costa F, Ramos A, Bernardo C, Cardoso F, Costa A. Epidemiological and clinical characterization of a population-based cohort of cutaneous malignant melanoma patients in the South Region of Portugal. *Scientific Reports* [Internet] 2023 [consultado 19 de octubre del 2025]; 13 (1): 5641; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10079850/>

74. De Vries E, Uribe C, Beltrán C, Caparros A, Meza E, Gil F. Descriptive Epidemiology of Melanoma Diagnosed between 2010 and 2014 in a Colombian Cancer Registry and a Call for Improving Available Data on Melanoma in Latin America. *Cancers* [Internet] 2023 [consultado 19 de octubre del 2025]; 15: 5848; Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/24/5848#:~:text=In%20this%20study%2C%20using%20data%20of%20the%20Bucaramanga,details%20of%20the%20characteristics%20and%20subgroups%20of%20survival>
75. Tan X, Le A, Tang H, Brown M, Scherrer E, Han J, et al. Burden and Risk Factors of Brain Metastases in Melanoma: A Systematic Literature Review. *Cancers* [Internet] 2022 [consultado 19 de octubre del 2025]; 14: 6108; Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/24/6108>
76. Sadetsky N, Hernández A, Wallick C, McKenna E, Surinach A, Colburn D. Survival outcomes in an older US population with advanced melanoma and center nervous system metastases: SEER-Medicare análisis. *Cancer Medicine* [Internet] 2020 [consultado 19 de octubre del 2025]; 9: 6216-6224; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7476818/>
77. Okobi O, Abreo E, Sams N, Chukwuebuni O, Tweneboa L, Wiredu B, et al. Trends in Melanoma Incidence, Prevalence, Stage at Diagnosis, and Survival: An Analysis of the United States Cancer Statistics (USCS) Database. *Careus* [Internet] 2024 [consultado 19 de octubre del 2025] 16(10): e70697; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11529802/>
78. Joseph R, Liu F, Shillington A, Macahilig C, Diede S, Dave V, et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with advanced melanoma receiving immunotherapies in real-world clinical practice settings. *Quality of Life Research* [Internet] 2020 [consultado 19 de octubre del 2025] 29: 2651-2660; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7561540/>
79. Vikstrom S, Miliver R, Lapins J, Nielsen K, Vassilaki I, Lyth J, et al. Increasing melanoma incidence and survival trend shifts with improved melanoma-specific survival between 1990 and 2020 in Sweden. *British Jour of Dermat* [Internet] 2023

- [consultado 19 de octubre del 2025] 189:702-709; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37463416/>
80. Helvind N, Moller M, Chakera A, Hendell H, Ellebaek E, Svane I, et al. Stage-Specific Risk of Recurrence and Death From Melanoma in Denmark, 2008-2021 A National Observational Cohort Study of 25,720 Patients With Stage IA to IV Melanoma. JAMA Dermatol [Internet] 2023 [consultado 19 de octubre del 2025] 159(11): 1213-1222; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10472263/>
81. Mannucci M, Fontana V, Campanella D, Filiberti R, Pronzato P, Rosa A. A Descriptive Study of Repeated Hospitalizations and Survival of Patients with Metastatic Melanoma in the Northern Italian Region during 2004-2019. Curr Oncol [Internet] 2023 [consultado 19 de octubre del 2025] 30: 5266-5278; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10297154/>
82. Lopes J, Rodrigues C, Gaspar M, Pinto C. Melanoma Management: Front Epidemiology to Treatment and Latest Advances. Cancers [Internet] 2022 [consultado 19 de octubre del 2025] 14 (19): 4652; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9562203/>
83. Ossato A, Damuzzo V, Baldo P, Mengato D, Chiumente M, Messori A. Immune checkpoint inhibitors as first line in advanced melanoma: Evaluating progression-free survival based on reconstructed individual patient data. Cancer med [Internet] 2022 [consultado 19 de octubre del 2025] 12(3): 2155-2165; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9939083/>
84. Porter E, Timoney I, Byrne B, Marasigan V, Hackett C, Ramsay B, et al. Metastatic melanoma in the Mid-West of Ireland: A retrospective review. Ir J Med Sci [Internet] 2022 [consultado 19 de octubre del 2025] 191(6): 2481-2485; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8742571/>
