

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO:

“Análisis del uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en el manejo de pacientes diagnosticados con melanoma metastásico o irresecable para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad en Costa Rica”

Nombre del /los sustentantes(s):

Britney Castro Cárdenas

Tania Garita Hidalgo

Tutor(a):

Dr. Erick Lagos Sánchez

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

Introducción: El melanoma es un tipo de cáncer de piel que ha ido en aumento por lo que es importante saber cómo se aborda y en especial el estudio de nuevas terapias como lo son los anticuerpos monoclonales, estos ayudan para el tratamiento del melanoma específicamente basándose en el melanoma metastásico o irresecable, esto conlleva a una nueva manera para poder aumentar la supervivencia y un mejor control de esta patología.

Objetivo general: Analizar el uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en el manejo de pacientes diagnosticados con melanoma metastásico o irresecable para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad en Costa Rica.

Metodología: Esta investigación se basa en una revisión bibliográfica descriptiva en base a evidencia existente sobre el uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa para los pacientes diagnosticados con melanoma metastásico o irresecable para un mejor abordaje médico en la población costarricense. Entre los motores de búsqueda se utilizaron Pubmed, Scielo, Elsevier y Google Académico en un período de tiempo que va del 2017 al 2023, en idiomas español, inglés. En Total se obtuvo 900 artículos relacionados comprendidos en el periodo 2017 al 2023. De estos 400 fueron encontrados a través de Pubmed, 150 fueron obtenidos por Google académico, 150 a través de Elsevier y 200 por Scielo. Se descartan por duplicidad 521, después de leer el resumen 248, número de textos evaluados como candidatos 109 el número total de candidatos seleccionados fue de 22 artículos.

Resultados: La inmunoterapia ha demostrado ser eficaz en pacientes con melanoma metastásico o irresecable, aumentando la supervivencia a corto y largo plazo con efectos secundarios autolimitados convirtiéndose en una excelente opción terapéutica.

Conclusiones: Se concluye que la inmunoterapia es beneficiosa para los pacientes, se necesitan más estudios para determinar adecuadamente cuáles son sus efectos adversos y cómo manejarlos en un primer nivel en Costa Rica.

II. Agradecimientos

Britney:

Quiero iniciar agradeciendo profundamente a Dios por todas sus bendiciones y guiarme durante este trayecto. Gracias a mis padres por su apoyo en especial a mi mamá Critza quien desde lejos celebra mis triunfos , a mi abuela Genara por sus cuidados y su cariños sin ella nada de esto sería posible , a tío Oscar quien ha sido como un padre para mí y me ha apoyado incondicionalmente desde el día uno, a tío Walter por inculcarme valores que me han ayudado a convertirme en una profesional, a Pablo por ser mi compañero en las largas noches de estudio , a nuestro tutor Dr. Lagos por acompañarnos en este proceso y finalmente a mi compañera Tania por apoyarme , nada me satisface tanto como cumplir una meta más con vos.

Tania:

Principalmente agradezco a Dios por darme el privilegio de contar con buena salud en el transcurso del proceso de mis estudios, y poder llegar a este punto de lograr concluirlos. A mi familia, que son mi pilar, quienes día a día estuvieron en cada paso de este camino, mis papás y hermanos por ese amor de hogar que motivaban y ayudaban a seguir adelante; mis tías y abuela que siempre estuvieron cuando necesite consejos y motivaciones, sobre todo a mi Tía Rosmarie que sin ella no hubiera logrado hacer realidad este sueño, que, con su amor, esfuerzo, dio para lograr verme una profesional. Finalmente agradezco a mi compañera Britney por estar conmigo en este proceso de la carrera, por ser tan especial y motivarnos siempre en todo momento, gracias por este proceso juntas.

III. Dedicatoria

Este trabajo final de graduación está dedicado principalmente a Genara y Rosmarie.

IV. Tabla de contenidos

Tabla de contenido

I. Resumen	2
II. Agradecimientos	3
III. Dedicatoria	4
IV. Tabla de contenidos	5
V. Lista de tablas	8
VI. Lista de figuras	10
VII. Lista de abreviaturas	11
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	13
1.1 Introducción	14
1.2 Planteamiento del problema	15
1.3 Objetivos	16
1.3.1 Objetivo General	16
1.3.2 Objetivos Específicos	16
1.4 Justificación	17
1.5 Antecedentes	21
1.5.1 Antecedentes históricos.....	21
1.5.2 Antecedentes Internacionales	23
1.5.3 Antecedentes Nacionales.....	24
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	27
2.1 Piel	28
2.1.1 Epidermis	30
2.1.2 Dermis.....	32
2.1.3 Hipodermis.....	33
2.1.4 Morfología De Lesiones En Piel	34

2.2 Salud	36
2.3 Cáncer de piel	38
2.3.1 Tipos de Cáncer de Piel.....	39
2.4 Melanoma	41
2.4.1 Etiología.....	41
2.4.2 Factores De Riesgo.....	42
2.4.3 Fases De Crecimiento.....	45
2.4.4 Tipos de melanoma	46
2.4.5 Estadificación.....	48
2.4.6 Mutaciones Genéticas Adquiridas	51
2.5 Diagnóstico	52
2.5.1 Examen Físico Y Antecedentes Médicos	53
2.5.2 Dermatoscopia	53
2.5.3 Biopsia	55
2.5.4 Estudios por imágenes.....	58
2.5.5 Análisis De Sangre.....	59
2.5.6 Abordaje Integral	59
2.6 Tratamiento	61
2.6.1 Manejo Quirúrgico	61
2.6.2 Radioterapia	62
2.6.3 Terapia Paliativa.....	63
2.6.4 Terapia con medicamentos	64
2.6.5 Estrategias De Tratamiento En Pacientes Con Melanoma Metastásico	68
2.6.6 Efectos secundarios	76
2.6.7 Remisión y probabilidad de recurrencia	77
2.7 Prevención	78
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	81

3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque).....	82
3.2 Fuentes de información.....	83
3.3 Criterios de búsqueda	84
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	85
3.5 Análisis de la información	85
3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia.....	87
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	88
4.1 Terapia convencional e inmunoterapia en tratamiento para el melanoma metastásico	89
4.2 Uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en pacientes con melanoma metastásico.....	113
4.3 Efectos secundarios y manejo en primer nivel.....	131
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	142
5.1 Conclusiones	143
5.2 Recomendaciones	145
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	146
CAPÍTULO VII: ANEXOS.....	157

V. Lista de tablas

Tabla 1. Funciones de la piel	28
Tabla 2. Lesiones primarias con contenido sólido	34
Tabla 3. Lesiones secundarias de la piel.....	35
Tabla 4. Lesiones en la piel causadas por el cáncer	38
Tabla 5. Factores de riesgo para desarrollar Melanoma	43
Tabla 6. Fototipo de Fitzpatrick	44
Tabla 7. Etapas del melanoma	49
Tabla 8. Equipo multidisciplinario en el tratamiento del melanoma	60
Tabla 9. Terapia adyuvante en melanoma.....	70
Tabla 10. Terapia en melanoma metastásico o irresecable	73
Tabla 11. Efectos secundarios en el tratamiento contra el melanoma	76
Tabla 12. Criterios de búsqueda, según objetivo.....	84
Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión.....	85
Tabla 14. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia	87
Tabla 15. Características y resultados.....	112
Tabla 16. Comparación de Relatlimab-Nivolumab vs. Nivolumab en Melanoma Avanzado	115
Tabla 17. Resultados y explicación	117
Tabla 18. Comparación de resultados	118

Tabla 19. Estudios	121
Tabla 20. Resultados	125
Tabla 21. Estudio KEYNOTE-001 de Pembrolizumab en melanoma avanzado	127
Tabla 22. Resumen del estudio sobre Pembrolizumab en melanoma avanzado	129
Tabla 23. caracterización del estudio	134
Tabla 24. cuadro resumen	137
Tabla 25. Efectos adversos cutáneos.....	139

VI. Lista de figuras

Figura 1. Formulario Institucional de la Caja Costarricense de Seguro Social..	75
Figura 2. Supervivencia general.....	90
Figura 3. Supervivencia libre de progresión.....	91
Figura 4. Resultados clínicos.....	93
Figura 5. Supervivencia general.....	95
Figura 6. Resultados en los pacientes.....	98
Figura 7. Características de los pacientes.....	99
Figura 8. Supervivencia sin recurrencia.....	103
Figura 9. Características demográficas.....	105
Figura 10. Características de la población.....	107
Figura 11. Respuesta al tratamiento.....	108
Figura 12. Gráficos de los cambios presentados.....	111
Figura 13. Características entre inhibidores de punto de control.....	114
Figura 14. Recurrencia.....	119
Figura 15. Efectos adversos.....	131
Figura 16. Toxicidades asociada a la inmunoterapia.....	132
Figura 17. Grado de toxicidad.....	133
Figura 18.Efectos adversos.....	141

VII. Lista de abreviaturas

ADN. Ácido Desoxirribonucleico

AJCC. Comité Conjunto Americano del Cáncer; American Joint Committee on Cancer

ALT. Alanina Aminotransferasa

AST. Aspartato aminotransferasa

CCSS. Caja Costarricense de Seguro Social

CTLA-A. Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico

DS. Dermatoscopia

ECOG. Eastern Cooperative Oncology Group

EMA. Agencia Europea del Medicamento

FDA. Administración de Alimentos y Medicamentos

FPS. Factor de Protección Solar

HR. Índice de riesgo instantáneo

IM. Índice Mitótico

INF. Interferón

LDH: Lactato deshidrogenasa

LOM. Listado Oficial de Medicamentos

LSN. Límite superior al normal

MC. Melanoma Cutáneo

MU. Melanoma Uveal

OMS. Organización Mundial de la Salud

OR. Odds ratio

OS. Supervivencia general

PD-1. Proteína en las células T; célula inmunitaria

PET. Tomografía por emisiones de positrones

RR. Tasa de respuesta

SLP /PFS. Supervivencia libre de progresión

TC. Tomografía Computarizada

T-VEC: Talimogene laherparepvec

UV. Ultravioleta

UVA. Ultravioleta tipo A

UVB. Ultravioleta tipo B

VIH. Virus De La Inmunodeficiencia Humana

VPH. Virus del Papiloma Humano

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Durante años se han investigado diferentes tratamientos para el melanoma buscando aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto ha llevado a el uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en el manejo de pacientes diagnosticados con melanoma metastásico o irresecable, terapia que se ha investigado y brinda esperanza para aquellos con un diagnóstico desfavorable.

Los anticuerpos monoclonales tienen diferentes mecanismos de acción por ende tienen distintas funciones, ya sea utilizándolos en combinación o como monoterapia. Es importante comparar los resultados entre los tratamientos convencionales y la inmunoterapia moderna para así demostrar su eficacia, sin ignorar los efectos secundarios que estos pueden generar para así saber su abordaje en un primer nivel en Costa Rica.

Analizar la inmunoterapia como tal permitirá tener una mejor perspectiva del tratamiento y como este puede beneficiar a todos los pacientes que son diagnosticados con melanoma metastásico en Costa Rica y que aún son sometidos a terapias convencionales siguiendo protocolos que no han sido actualizados durante años pasando por alto estudios con nuevas evidencias que podrían mejorar la sobrevida del paciente.

Tener en cuenta como se ven afectados los pacientes en los diferentes ámbitos genera que se busquen las mejores alternativas para el manejo médico integral, que la población costarricense se pueda beneficiar de las nuevas terapias teniendo el conocimiento de cómo estas actúan, sus efectos adversos y cuáles son los resultados demostrados. Siendo una patología cuya incidencia va en aumento y con tanta información disponible es de suma importancia que la población pueda informarse de fuentes confiables y con evidencia científica.

1.2 Planteamiento del problema

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que tiene alto potencial metastásico y ha ido aumentando durante los años, no es el más común; pero, tiene una mayor mortalidad a nivel mundial, o sea, es de los más letales, la creación de terapias específicas para dicha patología ha sido difícil, hasta hace poco tiempo que se retomó la inmunoterapia para melanoma ¹.

La respuesta inmune juega uno de los papeles más importantes, en especial la inmunidad celular ya que es quien reconoce y elimina células tumorales, existen maneras donde las células cancerosas evaden este control y hay una desregulación del punto de control, por lo que los avances de ciertas investigaciones para el tratamiento del melanoma implementan el uso de anticuerpos monoclonales ².

Los inhibidores de punto de control inmunitario como lo son los bloqueantes de anticuerpos CTLA-4 y PD-1 han ido evolucionando y son en la actualidad la inmunoterapia para el melanoma avanzado, que de forma significativa ha mejorado la supervivencia, pero siempre existen múltiples efectos secundarios o algunos casos de pacientes que no responden al tratamiento ¹.

A pesar de que existen diversos tipos de tratamientos para el melanoma avanzado, se debe analizar y comparar como los inhibidores de puntos de control inmunitario son la opción terapéutica de la actualidad en esta neoplasia, y su uso da mejores resultados clínicos en los pacientes además de implementar las mejores prácticas clínicas, para que sea adecuadamente abordado.

Con respecto a la información anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los usos de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en el manejo de pacientes adultos diagnosticados con melanoma metastásico o irresecable?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar el uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en el manejo de pacientes diagnosticados con melanoma metastásico o irreseccable para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad en Costa Rica.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Comparar los resultados demostrados con la terapia convencional y la inmunoterapia moderna para el tratamiento de melanoma metastásico.
- Identificar el aporte del uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en el manejo de pacientes adultos diagnosticados con melanoma avanzado.
- Señalar los efectos secundarios inmunomediados y su manejo en un primer nivel en Costa Rica.

1.4 Justificación

Durante décadas el melanoma tuvo una alta incidencia lo que llevó a que cientos de individuos fueran diagnosticados, a medida las personas envejecen es común que la incidencia aumente, pero también se puede diagnosticar en personas jóvenes estas tasas varían según la edad puesto que en el 2020 se aproxima que 324,635 personas fueron diagnosticadas con melanoma³.

El melanoma en sus etapas avanzadas se relaciona con elevada morbimortalidad esto debido a que se considera el tipo de cáncer de piel más letal y aunque muchos son diagnosticados en estadios tempranos este es muy recurrente o no se corre con la misma suerte y se diagnostica en etapas tardías cuando ya existe metástasis en otras regiones⁴.

La sociedad americana de cáncer estima que en Estados Unidos en 2023 se diagnosticarán alrededor de 97,610 nuevos casos de melanoma en donde aproximadamente 57,120 serán hombres y 39,490 mujeres, de esta cifra se estima que 7,990 van a fallecer siendo más letal en hombres con 5,420 muertes y 2,570 muertes en mujeres⁵.

Las estadísticas mencionan que el melanoma es más frecuente 20 veces en blancos que en personas de raza negra, esto lleva a que el riesgo de padecer melanoma en blancos sea de 2.6%, 0.1% para la raza negra y 0.6% para latinos. El riesgo para cada individuo depende de múltiples factores hay que conocerlos para saber cuáles son modificables y cuales no⁵.

De acuerdo con datos estadísticos del Ministerio de salud de Costa Rica del año 2010 el cáncer de piel ocupa el primer lugar en incidencia en hombres y mujeres y aunque no está presente en los primeros lugares de mortalidad afecta la calidad de vida, en 2011 se registraron 2321 nuevos casos, de estos el 94,96% corresponde a no melanoma y el 5,04% a melanoma⁶.

Según Coppola et al.⁷, históricamente el melanoma se ha tratado con quimioterapia, pero este tratamiento está mayormente dirigido a disminuir el tamaño y aliviar síntomas dejando de lado la búsqueda del aumento de supervivencia. La tasa de supervivencia del melanoma metastásico en pacientes que han recibido quimioterapia es aproximadamente de 6-12 meses y menos del 10% viven 5 años. Esto llevó a que muchos se dieran la tarea de investigar una mejor opción de terapia y fue así como descubrieron agentes que se dirigen al tumor directamente y generaron una mejora dramática en el tratamiento de melanoma metastásico.

Pérez et al.⁴, mencionan en su artículo que según estudios en los recientes años la inmunoterapia en el melanoma ha logrado una supervivencia de aproximadamente 24 meses, aun así, es necesario seguir realizando estudios para poder lograr un aumento en esta tasa. La inmunoterapia ha sufrido transformaciones a lo largo del tiempo, lo que sí se puede asegurar es que se ha convertido en una realidad y ha desplazado a las terapias convencionales.

Costa Rica se ha caracterizado por ser pionero en innovación y tener uno de los mejores sistemas de salud de Latinoamérica, esto requiere de mucha organización y presupuesto. El tratamiento de quimioterapia económicamente tiene un precio muy elevado y no brinda beneficios que se podría obtener con inmunoterapia para poder aumentar la supervivencia en los pacientes, esto es motivo para investigar el uso de anticuerpos monoclonales ya que el deber es brindarle al paciente la mejor opción de tratamiento. Actualizarse y conocer los nuevos métodos diagnósticos debe ser primordial para seguir con la calidad y nivel de salud por el cual el país siempre ha sobresalido.

Al tomar en cuenta todo lo que implica el diagnóstico de cáncer en esta ocasión hablando específicamente económico genera un gasto evidente y no es un secreto que no contar con los medios necesarios para cubrir una terapia ya es una señal desfavorable. Los sistemas de salud pública son los que mayormente se ven afectados por los altos costos de las terapias anticancerígenas y todo lo que estas conllevan.

National Cancer Institute⁸, habla sobre la toxicidad financiera y el tratamiento para cáncer puesto que los pacientes son sometidos a múltiples tratamientos incluyendo quirúrgicos, radiación y tratamientos sistémicos, pero sin duda las hospitalizaciones son las que generan un mayor costo. A lo largo del tiempo los pacientes han recibido mejor calidad de quimioterapias y radioterapias lo que ha elevado su precio y se ha estimado que se necesita un presupuesto superior a los 10,000 dólares para medicamentos y agentes biológicos.

Un estudio habla sobre los gastos extracurriculares que los pacientes diagnosticados con cáncer tienen en medicamentos de venta libre y servicios ambulatorios y dio como resultado que pacientes de 18 a 64 años con un diagnóstico gastan alrededor de 1, 107 dólares, los pacientes sobrevivientes de cáncer tienen un gasto aproximado de 747 dólares y 617 dólares aquellos quienes no tienen antecedente. También se reveló que entre el 33% y el 80% de sobrevivientes de cáncer utilizaron sus ahorros para pagos de tratamientos y que de un 2% a un 34% tienen una deuda médica o han solicitado dinero prestado para costear el tratamiento⁸.

Estos datos generan inquietud y aun así se sigue sometiendo a pacientes a terapias extremadamente caras tanto para los servicios de salud y el paciente sin obtener la mayor cantidad de beneficios posibles. Terapias que requieren hospitalización del paciente y con múltiples efectos secundarios que también reflejan un gasto en las cuentas médicas. Anteriormente se mencionó que el sistema de salud costarricense es reconocido por ser de los mejores a nivel internacional, pero ¿Qué sistema de salud es capaz de subsistir sin la adecuada organización y tratamientos con costos tan elevados? Es por ello, que se deben buscar las mejores opciones para el paciente y los centros hospitalarios.

No se puede pasar por alto el impacto emocional para el paciente y es que un diagnóstico de melanoma es aterrador para cualquiera sin importar edad, sexo o clase social. Son muchos los efectos a nivel psicológico y emocional que el paciente enfrenta y el profesional de la salud no debe olvidar guiar y acompañar al paciente en esta trayectoria.

Villoría et al⁹, destacan que trastornos de ansiedad y depresión son más comunes en pacientes oncológicos con una prevalencia del 10% al 55%. Todo esto puede generar que el paciente presente mayor cantidad de síntomas físicos, tenga menos adherencia al tratamiento y por ende menor calidad y esperanza de vida. Estos trastornos están relacionados con la condición clínica y características sociodemográficas.

La literatura destaca las características clínicas como el tratamiento al que el paciente es sometido refiriéndose a la cirugía, quimioterapia, radioterapia ya sea combinados o no por ser los más comunes y que estos pueden generar consecuencias físicas y efectos secundarios que interfieren con la salud mental del paciente. El estado de la enfermedad es de suma importancia puesto que entre mayor avanzado esté el paciente tiende a pasar por terapias paliativas a involucrarse menos con relaciones interpersonales y su vida laboral y esto aumenta la incidencia de ansiedad y depresión⁹.

Dicho todo esto, es importante ver al paciente de manera individual y que se le pueda brindar la mejor opción terapéutica donde se tome en cuenta el costo beneficio, la tasa de supervivencia y la comodidad del paciente. Esta investigación permitirá al lector informarse desde conceptos básicos de melanoma hasta la comparación de las terapias convencionales con las nuevas alternativas para un adecuado abordaje médico integral.

1.5 Antecedentes

El melanoma es uno de los tipos de cáncer de piel que ha venido evolucionando a lo largo del tiempo, y del cual diferentes avances internacionales como nacionales, evidencian que el melanoma puede lograr llegar a estadios muy avanzados, ser muy agresivo y crear metástasis, del cual existen diferentes tratamientos para la resección temprana pero a medida que van avanzando, los tratamientos convencionales no generan la mayor sobrevida; por lo que, el uso de los anticuerpos monoclonales viene siendo la opción terapéutica actual, pero además, hay documentos que evidencian como no solo en el melanoma metastásico se están utilizando como inmunoterapia, si no también se están contemplando para otras diferentes patologías.

1.5.1 Antecedentes históricos

Adams et al.¹⁰, realizan una literatura llamada terapia con anticuerpos monoclonales en cardiología y medicina interna, que abarca distintos estudios que van desde artículos de revisión sistemática, metaanálisis o estudios prospectivos. Los anticuerpos monoclonales son una nueva herramienta terapéutica para intervenir en puntos clave de las enfermedades cardiovasculares como lo están indicados en anti plaquetarios, antídotos, trasplante cardiaco, moduladores de inflamación isquémica cardiaca, modulador de inflamación en miocarditis viral e hipercolesterolemia, demostrando que es una estrategia terapéutica que va creciendo rápido y dando perfiles de seguridad altos y del cual existen más investigaciones en estudios.

Hay datos que abarcan más el tema de melanoma, como en el siguiente artículo:

Casariego et al.¹¹, en su trabajo de revisión llamado: melanoma. El melanoma puede presentarse in situ y en este caso permite la resección total de la lesión y prevenir una metástasis, una de sus pruebas es por medio del “ganglio centinela” para ver si existe afectación metastásica, pero si ya hay diseminación se hace una linfadenectomía selectiva por la existencia de ganglios metastásicos. La radioterapia no es útil para un tumor primario y se discute su utilidad como terapia adyuvante, en postoperatoria si puede mejorar el control

local y la supervivencia de quien tenga melanoma en cabeza y cuello. La quimioterapia puede ayudar al tratamiento de metástasis hepáticas; además, para el melanoma metastásico los agentes más utilizados son el IFN alfa y la IL-2 pero sus respuestas son mínimas.

Se muestran otros artículos con más énfasis en los anticuerpos monoclonales, utilizados por otras patologías desde unos años atrás:

Peñas et al.¹², en su revisión bibliográfica se refieren al uso de anticuerpos monoclonales como uno de los mecanismos para interferir en diferentes patologías, pero en especial hacen referencia al psoriasis y como se han utilizado inmunocomplejos para interferir en los diferentes procesos. Efalizumab y Amevive son fármacos que están prontos a su aprobación como terapia para la psoriasis. Infliximab y Daclizumab son fármacos ya aprobados para otras patologías pero que en un futuro podrían ser utilizados para el tratamiento del psoriasis.

Fiter¹³, en su artículo llamado: presente y futuro de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la osteoporosis menciona como el sistema RANK-RANKL-OPG es un elemento esencial en la reabsorción ósea. Existe un medicamento llamado Denosumab el cual en ensayos fase II ha demostrado ser rápido, potente y seguro antirresortivo. El estudio FREEDOM realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que durante 3 años recibieron 60 mg/sac cada 6 meses tuvieron una reducción del 68 % de riesgo relativo de fractura vertebral, esta tiene una incidencia de 2,3% en quienes son tratadas con Denosumab y 7,2% en comparación con quienes recibieron placebo.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Herrera et al.¹⁴, crearon el artículo llamado: El melanoma en México. El melanoma viene siendo de los cánceres más letales y con gran capacidad para hacer metástasis, en México se reporta una evolución alta de esta neoplasia, siendo el acal vertiginoso el más común. Para un estadio temprano se pueden hacer biopsias por escisión y se debe extirpar completamente; pero, es importante el chequeo de adenopatías porque el melanoma hace metástasis ganglionares. Cuando se genera diseminación el tratamiento estándar pocas veces es curable, además es quimio resistente y radiorresistente y generalmente el paciente fallece. Sus laboratorios hacen investigaciones sobre cuál es el gen que crea quimiorresistencia, y al identificarlo, demostraron que nuevos tratamientos como los anticuerpos monoclonales bloqueadores de la proteína codificada por el gen ABCB5 puede revertirse el fenotipo de quimiorresistencia.

Otro de los usos de los anticuerpos es para el dolor, como se menciona adelante:

Sánchez et al.¹⁵, en su artículo hacen mención al dolor crónico y cómo este afecta a cientos de personas en el mundo por ende son necesarias terapias novedosas. Los anticuerpos monoclonales se dirigen a moléculas específicas que se involucran en el procesamiento y señalización del dolor que prometen mejores resultados. Ya están en revisión clínica anticuerpos monoclonales que actúan contra la necrosis tumoral, el factor de crecimiento y el péptido relacionado con el gen de calcitonina para tratar dolores crónicos como la artritis reumatoide y el dolor lumbar.