85. Navani V, Graves m, Marchett G, Mandalia H, Bowden N, Van der Westhuizen A. Overall survival in metastatic melanoma correlates with pembrolizumab exposure and T cell exhaustion markers. Pharmacol Res Perspect [Internet] 2021 [consultado 19 de octubre del 2025] 9(4): e00808; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8204864/>

86. Wang X, Haaland B, Hu-Lieskovan S, Colman H, Holmen S. First line immunotherapy extends brain metastasis free survival, improves overall survival, and reduces the incidence of brain metastasis in patients with advanced melanoma. *Cancer Rep [Internet]* 2021[consultado 19 de octubre del 2025] 4(6): e1419; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8714542/>
87. Wang Y, Ren S, Gong X, Wang J, Zhu N, Cai D, et al. Prognostic factors for postoperative survival in melanoma patients with bone metastasis. *Medicina (Baltimore) [Internet]* 2021 [consultado 19 de octubre del 2025] 100(4):e24558; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7850704/>
88. Brown R, Hilliesheim D, Tomas Y, Nunes D. Mortality from malignant skin melanoma in elderly Brazilians: 2001 to 2016. *An Bras Dermatol [Internet]* 2021 [consultado 19 de octubre del 2025] 96(1): 34-39; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7838114/>
89. Haydu L, Lo S, McQuade J, Amaria R, Wargo J, Ross M. Cumulative Incidence and Predictors of CNS Metastasis for Patients with American Joint Committee on Cancer 8th Edition Stage III Melanoma. *J Clin Oncol [Internet]* 2020 [consultado 19 de octubre del 2025] 38(13): 1429-1441; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7193747/>
90. Patel S, Othus M, Chen Y, Wright G, Yost K, Hyngstrom J, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med [Internet]* 2023 [consultado 19 de octubre del 2025] 388(9): 813-823; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10410527/>
91. Mansour J, Schmalbach C. The Role of Neoadjuvant Immunotherapy in the Management of High-Risk Stage III Resectable Melanoma: A Literature Review. *Cancers [Internet]* 2025 2023 [consultado 11 de marzo del 2026] 26;17(13):2152; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40647451/>

ANEXO A

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al./ JAMA Dermatol/ 2022	2	Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040.	Estudio de cohorte	2	Población mundial, valorado por país, región y nivel de desarrollo humano	Se efectúa un estudio población, descriptivo y de modelización (proyección)	Se desarrolló una valoración de un total mundial de 325,000 casos de melanoma con una estimación de un ascenso de los 510,000 casos nuevos. Asimismo, se toma en cuenta que la elevación epidemiológica es de suma importancia ya que la valoración del cáncer de piel sigue siendo un desafío importante
Rivera A, A Calderón A, Aguilar N, Castro R /Acta méd costarric/ 2024	7	Comportamiento epidemiológico del cáncer de piel en Costa Rica periodo 2015-2022.	Estudio ecológico de tipo observacional	4	Pacientes con cáncer de piel	Se analizó la mortalidad, así como la incidencia el cáncer de piel, con datos obtenido por parte de los registros de defunciones y los reportes de casos	Para los años 2015 y 2022 Costa Rica presentó un total de 40,766 defunciones derivadas de tumores malignos siendo 1,041 casos a causa de melanoma. Para estos años, el país resultó en un ascenso en la mortalidad derivada del cáncer de piel, siendo los hombres y de mayor edad los más afectados.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Cowey C, Scherrer E, Boyd M, Aguilar K, Beeks A, Krepler C/Journal of immunotherapy/ 2021	8	Pembrolizumab Utilization and Clinical Outcomes Among Patients With Advanced Melanoma in the US Community Oncology Setting: An Updated Analysis.	Estudio de cohorte retrospectivo	2	303 pacientes (elegibles) con melanoma avanzado, (irreseccable o metastásico)	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo observacional donde se utilizó registros de salud electrónicos con el fin de valorar variables como: supervivencia global, tiempo hasta la interrupción del tratamiento entre múltiples factores más.	Como resultado, se evidenció una supervivencia global en primera línea de 43,9 meses, el uso de pembrolizumab como terapia de primera línea se relaciona con una supervivencia global mayor. En el entorno comunitario, la terapia con pembrolizumab son comparables e inclusive superiores en comparación a otros ensayos clínico-aleatorios.