También se logran documentar casos de melanoma en pacientes adultos mayores o en niños como el siguiente caso clínico:

Calderon¹⁶, reporta un caso clínico sobre puntos de control inmunitarios en el melanoma pediátrico. Paciente joven de 15 que fue diagnosticada con melanoma maligno invasivo que realizaron una resección quirúrgica de la lesión y luego se le administra tratamiento adyuvante, pero al tener alta toxicidad dejó de utilizarlo, se le administro con

intención paliativa Nivolumab, pero ya la progresión era alta y fallece. El melanoma en paciente pediátrico es muy agresivo y el pilar ha sido la resección quirúrgica y terapia adyuvante como la radioterapia y quimioterapia, pero los inhibidores de punto de control han demostrado mejor sobrevida.

Iglesias et al.¹⁷, en su revisión bibliográfica sobre el melanoma cutáneo en el anciano: revisión de un problema creciente. El melanoma ha tenido un aumento en la incidencia y la mortalidad y se presenta mucho ya en el paciente anciano, en estas edades las posibilidades de fallecer son muy altas y es frecuente que se diagnostique ya en estadios avanzados. Cuando hay lesiones primarias se puede hacer métodos quirúrgicos pero el anciano muchas veces no es candidato para ello. Generalmente a estos pacientes se les localiza en partes como el cuello y cabeza limitando ciertas áreas funcionales. En estadios avanzados hay otros métodos de abordaje, pero se habla que la inmunoterapia se ha sometido a varios estudios demostrando que los pacientes mayores de 65 años tuvieron mayor supervivencia respecto a los menores de 65 años.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Los anticuerpos monoclonales se han demostrado que funcionan para poder tratar cáncer, y no solo del melanoma como tal, sino distintos tipos de cáncer como los siguientes que se mencionan:

Barquero et al.¹⁸, en su estudio fase I y II, investigan como la opción terapéutica de los anticuerpos monoclonales son la inmunoterapia activa para el tratamiento del cáncer de páncreas. El cáncer de páncreas a nivel nacional viene siendo el séptimo cáncer más frecuente, generalmente en mayores de 65 años, tiene múltiples factores de riesgo, además de ser una neoplasia que en la mayoría de los casos es asintomática, y no hay mayores pruebas para poder detectarlo.

Tiene mucha resistencia a la quimioterapia y radioterapia ya que es muy agresivo, por lo que se empezó a investigar la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y están aprobados por la FDA y EMA, aún los resultados son escasos, pero se dice que se evalúan la combinación con otros fármacos para obtener una acción sinérgica¹⁸.

Gómez et al.¹⁹, en su revisión bibliográfica, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con respecto al uso de inmunoterapia activa de los anticuerpos monoclonales. Se describe que el cáncer de pulmón de células no pequeñas es la neoplasia más común para este órgano, si se logra diagnosticar en estadios tempranos se puede aplicar la cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero, casi que el 70% de los pacientes se diagnostica en etapas muy avanzadas. La inmunoterapia activa básicamente ayuda a mejorar el sistema inmune, atacando a la célula cancerígena y protegiendo a la persona como lo son los anticuerpos monoclonales y los más estudiados son los CTLA-4 y PD-1, este último es más selectivo por ende tiene un perfil de toxicidad más bajo. En el Listado Oficial de Medicamentos (LOM) que maneja la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) no se encuentra ninguno de estos medicamentos. A pesar de ello, atezolizumab, durvalumab y Pembrolizumab están registrados ante el Ministerio de Salud, bajo ciertos nombres comerciales, para poder ser comercializados en Costa Rica.

Además, existe información sobre anticuerpos monoclonales para otra patología como lo es LUPUS, como lo dice el siguiente artículo:

Chavarría et al.²⁰, en su artículo investigan sobre el lupus eritematoso sistémico en relación con los anticuerpos monoclonales para su tratamiento. El Lupus es una enfermedad crónica autoinmune que produce muchos anticuerpos en el cuerpo y genera inflamación en los tejidos, del cual si no se hace un tratamiento adecuado puede ser muy progresiva y mortal. Esta patología tiene mucha variedad de medicamentos dependiendo de la clínica que ayuda para su sintomatología, lo que pasa es que son poco selectivos y dan efectos adversos, de ahí viene la necesidad de investigar y probar el uso de anticuerpos monoclonales, ya que se ha evidenciado que estos mejoran el riesgo de brotes y su actividad serológica.

Como se ha visto anteriormente los anticuerpos monoclonales han sido de ayuda para otras patologías, existen datos donde se evidencia que para la pandemia del covid-19 también se hace uso de esta inmunoterapia, como se habla en lo siguiente:

Arce et al.²¹, en su revisión bibliográfica, investigan sobre el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del covid-19. El COVID-19 se declaró como una emergencia de salud, hasta llegar a una pandemia, se han logrado identificar diferentes medicamentos para dicha enfermedad que dan mejoras clínicas, menor tiempo de recuperación y disminución en la estancia hospitalaria, pero también existen estudios de fármacos de origen biotecnológico como lo son los anticuerpos monoclonales que son proteínas que pueden reaccionar de una forma más específica contra un antígeno, y son importantes para el sistema inmune, impidiendo la entrada del material genético.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Piel

La piel es un órgano complejo y extenso que cubre todo el cuerpo, “representa el 6% del peso corporal total de un individuo promedio, abarca una superficie de 1,85 m², pesa aproximadamente 4 kg y tiene un volumen de 4000 cm³, entre sus compuestos básicos se encuentran: agua (70%), magnesio, sodio, cloro, calcio, potasio, glucosa, colesterol, colágeno y queratina”²².

Además de proteger contra el calor, la luz, las lesiones y las infecciones, la piel regula la temperatura corporal, almacena agua y grasa y permite percibir sensaciones. A continuación, se presentan algunas funciones específicas de la piel, en la Tabla 1.

Tabla 1. Funciones de la piel

Protección	Protege a los órganos internos de algún traumatismo, como lo son la dermis e hipodermis que actúan como cojinetes, o la epidermis que protege contra la radiación ultravioleta.
Termorregulación	Se da por medio de los fenómenos de vasodilatación y vasoconstricción, aumentando o disminuyendo la temperatura.
Sensación	Tiene efectos para percibir las sensaciones por medio del tacto, presión, dolor entre otros
Secreción	Están las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas o sebáceas
Función inmunológica	Como lo son los queratinocitos o histiocitos dérmicos que tienen una función defensiva cutánea
Producción de vitamina D	La piel es el único órgano donde, en condiciones fisiológicas e inducidas por la radiación UVB, se realiza la transformación completa del 7-dehidrocolesterol en calcitriol (1,25-dihidroxitamina _D3).
Excreción	La transpiración insensible bilis, que es la pérdida de agua diaria a través de la superficie cutánea

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²³

Cómo se muestra en el cuadro anterior, la piel tiene seis funciones fundamentales en el correcto funcionamiento del cuerpo, es un órgano que funciona como “almohadilla” para evitar la radiación ultravioleta, es aquí donde se hace indispensable el uso correcto del bloqueador en la piel, de manera diaria, y en la dosis que indique el médico, según la ocupación, tareas y actividades que realiza el paciente.

Por ejemplo, una persona que trabaja en una oficina requiere de una protección solar de camino hacia su trabajo, si tiene que salir en alguna diligencia y de regreso a su hogar. Pero, un profesor de Surf, o un guía de montaña, necesita de una dosis mayor y aplicada en varias ocasiones durante el día por las condiciones propias de su trabajo, cómo la lluvia, el sudor, el agua, entre otras.

Además, de la función protectora brinda una termorregulación en el cuerpo, manteniendo una temperatura estable al detectar cambios en el ambiente, gracias a terminaciones nerviosas en el cerebro y cerca de la superficie de la piel llamadas termorreceptores.

Cuando el cuerpo está muy caliente, ya sea porque encuentra haciendo actividad física o porque las condiciones climáticas presentan temperaturas elevadas o muy húmedas, la piel también cumple la función de excreción a través de la transpiración, y de secreción por medio de las glándulas sudoríparas, regulando de esta manera, la temperatura corporal.

Además, estas glándulas contienen secreciones que pueden destruir bacterias y melanina, un pigmento químico que protege contra los rayos ultravioleta, que pueden dañar las células de la piel.

Con respecto a la conformación de la piel, la misma se encuentra compuesta por tres capas llamadas: epidermis, dermis e hipodermis, cada una tiene funciones diferentes, pero que se relacionan entre sí; por lo cual, las superficies son topográficamente variables. Seguidamente, se detalla cada una de ellas²³.

2.1.1 Epidermis

La epidermis es la capa más superficial que posee un epitelio poliestratificado que es avascular y sin nervios, con glándulas sebáceas y sudoríparas apocrinas y ecrinas, esta capa externa está compuesta de queratinocitos; y otros queratinizados como los es el pelo y las uñas. Tiene poblaciones celulares como los melanocitos (dan el pigmento a la piel), células de Langerhans (función inmunológica) y las células de Merkel (función sensorial). A continuación, se explican más detalladamente²³.

2.1.1.1 Queratinocito

Es la célula epidérmica más común (representa el 80% de las células epidérmicas). Los queratinocitos son células que producen queratina y citocinas, es decir, moléculas solubles que realizan funciones reguladoras en las células epiteliales y de la piel.²⁴

Los queratinocitos forman las cuatro capas de la epidermis: capa basal, estrato espinoso, estrato granuloso y capa córnea. Insuasti N²². Describe que la superficie de la epidermis a su vez se encuentra organizado en cuatro capas denominadas:

- Capa profunda o basal: Se constituye por queratinocitos intercalados por melanocitos, su unidad es melánica-epidérmica. Aquí empieza la proliferación de los queratinocitos que están unidos por desmosomas.
- Capa espinosa: Se encuentran las células poliédricas que se unen por desmosomas, a medida que suben se hacen aplanadas, llegando a orgánulos denominados gránulos laminares.
- Capa granulosa: Sitio de formación de los diferentes componentes estructurales de la epidermis.
- Capa superficial o córnea: Formada por células aplanadas, queratinizadas, anucleadas, dando una barrera permeable, rígida y flexible para los movimientos del individuo²².

2.1.1.2 Melanocito

El melanocito es una célula dendrítica que se origina en la cresta neural y migra a la epidermis y los folículos pilosos durante la embriogénesis. Su función principal es producir melanina, que tiene propiedades de belleza y protección solar²⁴.

El color de la piel dependerá de la actividad de los melanocitos, determinada por las características de los melanosomas y las actividades de las enzimas implicadas en la síntesis de melanina, así como de la capacidad de los melanocitos para transferir pigmento a los queratinocitos²⁴.

Por ejemplo, suele existir mayor o menor densidad de melanocitos en diferentes partes del cuerpo, en la zona genital siempre se mantiene con la mayor concentración, seguido de las axilas. Por tanto, el color de la piel depende de la actividad de los melanocitos en la transferencia de pigmento a los queratinocitos.

2.1.1.3 Célula de Langerhans

Son las principales contribuyentes a las respuestas inmunitarias de la epidermis (por ejemplo, dermatitis alérgica de contacto). La exposición al antígeno de la epidermis provoca cambios en la homeostasis de las células de Langerhans, que se manifiestan por cambios fenotípicos y funcionales. Se originan en la médula ósea, participan en la presentación de antígenos y están involucradas en una variedad de respuestas inmunes a través de la activación de células T²⁴.

2.1.1.4 Célula de Merkel

Es una célula ubicada a nivel de la capa basal, que realiza funciones mecano-receptoras, ubicada en lugares con una sensibilidad táctil muy fuerte, como los pies, las mucosas y los folículos pilosos. A nivel epidérmico, está vinculado a terminaciones nerviosas de la epidermis²⁴.

2.1.2 Dermis

La dermis está constituida por una capa superior delgada que se llama dermis papilar y una capa inferior gruesa que se llama dermis reticular. Se ubica por debajo de la epidermis y en comparación con esta, es de 20 a 30 veces mayor, contiene plexos vasculonerviosos y ayuda de sostén. Contiene un componente fibroso, como lo es la fibra de colágeno y de elastina. La célula más importante es el fibroblasto y posee mastocitos y los histiocitos²³.

2.1.2.1 Estructuras Anexiales

Incluyen pelo, uñas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas ecrinas y glándulas sudoríparas apocrinas. El pelo cubre toda la superficie del cuerpo excepto las palmas de las manos, las plantas de los pies y las mucosas. Morfológicamente existen tres tipos de pelo: pelo veloso o embrionario, pelo veloso y pelo terminal²⁴.

2.1.2.2 Glándulas Sebáceas

Se trata de glándulas holocrinas que drenan directamente en los folículos pilosos, excepto en determinadas zonas como la areola, los pezones (momento en el que se denominan manchas de Montgomery), los labios (manchas de Fordyce), los labios menores y el glande (línea Tyson.) y párpados (glándula de Tyson) porque no están conectados a los folículos pilosos y fluyen directamente a la superficie de la piel²⁴.

La cantidad de glándulas sebáceas son muy variables entre personas, y se encuentran principalmente en piel cabelluda, y cara. Pero también pueden presentarse en espalda y otras zonas, por desbalances hormonales.

2.1.2.3 Glándulas Sudorales Ecrinas

Producen el sudor, que está compuesto mayoritariamente de agua, regulando la temperatura y da respuesta a estímulos como la temperatura, ciertos alimentos, situaciones estresantes y estímulos simpáticos y parasimpáticos.²⁴

2.1.2.4 Glándulas Sudorales Apocrinas

Suelen localizarse en axilas, zona genital, zona periumbilical, párpados (glándulas de Moll), areola y pezones. Son glándulas profundas ubicadas en la dermis profunda o capa de grasa subcutánea y se abren directamente a los folículos pilosos.²⁴

El olor de su producción se debe a la proliferación de bacterias que se desarrolla en estas zonas por su poca ventilación, el calor que se acumula, y el sudor, etc.

2.1.2.5 Vasos Sanguíneos

La piel es uno de los órganos más irrigados del cuerpo por la función termorreguladora y de nutrición. La vascularización se encuentra en la dermis y se conforma de la siguiente manera²⁵;

- Plexo subdérmico: unión entre dermis y epidermis.
- Plexo subpapilar: del plexo sudor
- Vías de drenaje venoso: en paralelo con vías arteriales
- Anastomosis arteriovenosas: controlan el flujo sanguíneo en las capas superiores de la piel.
- Vías linfáticas
- Inervación cutánea vegetativa y señorial

2.1.2.6 Nervios

A nivel cutáneo existen múltiples terminaciones nerviosas que reciben los estímulos externos. Y están constituidos por receptores sensoriales tales como; receptores periféricos, fibras nerviosas sensitivas y un centro nervioso que maneja la información recibida.²⁵

2.1.3 Hipodermis

Es la capa de la piel más profunda, es dónde se encuentran las reservas de grasa, constituyendo una capa de tejido adiposo subcutáneo. Es un tejido conectivo formado por células grasas unidas a una red de haces fibrosos que se extienden paralelos a la superficie de la piel.²⁵

Algunos autores le llaman la tercera capa de piel, y mantiene una función de energía y termorregulación. El grosor del tejido subcutáneo varía mucho según la ubicación, el peso corporal, género o edad.

2.1.4 Morfología De Lesiones En Piel

Cómo se estudiará más adelante, en la identificación de posibles lesiones el diagnóstico minucioso es fundamental para el tratamiento adecuado. Es por ello, que se designa un breve apartado con todas las lesiones primarias y secundarias que pueden aparecer en la piel, sin distinción de zona del cuerpo.

2.1.4.1 Lesiones primarias.

Son aquellas que aparecen en sobre una piel previamente sana, las hay primarias con contenido sólido y primarias de contenido líquido.²⁶ En la siguiente tabla se identifican y describen cada una de ellas.

Tabla 2. Lesiones primarias con contenido sólido

Mácula	Alteración en la pigmentación en la piel
Placa	Lesión elevada con consistencia sólida
Pápula	Levantamiento sólido con retroceso espontaneo mide menos de 0,5cm
Nódulo	Levantamiento duro y bien definido de 1cm
Nudosidad	Lesión profunda, dolorosa, casi no se ve, se debe palpar
Tumor	Más grande que el nódulo, distorsiona las estructuras adyacentes
Roncha	Lesión sólida, mal definida que dura horas y desaparece sin dejar rastro

Elaboración propia a partir de referencia ²⁶

Y las lesiones primarias con contenido líquido se clasifican en cinco, las cuáles son las siguientes;

- Vesícula: Puede contener líquido seroso o hemático
- Ampolla: Lesión de contenido líquido que mide más de 1cm.
- Pústula: Contiene secreciones purulentas pequeñas y superficiales que no dejan cicatriz
- Quiste: Contenido líquido o semilíquido producido por la pared epitelial²⁶

2.1.4.2 Lesiones secundarias.

Son las que aparecen seguidamente de una lesión primaria o por consecuencia de ésta, se dividen de la siguiente manera;

Tabla 3. Lesiones secundarias de la piel

Costra	Proceso de secado de una sustancia ya sea suero, sangre o restos celulares
Úlcera	Defecto de la piel que compromete la epidermis, dermis o tejido subcutáneo, debido a las condiciones de irrigación, localización, profundidad, entre otras
Atrofia	Es la disminución de alguna de las capas de la piel bajo estudio o a simple vista
Escara	Se trata del tejido con necrosis que el cuerpo intenta eliminar
Escama	Es el proceso final de queratinización

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia²⁶

2.2 Salud

El concepto salud era considerado como la ausencia de enfermedad o invalidez, pero esta definición poco a poco ha ido cambiando; ya que se hablaba de que una persona si tiene una lesión en la piel, una cefalea, entre otras causas, podría separar esa línea de la persona sana a la del enfermo, además una persona discapacitada no lo convierte en una persona enferma. Del cual según la OMS habla de que la salud es ese estado completo de bienestar físico, mental y social, no solo tiene que ver si tiene alguna enfermedad o una afección²⁷.

Cuando se compara los indicadores de salud a inicios del siglo XX, que hacen referencia a la esperanza de vida al nacer y la tasa de mortalidad infantil, con los presenciados treinta años después de la inclusión de las garantías sociales, el Código de Trabajo y el mejoramiento de la salud pública con la intermediación de la institución Caja Costarricense del Seguro Social, se destaca el aumento en la calidad y cantidad de los años de vida junto a la disminución de la mortalidad infantil; indicadores muy favorables que otorgan a las políticas sanitarias costarricenses una imagen sobresaliente internacional, específicamente, en la comparación entre los Estados regionales.²⁸

El derecho a la salud es un derecho integral e inclusivo que contiene muchos factores que pueden contribuir a una vida sana, incluido el agua potable, un saneamiento adecuado, alimentos inocuos y condiciones de trabajo saludables.

El derecho a la salud es un derecho humano que, incluso se deriva de un derecho fundamentalísimo que, como lo señala la doctrina en materia de derechos humanos, constituye un derecho nuclear, un derecho duro o esencial.

La salud y el derecho a la salud son dos conceptos teóricos diferentes, uno contempla la estructura biológica de la persona, su historial familiar y clínico, nivel actividad física, estado mental. Y el derecho a la salud, es un derecho fundamental que debe ser cumplido por la labor que en Costa Rica ocupa la CCSS para atender dignamente y sin distinción a la población.

La CCSS juega un papel fundamental en la detección y tratamiento de enfermedades crónicas, así como enfermedades mentales, psicológicas. El abordaje se vuelve más integral conforme la situación que atraviese el paciente.

A su vez, existen determinantes sociales, económicos, sociales y políticos que influyen en el disfrute pleno al derecho a la salud; pueden dividirse entre los que son responsabilidad multisectorial del Estado y los de responsabilidad del sector salud.

Por ejemplo, la acción estatal por la salud pública en términos de vigilancia y control centrado en la prevención de enfermedades, la designación de presupuesto y la inclusión de toda la población sin distinción de identidad de género, edad, etnicidad, entre otras. Y las cuestiones relacionadas con el estilo de vida, factores ambientales, y de genética y biología de poblaciones.²⁹

Dichos determinantes pueden incrementar o disminuir las posibilidades o riesgos a padecer una u otra enfermedad, es decir, la persona que tiene una herencia generacional de cáncer, debe someterse a exámenes constantes, mantener un estilo de vida saludable que contemple mente y cuerpo, etc.

Ahora bien, entendiendo el término de salud, en ocasiones las enfermedades pueden causar problemas más serios o desarrollarse de diferentes estadios, hasta llegar a los más avanzados como lo son en los casos del cáncer.

La Organización Mundial de la salud³⁰, se refiere al cáncer como un término utilizado para referirse a un grupo de enfermedades que puede originarse de cualquier tejido u órgano del cuerpo en donde las células crecen de manera anormal y descontrolada sin respetar sus límites y pueden invadir otros tejidos, a esto se le conoce como metástasis y genera una gran cifra de decesos.

La segunda causa de muerte a nivel mundial es el cáncer y en el 2018 9,6 millón de personas murieron a causa de este. La incidencia varía según el sexo y en hombres el cáncer de pulmón, de próstata, colorrectal, cáncer de estómago y el hepático son los más comunes mientras que en mujeres el cáncer de mama, colorrectal, pulmonar, cervical y tiroideo se encuentran en las primeras posiciones. La morbimortalidad que causa va en aumento en todo el mundo generando carga emocional, física y económica para las comunidades y sistemas de salud ³⁰.

En el siguiente apartado, se detalla específicamente el cáncer de piel como eje conceptual básico en esta investigación y se profundiza su estudio.

2.3 Cáncer de piel

Arivazhagan et al.³¹, define el cáncer de piel como una proliferación irregular de las células en donde las tres capas de la piel pueden estar involucradas. A diferencia de otros cánceres, este puede ser diagnosticado a tiempo y por ende tratarse de una manera adecuada lo que lleva a que las muertes por cáncer de piel se mantengan en cifras bajas.

La principal causa de cáncer de piel son los rayos ultravioletas que generan una degradación de los melanocitos sin embargo factores como lesiones mecánicas, quemaduras térmicas o químicas también pueden interferir³¹.

El cáncer de piel tiende a desarrollarse principalmente en áreas que están expuestas tales como la cara, el cuero cabelludo, orejas, labios, pecho, brazos, manos y piernas sin embargo también es probable que pueda desarrollarse en áreas que rara vez están expuestas. Este puede afectar a todos los tonos de piel y por ello hay que estar alerta de los cambios que se puedan presentar ya que estos pueden ser señal de algún tipo de cáncer, algunos de esos cambios se pueden ver en la siguiente tabla:

Tabla 4. Lesiones en la piel causadas por el cáncer

Lesiones cutáneas que son lunares nuevos con crecimiento anormal o parches escamosos.
Lesiones asimétricas.
Lesiones con bordes irregulares.
Lesiones malignas tienden a ser de color blanco, negro, azul , rosa o rojo.
El diámetro de la lesión es mayor que el diámetro del espacio

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia³¹

2.3.1 Tipos de Cáncer de Piel

El cáncer de piel está generalmente clasificado como melanoma y no melanoma. La asociación americana de cáncer dicta en sus estadísticas que el melanoma solo abarca el 1% en el total de los casos siendo el tipo no melanoma más común y los que tienen menos probabilidad de migrar a otros órganos siendo muy fácil de tratar en comparación con el melanoma que tiene alta mortalidad y se esparce rápidamente a otras partes del cuerpo llevando a la víctima a una muerte dolorosa³².

El cáncer de piel no melanoma a su vez engloba el carcinoma basocelular y el espinocelular, además de otros que son poco comunes, como lo es el linfoma cutáneo, tumores malignos de anexos o de células de Merkel³³.

La etiología es multifactorial, el principal es la radiación UVB ya que puede crear mutaciones en el gen del ADN del cual se replican las células pluripotenciales en la epidermis y también activar otros genes como lo es el gen supresor de tumores p53 que es importante en la patogenia³³.

El carcinoma basocelular y espinocelular comparten factores de riesgo como: “exposición a radiación ultravioleta, los fototipos I y II (piel clara, cabello rubio o rojo, ojos claros), edad avanzada, exposición crónica a arsénico o a radiación ionizante, inmunosupresión y algunas alteraciones genéticas como mutaciones en el gen p53 o xeroderma pigmentoso.”³³

El carcinoma basocelular por su parte es el cáncer de piel más común, que se presenta aproximadamente a los 40-79 años, afectando más al hombre. Posee bajo potencial metastásico y su crecimiento es lento, pero localmente invasivo y destructivo, en la mayoría de los casos afecta la cabeza y el cuello, seguido de nariz, tronco y esporádicamente en manos y genitales.³³

Según Telich et al³³. La presentación clínica varía, y entre ellos se encuentra:

- Nodular: Forma más común, generalmente es una lesión solitaria, rosada, perlada, bordes bien definidos y con telangiectasias, si existe una ulceración puede llamarse nódulo ulcerativo.
- Superficial: Placa más eritematosa, poco indurada que generalmente está en el tronco, puede confundirse con tiñas o eccemas.
- Esclerosante: Lesión aplanada o ligeramente elevada, de color blanca-amarilla o rosada indurada, similar a una cicatriz, es más agresiva.
- Otras: Esta la micro nodular, infiltrativa y baso escamosa que se consideran variantes agresivas con recurrencia.

El carcinoma espinocelular es la segunda causa de cáncer de piel más común, pero tiene una tasa de mortalidad más alta que el basocelular. Se da por “la proliferación de los queratinocitos de la epidermis y sus anexos, con capacidad de producir metástasis a ganglios regionales u otros órganos. Tiene un crecimiento rápido y aparece con frecuencia sobre lesiones precancerosas”³³, una lesión precursora es la queratosis actínica.

Además de los factores de riesgo antes mencionados, en este carcinoma existen otros específicos como lo son “zonas de inflamación crónica en la piel (quemaduras, lupus discoide, fístulas y osteomielitis), infecciones virales (VPH) y humo de tabaco.”³³

La presentación clínica generalmente aparece en cara, manos y antebrazos, e incluye tumores en la oreja, es una pápula o placa rosa, escamosa y en ocasiones ulcerada. Existen diferentes tipos según su característica clínica como se menciona en lo siguiente:

- Verrucoso: Lesiones exofíticas, de crecimiento lento, más común en palmas y plantas, con bajo riesgo de metástasis.
- Ulcerativo: Crecimiento rápido y localmente invasivo, los bordes son elevados y presentan una ulceración central. Es agresivo y tiene riesgo de metástasis a ganglios linfáticos.

- Ulcera de Marjolin: Está dada a partir de una lesión inflamatoria crónica como lo es quemaduras, fistulas, entre otras. Puede hacer metástasis a ganglios linfáticos.
- Subungueal: hay cambios escamosos ungueales, con edema eritematoso y dolor localizado, a esto le sigue un nódulo que se ulcera.³³

2.4 Melanoma

El melanoma es una de las formas de cáncer más común, es una neoplasia maligna donde su incidencia ha ido en aumento a nivel mundial. “A pesar de causar el 3% del total de las neoplasias malignas de la piel, es responsable del 75% de las muertes relacionadas con ellas; su alta letalidad se relaciona con que suele diagnosticarse en etapas avanzadas y tiene una baja respuesta a tratamientos sistémicos”³³.

2.4.1 Etiología

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se origina en los melanocitos, las células que producen melanina, el pigmento que le da color a la piel. El melanoma es el tipo de cáncer de piel más peligroso, ya que puede diseminarse a otras partes del cuerpo, lo que se conoce como metástasis.

La incidencia del melanoma varía en función de la latitud, el género, el fenotipo de piel y la edad. En general, el melanoma es más frecuente en las personas que viven en latitudes más altas, donde la exposición a la radiación ultravioleta (UV) es mayor. También es más frecuente en los hombres que en las mujeres, y en las personas con piel clara.

La exposición al sol es el principal factor de riesgo para el melanoma. Los rayos UV del sol pueden dañar el ADN de los melanocitos, lo que puede provocar que las células se vuelvan cancerosas. La exposición al sol se puede reducir mediante el uso de protector solar, gafas de sol y un sombrero, y evitando la exposición al sol durante las horas del mediodía.

Otros factores de riesgo para el melanoma incluyen:

- Historia familiar de melanoma
- Presencia de nevos melanocíticos (lunares)
- Piel clara o con pecas
- Antecedentes de quemaduras solares

El melanoma suele aparecer entre los 40 y 50 años, pero puede aparecer a cualquier edad. Los síntomas del melanoma pueden incluir:

- Un lunar nuevo o un cambio en un lunar existente
- Un lunar que sangra o se infecta
- Un lunar que pica o duele
- Un lunar que cambia de tamaño o forma

Si observas alguno de estos síntomas, es importante que consultes a un médico lo antes posible. El melanoma se puede curar si se detecta y trata a tiempo.

Además de los factores mencionados anteriormente, hay otros factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar melanoma, como:

- Exposición a cabinas de bronceado
- Trabajos que implican la exposición a la radiación UV, como el trabajo agrícola o la construcción
- Inmunosupresión³³.

2.4.2 Factores De Riesgo

Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo del melanoma se describen en la siguiente tabla (Tabla 5):

Tabla 5. Factores de riesgo para desarrollar Melanoma

Edad mayor a 50 años
Historia familiar de melanoma / Predisposición genética
Presencia de nevos atípicos
Múltiples nevos (>25)
Enfermedades asociadas a mutaciones genéticas de p16, BRAF o MC1R.
Exposición a rayos UV, cámaras de bronceo
Fenotipo de piel
Lugar de residencia

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia³³⁻³⁴

Uno de los factores no modificables es la genética y es importante para padecer de melanoma, los pacientes que los padecen tienen de un 8-12% de antecedentes de un familiar con esta neoplasia. Hay portadores de gen BRCA2 que es el mismo gen implicado en cáncer de mama y ovario, además entre los portadores de xerodermia pigmentaria tiene riesgo de melanoma cutáneo.³⁴

Existen dos tipos de rayos ultravioletas: Espectro A y B. El B es el tipo más frecuente que se asocia a cáncer de piel, cuando hay exposición a rayos ultravioleta de manera intermitente e intensa se relaciona más al melanoma cutáneo, a diferencia del no melanoma que se da si hay exposición crónica al sol.³⁴

Para la evaluación de la sensibilidad y reacción de la piel frente a la radiación ultravioleta se utiliza la escala de Fitzpatrick (Tabla 6.), esta clasificación va de acuerdo con el fototipo de piel, en base a la capacidad que tiene de quemarse o broncearse. Se evalúa mediante dos preguntas: “¿Qué tan dolorosa es la quemadura (eritema, edema, o molestias) después de 24 horas? ¿Cuánto bronceado desarrolla a los 7 días?”²²

Tabla 6. Fototipo de Fitzpatrick

	Reacción	Fenotipo pigmentario
I	Siempre se quema Nunca se broncea: hay quemadura dolorosa a las 24h, sin bronceado a los 7 días	Piel blanca brillante, ojos azules/verdes Pecas frecuentes Cabello rojo
II	Quemadura con facilidad Leve bronceado: hay quemadura dolorosa a las 24h, leve bronceado a los 7 días	Piel blanca Ojos azules, miel o café Cabello rubio o castaño
III	Quemadura moderada Leve bronceado: hay quemadura ligeramente sensible a las 24h, bronceado moderado a los 7 días	Piel clara Ojos cafés Cabello castaño a oscuro
IV	Quemadura mínima Moderado bronceado: no hay quemadura a las 24h, buen bronceado a los 7 días	Piel café claro Ojos oscuros Cabello oscuro
V	Nunca se quema Oscuro bronceado	Piel café oscuro, ojos oscuros Cabello oscuro
VI	Nunca se quema No hay cambio notable en la apariencia	Piel negra, ojos oscuros Cabello oscuro

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²²

Según Obaldía et al³⁴ “Existen casos en los que los melanomas se desarrollan a partir de una lesión benigna preexistente, la gran mayoría de los nevus se mantienen estables sin desarrollar malignidad. Se estima que 1 de cada 33.000 nevus al año se convierte en melanoma”. Existen lesiones precursoras para el melanoma como son las siguientes:

- Nevo congénito gigante: Lesión mayor a 20 centímetros de longitud, con riesgo de malignidad de 5-20%, se recomienda la resección profiláctica.
- Nevo atípico o displásico: Son más grandes, de 5-12 milímetros
- Melanoma in situ/léntigo maligno: Lesión precursora, que presenta células atípicas que no penetran la lámina basal y pueden derivar de un nevo displásico
- Nevo de Spitz: Es una lesión benigna que se le considera como melanoma juvenil, se presenta en niños y jóvenes. Es bien delimitada y elevada, no es premaligna, pero puede ser difícil distinguirla del melanoma³³.

El comportamiento biológico del melanoma puede presentar varias fases según Callejo A³⁵ la primera es cuando el crecimiento de la tumoración es radial y, por lo tanto, no puede producir metástasis la segunda es cuando el crecimiento es vertical. Esta fase implicará que el melanoma aumenta de grosor y que la tumoración invade las capas más profundas de la piel y el tejido bajo esta y tendrá capacidad de producir metástasis linfáticas o sanguíneas.

2.4.3 Fases De Crecimiento

Una vez que los melanocitos se tornan neoplásicos pueden migrar fuera de su posición original: la capa basal de la epidermis, y puede clasificarse en:

- Fase de crecimiento radial: se refiere a crecimiento horizontal, intraepidérmico, invasivo anterior o mínimamente invasivo, de forma más superficial
- Fase de crecimiento vertical: es un patrón de crecimiento en la dermis que puede generar metástasis, puede expandirse de forma horizontal también y generar tumores.³⁶

2.4.4 Tipos de melanoma

A continuación, se presentan las siete formas de identificar el melanoma, zonas donde predomina según cada tipo, características morfológicas, incidencia por fenotipo, o sexo, entre otras.

2.4.4.1 Melanoma In Situ

Este término se utiliza cuando células de melanoma se encuentran limitadas a la epidermis (fase de crecimiento radial). Estas lesiones son apenas perceptibles, y sin coloraciones azules, ya que no afecta la dermis. Es importante mencionar que, aunque toda lesión inicia in situ, el melanoma in situ, es diagnosticable únicamente cuando la fase de crecimiento es suficientemente visible. Mantienen bordes irregulares.³⁶

2.4.4.2 Melanoma Léntigo Maligno.

Representa el 5% de presencia en los casos detectados de melanoma en las personas, y está ampliamente relacionado a la exposición solar crónica. Es el menos agresivo, y tiene una evolución larga antes de desarrollar un crecimiento vertical y metástasis; “La incidencia es igual en hombres y mujeres, afectando principalmente a fototipos I a III de Fitzpatrick.”³⁶

Se presenta como una mácula de bordes definidos de 3cm o más, algunos casos con bordes borrosos y con apariencias geográficas. La transición de lentigo maligno a melanoma léntigo maligno es la aparición de tonalidades rojas, blancas, azules, o bien pápulas o nódulos alrededor de la lesión.

2.4.4.3 Melanoma De Extensión Superficial.

Representa un 70% de los melanomas diagnosticados a personas blancas, convirtiéndose en el tipo más común para esta población. En su crecimiento se mantiene por un tiempo considerable de manera radial, antes de volverse invasivo. Tiene una leve presencia mayor en mujeres de 30 a 50 años, y suele aparecer en espalda y piernas.³⁶

Con respecto a cómo identificarle, al principio suele aparecer como una mancha plana, con bordes irregulares y de forma casi ovalada, además se caracteriza por presentar una tonalidad en escalas de color café, azul, gris o negro. Y puede presentar posteriormente, nódulos y ulceraciones superficiales.³⁶

2.4.4.4 Melanoma Nodular.

Es el tipo de melanoma más agresivo, ya que presenta un crecimiento vertical desde el inicio. Ocupa el segundo lugar de frecuencia, y ocurre entre los 50 y 60 años de edad, con mayor incidencia en hombres. Puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, principalmente en espalda y piernas.³⁶

Se caracteriza por mostrar un nódulo duro, elevado ulcerado o engrosado, con aspecto de zarzamora, con tonalidades azules, grises o negras. Sin embargo, puede ser en raras ocasiones de color rosa de 1 a 3cm de tamaño, redondo y de forma bien delimitada.

2.4.4.5 Melanoma Acral Lentiginoso.

Se presenta con más frecuencia de manera radial en personas de piel negra, afrodescendiente y mestizas. Principalmente en plantas de los pies, palmas y debajo de las uñas. Representa del 50% al 70% de los melanomas diagnosticados en población negra, con más de 60 años y con mayor incidencia en hombres que en mujeres, y puede presentarse en gran cantidad de tonalidades y formas irregulares.³⁶

2.4.4.6 Melanoma De Mucosas.

Constituye el 7% de los melanomas en la mujer, y el 4% a nivel general, se le conoce como un tumor muy raro que se presenta en la mucosa gingival, nasal, paladar, vagina y vulva; principalmente en labios menores. Es bastante agresivo, ya que cuando aparece suele ser sumamente invasivo.³⁶

2.4.4.7 Melanoma Desmoplásico.

Se puede identificar como una placa sin bordes definidos o un nódulo sin tonalidad, que aparece en cabeza y cuello, y surge en el proceso del lentigo maligno.³⁶

2.4.4.8 Melanoma Uveal.

El melanoma ocular representa el 5% de los casos diagnosticados de melanoma, y el 85% de ellos, ocurre en la úvea, por lo que representa el tumor maligno ocular más frecuente en adultos. Se diagnostica de los 55 años en adelante y ocurre ligeramente en mayor predominancia en hombres.³⁷

Entre los factores de riesgo más importantes, es la variante étnica³⁷. Las personas blancas, de cabello y pelo rubio, y ojos claros presentan más posibilidades de desarrollar este cáncer. Normalmente son congénitos y ocurren de manera unilateral, fenotípicamente “presentan hiperpigmentación de la epiesclerótica y de la úvea y en la oculodérmica además de lo anterior, de la piel periocular, la órbita y las meninges.”³⁷

Tras un detallado estudio clínico, los MU puede presentarse de la siguiente manera;

- Pecas: de tamaño menor a los 2mm (es el más común)
- Nevus; de mayor tamaño que las pecas
- Melanocitomas: más oscuro que nevus
- Nódulos de Lish: pequeñas lesiones con superficie lisa³⁷

2.4.5 Estadificación

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el melanoma es el sistema **TNM** del Comité Conjunto Americano del Cáncer, o en inglés American Joint Committee on Cancer (AJCC)³⁸ que se explica a continuación:

T: Es la extensión del tumor principal, que se divide en (Grosor: Medición de Breslow, entre más grueso sea el melanoma, mayor son las probabilidades de expansión) y

(Ulceración; que es la ruptura de la piel que presenta melanoma, normalmente estos casos tienen un diagnóstico más complicado).

N: Significa la existencia o no de nódulos en los ganglios linfáticos vecinos.

M: Es la propagación (metástasis) del melanoma a otros órganos y/o ganglios.

La etapa patológica (también llamada etapa quirúrgica) se utiliza en el sistema de estadificación que se muestra en la siguiente tabla. Se determina examinando el tejido extirpado durante la cirugía. Generalmente, si la cirugía no es posible de inmediato (o no es posible), se le asigna al cáncer una etapa clínica. En la siguiente tabla se detalla cada una de las etapas del melanoma, así como sus características para ser identificadas.

Tabla 7. Etapas del melanoma

Etapa AJCC	Descripción
0	Conocido también como melanoma in situ. Se encuentra en la epidermis, no se ha propagado a ganglios (N0) ni a partes del cuerpo (M0)
I	Mide menos de 2mm. Puede estar o no ulcerado(T1 o T2a) no se ha propagado a ganglios (N0) ni a partes del cuerpo (M0)
II	El tumor mide más de 1mm (T2b o T3) y puede ser más grueso que 4mm(T4) Puede estar o no ulcerado(T1 o T2a), no se ha propagado a ganglios (N0) ni a partes del cuerpo (M0)
IIIA	El grosor mide menos de 2mm, Puede estar o no ulcerado (T1 o T2a). Se extendió entre 1 a 3 ganglios linfáticos vecinos y se debe observar de forma microscópica (N1 o N2a) No se propaga a partes del cuerpo (M0)
IIIB	No hay tumor primario(T0) El cáncer se ha propagado a un ganglio cercano (N1b) o Se ha propagado a áreas muy pequeñas de piel adyacente (tumores satélites) o a canales linfáticos de piel que rodean el tumor (sin llegar a los ganglios linfáticos) N1C. No se propaga a partes del cuerpo (M0)
O	

El grosor del tumor mide menos de 4 mm y puede o no estar ulcerado (T1, T2, o T3a) El cáncer se ha propagado a un ganglio cercano (N1a o N1b)

Se ha propagado a áreas muy pequeñas de piel adyacente (tumores satélites)

Se propagó a 2 o a 3 ganglios linfáticos (N2a o N2b) No se propaga a partes del cuerpo (M0)

No hay tumor primario(T0)

IIIC Se ha extendido a 2 o más ganglios linfáticos (N2b o N3b) y al menos uno podría palparse

Se ha propagado a áreas muy pequeñas de piel adyacente (tumores satélites) o a canales linfáticos de piel que rodean el tumor (y ha llegado a los ganglios linfáticos) N2c o N3c. No se propaga a partes del cuerpo (M0)

O

El grosor mide más de 2mm a 4mm y esta ulcerado (T3b) o el grosor mide más de 4mm, pero no está ulcerado (T4a) Se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos cercanos y/o se ha extendido a áreas muy pequeñas de la piel cercana (tumores satélites) o a canales linfáticos de la piel alrededor del tumor (N1 o superior) No se propaga a partes del cuerpo (M0)

O

El grosor mide más de 4mm y esta ulcerado (T4b)

Se ha extendido entre 1 y 3 ganglios linfáticos cercanos que no están agrupados (N1a/b o N2a/b) Se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos cercanos y/o se ha extendido a áreas muy pequeñas de la piel cercana (tumores satélites) o a canales linfáticos de la piel alrededor del tumor y pudo (N2C) o no (N1c) alcanzar un ganglio vecino. No se propagó a partes distantes del cuerpo (M0).

IIID El grosor del tumor mide más de 4mm y esta ulcerado (T4b)

Se ha propagado a 4 o más ganglios linfáticos adyacentes (N3a o N3b) Se ha extendido a ganglios linfáticos cercanos que están agrupados (N3b) Se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos cercanos y/o se ha extendido a áreas muy pequeñas de la piel cercana (tumores satélites) o a canales linfáticos de la piel alrededor del tumor y se ha propagado por lo menos 2 ganglios linfáticos vecinos, o agrupados (N3c) No se propagó a partes distantes del cuerpo (M0).

IV El tumor puede ser de cualquier grosor y puede o no estar ulcerado (cualquier T). El cáncer podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). Además, se propagó a ganglios linfáticos distantes o a órganos, como los pulmones, el hígado, o el cerebro (M1).

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia³⁸

Cómo se detalla anteriormente, cada estadio tiene sus características específicas para poder identificarlo y posteriormente brindar las opciones de tratamiento. Se puede analizar que desde el estado IIC, se inicia el proceso de propagación a los ganglios linfáticos, al extenderse el melanoma, suele hacerlo primero en ganglios y también en torrente sanguíneo y en sus últimos estadios a órganos adyacentes.

A esto se le llama **Melanoma Metastásico**, tiene potencial para metastatizar a cualquier órgano, cómo los tejidos subcutáneos, el intestino y el bazo son los sitios más comunes.³⁹

A consecuencia de esa metástasis, hay tumores y tipos de melanoma cutáneo que ya no son compatibles con procedimientos quirúrgicos, esto debido a la etapa avanzada en la que se encuentra, y si ya fue propagado a ganglios y/o órganos, este tipo se denomina como **Melanoma irreseccable**. Son pacientes que tienen una lesión que ya no puede ser extirpada completamente.

Estos dos últimos escenarios son los menos favorables para los pacientes, y es ahí donde las terapias paliativas pueden disminuir algún síntoma del melanoma, los mismos serán estudiados más adelante. De momento, en el siguiente capítulo, se presentan las diferentes formas de diagnosticar el MC. Esto como herramienta fundamental en el éxito de un tratamiento posterior.

2.4.6 Mutaciones Genéticas Adquiridas

El ADN es la sustancia química que conforman los genes de cada una de las células, a partir del ADN es que los seres humanos tienen parentesco con padres y familia. Sin embargo, interfiere en más aspectos que sólo la apariencia física.⁴⁰

Al nivel del melanoma algunos genes controlan cuándo crecen nuestras células, cuándo se dividen para formar nuevas células y cuándo mueren;

- Oncogenes: Ayudan a las células a crecer, y mantenerse vivas
- Genes supresores de tumores: reparan los errores del ADN y mantienen en control el crecimiento celular haciendo que mueran células en el momento correcto⁴⁰

En la mayoría de los casos, los cambios genéticos asociados con el melanoma se adquieren durante la vida y no se transmiten a los niños (genética). En algunos casos, estas mutaciones adquiridas parecen ocurrir aleatoriamente dentro de las células sin una causa clara.⁴⁰

El cambio más común en las células de melanoma es una mutación en el oncogén BRAF, que ocurre en aproximadamente la mitad de todos los melanomas. Otros genes que pueden verse afectados en el melanoma incluyen NRAS, CDKN2A y NF1.⁴⁰ (Por lo general, sólo uno de estos genes se ve afectado).

Algunos melanomas ocurren en áreas del cuerpo que rara vez están expuestas a la luz solar. Estos melanomas suelen tener cambios genéticos diferentes a los melanomas que se desarrollan en áreas expuestas al sol, como cambios en el gen C-KIT (o simplemente el gen KIT).⁴⁰

Estos cambios genéticos que se han encontrado en el melanoma, han sido estudiados, y en la actualidad existen tratamientos específicos para el manejo de cada una de las mutaciones, por medio de la terapia dirigida que será ampliamente explicada en el apartado sobre tratamientos del melanoma.

2.5 Diagnóstico

Para proceder al diagnóstico del melanoma en piel pueden realizarse diferentes procedimientos, una de ellas es el examen de la piel, un médico o enfermera examina la piel para buscar lunares, o áreas pigmentadas que parezcan anormales en color, tamaño, forma o textura.

2.5.1 Examen Físico Y Antecedentes Médicos

Es necesario un examen exhaustivo de la piel de todo el cuerpo para detectar lunares o manchas anormales (color, tamaño, forma, etc.). También se examinan los ganglios linfáticos y las membranas mucosas cercanas a la lesión sospechosa y, si se encuentran otras lesiones sospechosas, puede realizarse un examen de fondo de ojo.

El Melanoma cutáneo (MC) tiene una alta tasa de letalidad debido a la etapa avanzada en que suele diagnosticarse. En el abordaje inicial de una lesión pigmentada la mejor forma de evaluarla es mediante una Dermatoscopia, y si se mantiene sospechosa, proceder a una biopsia.

2.5.2 Dermatoscopia

La Dermatoscopia: una herramienta esencial para la prevención y el diagnóstico del melanoma

La Dermatoscopia (DS) es una técnica de diagnóstico in vivo no invasiva que utiliza un dispositivo llamado dermoscopio para examinar la piel. La DS permite ver estructuras profundas de la piel que son invisibles a simple vista, lo que puede ayudar a diagnosticar lesiones potencialmente malignas, especialmente melanoma.

El dermoscopio es un instrumento que emite una luz especial que atraviesa la epidermis y la dermis, las dos capas principales de la piel. Esta luz reflejada se amplifica y se proyecta en una pantalla o en un visor, lo que permite al médico ver las estructuras dermatoscópicas.

Las estructuras dermatoscópicas más comunes que se observan con la dermatoscopia son:

- **Pigmentación y color:** La pigmentación de una lesión puede ser uniforme o irregular. El color también puede ser importante, ya que los melanomas suelen tener un color negro azulado.

- **Retículo pigmentado:** El retículo pigmentado es una red de líneas finas que se observa en muchas lesiones cutáneas benignas. Sin embargo, un retículo pigmentado irregular o complejo puede ser un signo de malignidad.
- **Puntos:** Los puntos son pequeñas manchas de pigmento que se pueden observar en muchas lesiones cutáneas, tanto benignas como malignas. Sin embargo, los puntos irregulares o agrupados pueden ser un signo de malignidad.
- **Glóbulos:** Los glóbulos son pequeñas manchas de pigmento que tienen un aspecto redondeado. Se observan con mayor frecuencia en lesiones benignas, pero también pueden aparecer en lesiones malignas.
- **Proyecciones radiales:** Las proyecciones radiales son estructuras finas que se extienden desde la periferia de una lesión. Se observan con mayor frecuencia en melanomas.
- **Pseudopodios:** Los pseudópodos son estructuras filamentosas que se extienden desde la periferia de una lesión. Se observan con mayor frecuencia en melanomas.
- **Lagunas rojo-azuladas:** Las lagunas rojo-azuladas son estructuras de color rojo o azul que se observan en algunas lesiones malignas.
- **Estructuras vasculares:** Las estructuras vasculares, como los vasos sanguíneos y los linfáticos, se pueden observar con la dermatoscopia. Su presencia o ausencia puede ser importante para el diagnóstico de una lesión.
- **Nidos:** Los nidos son estructuras de color negro azulado que se observan en algunos melanomas.
- **Glóbulos múltiples:** Los glóbulos múltiples son pequeñas manchas de pigmento que se observan en grupos. Se observan con mayor frecuencia en melanomas.
- **Central blanco:** El central blanco es una zona de color blanco que se observa en algunos melanomas.
- **Fisuras:** Las fisuras son grietas o hendiduras que se observan en algunas lesiones malignas.

La dermatoscopia se utiliza en la práctica clínica para ayudar a diagnosticar lesiones cutáneas potencialmente malignas. La DS puede ayudar a los médicos a identificar características dermatoscópicas que pueden indicar malignidad.

En general, la DS se utiliza de la siguiente manera:

1. El médico realiza una historia clínica y un examen físico general de la lesión.
2. El médico examina la lesión con la dermatoscopia.
3. El médico utiliza las características dermatoscópicas observadas para determinar si la lesión es benigna o maligna.

¿La dermatoscopia es un método de diagnóstico definitivo?

La dermatoscopia no es un método de diagnóstico definitivo. La DS puede ayudar a los médicos a identificar lesiones que tienen un mayor riesgo de malignidad, pero es necesario realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico.

La dermatoscopia puede ayudar a prevenir el melanoma al permitir a los médicos detectar lesiones malignas en una etapa temprana, cuando son más fáciles de tratar.

La precisión de la dermatoscopia puede mejorarse mediante la formación y la experiencia del médico. Los médicos que están más familiarizados con las características dermatoscópicas de las lesiones malignas tienen mayor probabilidad de diagnosticar correctamente estas lesiones.

2.5.3 Biopsia

Las lesiones sospechosas de melanoma deben biopsiarse siempre que sea posible para que el patólogo pueda informar con el mayor detalle posible las características histológicas del tumor, si existe o no ulceración, mitosis, la presencia de Breslow y otros factores histológicos, cómo la invasión linfovascular, satelitosis, entre otras.⁴²

El propósito de la biopsia no es sólo para el diagnóstico, sino también la micro estadificación histológica, por lo tanto, biopsias por citología, raspado, aposición, no logran este objetivo.

2.5.3.1 Biopsia Por Raspado.

Para este tipo de biopsia, el médico raspa la capa superior de piel con una pequeña hoja de bisturí. Deteniendo el sangrado cauterizando la herida con ungüentos, productos químicos hemostáticos o una pequeña corriente eléctrica.⁴¹

Cuando se sospecha que es melanoma este tipo de biopsia no suele ser la mejor opción ya que no se puede medir la profundidad del tejido dañado.