Weichenthal M, Svane I, Mangana J, Leiter U, Meier F, Ruhlmann C, et al/ EJC Skin Cancer/ 2024	11	Real-World efficiency of pembrolizumab in metastatic melanoma patients following adjuvant anti-PD1 treatment	Estudio de cohorte retrospectivo	2	74 pacientes con melanoma metastásico después de la terapia adyuvante anti-PD-1	Se realiza una recopilación de datos demográficos, clínicos y de respuesta a tratamiento después en registro en países bajos de Europa: Alemania, España, Suiza, Dinamarca, Grecia e Italia entre otros.	Como resultado, se obtuvo una tasa objetiva del 37,3% en aquellos pacientes tratados en primera línea tras recurrencia, con una mediana libre de progresión de 7,4 meses en recurrencia temprana. Siendo el pembrolizumab una opción de tratamiento válido para pacientes con melanoma metastásico.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Kim CG, Kim M, Hwang J, Kim ST, Jung M, Kim KH, et al/ J Am Acad Dermatol / 2022	13	First-line pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib treatment for BRAF V600-mutant advanced melanoma	Estudio de cohorte retrospectivo	2	72 pacientes (40 con pembrolizumab y 32 con dabrafenid)	Se valoraron datos sobre pacientes con melanoma con mutación BRAF V600e que recibieron terapia con pembrolizumab de primera línea, valorando la supervivencia global, así como la progresión libre de enfermedad.	Se analizó una mayor supervivencia global tras la terapia con pembrolizumab de primera línea. Por lo que, se toma en cuenta la evidencia clínica como preclínica que respalda la utilización de pembrolizumab como terapia de primera línea en melanoma avanzado.
Zuluaga A, Bonilla C, Contreras F, Carreño J/ Rev Colomb Cancerol/ 2023	14	Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de	Estudio de cohorte retrospectivo	2	62 pacientes	Se evalúa factores los cuales poseen relación con el pronóstico asociados con variables como supervivencia en pacientes con diferentes edades, conformación histológica de melanoma metastásico que recibieron terapia con anti PD-1, anti PD-1 y anti CTLA	Se obtuvo una supervivencia global de 26 meses y libre de progresión de 8 meses. Los pacientes que recibieron una terapia de monoterapia de anti PD-1 de 23 meses. Se presentó una supervivencia asociada a factores pronósticos que obtuvieron inmunoterapia en primera línea logró demostró una supervivencia global.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Colombia					
Pradeep J, Win T, Aye S, Sreeramareddy C/ J Cancer/ 2020	20	Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Malignant Melanoma: A Meta-Analysis on Monotherapy vrs Combination Therapy	Metaanálisis	1	4150 pacientes de ensayos clínicos aleatorizados	Se realizó una búsqueda de estudios en bases de datos. Con la utilización de modelos efectivos eficaces.	La monoterapia se relaciona con menores riesgos de eventos adversos en comparación con terapia combinada. La monoterapia logra demostrar mayor seguridad ya que evidencia un descenso en la incidencia de los efectos adversos
Board R, Smittenaar R, Lawton S, Liu H, Juwa B, Chao D, et al/ Int J Cáncer/ 2020	23	Metastatic melanoma patient outcomes since introduction of immune checkpoint inhibitors in England between 2014 and 2018	Estudio de casos y controles	2	5,465 pacientes con diagnóstico de melanoma	Se efectuó un estudio de cohorte observacional retrospectivo, con la utilización de la base de datos nacional de los pacientes con cáncer en Inglaterra.	Se valoró una mejor supervivencia global esto como resultado de la introducción de los inhibidores de punto de control inmunitario. Dado con lo anterior, una mejor supervivencia y un mejor beneficio en el mundo real
Boutros A, Carosio R, Campanella D,	59	The predictive and prognostic role of	Estudio de cohorte	2	125 pacientes con	Se realizo un análisis de aquellos pacientes que	Registró una reducción del riesgo de eventos adversos relacionados

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Spagnolo F, Banelli B, Morabito A, et al/ Inmuno-Oncology and Technology/ 2023		single nucleotide gene variants of PD-1 and PD-L1 patients with advanced melanoma treated with PD-1 inhibitors			melanoma avanzado	presentaban melanoma metastásico tratados con nivolumab o pembrolizumab recopilando datos de las bases clínicas como: edad, sexo, subtipo primario de melanoma, estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group.	con el sistema inmunológico en aquellos pacientes que portaban genotipo PD-L1. Como también, existe una reducción de riesgo de muerte ya que los PD-1.5 y PD-L1 puede desempeñar un punto importante como predictores en relación con los efectos adversos relacionados con el sistema inmunológico.
Chatziioannou E, Higueta L, Kreft S, Kandoll L, Dujovic B, Reinhardt L, et al/ Sience For Optimal Cancer care/ 2024	60	Nomogram for predicting survival after first-line anti-PD-1 based immunotherapy in unresectable stage IV melanoma: a multicenter international study	Estudio de casos y controles	2	719 pacientes con melanoma en estadio IV irresecable	Se realizó un monograma para identificar la supervivencia libre de progresión con la utilización de variables las cuales fueron identificadas	Se seleccionaron características como: lactato deshidrogenasa, el subtipo de melanoma, así como la relación neutrófilos-linfocitos entre otros para la la discriminación moderada. Como conclusión, se desarrolló y validó el monograma para la valoración del predictor sobre supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma metastásico

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							quienes recibieron inmunoterapia de primera línea
Flórez M, Moreno G, Flórez M, López I, Moreno J, Moreno M, et al/ Melanoma Management/ 2024	61	Melanoma in a Colombian population: a survival study	Estudio de cohorte	2	766 pacientes con melanoma cutáneo	Se llevó a cabo un análisis de historias clínicas para la captación de tipos de variables sociodemográficas, así como de factores clínicos, localización y tipos de tratamientos.	Se realizó un análisis de mortalidad general de un 19,5% así como una supervivencia global del 67.1%, las causas relacionadas a esta supervivencia y mortalidad se debe a la edad de los pacientes, presencia de ulceración así, diagnóstico, así como del grosor de Breslow.
Sharon C, Tortorello G, Ma L, Huang A, Xu X, Giles L, et al/ Annals of Oncology/ 2023	62	Long-term outcomes to neoadjuvant pembrolizumab based on pathological response for patients with resectable stage III/IV cutaneous melanoma.	Estudio de ensayo clínico aleatorizado	1	30 pacientes con melanoma cutáneo en estadio III/IV	Se realizó un ensayo clínico en el cual los pacientes con melanoma en estadio III/IV recibieron una dosis de 200 mg de pembrolizumab. Se evalúa la supervivencia global, la supervivencia libre de recurrencia, así como el patrón de	Se obtuvo una media de seguimiento de 61,9 meses, de los cuales no se obtuvieron muertes de algún paciente con una respuesta patológica mayor o respuesta patológica completa. Como conclusión, se reconoce la efectividad a largo plazo de los PD-1 tanto como agentes neoadyuvante o adyuvante.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						recurrencia.	
Hughes T, Klairmont M, Sharfman W, Kaufman H/ Cancer Biology & Therapy/ 2021	63	Interleukin-2, Ipilimumab, and Anti-PD-1: clinical management and the evolving role of immunotherapy for the treatment of patients with metastatic melanoma	Estudio de revisión	5	NA	Se realizó una revisión de la literatura científica, con el fin de lograr una comparación de la farmacología, mecanismo de acción, eficacia clínica, así como de patrones de respuesta.	Se demostró que los Anti-P-1 dentro de ellos Pembrolizumab mostró una tasa de respuesta efectivamente aumentada aumentada y duradera para ensayos de fase 1. Conforme a la terapéutica para el melanoma metastásico, se evidencio un cambio significativo con la aprobación de los agentes inmunoterapeuticos.
Rossi E, Schinzari G, Maiorano B, Indellicati G, Stefani A, Pagliara M, et al/ Human Vaccines & Immunotherapeutics/ 2020	64	Efficacy of immune checkpoint inhibitors in different types of melanoma	Estudio de revisión	5	NA	Se realizó una revisión de la literatura científica, tomando en cuenta variables analíticas como la tasa de respuesta global, supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia global con relación a la terapia con anti-PD-1	Se evidencia la eficacia de la inmunoterapia sobre la tasa de respuesta global alrededor de 30-40% para la monoterapia anti-PD-1 relacionado al melanoma cutáneo. Se logró una eficacia mostrada sobre la utilización de los inhibidores de puntos de control realizando un trabajo mayor de susceptibilidad sobre el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						entre otros en relación con otros subtipos de melanoma	melanoma cutáneo.
Marconcini R, Pezzicoli G, Stucci L, Sergi M, Lospalluti L, Porta C, et al/ Human Vaccines & Immunotherapeutics/ 2021	65	Combinacion of immunotherapy and other targeted therapies in advanced cutaneous melanoma	Estudio de revisión	5	NA	Se desarrolló una revisión de la literatura que se enfoca sobre el racional biológico para la inmunoterapia, tomando la evaluación de datos clínicos principales.	Se obtuvieron resultados importantes, la utilización del tratamiento de anti-PD-1 mostró una alta tasa de puesta. Estas terapias muestran una respuesta prometedora en el resultado del melanoma avanzado.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Mamoor M, Postow M, Lavery J, Baxi S, Khan N, Mao J, et al/ Journal for Immuno Therapy of Cancer/ 2020	66	Quality of life in long-term survivors of advanced melanoma treated with checkpoint inhibitors	Estudio transversal	3	274 pacientes elegibles	Se realizó una encuesta transversal a pacientes con melanoma avanzado que utilizaron terapia con inhibidores de puntos de control.	La utilización de puntos de control como lo es el pembrolizumab evidenció una calidad de vida favorable. Aseguraron una optimización de los síntomas de estos pacientes según los resultados clínicos.