2.5.3.2 Biopsia Por Punción.

Los médicos utilizan un instrumento que parece un cortador de galletas redondo muy pequeño para extraer muestras de piel más profundas.⁴¹ El médico gira el instrumento sobre la piel hasta que atraviesa todas las capas de la piel y logra retirar la muestra y suturar posteriormente, los bordes del sitio de la biopsia.

2.5.3.3 Biopsias Por Escisión o Incisión.

Si el médico determina que la lesión puede estar más profunda puede realizar dos procedimientos;

- Biopsia por escisión. Que extirpa toda la lesión y una pequeña parte de piel sana a su alrededor.
- Biopsia por incisión. Se extra una parte del tumor.

En ambos procedimientos, posteriormente a la realización de la biopsia realizada por medio de bisturí, se realiza el proceso de sutura.

2.5.3.4 Biopsia por aspiración con aguja fina.

Para este tipo de biopsia, los médicos utilizan una jeringa con una aguja delgada y hueca para extirpar trozos muy pequeños de ganglios linfáticos o tumores. La aguja es más pequeña que las agujas que se utilizan para los análisis de sangre. A veces se utiliza primero un anestésico local para adormecer el área. La prueba rara vez causa muchas molestias y no deja cicatrices.

Se utiliza principalmente en ganglios grandes cerca del melanoma para verificar si existe o no metástasis en ellos.

2.5.3.5 Biopsia Quirúrgica (Por Escisión) De Los Ganglios Linfáticos.

Esta cirugía se utiliza para extirpar los ganglios linfáticos inflamados a través de pequeñas incisiones en la piel. Por lo general, si los ganglios linfáticos están ubicados debajo de la piel, se usa anestesia local, pero si los ganglios linfáticos están ubicados más profundamente en el cuerpo, puede ser necesaria sedación o incluso dormir al paciente (usando anestesia general).⁴¹

2.5.3.6 Biopsia Del Ganglio Linfático Centinela.

Este tipo de biopsia se utiliza cuando se diagnostica un melanoma y presenta alguna característica de riesgo⁴¹, por ejemplo: su grosor y consiste en realizar una biopsia del ganglio linfático centinela con el fin de determinar si el cáncer se propagó a los ganglios cercanos y así no interferir en el tratamiento.

Para encontrar el ganglio linfático centinela (o ganglios linfáticos), los médicos inyectan una pequeña cantidad de material radiactivo en el área del melanoma. Una vez que se le ha dado tiempo suficiente al material para moverse al área de los ganglios linfáticos cerca del tumor, se usa una cámara especial para verificar si se acumula en uno o más ganglios linfáticos centinelas.⁴¹

Una vez marcada el área radiactiva, se lleva al paciente al sitio quirúrgico y se inyecta un tinte azul en la misma área donde se entregó el material radiactivo. El siguiente paso es hacer una pequeña incisión en el área marcada y luego revisar los ganglios linfáticos para ver cuál (o ganglios) son radiactivos y se vuelven azules⁴¹. Estos ganglios linfáticos centinela se extirpan y se examinan con un microscopio.

Para terminar con este segmento sobre biopsias, cada muestra obtenida de este procedimiento debe ser examinada en un laboratorio, siendo fundamental en el diagnóstico y en el posterior tratamiento. En el reporte histopatológico⁴² no sólo se debe proporcionar el diagnóstico del MC, sino también debe incluir;

- Nivel de Breslow (grosor tumoral): Es el factor pronóstico más importante y con base en el cual se decide el margen quirúrgico que un paciente con MC requiere; junto con la ulceración y el IM.
- Ulceración: el segundo factor pronóstico en importancia divide a los pacientes en etapas: A (no ulcerados) y B (ulcerados). La evaluación debe ser microscópica, no sólo clínica.
- Índice mitótico IM: es un indicador de proliferación celular y debe ser informado como el número de metástasis por mm².

2.5.4 Estudios por imágenes

Se utilizan principalmente para estudiar y/o detectar si el cáncer se ha proliferado a ganglios linfáticos y otros órganos. Y también, para medir el avance o que tan efectivo ha sido el tratamiento utilizado, o si el cáncer ha regresado.

2.5.4.1 Radiografía De Tórax.

Se puede utilizar para ayudar a determinar si el melanoma se ha propagado a los pulmones.

2.5.4.2 Ecografía (Ultrasonido).

Esta prueba se puede utilizar para examinar los ganglios linfáticos cercanos al tumor, especialmente si en el examen físico no queda claro si los ganglios linfáticos están inflamados.⁴¹ Una ecografía suele ser una prueba bastante rápida y sencilla y no expone al paciente a la radiación.

2.5.4.3 Tomografía Computarizada.

Este estudio muestra tejidos blandos, además de indicar la presencia de un abultamiento o agrandamiento de cualquier ganglio linfático. También suele realizar por medio de una biopsia con agua una tomografía computarizada, para ayudar a guiar la aguja hacia la zona sospechosa de lesión.⁴¹

2.5.4.4 Resonancia Magnética.

Utilizan ondas de radio e imanes potentes en lugar de rayos X para crear imágenes específicas de las partes de su cuerpo. La resonancia magnética es muy útil para examinar el cerebro y la médula espinal.⁴¹

2.5.4.5 Tomografía Por Emisión De Positrones.

Puede mostrar si el melanoma se ha propagado a los ganglios linfáticos o a otros órganos. Representa el estudio más utilizado en casos de melanoma avanzado. Las células de melanoma tienen una alta actividad metabólica, por lo que la PET puede visualizar claramente el tumor primario, las metástasis y la enfermedad residual local.⁴¹

Se inyecta una forma de azúcar ligeramente radioactiva que se va a acumular principalmente en las células cancerosas.⁴¹ Posteriormente, el médico realiza una inspección con un cámara especial para crear las imágenes que se mostraron radioactivas.

2.5.5 Análisis De Sangre.

Se utilizan no para detectar el melanoma, pero si son necesarios de hacer antes y después de los tratamientos, para valorar la función de la médula ósea, el hígado, riñones y otros órganos y sustancias en sangre.

2.5.6 Abordaje Integral

En el diagnóstico y tratamiento del cáncer intervienen distintos profesionales en la salud, especializado cada uno en subáreas, esto con el fin de brindar un plan integral al paciente. Este abordaje es de un equipo multidisciplinario, que en el caso del melanoma puede estar constituido de la siguiente manera;

Tabla 8. Equipo multidisciplinario en el tratamiento del melanoma

Dermatólogo	Especialista en piel y sus afecciones
Oncólogo Quirúrgico	Se especializa en el tratamiento contra el cáncer mediante cirugía
Oncólogo	Se especializa en el tratamiento contra el cáncer mediante medicamentos
Radio Oncólogo	Se especializa en el tratamiento contra el cáncer mediante radioterapia
Patólogo	Realiza la evaluación de células, tejidos y órganos
Radiólogo	Utiliza pruebas de imágenes

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia ⁴³

Además de estos expertos, se pueden necesitar otras especialidades en nutrición, psicología, farmacia, trabajo social, entre otras. Por esta razón, es de suma importancia que exista un hilo conductor entre todos los sectores, esto con el fin de priorizar, la salud y bienestar del paciente.

Desde el sector salud, también se puede incitar a que se realice un acompañamiento integral desde el hogar, amigos y allegados. Dotar de las herramientas necesarias para hacerle frente de manera global a la enfermedad, los cuidados que requiere, alimentación, medicación, pros y contras de los tratamientos, proyecciones de efectividad. Todo esto, siempre en el margen del derecho a la salud, a la información, y a conocer todas las opciones posibles para tratar la enfermedad.

A continuación, se presenta el abanico de tratamientos existentes para manejar el melanoma según las características de grosor, zona del cuerpo, etc.

2.6 Tratamiento

El melanoma de la piel es un tumor muy agresivo desarrollado a partir de melanocitos que, en etapas metastásicas, es raramente curable. En este apartado, se identifican y explican los principales tratamientos y nuevos procedimientos que han dado buenos resultados en los últimos años.

Primeramente, para determinar la línea de tratamiento que se le realiza a un paciente, se deben considerar muchos factores, entre ellos el grosor del melanoma, la posibilidad de que éste ya se haya diseminado, el estadio en el que se encuentra, y si existe la presencia de cambios genéticos en las células del melanoma.

Por esta razón, se especificará cuál tratamiento es viable según el estadio en el que se encuentra, además de esto, la consideración del paciente es válida y se le debe de mostrar las opciones con las que cuenta para el manejo de su cáncer.

2.6.1 Manejo Quirúrgico

La base del tratamiento del melanoma cutáneo localizado es la cirugía, este procedimiento permite eliminar la lesión a la mayoría de los pacientes, pero una proporción significativa finalmente desarrolla metástasis. Por lo que, en ocasiones, puede decidirse no “extirparse” el tumor y brindar otras terapias adyacentes.

El tratamiento primario para el melanoma en cualquier estadio es la cirugía, porque a partir de aquí puede extirparse el tumor, existe la escisión local que el fin de este es extirpar el melanoma y una pequeña parte del tejido que lo está rodeando y en ciertos casos se necesita de injertos de piel para poder cubrir la herida que se hizo a partir de la cirugía, también es importante corroborar si el cáncer se diseminó a los ganglios linfáticos por medio de la biopsia centinela.

También existe el mapeo linfático, biopsia de ganglio linfático centinela y la disección de los mismos. A continuación, se detalla cada uno de ellos.

2.6.1.1 Escisión Amplia.

El alcance de la cirugía dependerá del grosor del melanoma, normalmente, se detecta cuando tienen menos de 1.0mm, y se puede recurrir a una cirugía ambulatoria.⁴³

Cómo se explicó anteriormente, en el proceso quirúrgico el oncólogo puede realizar la extirpación del tumor y parte del tejido sano, esto con la finalidad de que no queden células cancerosas circunstantes. La biopsia de ganglio centinela se utiliza en este procedimiento y brinda un mayor análisis cuando se sospecha que la lesión ha sido propagada a los ganglios linfáticos.

2.6.1.2 Mapeo Linfático Y Biopsia Del Ganglio Linfático Centinela.

Estos procedimientos suelen recomendarse para personas con melanomas o úlceras de más de 0,8 mm de espesor. Sin embargo, dependiendo de otros factores de riesgo asociados, el cirujano oncológico puede recomendar una biopsia del ganglio linfático centinela para otros melanomas que tengan menos de 0,8 mm de espesor.⁴³

2.6.1.3 Disección De Los Ganglios Linfáticos.

Si el resultado de la biopsia demuestra la existencia de cáncer, se considera la extracción completa de los ganglios linfáticos, sin embargo, si estas se realizan en extremidades puede traer consigo mayores efectos secundarios, como la acumulación de líquido denominado: linfedema.⁴³

2.6.2 Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para matar las células cancerosas o impedir que se dividan. El tipo más utilizado es la de haz externo⁴³, que usa una máquina que envía la radiación hacia el área con cáncer desde el exterior del cuerpo y en diferentes direcciones según la técnica que el radio oncólogo considere para el tratamiento del paciente.

Por otra parte, la dosis de radiación absorbida por el paciente, es la cantidad de radiación que se puede evaluar en términos de efectos ionizantes y de energía transmitida, es decir, la energía intercambiada durante el proceso (energía entregada a la materia).⁴⁴

Gamo V⁴⁴ explica que la dosis absorbida es la energía transmitida por cierto tipo de la radiación ionizante R por la unidad de masa de material irradiado y se representa con el DR. La unidad de dosis absorbida corresponde a 1 J/kg, se llama Gray (Gy).

Se dice que, para un mismo valor de dosis absorbida, puede variar cuando el tiempo de exposición es mayor, y con respecto a la dosis efectiva el “límite se establece en 1 mSv por año y los límites equivalentes en 15 mSv en cristalino y 50 mSv en extremidades y en piel.”⁴⁴

La radioterapia estereotáxica es una modalidad de radioterapia externa que utiliza un sistema de coordenadas tridimensional independiente del paciente para localizar las lesiones con precisión. Además, utiliza puntos de referencia de imágenes TC que permite la localización precisa de lesiones móviles durante cada sesión de tratamiento. Se dirige principalmente a tumores expandidos en cerebro y/o metástasis a otros órganos como el hígado⁴⁵

La radioterapia también se suele utilizar después de una cirugía y se le considera como una terapia adyuvante, esto con la finalidad de que la lesión no vuelva a aparecer, a este tipo de melanoma se le llama recurrente.⁴³ Sin embargo, aunque el cáncer no aparezca de nuevo, la calidad de vida no es muy diferente a los pacientes que no la realizan, esto principalmente por los efectos secundarios que trae consigo la radiación.⁴³

2.6.3 Terapia Paliativa

La terapia paliativa según el Instituto Nacional del Cáncer se trata de un tratamiento destinado a aliviar los síntomas y aliviar el sufrimiento causado por el cáncer y otras enfermedades potencialmente mortales. La terapia paliativa puede ayudarle a sentirse mejor, pero no trata ni cura la enfermedad.⁴⁶

Para el tratamiento del melanoma se puede utilizar la radioterapia, esto, “para aliviar los síntomas causados por la propagación del melanoma, especialmente al cerebro o a los huesos. Al tratamiento que se administra con el objetivo de aliviar síntomas se le llama terapia paliativa”⁴⁷.

No se espera que la radioterapia paliativa cure el cáncer, pero puede ayudar a reducir el tamaño del tumor o desacelerar su crecimiento por un tiempo para ayudar a controlar algunos de los síntomas.

Con respecto a la administración de la radioterapia paliativa, los médicos pueden sugerir múltiples dosis pequeñas de radiación a un órgano completo, como en la totalidad del cerebro, en la radioterapia cerebral total.⁴³ En otros casos, se administran uno o más tratamientos de radiación de dosis alta utilizando un acelerador lineal (Linac) o un Gamma Knife, CyberKnife, entre otras. A esto se llama radiocirugía estereotáctica, radioterapia ablativa estereotáctica o radioterapia corporal estereotáctica. Generalmente es más eficaz para uno o varios tumores en el cerebro u otras partes del cuerpo.⁴³

Los cuidados paliativos incluyen no sólo medicamentos o procedimientos, sino también cambios nutricionales, apoyo emocional y espiritual, técnicas de relajación. Y funcionan mejor cuando se inicia poco después de la detección del cáncer. Es necesario una amplia comunicación médico-paciente para plantearle todas las opciones disponibles dentro del centro médico, y fuera de él.

2.6.4 Terapia con medicamentos

La terapia sistémica es el uso de medicamentos con la función de la eliminación de las células cancerosas. Este tratamiento se administra a través del torrente sanguíneo para alcanzar todas las posibles células cancerosas que tenga el cuerpo. Pueden administrarse de forma intravenosa, con una aguja o con una pastilla o capsula por vía oral.⁴³

2.6.4.1 Quimioterapia.

La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer que utiliza medicamentos para detener la formación de células cancerosas eliminándolas o impidiendo que se dividan⁴⁸.

Cuando la quimioterapia se administra por vía oral o se inyecta en una vena o músculo, los medicamentos ingresan al torrente sanguíneo y llegan a las células cancerosas de todo el cuerpo (quimioterapia sistémica)⁴⁸.

Si se administra directamente en el líquido cefalorraquídeo, los órganos o las cavidades corporales como el abdomen, los medicamentos afectan principalmente a las células cancerosas en esas áreas (quimioterapia regional)⁴⁸.

Los programas de quimioterapia suelen consistir en una cantidad específica de ciclos administrados durante un período de tiempo determinado. Los pacientes pueden recibir un medicamento a la vez o una combinación de diferentes medicamentos al mismo tiempo. La dacarbazina (DTIC; disponible como genérico) es la única quimioterapia para el melanoma aprobada por la FDA. La temozolomida (Temodar) es esencialmente una versión oral de dacarbazina y se usa para tratar el melanoma en estadio IV.⁴³

2.6.4.2 Inmunoterapia.

La inmunoterapia también conocida como terapia biológica, funciona al dotar al organismo de las defensas naturales necesarias para combatir el cáncer. Utiliza materiales que se han producido en el cuerpo o bien, que han sido elaboradas en un laboratorio para mejorar y/o restaurar la función del sistema inmune.⁴³

En los últimos años se ha presentado grandes avances con respecto al uso de la inmunoterapia, principalmente en melanoma de estadios III y IV. A continuación, se muestran los diferentes tipos existentes.

2.6.4.2.1 Inhibidores De La PD-1.

Existen dos anticuerpos monoclonales que inhiben la muerte celular programada en el tratamiento del melanoma en estadio III o metastásico, ellos son; nivolumab (Opdivo) y pembrolizumab (Keytruda).⁴³

La PD-1 se encuentra en la superficie de las células T, éstas son un tipo de glóbulo blanco que ayuda al sistema inmune a combatir la enfermedad. Se ha demostrado que nivolumab y pembrolizumab han reducido hasta el 45% el melanoma existente en los pacientes.⁴³

2.6.4.2.2 Inhibidores De CTLA4.

Ipilimumab (Yervoy) es una inmunoterapia dirigida a una molécula llamada antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos.⁴³ Se ha demostrado que trae efectos positivos de reducción del melanoma de hasta 15% de los pacientes, y se puede utilizar como terapia adyacente con la quimioterapia tradicional.

Este tratamiento puede ser potencialmente dañino, inclusive mortal, ya que activa el sistema inmune, haciendo que el cuerpo ataque a sí mismo las células sanas. Si bien, puede prolongar la vida de algunos pacientes con estadios avanzados de melanoma, también supone un riesgo alto de contraer los efectos secundarios del mismo.⁴³

2.6.4.2.3 Combinación De Inhibidores De PD-1 Y CTLA4.

La FDA aprobó la combinación de ambos fármacos para el tratamiento de melanoma irsecable⁴³. Sin embargo, la combinación de estos fármacos causa muchos más efectos secundarios y no necesariamente ayuda a las personas a vivir más tiempo.

2.6.4.2.4 Interleucina-2 (IL-2, Proleukin).

Activa las células T, y suele ser administrado en pacientes con melanoma metastásico. Con respecto a la efectividad del tratamiento, suele ser similar a la de ipilimumab (alrededor del 16%).⁴³

Algunos de los efectos secundarios más importantes es la presión baja debida a una afección denominada fuga capilar⁴³; que consiste en una fuga de fluidos y proteínas de los vasos capilares y requieren de un monitoreo intensivo.

2.6.4.2.5 Terapia Con Virus.

La FDA aprobó el uso de talimogene laherparepvec (T-VEC; Imlygic), que es un tipo de herpes realizado en un laboratorio para producir una respuesta inmunitaria, e infectar y destruir células cancerosas.⁴³ Se utiliza en el tratamiento del melanoma irreseccable en estadio III y IV, no es efectiva en melanoma metastásico, ya que en su administración se inyecta directamente sobre la lesión visible del melanoma⁴³, y va a reducir únicamente los tumores detectados, no la metástasis.

2.6.4.2.6 Interferón:

Se divide en Alfa-2b en dosis altas (Intron A), que luego de un año de administración retrasa la recurrencia al melanoma en un paciente diagnosticado⁴³. Pero posee una gran cantidad de efectos secundarios físicos y mentales como la depresión.

Y la segunda forma de administración es Peginterferón alfa-2b (Sylatron), que consiste en una inyección semanal por un lapso de tiempo de cinco años⁴⁷, que retrasa la recurrencia al cáncer, pero no tiene relación con la calidad de vida del paciente ni el tiempo que vivirá posteriormente.

2.6.4.3 Terapia Dirigida.

Este tratamiento bloquea el crecimiento de las células cancerosas y a su vez, limita el daño a las células sanas. Se dividen de la siguiente manera;

2.6.4.3.1 Inhibidores de BRAF.

Dabrafenib (Tafinlar) y vemurafenib (Zelboraf) están aprobadas por la FDA para personas con melanoma estadio IV y estadio III que no se puede extirpar el tumor. Estos fármacos se suministran de manera oral, a manera de comprimido y se utiliza cuando el melanoma tiene una mutación V600E o V600K en el gen *BRAF*.⁴³

2.6.4.3.2 Inhibidores de MEK.

Trametinib (Mekinist) está aprobada como una terapia dirigida para melanoma no extirpable o metastásico con mutación V600E o V600K en el gen *BRAF*.⁴³ Este fármaco actúa directamente sobre la proteína MEK, la cual interfiere en el crecimiento y supervivencia del cáncer. Trametinib ha demostrado que las personas con melanoma III irresecable o IV, vivieron más tiempo que las personas que sólo utilizaron la quimioterapia en el tratamiento del cáncer.⁴³

2.6.4.3.3 Combinación De Inhibidores De BRAF Y MEK.

Existen tres combinaciones aprobadas por la FDA, que se exponen enseguida⁴³;

- En 2014 se aprueba la combinación de dabrafenib y trametinib para melanoma irresecable o metastático
- En 2015 se aprueba la segunda combinación del inhibidor de BRAF vemurafenib y el inhibidor de MEK cobimetinib (Cotellic). Su uso se asocia a mejores tasas de reducción del tumor y retraso del crecimiento de células cancerosas.
- En 2018 se aprueba la tercera combinación la cual incluye el inhibidor de BRAF encorafenib (Braftovi) y el inhibidor de MEK binimetinib (Mektovi), que dio como resultado que las personas vivieran más tiempo que con los fármacos suministrados por separado.

2.6.4.3.4 Inhibidores de KIT.

Es una terapia dirigida al gen KIT, el cual se encuentra multiplicado en algunos tumores presentes en el melanoma, incluidos el melanoma lentigo maligno, de mucosas, o el acral.⁴³

2.6.5 Estrategias De Tratamiento En Pacientes Con Melanoma Metastásico

Están evolucionando constante y actualmente, el esquema de tratamiento apunta a ser personalizado, dependiendo principalmente de 3 características:

1. Paciente, sus comorbilidades y estado funcional.
2. Las metástasis, su cantidad, ubicación, resecabilidad y sintomatología.

3. Mutaciones genéticas conocidas “estado mutacional”: BRAF mutado u otras mutaciones. En pacientes con un número limitado de metástasis, estables y potencialmente resecables, se debe considerar la metastasectomía, la que ha mostrado tasas de supervivencia a 5 años de hasta 40%.⁴⁹

Estos factores son lo que median principalmente el tratamiento a seguir para un paciente, que, si bien el médico puede recomendar uno u otro, de primero, lo que importa es la condición del paciente, la información que posea sobre su enfermedad, incluso, su red de cuidado.

Seguidamente, según las características del melanoma recomendar el tratamiento o combinación de ellos, que pueden resultar de la mejor manera para el paciente, informando sus posibles efectos secundarios. Y, por último, considerar la mutación genética del melanoma para el correcto empleo de terapias.

Según el Comité Central de Farmacoterapia⁵⁰, define un lineamiento de tratamiento farmacológico para pacientes que son diagnosticados con melanoma cutáneo en un contexto adyuvante y metastásico en primera línea, enumerados de la siguiente manera:

- a. Terapia adyuvante en melanoma: Los pacientes con melanoma resecado que tienen alta recurrencia, tienen dos opciones terapéuticas: Dabrafenib en combinación con Trametinib para pacientes con BRAF mutado (600) y Pembrolizumab, como se explicara en la Tabla 9. El inicio de este tratamiento debe ser antes o a las 12 semanas después de la cirugía, durante un año.

Tabla 9. Terapia adyuvante en melanoma

	Dabrafenib combinado con Trametinib	Pembrolizumab
Indicado en:	<p>Melanoma cutáneo de alto riesgo</p> <p>Quirúrgicamente libre de enfermedad ≤ 12 semanas antes del inicio de terapia.</p> <p>ECOG 0 o 1</p> <p>Si presenta enfermedades cardiovasculares o riesgo cardiovascular debe valorarse por cardiología</p>	<p>Dosis: 200mg cada 3 semanas o 400mg cada 6 semanas</p> <p>Melanoma cutáneo en estadio IIB, IIC o III resecado con alto riesgo de recurrencia</p> <p>Sin tratamiento previo</p> <p>Resección realizada ≤ 12 semanas</p> <p>Sin evidencia de enfermedad metastásica</p> <p>EGOG 0 o 1 en >18 años o para >16 y <18 años Karnofsky ≥ 50.</p>
Criterios de exclusión:	<p>Melanoma mucoso u ocular conocido o la presencia de metástasis irresecables.</p> <p>Evidencia de enfermedad metastásica a distancia.</p> <p>Tratamiento sistémico previo contra el cáncer y radioterapia para el melanoma.</p> <p>Antecedentes de otra neoplasia maligna o neoplasia maligna concurrente, incluido el melanoma maligno previo. Las excepciones a esto incluyen: Los pacientes que han estado libres de enfermedad durante 5 años o pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanoma completamente resecado o tratados con éxito carcinoma in situ.</p> <p>Paciente con enfermedad cardiovascular documentada o alto riesgo según calculadora de OMS que no tengan valoración por un especialista en cardiología o este contraindique el inicio de la terapia.</p>	<p>Si posee una neoplasia maligna adicional o esté en terapia antineoplásica (incluso hormonal) o haberla recibido en los últimos 5 años. Con excepción de: carcinoma de células basales de la piel, carcinoma escamosas de la piel o carcinoma in situ que hayan estado en terapia potencialmente curativa</p> <p>Diagnóstico de inmunodeficiencia o recibir terapia crónica con esteroides sistémicos o alguna terapia inmunosupresora durante los 7 días anteriores a la primera dosis del tratamiento</p> <p>Enfermedad autoinmune activa con tratamiento sistémico en los últimos 2 años</p>

Antecedentes o evidencia actual de Neumonitis (no infecciosa) que oclusión de la vena retiniana o requirió esteroides o si tiene retinopatía serosa central neumonitis actual

Infección activa que requiere terapia sistémica, infección por VIH, Hepatitis B (antígeno de superficie reactivo de la hepatitis B) o Infección activa por el virus de la hepatitis C

Tuberculosis activa (Bacillus tuberculosis)

Haber tenido un trasplante orogénico de tejido/órgano sólido

Mujer embarazada o en lactancia materna

Melanoma mucoso u ocular conocido o la presencia de metástasis irresecables.