Silvinato A, Marques W, Floriano I/ Rev Assoc Med Bras/ 2020	67	Advanced melanoma in adults: Pembrolizumab as treatment option	Estudio de revisión sistemática (ECCA)	1	2,393 pacientes con melanoma avanzado	Se realizó una revisión sistematizada, para la búsqueda de literatura importante, esto con el fin de sintetizar la información.	Pembrolizumab logró demostrar un aumento global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con melanoma avanzado. Para pacientes con estadio IV del melanoma, se evidenció el uso de pembrolizumab como terapia superior en comparación con la quimioterapia.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Serra E, Abarzua A, Arance A, Huertas R, Aya F, Olondo M, et al/ Cancers/ 2024	68	Predictive and Prognostic Factors in Melanoma Central Nervous System Metastases-A Cohort Study	Estudio de cohorte	2	7,010 pacientes histopatológicamente diagnosticados con melanoma para determinar su elegibilidad.	Los datos obtenidos se derivan de historiales clínicos digitales de personas diagnosticadas con melanoma cutáneo y metástasis cerebral.	Los factores pronósticos derivados de la supervivencia global se relacionaron con un LDH normal y un buen estado funcional. Dando como determinantes que el estado funcional, así como el LDH sería un principal factor pronóstico para los pacientes con metástasis cerebral por melanoma.
Cohen G, Rapoport B, Chan S, Ruff P, Arance A, Eizmendi K, et al/ PLoS ONE/ 2024	69	Pembrolizumab 400 mg every 6 weeks as first-line therapy for advanced melanoma (KEYNOTE-555): Results from cohort B of an open-label, phase 1 study.	Estudio de ensayo clínico (ECCA)	1	102 pacientes con melanoma avanzado irresecable o metastásico.	Se realizó un ensayo clínico de fase 1, abierto de cohorte B. Se aplicó la administración de pembrolizumab en una dosis fija de 400mg cada 6 semanas con el fin de valorar factores analíticos como seguridad, eficacia	En relación con la seguridad, resultado de manera general bien tolerado, a nivel farmacocinético los niveles de concentraciones séricas fueron mínimas según las dosis. La terapia con pembrolizumab en dosis de 400mg demostró ser de primera línea para el melanoma avanzado mostrando un perfil de seguridad y farmacocinética aprobado.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						y farmacocinética.	
Loo K, Smithy J, Postow M, Betof A/ FronL Immunol/ 2021	70	Factors Determining Long-Term Antitumor Responses to Immune Checkpoint Blockade therapy in Melanoma	Estudio de revisión	5	NA	Se realizó una revisión de la literatura. Con un proceso de búsqueda de variables como: identificación, selección y síntesis de factores pronósticos y predictivos de la respuesta de los inhibidores de punto de control	La búsqueda da como resultado que el aumento de la carga mutacional tumoral juega un papel importante en la respuesta duradera de los inhibidores de puntos de control. La respuesta prolongada del tratamiento con bloqueadores de punto de control en el melanoma está relacionada por la relación de las variables intersecas del tumor
Li D, Duan H, Jiang P, Jiang X, He Z, Guo C, et al/ Am J Transl Res/ 2020	71	Trend and socioeconomic disparities in survival outcome of metastatic melanoma after	Estudio de cohorte retrospectivo	2	8,078 pacientes adultos con melanoma metastásico.	Se realizó un estudio retrospectivo que valoró datos demográficos,	Se relaciona una mejora en la supervivencia general en pacientes con melanoma metastásico después de un periodo post- inhibidores de punto de control. Esto demarca que

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		approval of immune checkpoint inhibitors: a population-based study.				clínicos y supervivencia según base de datos poblacionales. Se tomaron en cuenta variables como periodo de supervivencia antes de los inhibidores de puntos de control y post- inhibidores de punto de control.	la introducción de los inhibidores de puntos de control inmunitario ha generado efectos positivos en la supervivencia del melanoma metastásico a nivel de la población estadounidense.
Kim U, Hoehn R, Koroukian S, Rose J, Bordeaux J, Carroll B/ Archives of Dermatological Research/ 2024	72	Melanoma detection, treatment, survival, and mortality through year 2 of the pandemic	Estudio de cohorte retrospectivo	2	10,274 pacientes con cáncer de piel (indocumentados)	Se realizó una proyección de reporte de tasa de incidencias, supervivencia y mortalidad para los años 2020 y 2021, se valoraron variables como la incidencia, estadios	Con respecto a la valoración diagnóstica, se documentó un ascenso de diagnóstico de la patología en estadios distantes (metastásicos). Se relaciona que, aunque se presentó recuperación con relación a la incidencia, se presentó un ascenso de las muertes por melanoma esto a causa de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						diagnósticos, tratamientos, supervivencia y mortalidad	diagnóstico tardíos u omitidos.