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia ⁵⁰

La terapia adyuvante es un tratamiento que se administra después de la cirugía para ayudar a prevenir que el cáncer regrese. En el caso del melanoma, la terapia adyuvante puede ayudar a reducir el riesgo de recaída en pacientes con alto riesgo.

Los dos principales tipos de terapia adyuvante para el melanoma son:

- Terapia dirigida: Este tipo de terapia se dirige a las células cancerosas para matarlas o detener su crecimiento. Los dos principales tipos de terapia dirigida para el melanoma son:
 - Dabrafenib combinado con trametinib: Esta terapia bloquea dos proteínas que ayudan al melanoma a crecer.
 - Pembrolizumab: Este medicamento bloquea una proteína llamada PD-1, que ayuda al sistema inmunitario a ignorar las células cancerosas.

- Interferón alfa-2b: Este medicamento estimula el sistema inmunitario para atacar las células cancerosas.

Indicaciones para la terapia adyuvante en melanoma

La terapia adyuvante se recomienda para pacientes con melanoma de alto riesgo, que se define como:

- Melanoma en estadio III o IV: El melanoma se ha extendido a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo.
- Melanoma en estadio II con ciertas características: El melanoma es grande, tiene un grosor mayor de 4 mm o tiene características de alto riesgo, como la presencia de células tumorales en los márgenes de la resección quirúrgica.

La terapia adyuvante para el melanoma puede tener efectos secundarios, como:

- Fatiga
- Diarrea
- Pérdida de cabello
- Problemas de la piel
- Problemas del sistema inmunitario

Esta terapia no puede iniciarse o continuarse si los pacientes presentan alguno de los siguientes parámetros:

- Neutrófilos: $\leq 1,5 \times 10^9 /L$
- Plaquetas: $\leq 100 \times 10^9 /L$
- Hemoglobina: $\leq 9 \text{ g/dL}$
- Bilirrubina: $\geq 1,5$ x el límite superior de la normal (LSN) AST, ALT
- Fosfatasa alcalina: $\geq 2,5$ veces el límite superior de lo normal
- Creatinina sérica: $\geq 1,5$ veces el límite superior de lo normal o aclaramiento de creatinina $\leq 50 \text{ ml/min}$ sobre la base de la estimación de la tasa de filtración glomerular de Cockcroft Gault⁵⁰.

- b. Terapia en melanoma metastásico o irresecable como primera línea: esta es una terapia para aquel paciente que posee melanoma metastásico o irresecable y no ha recibido tratamiento sistémico previo, describiéndose dos opciones terapéuticas: Dabrafenib/Trametinib en pacientes con mutación BRAF V 600 y Pembrolizumab en aquellos escenarios donde no se pueden utilizar la terapia BRAF/MEK como se describirán a continuación⁵⁰:

Tabla 10. Terapia en melanoma metastásico o irresecable

	Dabrafenib combinado con Trametinib	Pembrolizumab
Indicado en:	<p>Mayor o igual a 18 años</p> <p>Melanoma cutáneo BRAF V 600 en estadio III C o IV</p> <p>Enfermedad medible según RECIST 1.1</p> <p>ECOG 0 o 1</p> <p>Si presenta enfermedades cardiovasculares o riesgo cardiovascular debe valorarse por cardiología</p>	<p>Dosis: 200mg cada 3 semanas o 400mg cada 6 semanas</p> <p>Melanoma metastásico o estadio III irresecable</p> <p>Ningún tratamiento previo sistémico para el melanoma con excepción de la terapia adyuvante o neoadyuvante</p> <p>ECOG 0 o 1</p>

<p> Criterios de exclusión: </p>	<p> Cualquier uso previo de un inhibidor de BRAF o MEK </p> <p> Tratamiento sistémico previo contra el cáncer en el contexto avanzado o metastásico; se permite el tratamiento sistémico previo en el entorno adyuvante </p> <p> Antecedentes de otra neoplasia maligna (excepto sujetos que han estado libres de enfermedad durante 3 años o con antecedentes de cáncer de piel no melanoma completamente resecado) </p> <p> Infección conocida por VIH, VHB, VHC (excepto infección crónica o eliminada por VHB y VHC que se permitirá) se debería definir igual en todos los grupos </p> <p> Metástasis cerebrales (excepto si todas las lesiones conocidas fueron tratadas previamente con cirugía o radiocirugía estereotáctica y las lesiones, si aún están presentes, se confirman estables durante > = 12 semanas antes del inicio de la terapia o si ya no están presentes se confirman sin evidencia de enfermedad durante ≥ 12 semanas, y son asintomáticas sin necesidad de corticosteroides durante ≥ 4 semanas antes del inicio de la terapia y ningún anticonvulsivo inductor enzimático durante ≥ 4 semanas antes del inicio de la terapia. </p> <p> Si presenta enfermedades cardiovasculares o riesgo cardiovascular debe valorarse por cardiología </p> <p> Antecedentes o evidencia/riesgo actual de oclusión de la vena retiniana o retinopatía serosa central. </p>	<p> Melanoma mucoso u ocular conocido o la presencia de metástasis irresecables. </p> <p> Tratamiento previo con ipilimumab. </p> <p> Quimioterapia, terapia radioactiva o biológica contra el cáncer en las cuatro semanas anteriores. </p> <p> Neoplasia maligna dentro en los 5 años anteriores, excluyendo el carcinoma de células basales/escamosas de piel en estadio 1 o estadio 2 tratado adecuadamente, carcinoma in situ de cuello uterino o mama, u otros cánceres in situ, que se han sometido a terapia potencialmente curativa. </p> <p> Metástasis activas conocidas del sistema nervioso central (SNC) y/o meningitis carcinomatosa. </p> <p> Enfermedad autoinmune activa o antecedentes documentados de enfermedad o síndrome autoinmune que requiere esteroides sistémicos o agentes inmunosupresores </p> <p> Infección activa que requiere terapia sistémica, infección por VIH, hepatitis B o C. </p> <p> Mujer embarazada o en lactancia materna. </p>
--	--	---

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia ⁵⁰

Figura 1. Formulario Institucional de la Caja Costarricense de Seguro Social

Formulario institucional para el tratamiento farmacológico de melanoma cutáneo en el contexto adyuvante y metastásico en primera línea.

Nombre de paciente: _____ . Identificación: _____ .

Estado funcional (ECOG o Karnosky): _____ . Peso: _____ .

Diagnóstico: _____ . Estadio clínico: _____ .

Adyuvancia: () Primera línea metastásico: ()

Fecha de tratamiento quirúrgico: ___/___/___ .

Resultado de biopsia:

BRAF 600 mutado: () Sí () No

Terapia solicitada (medicamento, esquema de dosificación, duración de terapia solicitada): _____

Tratamientos recibidos para enfermedad oncológica (nombre, fecha de inicio y finalización): _____

Comorbilidades (Anotar diagnóstico, tratamiento recibido): _____

Antecedentes de patología retiniana (oclusión de la vena retiniana o retinopatía serosa central): Sí () No () . Especifique: _____

Enfermedades activas:	Si	No
VIH		
Hepatitis B		
Hepatitis C		
Tuberculosis		

Sub-beta HCG _____	Fecha: _____
Determinación de riesgo cardiovascular (en caso de dabrafenib/trametinib) y criterio de médico especialista en cardiología (en caso necesario): _____ _____ _____	
Médico prescriptor: _____	Firma: _____

Fuente: extraída a partir de referencia ⁵⁰.

2.6.6 Efectos secundarios

Los efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer pueden causar problemas que ocurren cuando el tratamiento afecta tejidos u órganos sanos. Estos efectos varían de tratamiento a tratamiento, y en algunos más invasivos, pueden representar inclusive riesgos mortales. A continuación, en el orden en el que fueron descritos los tratamientos en esta investigación, así serán expuestos sus efectos secundarios.

Tabla 11. Efectos secundarios en el tratamiento contra el melanoma

Manejo Quirúrgico	Dolor, inflamación de la zona, infección, afectaron de otros órganos. En la disección de ganglios linfáticos de extremidades puede desarrollarse linfedema.
Radioterapia	Irritación de la piel, fatiga, dificultad para tragar
Inmunoterapia	Reacciones en piel, síntomas similares a la gripe, diarrea, cambios de peso, colitis, problemas hepáticos, inflamación de glándulas hormonales y nerviosas. Presión arterial baja, fiebre, escalofríos, trastornos tiroideos

Quimioterapia	Fatiga, vómitos, cambios en las uñas, pérdida del apetito, diarrea, caída del cabello (alopecia), riesgo de infección, enema, linfedema, delirio
---------------	--

Terapia dirigida	Piel gruesa y seca, carcinoma de células escamosas, dolor articular, fatiga, náuseas, fiebre, sarpullidos, erupciones similares al acné, inflamación de uñas, picazón, diarrea. Vómitos, hinchazón de las extremidades, tos, dolor de cabeza, sudoración nocturna, estreñimiento
------------------	--

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia ⁴³

Además de estos efectos secundarios mayoritariamente físicos, el paciente puede desarrollar efectos emocionales y sociales si es detectado con cáncer. El manejo de estos efectos puede ser atendido por una red de apoyo tanto profesional médica como del ambiente dónde se desenvuelve la persona.

2.6.7 Remisión y probabilidad de recurrencia

Una remisión es cuándo el cáncer no puede detectarse en el cuerpo, y, por lo tanto, no existen síntomas en el paciente. Es un buen resultado de un tratamiento que puede ser permanente o temporal. Por esa razón, debe ser monitoreado periódicamente, con el fin de detectar a tiempo si el cáncer regresa o es recurrente.

El cáncer puede reaparecer en el mismo lugar (recurrencia local), cerca (recurrencia regional) o en diferentes partes del cuerpo (recurrencia a distancia)⁴³. Cuando ocurre este problema, se inicia un nuevo ciclo de prueba para obtener la mayor cantidad de información posible sobre la recurrencia.

Una vez completadas estas pruebas diagnósticas, el médico debe brindar las opciones de tratamiento al paciente. Los planes de tratamiento suelen incluir los tratamientos enumerados anteriormente, como cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y radioterapia, pero pueden usarse en diferentes combinaciones o a diferentes ritmos.⁴³

Independientemente del plan de tratamiento que elija el paciente, es necesario mantener los cuidados paliativos para controlar los síntomas y los efectos secundarios.

2.7 Prevención

Existe un gran número de posibles causas a diferentes tipos de cáncer, inclusive dentro del melanoma. Los investigadores continúan estudiando los factores que provocan este tipo de cáncer, incluidas las formas de evitarlo. Aunque no existe una forma comprobada de prevenir por completo esta enfermedad, tal vez sea posible reducir el riesgo.

El primer elemento a considerar es el factor hereditario y familiar. Es importante indagar el historial clínico de la familia y estar informado sobre la existencia de cáncer el núcleo familiar. Además de ello, mantener al día exámenes clínicos al día, y realizar una inspección del cualquier mancha, placa o abultamiento en la piel de cualquier parte del cuerpo.

Cómo se detalló anteriormente, el MC puede ocurrir en el órgano de la piel, que es el más grande del cuerpo, que sirve de barrera contra rayos UV, y además cumple funciones de protección, expresión y secreción natural para el correcto funcionamiento del mismo. Es por medio de la piel y el contacto con el sol, que se produce la vitamina D, una vitamina básica para prevención de la osteoporosis.

El melanoma es un cáncer muy agresivo, ya que suele ser detectado en etapas avanzadas y dónde los tratamientos convencionales en ocasiones ya no son una opción válida, por ejemplo, en el diagnóstico de un melanoma irsecable, o cuándo ha sido proliferado en otros órganos y ganglios linfáticos.

Reducir la exposición a la radiación UV puede disminuir significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de piel. Esto incluye reducir la exposición al sol y evitar las camas solares interiores. Esto es importante para personas de todas las edades, especialmente aquellas con otros factores de riesgo de melanoma. El daño solar es acumulativo, es por ello que se debe tomar en consideración las siguientes medidas de prevención;

- Limite o evite la exposición directa al sol entre las 10.00 y las 16.00.
- Utilizar ropa que proteja del sol, incluyendo accesorios como un sombrero de ala ancha que proteja la cara, el cuello, y las orejas. También se recomienda el uso de gafas de sol con protección UV.
- Cuando esté al aire libre, utilizar bloqueador solar de amplio espectro que proteja contra la radiación UVA y UVB y que tenga un factor de protección solar (FPS) de al menos 30. Aplique cada dos horas, o cada hora depende de la actividad que esté realizando, por ejemplo, si se encuentra en contacto con el mar, piscina, o se encuentra realizando actividad física intensa.
- Evite tomar sol al aire libre como actividad recreativa o por moda o tendencia de redes sociales. Se ha visto que llevar la marca del bikini bronceado es resultado de largas horas de exposición sin bloqueador solar.
- No utilizar lámparas solares, camas solares, o salones de bronceado. En caso de desear algún tipo de bronceado, se puede recurrir a uno menos perjudicial como el spray o rociador de color, que se remueve con el paso de los días.
- Examinar la piel en forma regular, esto debe incluir la examinación por parte de un profesional de la salud y la auto examinación.⁴⁸

Estas son algunas consideraciones básicas que pueden contribuir positivamente a que no se desarrollen lesiones en piel que puedan ser sospechosas del cáncer. Además, la información adecuada sobre los tipos de cáncer brinda las herramientas necesarias para tomar acción en la prevención.

Por ejemplo, utilizar gafas de sol en la playa puede ser más que una simple cuestión estética, los ojos necesitan de una protección UV, ya el melanoma uveal, aunque es poco común, si ocurre y tiene otros factores de riesgo que la hacen aún más peligroso; si la persona es blanca de ojos claro, cabello rubio.

O el melanoma de mucosas, que ocurre en nariz, vulva y vagina, puede ser fácilmente confundido con otra patología propia de la zona, como herpes, VPH, entre otras. Esto principalmente porque son zonas que no están expuestas al sol como brazos y cara, y suelen pasar desapercibidas, sino se realiza la exploración necesaria. Además, que, por vergüenza o estigma pueden no ser consultadas al médico, y cuando es detectado, ya se encuentre en estadios con metástasis o el tumor no es extirpable.

Evitar deprimir el sistema inmune con el consumo de drogas, relaciones sexuales con múltiples parejas sin protección, infección por VIH, también puede aumentar el riesgo del cáncer de piel.

A manera de conclusión, y sin duda alguna, la autoexploración, el monitoreo de piel ante la presencia de cualquier roncha, placa, nódulo, mácula o cambio en la pigmentación en mucosas, ojos, ganglios de axilas y extremidades, va a permitir un diagnóstico temprano por parte del médico y en la medida de lo posible, un tratamiento o combinación de ellos que sea más efectivo. Manteniendo como objetivo que no sólo disminuya o elimine el tumor, sino que le brinde mejores condiciones de calidad vida a la persona durante el procedimiento.

El conocimiento es la clave para la prevención no sólo del melanoma, sino de cualquier tipo de cáncer.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)

La presente investigación está basada en una revisión bibliográfica descriptiva cualitativa. Parreño⁵¹, describe que el propósito de la investigación básica está dado en la recolección de información, además, menciona que una revisión bibliográfica es realizar investigaciones a partir de libros, texto entre otros, con el fin de encontrar información desde un punto más actualizado al menos actualizado.

Según Hernández et al⁵², un alcance descriptivo es aquel que busca dar detalles concretos de las propiedades, características, describir fenómenos, situaciones, contextos, entre otros. Su ideal es recolectar información que pueda someterse a un análisis.

El enfoque cualitativo es cuando se utiliza la recolección de datos sin que sea una medición numérica, se da para poder descubrir o afinar preguntas de la investigación. Se desarrollan preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección de datos, esto para que la persona tenga las preguntas de investigación más importantes y luego poder refinarlas y responderlas⁵².

La revisión de la literatura ayuda a que la persona tenga la idea para complementarse en el planteamiento del problema y empezar con un reporte de resultados. Normalmente es necesario devolverse a la literatura previa para poder guiarse a las siguientes etapas. En este enfoque las muestras, la recolección y el análisis casi que se hacen de manera simultánea⁵².

Hay características de este enfoque:

- El investigador plantea un problema, pero no se sigue un proceso definido, porque no es tan específico.
- El investigador se introduce en las experiencias de los participantes y construye el conocimiento, siempre consciente de que es parte del fenómeno estudiado.
- Es naturalista (porque estudia a los objetos y seres vivos en sus contextos o ambientes naturales y cotidianidad) e interpretativo (pues intenta encontrar sentido a los fenómenos en función de los significados que las personas les otorguen).

- Se basa en métodos de recolección de datos no estandarizados ni completamente predeterminados. No se efectúa una medición numérica, por lo cual el análisis no es estadístico⁵².

El enfoque cualitativo ayuda en este trabajo ya que se basa de un hecho teórico, en el ideal para formar el planteamiento del problema y búsqueda de información a base de las preguntas más importantes planteadas al inicio, sin basarse en datos numéricos como encuestas... de un hecho real se busca una manera de enfocarse al problema que se quiere informar.

3.2 Fuentes de información

Para llevar a cabo la investigación de este proyecto se utilizaron artículos científicos que fueron tomados de los motores de búsqueda que son detallados en el criterio 3.3, clasificados con el nivel de evidencia de Sackett que “jerarquiza la evidencia en niveles que van de 1 a 5; siendo el nivel 1 la mejor evidencia y el nivel 5 la peor, la más mala o la menos buena”⁵³.

Carranza⁵⁴, hace referencia al uso de operadores booleanos AND, OR, NOT que son utilizados para entrelazar conceptos, organizar de acuerdo con preferencias o bien sea para descartar información no deseada. Para poder hacer uso de estos es necesario que se escriba la palabra clave, el buscador en inglés y haciendo uso de letras mayúsculas. Los operadores antes mencionados fueron utilizados para la selección de la información utilizada en esta investigación.

3.3 Criterios de búsqueda

En la Tabla 12. se mostrarán los criterios que se buscaron para la información.

Tabla 12. Criterios de búsqueda, según objetivo

Objetivos	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Comparar los resultados demostrados con la terapia convencional y la inmunoterapia moderna para el tratamiento de melanoma metastásico.	Terapias convencionales	Google académico	2017-2023	Español / Inglés
	Inmunoterapia moderna	PubMed Scielo		
	Tratamiento de melanoma metastásico	Elsevier		
Identificar el aporte del uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en el manejo de pacientes adultos diagnosticados con melanoma avanzado.	Uso de anticuerpos monoclonales	Google académico	2017-2023	Español / Inglés
	Terapia Paliativa	PubMed Scielo		
	Adultos diagnosticados con melanoma avanzado	Elsevier		
Señalar los efectos secundarios inmunomediados y su manejo en un primer nivel en Costa Rica.	Efectos secundarios de la inmunoterapia	Google académico PubMed	2017-2023	Español / Inglés
	Manejo en primer nivel	Scielo Elsevier		

Fuente: Elaboración propia

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

En la Tabla 13, se mencionan cuáles artículos son seleccionados para ser incluidos o excluidos en la investigación.

Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos que hablen sobre el cáncer de piel.	Artículos que hablen de cualquier cáncer que no sea de piel.
Artículos que hablen del melanoma en adultos.	Artículos que hablen del melanoma pediátrico.
Artículos sobre diagnóstico, tratamiento del melanoma.	Artículos que hablen sobre melanoma en adultos mayores.
Artículos sobre el mecanismo de acción de anticuerpos monoclonales.	Artículos que hablen sobre abordaje integral en cualquier cáncer que no sea melanoma.
Artículos que hablen sobre etiología fisiopatología, factores de riesgo y características clínicas en los diversos tipos de cáncer de piel	Artículos que hablen sobre abordaje integral en diversos tipos de cáncer de piel que no sea melanoma.

Fuente: Elaboración propia

3.5 Análisis de la información

Para el presente trabajo de investigación de revisión bibliográfica, se optó por utilizar motores de búsqueda como Google Académico, PubMed, SciELO, Elsevier.

- La búsqueda incluyó los siguientes descriptores: terapias convencionales, inmunoterapia moderna, tratamiento de melanoma metastásico, uso de anticuerpos monoclonales, terapia paliativa, adultos diagnosticados con melanoma avanzado, efectos secundarios de la inmunoterapia, manejo en primer nivel. Se obtuvieron un total de 900 artículos relacionados comprendidos en el periodo 2017 al 2023. De estos 400 fueron encontrados a través de Pubmed,

150 fueron obtenidos por Google académico, 150 a través de Elsevier y 200 por Scielo.

El proceso de selección de información siguió los pasos siguientes de eliminación.

- resultados obtenidos por pubmed: 400
- resultados obtenidos por google académico: 150
- resultados obtenidos por Elsevier: 150
- resultados obtenidos por Scielo: 200

Descriptores Utilizados
<ol style="list-style-type: none">1. Inmunoterapia2. Melanoma metastásico3. Terapia convencional4. Pembrolizumab5. Nivolumab6. Ipilimumab

Total de artículos encontrados: 900

Se descartan por

- Duplicidad: 521
- Después de leer el resumen :248
- Número de textos evaluados como candidatos:109

Número total de candidatos seleccionados: 22

3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Tabla 14. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Metaanálisis	3	3	10
1	Ensayo clínico aleatorizado	10	10	60
2	Cohorte retrospectiva	7	14	20
5	Revisión Bibliográfica	2	10	10
Total		22	37	100%

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este apartado se describe a partir de datos bibliográficos, resultados con amplia certeza de la investigación, respondiendo a cada objetivo descrito anteriormente

4.1 Terapia convencional e inmunoterapia en tratamiento para el melanoma metastásico

Da Silveira et al⁵⁵, realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red bayesiana de ensayos controlados aleatorios, para comprender la inmunoterapia y la terapia dirigida a BRAF o MEK en el melanoma avanzado. Para este estudio se utilizó el índice de riesgo instantáneo (HR), supervivencia general (OS), la supervivencia libre de progresión (SLP) y el odds ratio (OR) para la tasa de respuesta (RR).

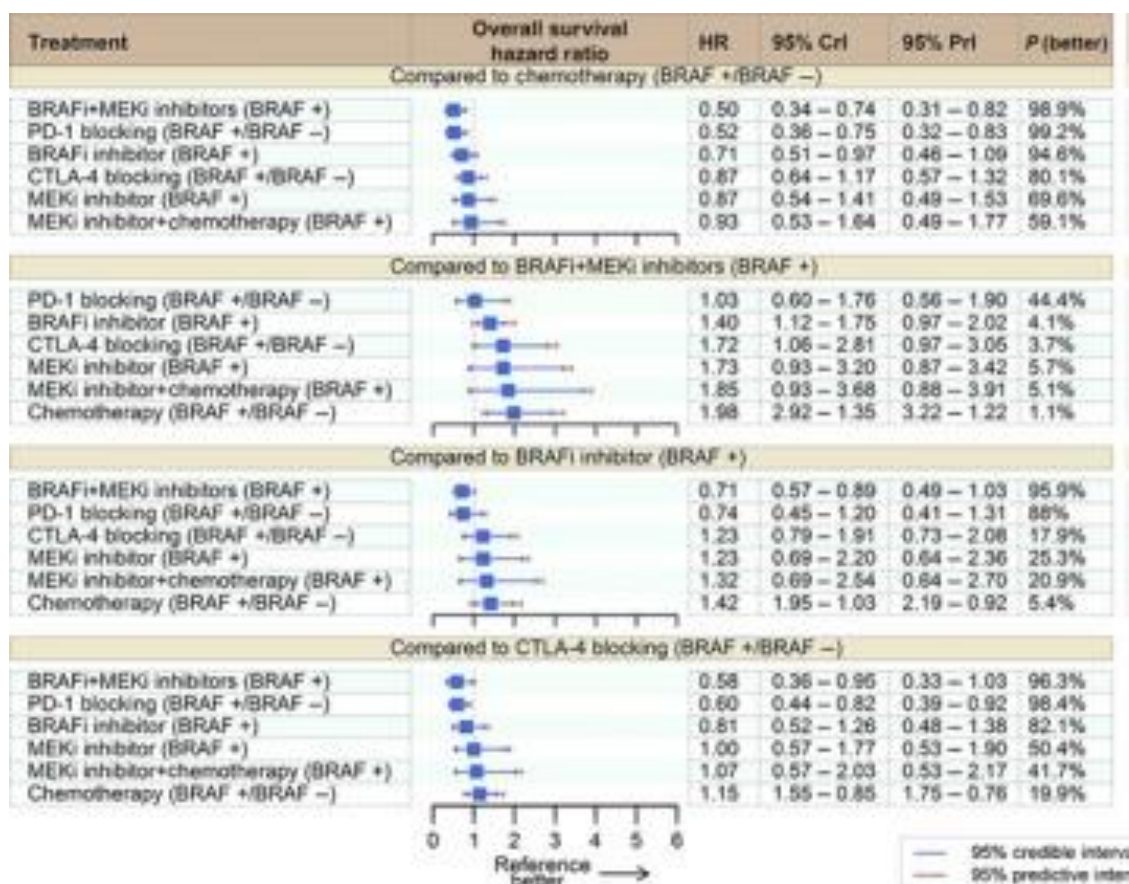
Se analizó el impacto que tiene el anti-PD-1 como inmunoterapia, ya que, los inhibidores de punto de control inmunitarios son prometedores para la revitalización del sistema inmune, y la terapia dirigida como lo son los inhibidores de BRAF y MEK que mejoran los resultados en comparación con la quimioterapia⁵⁵.

Se tomaron 16 estudios evaluando 8 terapias en 6.849 pacientes, terapias tipo: quimioterapia (Paclitaxel, Temozolomida, Dacarbazina), bloqueo CTLA-4, bloqueo PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab), inhibidores BRAF y MEK (estos están restringidos a pacientes con mutación BRAF), inhibidores duales de BRAF-MEK, quimioterapia-MEKi, inhibidores duales de CTLA-4-PD-1⁵⁵.

En tres terapias: la anti-PD-1, la combinación de inhibidores de BRAF - MEK y el inhibidor de BRAF lograron ver un beneficio en comparación con la quimioterapia, además que en los pacientes que tienen una mutación BRAF es más óptima la terapia combinada de inhibidores de BRAF-MEK, mientras que los pacientes con BRAF tipo salvaje es más favorable la terapia con anti-PD-1⁵⁵.

En relación con la supervivencia general, este dato estuvo disponible solo para 12 de los 16 estudios, donde aquí se tomaron 4817 pacientes y se evidencia que las tres terapias antes mencionadas (la combinación de los inhibidores de BRAF-MEK, PD-1i y el inhibidor de BRAF), tenían mejores resultados como se observa en la Figura 2⁵⁵.

Figura 2. Supervivencia general



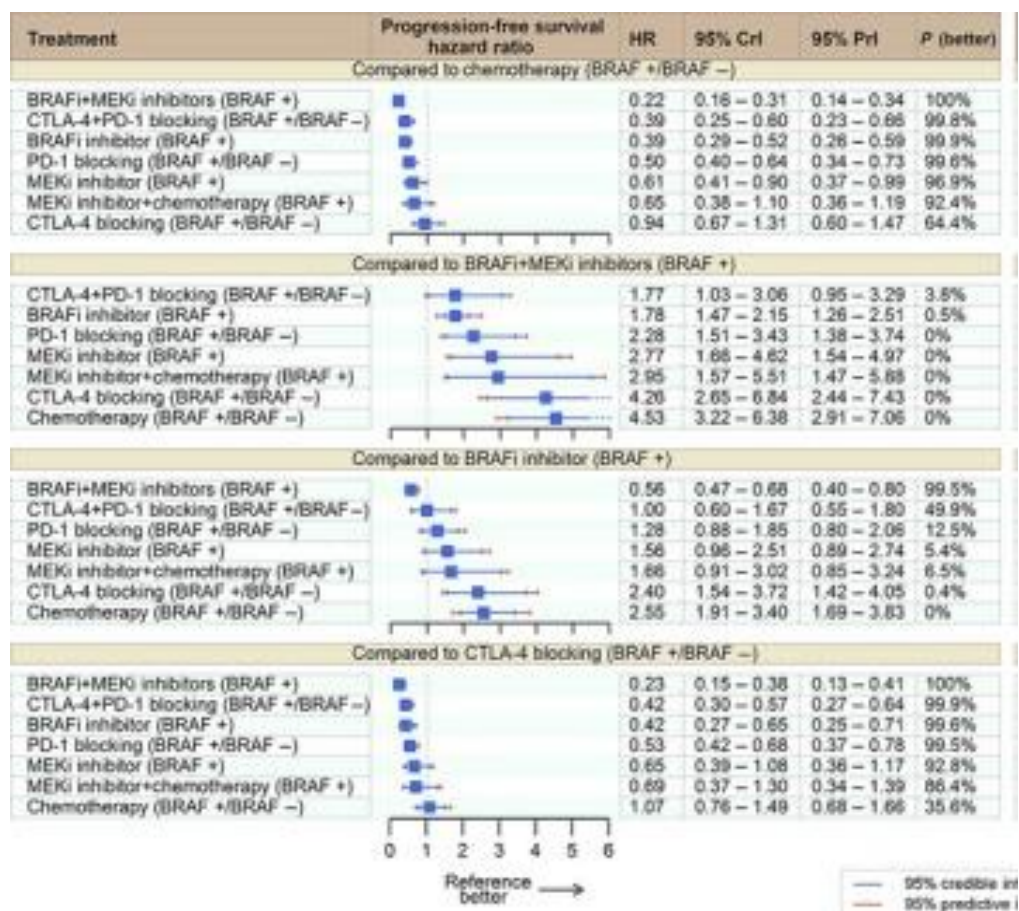
Fuente: extraída a partir de referencia⁵⁵

En el primer apartado se logra comparar los tratamientos y la quimioterapia, logrando ver mejores resultados con estas tres terapias; además, los inhibidores de PD-1 y la combinación de los inhibidores BRAF-MEK se comportaron de manera similar, con una probabilidad de que la combinación de los inhibidores de BRAF-MEK sea superior a PD-1i del 55,8%. Tanto la combinación de inhibidores de BRAF-MEK como los inhibidores de PD-1 tuvieron una alta probabilidad posterior de superar a todos los competidores. Los resultados comparativos completos demuestran que mejoraron los resultados de la supervivencia general⁵⁵.

Dadas las altas probabilidades de superar a las terapias de la competencia, la combinación de los inhibidores de BRAF-MEK pueden ser óptimas para pacientes con mutación BRAF, mientras que los inhibidores de PD-1 puede ser óptima para pacientes con BRAF de tipo salvaje o pacientes seleccionados con mutación BRAF⁵⁵.

Para la supervivencia de libre progresión 15 estudios contribuyeron a este análisis, cuatro terapias claramente fueron mejores que la quimioterapia: la combinación de los inhibidores de BRAF-MEK, la combinación de los inhibidores de CTLA-4-PD-1, el inhibidor de BRAF y el inhibidor de PD-1, dejando ver que son las mismas terapias que en la supervivencia general, varios de los datos se presentan en la Figura 3⁵⁵.

Figura 3. Supervivencia libre de progresión



Fuente: extraída a partir de referencia⁵⁵

Con respecto a la tasa de respuesta general estuvo en todos los estudios, indicando igual que los anteriores, que las tres terapias (la combinación de los inhibidores de BRAF-MEK, PD-1i y el inhibidor de BRAF) son quienes dan mejores respuestas⁵⁵.

Por ende, para el presente metaanálisis donde se evaluaron varias terapias medicamentosas, sugieren que los inhibidores de BRAF y MEK dual son más eficaces para mejorar la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta general de pacientes con mutación BRAF, y a su misma vez los inhibidores PD-1 funcionan mejor a la mutación BRAF tipo salvaje; aun así, faltaron más datos para los anti-PD-1 y anti-CTLA-4, pero demuestran que poseen beneficios y que pueden llegar a ser opción en primer nivel independiente del estatus de BRAF⁵⁵.

Koller et al⁵⁶, en su investigación basado en un análisis retrospectivo, describe cual es la diferencia entre usar terapia con ipilimumab y radioterapia, y el uso de ipilimumab como monoterapia, tomando en total 101 personas del cual 70 paciente recibieron radioterapia simultáneamente con ipilimumab y 31 pacientes recibieron solo ipilimumab. Fueron sometidos al tratamiento desde mayo 2011 hasta junio de 2015, con seguimiento de 19 meses cabe recalcar que la población tiene similares características y factores excepto que quienes recibieron solo ipilimumab, tuvieron más posibilidades de haber recibido IL-2 antes que el ipilimumab estuviera disponible.

La radioterapia fue aplicada en cualquier sitio del melanoma durante o dentro de las dos semanas posteriores al tratamiento con ipilimumab. Seguido de esto ambos grupos recibieron terapias similares posteriores. La administración de ipilimumab fue de 3 mg/kg intravenoso cada 3 semanas, un total de 4 ciclos, cada paciente recibió de 1 a 4 ciclos⁵⁶.

De los 70 pacientes que recibieron ipilimumab y radioterapia, 62 recibieron radiación de haz externo convencional con intención paliativa (generalmente se da en hueso doloroso, masa ganglionar grande o metástasis cerebral) y 8 recibieron radiocirugía estereotáxica o radiación de haz externo con intención ablativa (generalmente se da en metástasis cerebral o corporal), además, un paciente de este grupo después de una recaída requirió nuevamente ipilimumab y 4 ciclos adicionales; otro falleció durante el tratamiento⁵⁶.

Figura 4. Resultados clínicos

Outcome	Ipilimumab/RT	Ipilimumab alone	p-value
N	70	31	
Median overall survival, months	19	10	0.01*
Progression free survival, months	5	3	0.20
Overall response rate, n (%)	26 (37.1)	6 (19.4)	0.11
Complete response	18 (25.7)	2 (6.5)	0.04*
Partial response	7 (10.0)	3 (9.7)	0.96
Mixed response	1 (1.4)	1 (3.2)	0.56

Fuente: extraída a partir de referencia ⁵⁶.

En base a los resultados, comparando ambos grupos se evidencia que la terapia de ipilimumab y radioterapia tuvieron mayores respuestas que quien sólo fue tratado con ipilimumab. Dentro de este análisis fallecieron 40 pacientes del grupo ipilimumab y radioterapia en comparación con los 27 pacientes tratados con ipilimumab. A los 6 meses se observa una supervivencia de 80 % en ipilimumab y radioterapia y 70% en ipilimumab, y a los 12 meses hay una supervivencia de 72% y 35% respectivamente⁵⁶.

También se demostró que la probabilidad libre de progresión en la ipilimumab y radioterapia en meses es de 5 meses y en ipilimumab es de 3 meses; donde 59 pacientes con ipilimumab y radioterapia tuvieron una enfermedad progresiva en comparación con los 29 pacientes tratados con ipilimumab. Para los 6 meses hay una probabilidad de enfermedad progresiva de 44% para el grupo de ipilimumab y radioterapia y 29% para ipilimumab, a los 12 meses la probabilidad es de 31% y 16% respectivamente⁵⁶.

Según este análisis, 18 pacientes tuvieron una respuesta completa con ipilimumab y radioterapia, y solo 2 pacientes la tuvieron con ipilimumab. De los 8 pacientes con radiación ablativa 3 de ellos tuvieron una respuesta completa y 5 tuvieron una enfermedad progresiva; los 62 pacientes con radiación convencional, 15 de ellos tuvieron una respuesta completa⁵⁶.

Los pacientes que recibieron Ipilimumab y radioterapia tuvieron una tasa de respuesta general ligeramente mayor en comparación con los pacientes que recibieron solo ipilimumab: 37,1 % vs. 19,4%, esto dado que la respuesta completa era mayor en los que reciben ipilimumab y radioterapia⁵⁶.

Los hallazgos encontrados en este estudio demuestran que el uso del Ipilimumab y radioterapia hacen que la respuesta completa sea mayor y por ende haya más supervivencia que si se usa como monoterapia la ipilimumab, y el uso de la radioterapia ablativa también aumenta la respuesta completa que solo la radioterapia convencional⁵⁶.

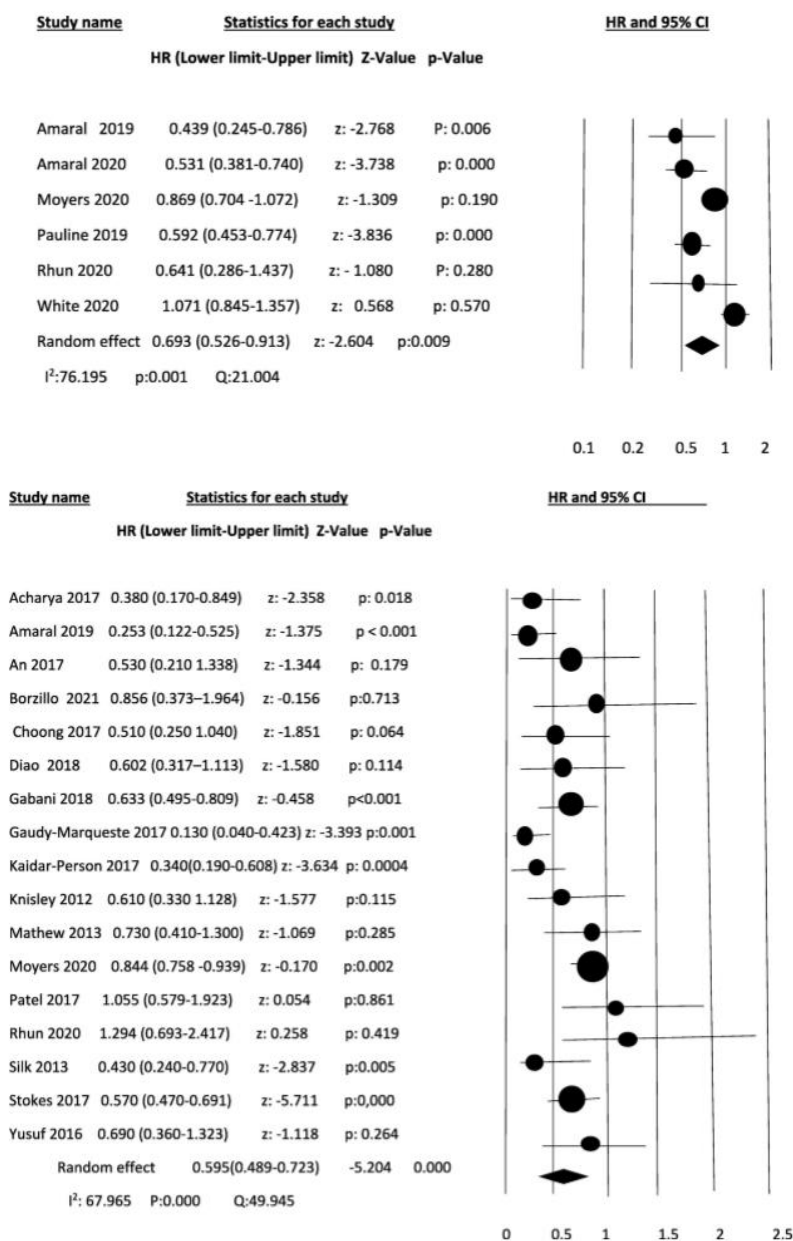
Anvari et al⁵⁷ hacen referencia acerca de cómo la metástasis cerebral es común en pacientes con melanoma y cómo este diagnóstico es casi una sentencia de una supervivencia no mayor de 3 a 4 meses de vida a pesar de las terapias locales existentes tales como son la cirugía, radioterapia o bien la combinación de estas sin embargo, se ha creado la duda de si los inhibidores del punto de control pueden generar los mismos resultados e incluso mejores sin los efectos adversos que acompañan a las terapias históricamente utilizadas.

Es por esto, por lo que los autores antes mencionados llevaron a cabo un metaanálisis para saber cuáles diferencias o beneficios traía la radioterapia y la inmunoterapia en estos pacientes que son diagnosticados con metástasis cerebral a causa del melanoma, con una exhaustiva búsqueda bibliográfica en Pubmed, EMBASE y la biblioteca de Cochrane. Se incluyó a 2498 pacientes de 44 estudios que fueron publicados hasta el 1 de agosto del 2021, datos demográficos, características de los pacientes tanto como del tratamiento y la supervivencia global fueron incluidos⁵⁷.

De estos estudios, 25 de ellos utilizaron la cirugía estereotáctica, 1 estudio radioterapia cerebral total y 18 incluyeron ambos tratamientos. En radioterapia cerebral total se utilizó 30 Gy y en la cirugía estereotáctica 20 Gy⁵⁷.

El inhibidor del punto de control inmunológico más común fue Ipilimumab quien fue utilizado en 33 estudios, por otro lado, el Pembrolizumab fue utilizado en 15 estudios y el Nivolumab en 14. Además, 8 estudios utilizaron la inmunoterapia combinada, la mayoría de la población que participo en este estudio fueron pacientes que recibieron antes radioterapia o después del inhibidor de punto de control⁵⁷.

Figura 5. Supervivencia general



Fuente: extraída a partir de referencia⁵⁷

La imagen anterior evidencia algunos de los estudios sobre el efecto de la combinación de radioterapia e inhibidores de punto de control en comparación con los inhibidores de control o radioterapia sola, sobre la supervivencia general. (A) Efecto de la combinación de RT/ICI en comparación con ICI sola sobre la supervivencia general. (B) Efecto de la combinación de RT/ICI en comparación con RT sola sobre la supervivencia general. Nota. CI = intervalo de confianza; HR = índice de riesgo; ICI = inhibidor del punto de control inmunológico; RT = radioterapia⁵⁷.

Se puede observar que los resultados del metaanálisis de los inhibidores de punto de control en combinación de radioterapia comparado con la terapia sola de cada uno de ellos dan que:

- ICI combinado con radioterapia comparado con ICI solo, según el modelo de efectos aleatorios fue de 0,693
- ICI combinado con radioterapia comparado con RT solo, según el modelo de efectos aleatorios fue de 0,595

Durante este estudio se valoraron diferentes aspectos y también varía la población y el número de los estudios, como se verá en lo siguiente:

- La supervivencia global en pacientes que recibieron radioterapia combinada con inhibidores de punto de control con un total 2411 pacientes en 40 estudios, que se evaluó desde el inicio del tratamiento, su mediana fue de 14,44 meses, si esto se compara con los pacientes que solo recibieron inhibidores de puntos de control que oscilo entre 7 y 18.5 meses
- La supervivencia a 1 año fue del 55,47%, en una población de 2366 en 39 estudios
- El control local durante 1 año es del 69.31% en una población de 928 en 14 estudios
- El control cerebral en 1 año, evaluando los glóbulos rojos fue de 36,68 con un total de 582 pacientes en 17 estudios.
- La tasa de respuesta general evaluada a un total de 341 pacientes en 10 estudios fue de 38,61

A pesar de que la población va en disminución y en menos estudios, se denota que los resultados son beneficiosos al inicio de estos tratamientos comparado al tratamiento local existente⁵⁷.

Se logra determinar que la combinación de los inhibidores de punto de control con radioterapia da mejores resultados para los pacientes con metástasis y tiene un perfil de toxicidad aceptable, pero siguen las necesidades de más estudios para confirmar la seguridad de diversos pacientes con metástasis⁵⁷.

Grynberg et al⁵⁸, en su revisión retrospectiva aborda el tratamiento sinérgico de radioterapia con inmunoterapia para pacientes con melanoma uveal que presentan metástasis; ya que, este subtipo de melanoma responde menos eficaz a la inmunoterapia común, por lo que surge la necesidad de mejores regímenes. Dado esto, este estudio tomó pacientes con melanoma uveal metastásico mayores de 18 años tratados con inhibidores de punto de control llámese anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab) o terapia combinada de Ipilimumab-Nivolumab desde el 2015 al 2021.

Los pacientes se dividieron en cohortes A y B según si recibieron radiación de haz externo o terapia corporal estereotáxica 6 meses después de iniciado el tratamiento. Dentro del grupo A se encuentran los pacientes que recibieron radioterapia con inmunoterapia y los pacientes del grupo B son los que solo recibieron inmunoterapia⁵⁸.

Se tomaron en total 38 pacientes con una mediana de 61 años (desde los 32-90 años), el 50 % eran mujeres y el 82% tenían un estado funcional ECOG de 0-1, lo que es aún funcional. Se valoran parámetros como: edad, género, sitio de metástasis, estado funcional ECOG, niveles séricos de lactato deshidrogenasa, estadio de la enfermedad y línea de tratamiento⁵⁸.

Se les administró como monoterapia anti-PD-1 al 50 % de la muestra y al otro 50% restante se les dio una terapia combinada con Ipilimumab-Nivolumab, 9 pacientes recibieron concomitante diferente radioterapia (grupo A), dejando los 29 restantes en el grupo B. La radioterapia se dio dentro de los 6 meses de tratamiento y todo fue con un fin paliativo con una radiación de 24 Gy administrando de 1 a 5 fracciones⁵⁸.

Figura 6. Resultados en los pacientes

Response, n (%)	IO + RT (n = 9)	IO only (n = 29)
ORR	4 (44)	3 (10)
PR	1 (11)	3 (10)
CR	3 (33)	0 (0)
SD	2 (22)	6 (21)
PD	3 (33)	20 (69)

IO, immuno-oncology; RT, radiotherapy; ORR, overall response rate; PR, partial response; CR, complete response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Fuente: extraída a partir de referencia⁵⁸.

Según la figura anterior se logra comparar los resultados de cada grupo, el grupo A que son aquellos que recibieron radioterapia con inmunoterapia, presentan una tasa de respuesta general, la respuesta parcial, la respuesta completa y la enfermedad en su estado estable, tiene mayor porcentaje cuando se combinan que cuando se da como en el grupo B que son quienes solo recibieron inmunoterapia; además, la enfermedad en progresión se da más en el grupo B⁵⁸.

Lo cual deja ver que la inmunoterapia ha sido uno del mejor tratamiento a nivel del melanoma metastásico, sin embargo, cabe destacar que existen subtipos de este que pueden no verse tan beneficiados por solo la inmunoterapia, y por medio de estos estudios y con el seguimiento de ellos, se logra destacar una ventaja al introducir la radioterapia concomitante con la inmunoterapia, y utilizando más la combinación de fármacos que si se utiliza de manera de monoterapia⁵⁸.

Li et al⁵⁹, en su estudio de cohorte retrospectivo, analiza la diferencia que hay entre la inmunoterapia adyuvante con anti-PD-1 y la terapia convencional que se usa en el diagnóstico de melanoma en estadio III. El objetivo de analizar este artículo es reconocer cual puede ser la recurrencia y el pronóstico que pueden dar estas terapias en los melanomas acral y cutáneo cuando se resecan.

Cuando hablamos de anti-PD-1 se encuentran los fármacos como lo son Pembrolizumab, Nivolumab y Toripalimab, dentro de la terapia convencional se encuentra el interferón convencional (INF) que este a la misma vez puede entrar entre la inmunoterapia y también está la observación simple.

Para este estudio se tomó como población 199 pacientes de los cuales 126 usan el anti-PD-1, 31 pacientes usan interferón y 42 pacientes están dentro del grupo de observación, este estudio se abarco en el lapso del tiempo de enero 2017 hasta diciembre de 2021. Las características clínicas-patológicas y demográficas de los pacientes varían y se presentan seguidamente en la figura 4⁵⁹.

El tratamiento se comenzó a recibir al mes después de que se les realizó la cirugía, dando un tiempo medio de seguimiento de 21 meses al grupo de anti-PD-1, 24 meses para el grupo de interferón y 49 meses al grupo de observación ⁵⁹.

Figura 7. Características de los pacientes

Characteristics	PD-1 (%) n = 126	INF (%) n = 31	OBS (%) n = 42
Gender			
Female	63 (50.0%)	11 (35.5%)	16 (38.1%)
Male	63 (50.0%)	20 (64.5%)	26 (61.9%)
Age			
<60 yrs	60 (47.6%)	17 (54.8%)	14 (33.3%)
≥60 yrs	66 (52.4%)	14 (45.2%)	28 (66.7%)
Subtype			
Acral	84 (66.7%)	18 (58.1%)	34 (81.0%)
Cutaneous	34 (27.0%)	9 (29.0%)	7 (16.7%)
Unknown primary	8 (6.3%)	4 (12.9%)	1 (2.4%)
Gene Mutation			
BRAF	23 (18.3%)	6 (19.4%)	12 (28.6%)
KIT	10 (7.9%)	1 (3.2%)	4 (9.5%)
NRAS	24 (19.0%)	2 (6.4%)	8 (19.0%)
Wildtype	58 (46.0%)	13 (41.9%)	13 (31.0%)
Untested	11 (8.7%)	9 (29.0%)	5 (11.9%)
T stage			
T0	8 (6.3%)	4 (12.9%)	1 (2.4%)
T1	5 (4.0%)	3 (9.7%)	1 (2.4%)
T2	16 (12.7%)	3 (9.7%)	5 (11.9%)
T3	36 (28.6%)	10 (32.3%)	15 (35.7%)
T4	61 (48.4%)	11 (35.5%)	20 (47.6%)

Ulceration			
No	40 (33.9%)	7 (25.9%)	11 (26.8%)
Yes	78 (66.1%)	20 (74.1%)	30 (73.2%)
Nodal Involvement			
Micrometastasis	70 (55.6%)	15 (48.4%)	24 (57.1%)
Macrometastasis	56 (44.4%)	16 (51.6%)	18 (42.9%)
N stage			
N1	56 (44.4%)	19 (61.3%)	18 (42.9%)
N2	39 (31.0%)	9 (29.0%)	17 (40.5%)
N3	31 (24.6%)	3 (9.7%)	7 (16.7%)
Stage III Subgroup			
IIIA	13 (10.3%)	4 (12.9%)	2 (4.8%)
IIIB	15 (11.9%)	8 (25.8%)	9 (21.4%)
IIIC	82 (65.1%)	18 (58.1%)	28 (66.7%)
IIID	16 (12.7%)	1 (3.2%)	3 (7.1%)

Fuente: extraída a partir de referencia ⁵⁹.

El grupo de anti-PD-1 recibió una infusión IV de Pembrolizumab 100 mg (peso <60 kg) o 200 mg (peso <60 kg) o Toripalimab cada 3 semanas, para los pacientes de INF usaron de 3 a 6 MUI tres veces por semana. Su terapia adyuvante se recibió como máximo de un año⁵⁹.

La recurrencia de supervivencia sin recaídas en el uso de anti-PD-1 es de 54 pacientes y para el tratamiento convencional es de 46 pacientes, además, en comparación con la terapia convencional se redujo significativamente la recurrencia regional y la metástasis sistémica. La supervivencia libre de recaídas para en anti-PD-1 fue de 23 meses, para el INF es de 15 meses y para la observación de 11 meses, y el intervalo de tiempo desde la cirugía hasta la recurrencia inicial o la muerte por cualquier causa, con el uso del anti-PD-1 es más prolongada (23 meses), frente a la terapia convencional (13 meses)⁵⁹.

Se demuestra también que la supervivencia libre de metástasis a distancia con el uso del anti-PD-1 no se alcanzó, para el INF fue de 72 meses y para el grupo de observación fue de 20 meses. La tasa a los 2 años sigue siendo de mayor porcentaje (69.4%) para el uso de anti-PD-1, un 68,5% para INF y un 48,4% para el grupo de observación⁵⁹.