Da costa F, Ramos A, Bernardo C, Cardoso F, Costa A/ Scientific Reports/ 2023	73	Epidemiological and clinical characterization of a population-based cohort of cutaneous malignant melanoma patients in the South Region of Portugal	Estudio de cohorte (histórico)	2	789 pacientes con melanoma maligno cutáneo	Estudio de cohorte histórico con base poblacional. Como principal análisis, se calcularon la tasa de incidencia bruta y ajustada por edad y así valorar la supervivencia libre de recurrencia.	Dentro de las características diagnósticas se valoró que la edad media de diagnóstico fue de 65 años. El estudio indicó que la tasa de incidencia y las características clínico- epidemiológicas del melanoma cutáneo para la región Sur de Portugal
De Vries E, Uribe C, Beltrán C, Caparros A, Meza E, Gil F/ Cancers/ 2023	74	Descriptive Epidemiology of Melanoma Diagnosed between 2010 and 2014 in a Colombian Cancer Registry and a Call for Improving Available	Estudio de cohorte retrospectivo	2	349 pacientes con melanoma maligno invasivo cutáneo o no cutáneo	Estudio retrospectivo que se encargó de la recopilación de incidencia, características demográficas y	Los resultados arrojaron una tasa de supervivencia general a los 5 años relacionada al melanoma invasivo del 73,5%, con una edad media de 63 años y con mayor frecuencia en las mujeres. El estudio genera realiza un análisis de la realización

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Data on Melanoma in Latin America				clínica de los pacientes.	de mejoras en la calidad, exhaustividad y estandarización de los datos registrados en Colombia y América Latina
Tan X, Le A, Tang H, Brown M, Scherrer E, Han J, et al/ Cancers/ 2022	75	Burden and Risk Factors of Brain Metastases in Melanoma: A Systematic Literature Review	Estudio de revisión sistemática	1	La población constó de 77 estudios científicos (estudios clínicos o de población)	Se desarrolló la búsqueda sistemática en bases de datos con el fin de valorar las tendencias en la incidencia, así como factores de riesgo consistentes.	En relación a la carga de incidencia la metástasis cerebral en cohortes de melanoma avanzado como metastásico, obtuvo hasta un 40% de la prevalencia. Se vincula la metástasis cerebral derivada del melanoma como un evento que llega a ser común, mórbido y hasta devastador por lo que, el reconocer los factores de riesgo es de suma importancia.
Sadetsky N, Hernández A, Wallick C, McKenna E, Surinach A, Colburn D/ Cancer	76	Survival outcomes in an older US population with advanced melanoma and center nervous system metastases: SEER-	Estudio de cohorte retrospectivo	2	7,370 pacientes con melanoma avanzado (estadio III o IV)	Se realizó un análisis retrospectivo en una base de datos, con la valoración de características	La presencia de supervivencia global para los grupos con metástasis (de sistema nervioso central) fue de 3,5 meses, por lo que se toma en cuenta la necesidad de generar una mejor caracterización y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Medicine/ 2020		Medicare analysis				demográficas, clínicas y patrones de tratamiento	la adopción generalizada de las terapias modernas (los inhibidores como pembrolizumab) ya que muestran mayo efectividad en la enfermedad metastásica.
Okobi O, Abreo E, Sams N, Chukwuebuni O, Tweneboa L, Wiredu B, et al/ Cureus/ 2024	77	Trends in Melanoma Incidence, Prevalence, Stage at Diagnosis, and Survival: An Analysis of the United States Cancer Statistics (USCS) Database	Estudio de cohorte retrospectivo	2	Se analizaron 2,465,582 casos de melanoma invasivo y in situ	Se llevó a cabo una exploración de datos de registro de cáncer a través de la utilización de bases de datos	Como resultado se obtuvo que se ha presentado un aumento de la supervivencia del melanoma invasivo ha mejorado, esto puede estar en relación con el impacto positivo de las nuevas terapias como lo son los inhibidores de punto de control inmunitario.
Joseph R, Liu F, Shillington A, Macahilig C, Diede S, Dave V, et al/ Quality of Life Research/ 2020	78	Health-related quality of life (QoL) in patients with advanced melanoma receiving immunotherapies in real-world clinical practice settings	Estudio de cohorte	2	Pacientes con melanoma avanzados, 225 pacientes con pembrolizumab y 187 pacientes con Ipilimumab+Niv	Se realizó un estudio prospectivo de cohorte observacional el cual valoraba variables como la calidad de vida, la puntuación de salud	Como resultado,se obtuvo que pembrolizumab se vincula con una mejor media ajustada de 9,3 puntos, en relación con los cambios de calidad vida, evidenciando una mejora estadística y clínicamente importante. Por lo que, como conclusión, el pembrolizumab

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					olumab	global, entre otras variables	mejoró el tiempo y calidad de vida de los pacientes los cuales iniciaron terapia de primera línea.
Vikstrom S, Miliver R, Lapins J, Nielsen K, Vassilaki I, Lyth J, et al/ British Journal of Dermatology/ 2023	79	Increasing melanoma incidence and survival trend shifts with improved melanoma-specific survival between 1990 and 2020 in Sweden	Estudio de cohorte retrospectivo	2	49,432 pacientes con melanoma invasivo primario	Se realizó un registro sueco de melanoma, en una base de datos de base poblacional con variables como datos clínico-patológico.	La proporción de pacientes captados y diagnosticados con edades de más de 80 años ascendió con el tiempo. Como conclusión, que la relación de un aumento de la supervivencia específica por melanoma está relacionada con la introducción de nuevos tratamientos como los inhibidores de punto de control inmunológicos para el melanoma metastásico aprobados en Suecia a partir de 2012-2013
Helvind N, Moller M, Chakera A, Hendell H, Elleback E, Svane I, et al/ JAMA Dermatol/ 2023	80	Stage-Specific Risk of Recurrence and Death From Melanoma in Denmark, 2008-2021 A National Observational Cohort	Estudio de cohorte retrospectivo	2	25,720 pacientes daneses diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo por primera vez	Estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional, se obtuvo cinco registros nacionales de daneses con la	Se valoró como resultado que el 10,6% de los pacientes presentó recurrencia a distancia. La alta recurrencia a distancia es sugestiva de que la diseminación hematológica es una de las vías

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Study of 25,720 Patients With Stage IA to IV Melanoma			en estadios IA a IV	inclusión de Base de datos daneses de melanoma	metastásicas clásicas, por lo que la creación de herramientas para la valoración de riesgo y supervivencia es de suma importancia

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Mannucci M, Fontana V, Campanella D, Filiberti R, Pronzato P, Rosa A/ Current Oncology/ 2023	81	A Descriptive Study of Repeated Hospitalizations and Surviva of Patients with Metastatic Melanoma in the Northern Italian Region during 2004-2019	Estudio descriptivo	3	1,570 pacientes diagnosticados con melanoma metastásico	Se realizó un registro de las altas de la región de Liguria, Italia con rastreo de todos los hospitales, se valoró el número de hospitalizaciones, supervivencia relativa, entre otros factores.	Se registró una tasa general de rehabilitación de 1,78 pacientes por año, se logró observar una mejora respecto a la supervivencia relativa, siendo la causa de hospitalización el mismo melanoma metastásico. El conocer esta carga de hospitalización es fundamental para el desarrollo de asignación de los recursos médicos.
Lopes J, Rodrigues C, Gaspar M, Pinto C/ Cancers/ 2022	82	Melanoma Management: Front Epidemiology to Treatment and Latest Advances	Estudio de revisión	5	NA	Se realizó una revisión de datos en base a agencias regulatoria y bases de datos en ensayos clínicos	El aumento del melanoma como uno de los cánceres de piel más letales a nivel epidemiológico, con una tendencia en aumento a nivel mundial. En conclusión, se relaciona las nuevas terapias como la inmunoterapia ha realizado un ascenso en la esperanza de vida, dejando como evidencia que estas nuevas mejoras son de importancia.
Ossato A, Damuzzo V, Baldo P, Mengato D, Chiumente M,	83	Inmune checkpoint inhibitors as first line in advanced melanoma: Evaluating	Metaanálisis	1	2,552 pacientes provenientes de 7 ensayos clínicos	Se realizó una revisión sistemática y una reconstrucción de	Al realizar el análisis se evidencia que la utilización de monoterapia con pembrolizumab en monoterapia mostró buenos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Messori A/ Cancer medicine/ 2022		progression.free survival based on reconstructed individual patient data				datos de pacientes, así como variables de supervivencia libre de progresión.	beneficios. Por lo que, los inhibidores de puntos de control inmunitario muestran ser un pilar importante en la terapia de primera línea del melanoma avanzado.
Porter E, Timoney I, Byrne B, Marasigan V, Hackett C, Ramsay B, et al/ Ir J Med Sci/ 2022	84	Metastatic melanoma in the Mid-West of Ireland: A retrospective review	Estudio retrospectivo	4	28 pacientes con melanoma metastásico o irresecable en el medio Oeste de Irlanda.	Se realizó una revisión retrospectiva de registros electrónicos y físicos de pacientes con cáncer y centro de dermatología del University Hospital Limerick	El 5% de los pacientes valorados poseían melanoma en enfermedad metastásica o irresecable al momento de su diagnóstico, de los cuales 37% presentaron mutación del BRAF V600. La valoración para un diagnóstico precoz se reconoce como de importancia para los pacientes, así como el uso de los nuevos tratamientos para la mejora sobre la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico.