Para los pacientes con macrometástasis en ganglios linfáticos, con el uso de anti-PD-1 se extendió más la tasa libre de recaídas que con el uso de INF y observación. Además, La terapia con anti-PD-1 aporta más beneficios de supervivencia para pacientes con melanoma acral con ulceración, macrometástasis en ganglios linfáticos o recurrencia regional, también se encontraron mayores beneficios en supervivencia en pacientes con estadios tardíos (IIIC/D), especialmente en el control de metástasis a distancia que el tratamiento tradicional⁵⁹.

Por ende, el inhibidor del PD-1 mejoró significativamente la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global en comparación con el tratamiento convencional además, el inhibidor del PD-1 redujo significativamente la recidiva local y la metástasis sistémica en comparación con la terapia convencional, dando que la inmunoterapia con anti-PD-1 puede lograr mejores resultados de supervivencia en pacientes con melanoma acral y cutáneo en comparación con el tratamiento convencional, y se observaron más beneficios clínicos en pacientes con melanoma acral de etapa posterior con úlcera o macrometástasis de ganglios linfáticos⁵⁹.

En un estudio realizado por Eggermont et al.⁶⁰ el cual fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, conocido como EORTC 1325/KEYNOTE-054. La metodología implicó la evaluación del uso de Pembrolizumab, un inhibidor de la vía de puntos de control inmunológico, versus placebo en pacientes con melanoma de alto riesgo en etapa III que habían sido resecados, la finalidad es saber cuál es el tratamiento más apto luego de la resección.

Se tomó un total de 1019 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir Pembrolizumab o placebo. Dichos resultados se analizaron en términos de supervivencia libre de recurrencia, con un seguimiento medio de 3 años ⁶⁰.

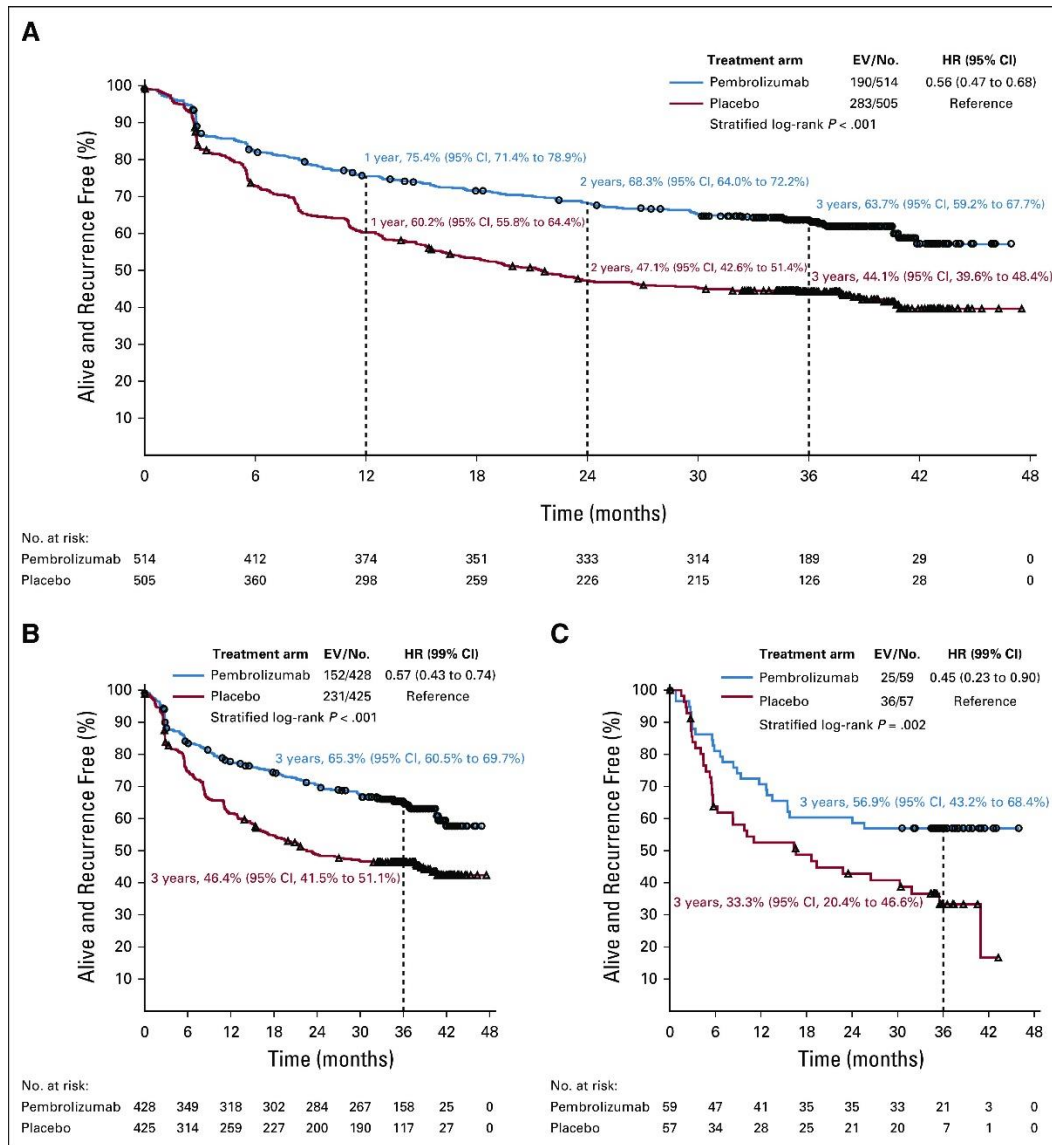
El ensayo EORTC 1325/KEYNOTE-054 evaluó el uso de Pembrolizumab versus placebo en pacientes con melanoma de alto riesgo en etapa III resecado. Los datos encontrados en el estudio son los siguientes:

- La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 3 años fue del 63.7% en el grupo de Pembrolizumab en comparación con el 44.1% en el grupo placebo.
- La supervivencia libre de recurrencia fue significativamente más larga en el grupo de Pembrolizumab que en el grupo placebo.

Durante el período de seguimiento adicional desde el análisis final, se informaron 122 nuevos eventos de supervivencia libre de recurrencia, 55 en el grupo de Pembrolizumab versus 67 en el grupo placebo. Un total de 473 pacientes tuvieron una recurrencia o murieron, 190 (37.0%) en el grupo de Pembrolizumab y 283 (56.0%) en el grupo placebo. Estos resultados respaldan la utilidad clínica de Pembrolizumab en el entorno adyuvante para el melanoma de alto riesgo en etapa III resecado⁶⁰.

En la siguiente figura se puede apreciar la supervivencia sin recurrencia (RFS) por grupo de tratamiento. (A) En la población general y según el estado del tumor de muerte y 1 (PD-L1) en la población y en la población. (B) PD-L1 positivo. (C) PD-L1 negativo. Al analizarlo se logra apreciar que con el uso de la inmunoterapia da mejor resultados⁶⁰.

Figura 8. Supervivencia sin recurrencia



Fuente: extraído a partir de referencia⁶⁰

Por lo tanto, en dicho estudio se encontró que la terapia adyuvante con Pembrolizumab proporcionó una mejora sostenida y clínicamente significativa en la supervivencia libre de recurrencia en un seguimiento medio de 3 años. Esta mejora fue consistente en todos los subgrupos, incluyendo el estado de PD-L1, la etapa AJCC y el estado de la mutación BRAF. El estudio confirma los hallazgos iniciales y respalda la utilidad clínica de Pembrolizumab en el entorno adyuvante para el melanoma de alto riesgo en etapa III resecado⁶⁰.

Por otro lado, los autores anteriores Eggermont et al.⁶¹ Discute los resultados completando la información anterior, de la cual se basa en un ensayo de fase 3 que evaluó a 514 pacientes con melanoma de alto riesgo en etapa III resecado de cual recibieron 200 mg de Pembrolizumab; 505 pacientes recibieron placebo intravenoso cada 3 semanas dando un total de 18 dosis aproximadamente durante 1 año, bien sea hasta que el paciente falleciera o los efectos adversos fueron más fuertes que lo que la paciente podía tolerar.

Los eventos adversos relacionados con el régimen del ensayo se informaron en un pequeño porcentaje de pacientes, con una muerte relacionada con el tratamiento en el grupo de Pembrolizumab. Los autores concluyen que el Pembrolizumab administrado cada 3 semanas durante hasta 1 año resultó tener mejor beneficio que si se utiliza el placebo para pacientes con melanoma de alto riesgo en etapa III⁶¹.

En el Figura siguiente se describen las características demográficas de los pacientes estudiados:

Figura 9. Características demográficas

Characteristic	Pembrolizumab (N=514)	Placebo (N=505)
Sex — no. (%)		
Male	324 (63.0)	304 (60.2)
Female	190 (37.0)	201 (39.8)
Age		
Median (range) — yr	54 (19–88)	54 (19–83)
<50 yr — no. (%)	193 (37.5)	186 (36.8)
50 to <65 yr — no. (%)	196 (38.1)	193 (38.2)
≥65 yr — no. (%)	125 (24.3)	126 (25.0)
Body-mass index — no./total no. (%)		
<25	155/501 (30.9)	184/501 (36.7)
25 to <30	224/501 (44.7)	194/501 (38.7)
≥30	122/501 (24.4)	123/501 (24.6)
Disease stage — no. (%)		
At randomization		
Stage IIIA	80 (15.6)	80 (15.8)
Stage IIIB	237 (46.1)	230 (45.5)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes	95 (18.5)	93 (18.4)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes	102 (19.8)	102 (20.2)
According to AJCC 2009 criteria†		
Stage IIIA	77 (15.0)	76 (15.0)
Stage IIIB	240 (46.7)	232 (45.9)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes‡	87 (16.9)	95 (18.8)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes§	110 (21.4)	102 (20.2)
Type of lymph node involvement — no. (%)†		
Microscopic	187 (36.4)	161 (31.9)
Macroscopic	327 (63.6)	344 (68.1)
No of positive lymph nodes on pathological testing — no. (%)†		
1	227 (44.2)	237 (46.9)
2 or 3‡	177 (34.4)	166 (32.9)
≥4§	110 (21.4)	102 (20.2)
Ulceration — no. (%)†		
Yes	208 (40.5)	197 (39.0)
No	230 (44.7)	251 (49.7)
Unknown	76 (14.8)	57 (11.3)
PD-L1 expression status — no. (%)¶		
Positive	428 (83.3)	425 (84.2)
Negative	59 (11.5)	57 (11.3)
Indeterminate	27 (5.3)	23 (4.6)
BRAF mutation status — no. (%)		
Wild type	233 (45.3)	214 (42.4)
V600E or V600K mutation	210 (40.9)	231 (45.7)
Other mutation	35 (6.8)	31 (6.1)
Unknown	36 (7.0)	29 (5.7)

Fuente: Extraída a partir de referencia⁶¹

Los resultados del estudio mostraron que el Pembrolizumab se asoció con una supervivencia libre de recurrencia significativamente más larga que con el placebo en la población general de intención de tratar y en el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1 positivos⁶¹.

En la población general de intención de tratar, hubo 132 recurrencias locorregionales, 183 metástasis a distancia, 33 metástasis locorregionales y a distancia concomitantes y 3 muertes. La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses fue del 75.4% en el grupo de Pembrolizumab y del 61.0% en el grupo de placebo. A los 18 meses, la tasa de supervivencia libre de recurrencia fue del 71.4% en el grupo de Pembrolizumab y del 53.2% en el grupo de placebo. Entre los pacientes con expresión tumoral PD-L1 positiva, la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses fue del 77.1% en el grupo de Pembrolizumab y del 62.6% en el grupo de placebo⁶¹.

Por lo que se puede demostrar de los dos artículos anteriores que al tener melanoma en estadio III que ha sido resecables la mejor opción terapéutica es la administración de inmunoterapia, en este caso de los inhibidores de puntos de control como lo es el Pembrolizumab, más que el uso de solo placebo.

Chesney et al.⁶² realizaron un ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de Talimogene Laherparepvec (T-VEC) con Pembrolizumab en comparación con placebo-Pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado.

Cabe destacar que los avances en el tratamiento del melanoma en estado avanzado han incluido los inhibidores de punto de control y los bloqueadores de BRAF y MEK, ya que estos han aumentado las tasas de supervivencia por encima del 50%, y dan buenas respuestas cuando hay combinaciones siempre y cuando se sepan sus efectos adversos, además, hay otras terapias basadas en virus como lo es la Talimogene Laherparepvec que viene del herpes virus⁶².

En este estudio se incluyó a 692 pacientes, de los cuales para incluirlos debían de al menos tener una lesión de melanoma visceral o nodal que pudiera medirse con precisión, para ser considerado medible por una tomografía computarizada o resonancia magnética, los ganglios linfáticos sólo eran elegibles si media al menos 15 mm en su eje corto. Los pacientes con melanoma salvaje *BRAF* no deben haber recibido tratamiento anticancerígeno sistémico previo⁶².

Figura 10. Características de la población

Characteristic	T-VEC-Pembrolizumab (n = 346)	Placebo-Pembrolizumab (n = 346)
Age, years, median (range)	64 (26-92)	64 (19-94)
Sex, male	199 (57.5)	219 (63.3)
Race		
White	327 (94.5)	335 (96.8)
Asian	7 (2.0)	4 (1.2)
Black	2 (0.6)	1 (0.3)
ECOG performance status		
0	259 (74.9)	249 (72.0)
1	87 (25.1)	97 (28.0)
Region of enrollment		
US	87 (25.1)	71 (20.5)
Non-US	259 (74.9)	275 (79.5)
Baseline HSV-1 status		
Negative	58 (16.8)	63 (18.2)
Positive	275 (79.5)	273 (78.9)
Unknown	13 (3.8)	10 (2.9)
<i>BRAF</i> mutation status		
Present	124 (35.8)	116 (33.5)
Absent	211 (61.0)	215 (62.1)
Unknown	11 (3.2)	15 (4.3)
Baseline LDH		
≤ ULN	214 (61.8)	241 (69.7)
> ULN	129 (37.3)	97 (28.0)
> 2 × ULN	22 (6.4)	21 (6.1)
Baseline PD-L1 status		
Negative	78 (22.5)	85 (24.6)
Positive	231 (66.8)	218 (63.0)
Indeterminate	34 (9.8)	36 (10.4)
Missing	3 (0.9)	7 (2.0)
Disease stage		
IIIB	18 (5.2)	20 (5.8)
IIIC	66 (19.1)	53 (15.3)
IVM1a	69 (19.9)	81 (23.4)
IVM1b	48 (13.9)	49 (14.2)
IVM1c	145 (41.9)	143 (41.3)

NOTE. Data are No. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HSV-1, herpes simplex virus 1; LDH, lactate dehydrogenase; PD-L1, programmed cell death ligand 1; T-VEC, talimogene laherparepvec; ULN, upper limit of normal.

Fuente: extraída a partir de referencia⁶²

Fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 a recibir T-VEC-Pembrolizumab o placebo-Pembrolizumab. El tratamiento se inició simultáneamente y se administró en ciclos de 3 semanas, con una dosis inicial de Pembrolizumab de 200 mg seguida de 10 mg una vez a la semana. La respuesta tumoral se evaluó en la semana 0, la semana 12 y cada 12 semanas después hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer, los datos de respuesta al tratamiento se describen en la Figura 5⁶².

Los criterios de valoración principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS). El estudio no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la PFS entre los dos brazos de tratamiento (mediana de PFS: 11,1 meses en el brazo T-VEC-Pembrolizumab frente a 10,7 meses en el brazo placebo-Pembrolizumab)⁶².

Figura 11. Respuesta al tratamiento

Response	T-VEC-Pembrolizumab (n = 346)	Placebo-Pembrolizumab (n = 346)
Best overall tumor response		
CR	62 (17.9)	40 (11.6)
PR	106 (30.6)	103 (29.8)
SD	28 (8.1)	30 (8.7)
Progressive disease	106 (30.6)	120 (34.7)
Unable to evaluate	3 (0.9)	11 (3.2)
Not assessed	30 (8.7)	26 (7.5)
CRR	62 (17.9)	40 (11.6)
95% CI	13.88 to 21.96	8.19 to 14.93
ORR (CR/PR)	168 (48.6)	143 (41.3)
95% CI	43.29 to 53.82	36.14 to 46.52
Disease control rate (CR/PR/SD)	196 (56.6)	173 (50.0)
95% CI	51.43 to 61.87	44.73 to 55.27
Durable response rate	146 (42.2)	118 (34.1)
95% CI	36.99 to 47.40	29.11 to 39.10

NOTE. Intention-to-treat population. Data are No. (%).

Abbreviations: CR, complete response; CRR, complete response rate; ORR, objective response rate; PR, partial response; SD, stable disease; T-VEC, talimogene laherparepvec.

Fuente: imagen extraída a partir de referencia⁶².

Sin embargo, se observaron tendencias a favor de T-VEC-Pembrolizumab en la PFS en tres subgrupos predefinidos:

- Pacientes inscritos en los Estados Unidos (mediana de PFS: 12,3 meses frente a 9,7 meses)
- Pacientes con lactato deshidrogenasa (LDH) basal en o por debajo del límite superior de lo normal (mediana de PFS: 12,7 meses frente a 10,3 meses)
- Pacientes con la suma de los diámetros más largos de las lesiones objetivo en o por debajo de la media (mediana de PFS: 13,8 meses frente a 10,1 meses)

La tasa de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (IRAEs) de cualquier grado fue mayor en el brazo T-VEC-Pembrolizumab (27,5%) que en el brazo placebo-Pembrolizumab (24,8%). Los IRAEs más frecuentes fueron hipotiroidismo e hipertiroidismo. Todos los pacientes habían interrumpido los tratamientos del estudio al momento del análisis final. Los resultados de la supervivencia general (OS) fueron consistentes con los de la PFS, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de tratamiento.

En conclusión, el estudio de Chesney et al. no encontró una mejora estadísticamente significativa en la PFS con la combinación de T-VEC y Pembrolizumab en comparación con placebo-Pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado. Sin embargo, se observaron tendencias a favor de T-VEC-Pembrolizumab en la PFS en tres subgrupos predefinidos. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y determinar el papel de T-VEC en el tratamiento del melanoma avanzado ⁶².

T-VEC: Talimogene laherparepvec

PFS: Supervivencia libre de progresión

LDH: Lactato deshidrogenasa

OS: Supervivencia general

Bottomley et al⁶³, en este artículo describe un ensayo clínico aleatorizado y controlado fase III que fue llevado a cabo en 123 centros académicos y en hospitales comunitarios en diversos países, para ello fueron elegidos a formar parte del ensayo pacientes mayores o iguales a los 18 años con melanoma estadio IIIA, IIIB, o IIC resecao.

Los métodos utilizados incluyen la asignación aleatoria de pacientes a diferentes dosis de Pembrolizumab o quimioterapia; de los cuales, 514 pacientes fueron beneficiados con Pembrolizumab y 505 con placebo⁶³.

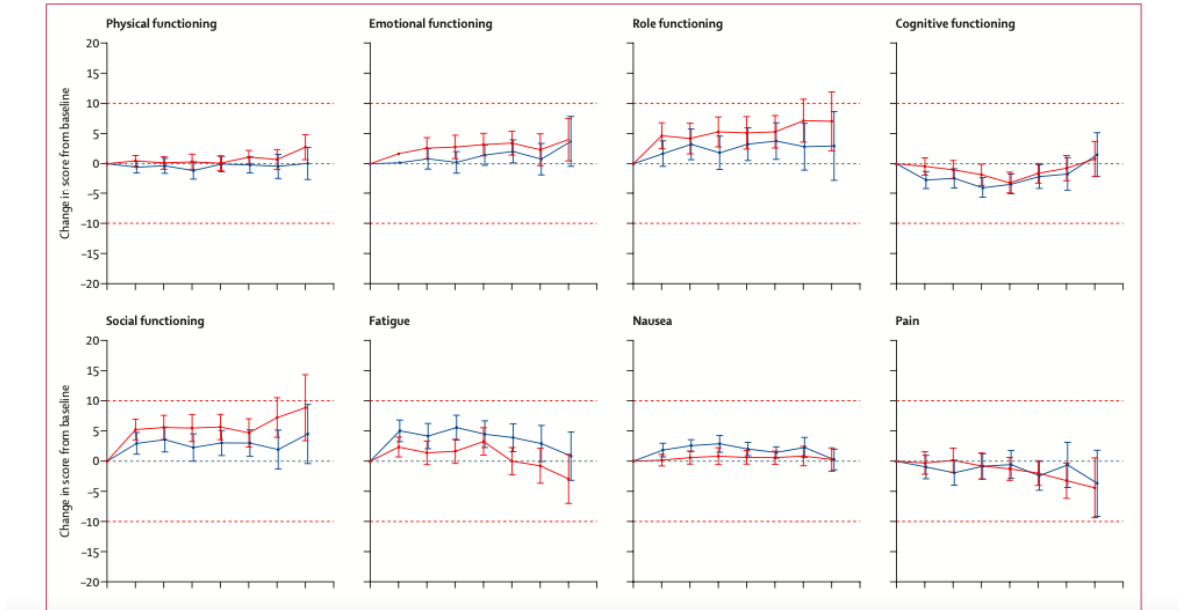
Se les administro vía intravenosa 200 mg de Pembrolizumab o placebo, además, el tratamiento se administró cada 3 semanas durante 1 año, o hasta que la enfermedad recurre, inaceptable toxicidad, o muerte y fueron vigilados alrededor de 15.1 meses⁶³.

Se utilizaron métodos de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, la duración de la respuesta y el tiempo hasta el primer evento adverso de grado 3-4 relacionado con el tratamiento. Las comparaciones entre grupos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global se analizaron con la prueba de log-rank estratificada⁶³.

El estudio encontró que Pembrolizumab fue más efectivo que la quimioterapia en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con Pembrolizumab tuvieron una mejor tasa de supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos tratados con quimioterapia. La supervivencia libre de progresión se refiere al tiempo durante y después del tratamiento en el que un paciente vive con la enfermedad, pero no empeora⁶³.

En términos de calidad de vida, el estudio encontró que los pacientes tratados con Pembrolizumab tuvieron decrementos consistentemente menores en las escalas individuales de función y síntomas. La puntuación de calidad de vida del estado de salud global se deterioró en 10 puntos o más en aproximadamente un 7% a 12% menos de pacientes en los grupos de tratamiento con Pembrolizumab que en el grupo de quimioterapia en la semana 12⁶³.

Figura 12. Gráficos de los cambios presentados



Fuente: imagen extraída a partir de referencia⁶³.

Sin embargo, el estudio no cumplió con el umbral preestablecido para declarar la superioridad de Pembrolizumab sobre la quimioterapia en términos de supervivencia global. La supervivencia global se refiere al tiempo desde la fecha de diagnóstico o el inicio del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, que los pacientes diagnosticados con la enfermedad siguen vivos⁶³.

En relación con el estudio anterior sobre Pembrolizumab en melanoma reseado se presenta el siguiente resumen de las características y resultados

Tabla 15. Características y resultados

Características	Resultados
Población	1019 pacientes con melanoma resecao estadio IIIA, IIIB, o IIC
Tratamiento	Pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas o placebo
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Pembrolizumab: 34,1 meses vs. Placebo: 16,4 meses (HR=0,58; p<0,001)
Supervivencia global (SG)	Pembrolizumab: 65,6 meses vs. Placebo: 41,1 meses (HR=0,69; p<0,001)
Calidad de vida	Pembrolizumab: Menor deterioro en las escalas de función y síntomas
Eventos adversos de grado 3-4	Pembrolizumab: 16,3% vs. Placebo: 33,8%

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia ⁶³

4.2 Uso de anticuerpos monoclonales como terapia paliativa en pacientes con melanoma metastásico

Tawbi et al⁶⁴. desarrollaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, global de fase 2-3, para ver los resultados que proporcionan el uso de Relatlimab y Nivolumab y el uso de Nivolumab como monoterapia. Tomando pacientes mayores de 12 años con melanoma en estadio III o IV irresecable, excluyendo melanoma uveal o metástasis cerebrales activa, previamente confirmado y sin tratamiento previo, y si recibieron alguna terapia antes como el uso de inhibidor de PD-1, CTLA-4, BRAF o MEK, para poder entrar en el estudio debían de ya haber pasado 6 meses antes de la fecha de recurrencia; si su tratamiento previo fue con el uso de interferón eran elegibles solo si esta dosis se recibió 6 semanas antes de la aleatorización.

Desde mayo 2018 a diciembre 2020 se toman en total 714 pacientes; 355 pacientes para Relatlimab-nivolumab y 359 pacientes para Nivolumab. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1, donde se les administró 160 mg de Relatlimab y 480 mg de Nivolumab, y quienes solo tuvieron la monoterapia sólo se les administró 480 mg de Nivolumab, ambas fueran dadas en una única infusión intravenosa de 60 minutos cada 4 semanas, este continuo hasta que hubiera progresión de la enfermedad, efectos adversos inaceptables o la retirada del consentimiento⁶⁴

Los puntos que se valoran son varios, el principal es la supervivencia libre de progresión (se toma desde la fecha de aleatorización hasta que la fecha más temprana de progresión o si hay muerte), como puntos secundarios está la supervivencia general, la respuesta objetiva, respuesta tumoral, esto se evalúa a las 12 semanas, seguida de cada 8 semanas hasta las 52 semanas y luego cada 12 semanas hasta que la progresión de la enfermedad o que haya interrupción del tratamiento⁶⁴.