Navani V, Graves m, Marchett G, Mandaliya H, Bowden N, Van der Westhuizen A/ Farmacol Res	85	Overall survival in metastatic melanoma correlates with pembrolizumab exposure and T cell exhaustion markers	Estudio de cohorte	2	23 pacientes con melanoma metastásico	Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, unicéntrico de la vida real, para el cual se utilizó la	Se observó una mejora en la supervivencia global de los pacientes que alcanzaron mayores contracciones plasmáticas de pembrolizumab. Por lo que, se relaciona que los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Perpect/ 2021						medición de las contracciones plasmáticas de pembrolizumab mediante la utilización de un ensayo de cromatografía	pacientes con melanoma metastásico obtuvieron una buena correlación con supervivencia global a la mayor exposición a pembrolizumab.
Wang X, Haaland B, Hu-Lieskovan S, Colman H, Holmen S/ Cancer Rep/ 2021	86	First line immunotherapy extends brain metastasis free survival, improves overall survival, and reduces the incidence of brain metastasis in patients with advanced melanoma	Estudio de cohorte	2	683 pacientes con melanoma avanzado	Se realizó un estudio retrospectivo, con la revisión de historias clínicas e institucionales.	Se mostró que la incidencia de metástasis cerebral fue relativamente menor en el grupo que utilizó la inmunoterapia de primera línea en comparación a la utilización de la terapia convencional. Por lo que, la supervivencia global mejoró en los pacientes que utilizaron la inmunoterapia de primera línea en pacientes con melanoma avanzado (estadio IV)
Wang Y, Ren S, Gong X, Wang J, Zhu N, Cai D, et al/ Medicina (Baltimore)/ 2021	87	Prognostic factors for postoperative survival in melanoma patients with bone metastasis.	Estudio de cohorte	2	186 pacientes que presentaban melanoma y que también presentaban	Se realizó una revisión de la supervivencia global y específica por cáncer, tomando en cuenta	Se dio como resultados que las variables con peor pronóstico se relacionaban con la edad y la extensión a otros órganos. Por lo cual, se sugiere que para esta población se tome en cuenta la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					metástasis ósea	factores como edad, sexo, raza, localización del tumor primario entre otras.	implementación de terapias sistémicas como estrategias óptimas.
Brown R, Hilliesheim D, Tomas Y, Nunes D/ An Bras Dermatol/ 2021	88	Mortality from malignant skin melanoma in elderly Brazilians: 2001 to 2016	Estudio descriptivo	3	NA	Se realizó un estudio descriptivo-analítico de mortalidad según sistemas de información sobre la mortalidad	Se logró registrar 11,887 muertes relacionadas a melanoma cutáneo maligno, con esto una tendencia creciente de la mortalidad. Por lo cual, se valora la problemática sobre la salud pública del melanoma y se refuerza la necesidad de la creación de conciencia pública sobre prevención, detección temprana y diagnóstico de melanoma.
Haydu L, Lo S, McQuade J, Amaria R, Wargo J, Ross M, et al/ J Clin Oncol/ 2020	89	Cumulative Incidence and Predictors of CNS Metastasis for Patients with American Joint Committee on Cancer 8th Edition Stage III Melanoma	Estudio de cohorte	2	1,940 pacientes con diagnóstico de melanoma en Estadio III	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, se estudió las variables relacionadas a la incidencia acumulada de metástasis en el	Se observó una acumulación de la incidencia de melanoma metastásico a nivel de sistema nervioso central fue del 3,9% a los 2 años, así como la identificación de mayor riesgo como sexo masculino, la localización del tumor entre otros factores. Por lo que, surge la necesidad de utilización de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						sistema nervioso central.	tratamiento adyuvantes sistémicos.
Patel S, Othus M, Chen Y, Wright G, Yost K, Hyngstrom J, et al/ N Engl J Med/ 2023	90	Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma	Estudio de ensayo clínico aleatorizado	1	313 pacientes con melanoma en estadio IIIB o IV	Se realizó un ensayo de fase II, multicéntrico, aleatorizado, como la valoración de la supervivencia libre de entonces, así como la respuesta patológica completa, entre otros.	La tasa de supervivencia libre de eventos a 12 meses fue del 72% para el grupo de Neoadyuvante-Adyuvante. Por lo que, la combinación de pembrolizumab en terapia neoadyuvante y adyuvante logra favorecer la supervivencia libre de eventos en melanoma en estadios III/IV