Figura 13. Características entre inhibidores de punto de control

Characteristic	Relatlimab–Nivolumab (N = 355)	Nivolumab (N = 359)	Total (N = 714)
2	111 (31.3)	102 (28.4)	213 (29.8)
≥3	112 (31.5)	87 (24.2)	199 (27.9)
Stratification factors — no. (%)			
LAG-3 expression			
≥1%	268 (75.5)	269 (74.9)	537 (75.2)
<1%	87 (24.5)	90 (25.1)	177 (24.8)
PD-L1 expression			
≥1%	146 (41.1)	147 (40.9)	293 (41.0)
<1%	209 (58.9)	212 (59.1)	421 (59.0)
<i>BRAF</i> mutation status			
Patients with <i>BRAF</i> mutations	136 (38.3)	139 (38.7)	275 (38.5)
Patients without <i>BRAF</i> mutations	219 (61.7)	220 (61.3)	439 (61.5)
Metastasis stage with LDH level			
M0, M1 and normal LDH level	232 (65.4)	237 (66.0)	469 (65.7)
M1 and elevated LDH level	123 (34.6)	122 (34.0)	245 (34.3)

Fuente: extraída a partir de referencia⁶⁴.

Se tomaron diferentes características demográficas de los pacientes como lo es la edad, sexo y de la enfermedad, como lo es si hubo tratamiento previo, estadio de la metástasis, el subtipo de melanoma ECOG, por lo que en la figura 7 se logra apreciar las diferencias que hay en cada grupo, tomando en cuenta puntos como lo son: la estratificación de riesgos, la expresión de PD-L1, el estado de mutación de BRAF y también si existe metástasis valorando los niveles de LDH⁶⁴.

La mediana de supervivencia sin progresión fue de 10,1 meses con Relatlimab-Nivolumab en comparación con 4,6 meses con Nivolumab. La supervivencia sin progresión a los 12 meses fue del 47,7%, con Relatlimab-Nivolumab en comparación con 36,0% con Nivolumab. La supervivencia sin progresión entre subgrupos clave favorecía Relatlimab-Nivolumab sobre Nivolumab. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 ocurrieron en el 18,9% de los pacientes del grupo Relatlimab-Nivolumab y en el 9,7% de los pacientes del grupo de Nivolumab⁶⁴.

Relatlimab-nivolumab tuvo beneficio de supervivencia libre de progresión sobre Nivolumab en subgrupos preespecificados. Los pacientes con características que típicamente se asocian con un peor pronóstico, como metástasis viscerales, carga tumoral elevada, niveles elevados de LDH sérica o melanoma mucoso o acral, tuvieron mejores resultados con Relatlimab-nivolumab que con Nivolumab. También se observó un beneficio de Relatlimab-nivolumab sobre Nivolumab en todos los grupos BRAF subgrupos mutantes y de tipo salvaje, lo que deja ver que la combinación es más beneficiosa que si se trata en monoterapia⁶⁴.

Tabla 16. Comparación de Relatlimab-Nivolumab vs. Nivolumab en Melanoma Avanzado

Característica	Relatlimab-Nivolumab	Nivolumab
Mediana de supervivencia sin progresión	10,1 meses	4,6 meses
Supervivencia sin progresión a los 12 meses	47,7%	36,0%
Eventos adversos de grado 3 o 4	18,9%	9,7%

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia⁶⁴

Amara et al ⁶⁵. en su ensayo clínico de fase II, el cual fue aleatorizado, no comparativo, de un solo centro hace referencia en cómo los pacientes fueron asignados al azar para recibir 4 dosis de Nivolumab (Brazo A) o 3 dosis de la combinación de Ipilimumab con Nivolumab (Brazo B) administradas de forma neoadyuvante.

Se tomaron un total de 23 pacientes con melanoma resecable demostraron que la terapia combinada con Ipilimumab y Nivolumab generó tasas de respuesta y respuestas patológicas completas más altas en comparación con la monoterapia con Nivolumab⁶⁵.

Sin embargo, también se observó una mayor toxicidad con la terapia combinada. Además, el estudio incluyó análisis inmunológicos detallados para comprender los biomarcadores de respuesta a la inmunoterapia. Se concluyó que se necesitan más estudios para optimizar estos regímenes y determinar los beneficios a largo plazo, este estudio es relevante ya que proporciona información sobre la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia neoadyuvante en pacientes con melanoma en estadio III resecable o estadio IV oligometastásico⁶⁵.

Los análisis inmunológicos detallados realizados pueden ayudar a identificar biomarcadores que podrían predecir la respuesta a la inmunoterapia en estos pacientes. Los porcentajes de tasa de respuesta fueron del 5% para los pacientes en el Brazo A y del 15% para los pacientes en el Brazo B, estos resultados demuestran que la inmunoterapia es una opción viable en el manejo de melanoma, independientemente de si se brinda en combinación o como monoterapia⁶⁵.

En la siguiente Tabla 17, se observan los resultados de dicho estudio con su respectiva explicación:

Tabla 17. Resultados y explicación

Resultado	Explicación
Eficacia	La terapia combinada con Nivolumab + ipilimumab fue más eficaz que la monoterapia con Nivolumab. La tasa de respuesta patológica completa (pCR) fue del 15% en el grupo de Nivolumab + ipilimumab, frente al 5% en el grupo de Nivolumab solo. La ORR fue del 15% en el grupo de Nivolumab + ipilimumab, frente al 5% en el grupo de Nivolumab solo. La DFS a 12 meses fue del 70% en el grupo de Nivolumab + ipilimumab, frente al 60% en el grupo de Nivolumab solo.
Tolerabilidad	La terapia combinada también se asoció con una mayor toxicidad. Los eventos adversos más comunes fueron la colitis, la diarrea, la fatiga y la hipotensión.
Limitaciones	Se necesitan más estudios para optimizar estos regímenes y determinar los beneficios a largo plazo. En particular, se necesitan estudios para identificar biomarcadores que puedan predecir la respuesta a la inmunoterapia neoadyuvante.

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia ⁶⁵

Grossmann et al⁶⁶ generaron un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado y abierto. La manera de realizar este ensayo fue escogiendo al azar a los pacientes para recibir una infusión intravenosa de 200 mg de Pembrolizumab cada tres semanas durante un total de 18 dosis, o una inmunoterapia adyuvante estándar aprobada.

El estudio tomó de base 647 pacientes del cual se encontró que el tratamiento adyuvante con Pembrolizumab mejoró significativamente la supervivencia libre de recurrencia (RFS) en comparación con las inmunoterapias adyuvantes estándares anteriores. Sin embargo, no se observó una mejora significativa en la supervivencia general (OS) con Pembrolizumab en comparación con las inmunoterapias estándar. Además, el estudio no encontró una diferencia significativa en la OS entre los grupos de tratamiento después de la recurrencia⁶⁶.

La Tabla 18 muestra los resultados comparados entre los dos tratamientos, en base a la supervivencia libre de recurrencia, la supervivencia general y algunos efectos adversos

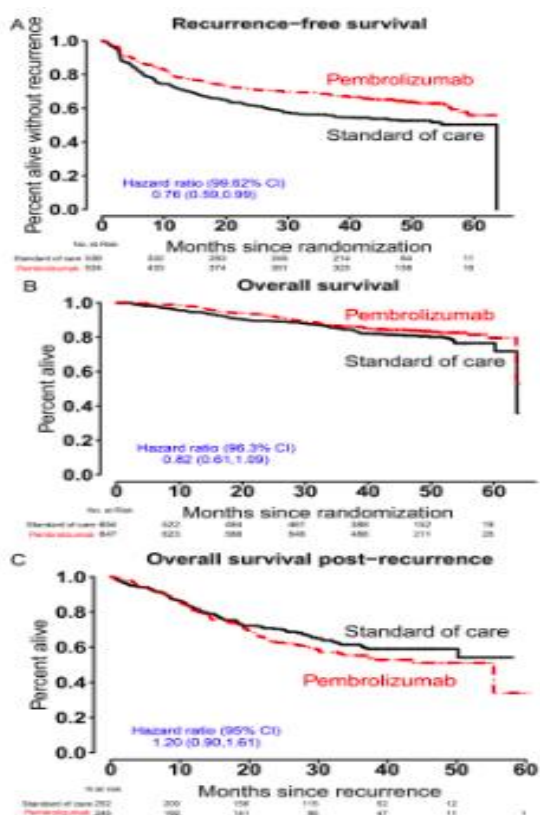
Característica	Pembrolizumab	Inmunoterapias estándar
Supervivencia libre de recurrencia (RFS)	Mejorada significativamente	No significativa
Supervivencia general (OS)	No significativa	No significativa
Eventos adversos	> 90% de pacientes	> 90% de pacientes
Eventos adversos de grado 3 o superior	Más baja	Más alta

Tabla 18. Comparación de resultados

Fuente: elaboración propia a partir de referencia ⁶⁶

En cuanto a los eventos adversos, se observó que más del 90% de los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, siendo la proporción de eventos de grado 3 o superior más baja en el grupo tratado con Pembrolizumab en comparación con los grupos tratados con Ipilimumab e Interferón alfa-2b⁶⁶.

Figura 14. Recurrencia



Fuente: extraído a partir de referencia ⁶⁶

Rizetto et al ⁶⁷: En una revisión de estudios y ensayos clínicos relacionados con el uso de Pembrolizumab y biomarcadores en pacientes con melanoma metastásico o irresecable sugieren que el Pembrolizumab es una opción fundamental en el tratamiento del melanoma metastásico, tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos. Se menciona que el Pembrolizumab muestra promesa en el tratamiento del melanoma metastásico, especialmente cuando se combina con otras terapias.

En el estudio de Robert et al., 2019, se encontró que la tasa de supervivencia global a 5 años fue del 41% para Pembrolizumab y del 43% para Nivolumab, lo que sugiere resultados comparables entre los dos tratamientos. Además, en el estudio de Schachter et al., 2017, se reportaron los resultados finales de un ensayo de fase 3 que comparaba Pembrolizumab con Ipilimumab, mostrando una supervivencia global a 18 meses del 55% para Pembrolizumab y del 43% para Ipilimumab⁶⁷.

Dentro del mismo estudio el autor Oldan et al., 2023 toma en cuenta un ensayo clínico prospectivo con 68 pacientes, donde se encontró que el metabolismo elevado del triptófano predice una mala respuesta al pembrolizumab⁶⁷.

Seguido del estudio de Edmonds et al., 2022, que describe un estudio preliminar con 46 pacientes, se observó que la densidad/aumento de CD103 y Periplakina + SOX10 en células T CD8+ se asoció con una respuesta completa al tratamiento con Pembrolizumab. Silk et al., 2023 - En un estudio de fase Ib con 24 pacientes, se encontró que la combinación de Pembrolizumab y ácido all-trans retinoico (ATRA) logró una tasa de respuesta global del 71%, con un 50% de respuestas completas y una supervivencia a un año del 80%. En un estudio retrospectivo de pacientes chinos con melanoma avanzado, se encontró que el tratamiento con Pembrolizumab mostró una tasa de supervivencia global a 3 años del 38.5%⁶⁶.

Además, en un ensayo clínico prospectivo que evaluó la eficacia de los inhibidores de PD-1, incluyendo Pembrolizumab, en pacientes con melanoma acral, se observó que la tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor en el grupo tratado con la combinación de anti-PD1/ipilimumab (43%) en comparación con el grupo tratado con anti-PD1 solo (26%) e ipilimumab solo (15%). Este enfoque combinado muestra prometedores resultados en la activación de una respuesta inmune antitumoral.⁶⁷

Tabla 19. Estudios

Estudio	Tipo	Población	Resultados
Robert et al., 2019	Fase III	Pacientes con melanoma metastásico	Tasa de supervivencia global a 5 años del 41% para Pembrolizumab y del 43% para Nivolumab
Schachter et al., 2017	Fase III	Pacientes con melanoma metastásico	Tasa de supervivencia global a 18 meses del 55% para Pembrolizumab y del 43% para ipilimumab
Oldan et al., 2023	Prospectivo	Pacientes con melanoma metastásico	Metabolismo elevado del triptófano predice una mala respuesta al Pembrolizumab
Edmonds et al., 2022	Preliminar	Pacientes con melanoma metastásico	Densidad/aumento de CD103 y Periplakina + SOX10 en células T CD8+ se asocia con una respuesta completa al tratamiento con Pembrolizumab
Silk et al., 2023	Fase Ib	Pacientes con melanoma metastásico	Tasa de respuesta global del 71% con combinación de Pembrolizumab y ATRA, con un 50% de respuestas completas y una supervivencia a un año del 80%

Estudio retrospectivo de pacientes chinos con melanoma avanzado	Retrospectivo	Pacientes con melanoma avanzado	Tasa de supervivencia global a 3 años del 38.5%
Ensayo clínico prospectivo que evaluó la eficacia de los inhibidores de PD-1, incluyendo Pembrolizumab, en pacientes con melanoma acral	Prospectivo	Pacientes con melanoma acral	Tasa de respuesta objetiva significativamente mayor en el grupo tratado con la combinación de anti-PD1/ipilimumab (43%) en comparación con el grupo tratado con anti-PD1 solo (26%) y ipilimumab solo (15%)
Estudio que evaluó la combinación de Pembrolizumab con el virus Coxsackievirus A21 (V937) en pacientes con melanoma metastásico	Prospectivo	Pacientes con melanoma metastásico	Respuesta objetiva en el 47% de los casos, con una tasa de respuesta completa del 22%

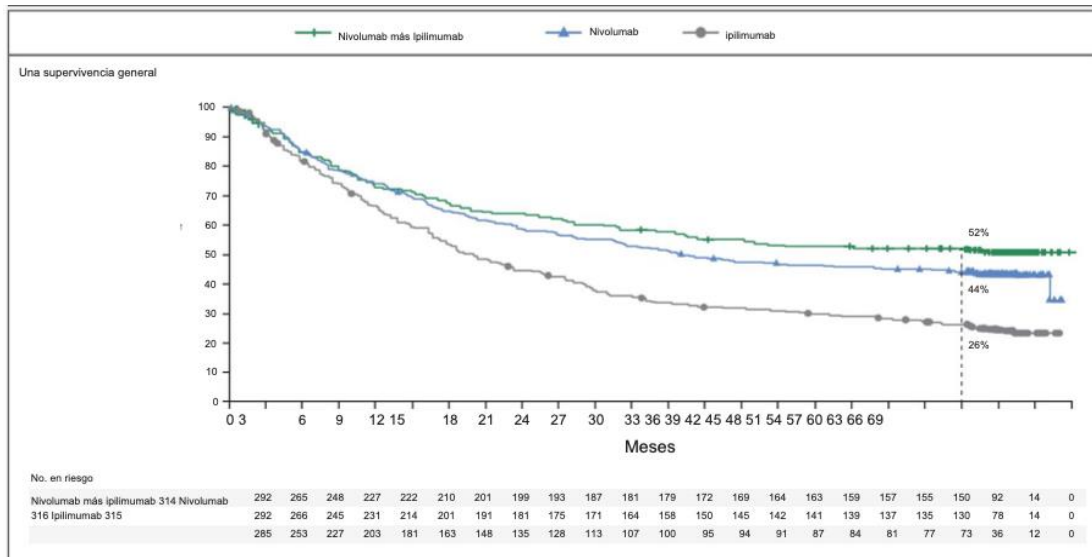
Fuente: elaboración propia a partir de referencia ⁶⁷

Larkin et al ⁶⁸. en su ensayo fase 3 en el cual participaron pacientes con melanoma avanzado es decir en estadio III o estadio IV confirmados, irresecables o metastásicos, fueron divididos al azar para recibir diferentes regímenes ya sean Nivolumab en una dosis de 1 mg por kilogramo de peso cada 3 semanas más ipilimumab en una dosis de 3 mg por kilo cada 3 semanas durante 4 días, seguido de Nivolumab a 3 mg por kilogramo cada 2 semanas, Nivolumab a una dosis de 3 mg por kilo cada 2 semanas más placebo equivalente a ipilimumab o ipilimumab a una dosis de 3 mg por kilogramo cada 3 semanas durante cuatro dosis más placebo equivalente a Nivolumab.

El total de 1.296 pacientes fueron incluidos y 945 se sometieron a aleatorización (314 al grupo Nivolumab-plus-ipilimumab, 316 al grupo Nivolumab y 315 al grupo ipilimumab). El seguimiento para obtener los resultados fue de alrededor de 60 meses, estos arrojaron que la tasa de supervivencia en pacientes que recibieron Nivolumab más ipilimumab fue de más de 60 meses en comparación a quienes recibieron solo Nivolumab teniendo una tasa de supervivencia de 36, 9 meses haciendo una contraparte a aquellos que recibieron solo ipilimumab en quienes la supervivencia fue de alrededor de 19,9 meses⁶⁸.

La supervivencia general sostenida a largo plazo a 5 años con melanoma avanzado fue del 52% en pacientes que recibieron doble terapia, 44 % en aquellos que solo fueron beneficiados con Nivolumab y un 26% en pacientes tratados con ipilimumab. Dentro del estudio también fue valorada la calidad de vida del paciente durante el tratamiento como después de este teniendo como resultado que el deterioro en esta fue mínimo o nulo en la mayoría de los casos. La doble terapia ha tenido buenos resultados en pacientes que sufren de melanoma metastásico y metástasis cerebrales que no han sido abordadas.⁶⁸

Figura 7. Gráfico de supervivencia general



Fuente: extraída a partir de referencia ⁶⁸

Wolchok et al ⁶⁹. En su ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de fase III, en el que incluyó a 1.151 pacientes adultos con melanoma avanzado, evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de Nivolumab e ipilimumab. Los resultados del estudio mostraron que la combinación de Nivolumab e ipilimumab prolongó significativamente la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado.

La mediana de supervivencia general fue de 43,5 meses en el grupo de combinación, en comparación con 34,4 meses en el grupo de Nivolumab solo. Esto representa una mejora del 24% en la supervivencia con la combinación⁶⁹.

El estudio también mostró que la combinación de Nivolumab e ipilimumab fue más eficaz que Nivolumab solo en el tratamiento del melanoma avanzado. La tasa de respuesta objetiva fue del 43% en el grupo de combinación, en comparación con el 31% en el grupo de Nivolumab solo. Quedó en evidencia que la combinación de Nivolumab e ipilimumab fue segura, con una incidencia comparable de efectos secundarios graves a la de Nivolumab solo⁶⁹.

La mediana de supervivencia general fue de 72.1 meses en el grupo de combinación, en comparación con 36.9 meses en el grupo de Nivolumab solo y 19.9 meses en el grupo de ipilimumab solo. Esto representa una mejora del 101% en la supervivencia con la combinación. La tasa de respuesta objetiva fue del 56% en el grupo de combinación, en comparación con el 48% en el grupo de Nivolumab solo y el 19% en el grupo de ipilimumab solo. Esto representa una mejora del 18% en la tasa de respuesta objetiva con la combinación.⁶⁹

Tabla de resultados del estudio clínico de la combinación de Nivolumab e Ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado

Tabla 20. Resultados

Criterio de evaluación	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab solo	Ipilimumab solo
Supervivencia general	72.1 meses	36,9 meses	19,9 meses
Tasa de respuesta objetiva	56%	48%	19%
seguridad	incidencia de efectos secundarios graves 26%	incidencia de efectos secundarios graves 25%	incidencia de efectos secundarios graves 24%

Fuente : elaboración propia a partir de referencia ⁶⁹

Hamid et al⁷⁰ en su estudio KEYNOTE-001, publicado en 2015, evaluó la eficacia y seguridad de Pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado. El estudio incluyó a 655 pacientes, de los cuales el 57% no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes recibieron Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas. Los resultados del estudio mostraron que Pembrolizumab prolongó significativamente la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado. La tasa de supervivencia a cinco años fue del 34% en general y del 41% en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Estos resultados son muy alentadores, ya que superan las tasas de supervivencia observadas con otros tratamientos, como la quimioterapia. Además, Pembrolizumab indujo respuestas robustas y duraderas en melanoma avanzado. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 25% en el grupo de tratamiento con Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas. Además, el 75% de los pacientes que respondieron a la terapia mantuvieron su respuesta durante al menos un año⁷⁰.

Pembrolizumab también fue bien tolerado en el estudio KEYNOTE-001. Los efectos secundarios más comunes fueron fatiga, diarrea e incremento de las enzimas hepáticas. Estos efectos secundarios fueron generalmente de leve a moderados y en la mayoría de los casos no requirieron la interrupción del tratamiento⁷⁰.

Los resultados del estudio KEYNOTE-001 confirman la actividad antitumoral duradera y el perfil de seguridad favorable de Pembrolizumab en melanoma avanzado. Pembrolizumab es una opción de tratamiento eficaz y segura para pacientes con melanoma avanzado, especialmente para aquellos que no han recibido tratamiento previo⁷⁰.

Pembrolizumab es ahora un tratamiento estándar para pacientes con melanoma avanzado, tanto para aquellos que no han recibido tratamiento previo como para aquellos que han progresado a pesar de la terapia estándar. Pembrolizumab ofrece una mejora significativa en la supervivencia para pacientes con melanoma avanzado. En comparación con la quimioterapia, Pembrolizumab duplica las tasas de supervivencia a cinco años. Además, Pembrolizumab induce respuestas robustas y duraderas en melanoma avanzado.⁷⁰

Pembrolizumab es bien tolerado en la mayoría de los pacientes. Los efectos secundarios más comunes son fatiga, diarrea e incremento de las enzimas hepáticas. Estos efectos secundarios son generalmente de leve a moderados y en la mayoría de los casos no requieren la interrupción del tratamiento ⁷⁰.

Tabla 21. Estudio KEYNOTE-001 de Pembrolizumab en melanoma avanzado

Resultado	Explicación
Supervivencia	Pembrolizumab prolongó significativamente la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado. La tasa de supervivencia a cinco años fue del 34% en general y del 41% en pacientes que no habían recibido tratamiento previo. En comparación con la quimioterapia, Pembrolizumab duplica las tasas de supervivencia a cinco años.
Respuesta	Pembrolizumab indujo respuestas robustas y duraderas en melanoma avanzado. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 25% en el grupo de tratamiento con Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas. Además, el 75% de los pacientes que respondieron a la terapia mantuvieron su respuesta durante al menos un año.
Tolerabilidad	Pembrolizumab también fue bien tolerado en el estudio. Los efectos secundarios más comunes fueron fatiga, diarrea e incremento de las enzimas hepáticas. Estos efectos secundarios fueron generalmente de leve a moderados y en la mayoría de los casos no requirieron la interrupción del tratamiento.

Fuente : elaboración propia a partir de referencia ⁷⁰

Si et al⁷¹. El estudio de Si et al. (2023). evaluó la eficacia y seguridad de Pembrolizumab en 103 pacientes con melanoma avanzado que habían progresado después de al menos un régimen de tratamiento sistémico anterior. Los pacientes recibieron Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable, la retirada del consentimiento o hasta un máximo de 2 años

La tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 17,6%, lo que significa que el tumor se redujo en al menos un 30% en el 17,6% de los pacientes. La tasa de control de la enfermedad (DCR) fue del 38,2%, lo que significa que la enfermedad se mantuvo estable o se redujo en el 38,2% de los pacientes. La duración media de la respuesta fue de 13,8 meses⁷¹.

Los análisis de subgrupos sugirieron que Pembrolizumab puede ser especialmente eficaz en pacientes con melanoma acral PD-L1-positivo y BRAF de tipo salvaje. En este subgrupo, la ORR fue del 26,7% y la duración media de la respuesta fue de 5,2 meses. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron informados en el 85,4% de los pacientes. Los eventos adversos más comunes fueron hipotiroidismo, aumento del nivel de alanina aminotransferasa e hipertrigliceridemia. Los eventos adversos de grado 3/4 fueron informados en el 12,6% de los pacientes⁷¹

Los resultados del estudio de Si et al.⁷¹ confirman la eficacia de Pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado. La ORR del 17,6% es similar a la observada en otros estudios de Pembrolizumab en melanoma avanzado, y la DCR del 38,2% es significativamente mayor que la observada con la quimioterapia.

Los análisis de subgrupos sugieren que Pembrolizumab puede ser especialmente eficaz en el melanoma acral PD-L1-positivo y BRAF de tipo salvaje. La ORR de 26,7% en este subgrupo es significativamente mayor que la ORR observada en el conjunto de datos general⁷¹.

La duración media de la respuesta de 13,8 meses sugiere que Pembrolizumab puede proporcionar beneficios duraderos. Estos pacientes suelen tener un pronóstico más pobre que otros pacientes con melanoma avanzado, por lo que esta información es importante. Los resultados del estudio de Si et al. son prometedores y sugieren que Pembrolizumab puede ser una nueva opción de tratamiento eficaz para pacientes con melanoma avanzado⁷¹.

En la siguiente tabla se demuestra el resumen del estudio anterior, que abarca las diferentes características sobre el Pembrolizumab, esto va desde el número de población que se utilizó, el tratamiento, los resultados encontrados y los efectos adversos de dicho tratamiento

Tabla 22. Resumen del estudio sobre Pembrolizumab en melanoma avanzado

Característica	Resultados
Población	103 pacientes con melanoma avanzado que habían progresado después de al menos un régimen de tratamiento sistémico anterior
Tratamiento	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	17,6%
Tasa de control de la enfermedad (DCR)	38,2%

Duración media de la respuesta	13,8 meses
--------------------------------	------------

Subgrupos con mejor respuesta	Melanoma acral PD-L1-positivo y BRAF de tipo salvaje
-------------------------------	--

Eventos adversos relacionados con el tratamiento	85,4% de los pacientes
--	------------------------

Eventos adversos de grado 3/4	12,6% de los pacientes
-------------------------------	------------------------

Fuente: Elaboración propia a partir de referencia ⁷¹

4.3 Efectos secundarios y manejo en primer nivel

Existen toxicidades diferentes para cada anticuerpo monoclonal o a las diversas terapias, el saber cómo tratarlas y diferenciarlas es base para este objetivo.

En el caso del ipilimumab, en el estudio realizado por Koller et al⁵⁶, para comparar ipilimumab y radioterapia, con el ipilimumab como monoterapia, se dice que las toxicidades típicas del ipilimumab se observaron en ambos grupos por igual, como se observa en la siguiente ilustración:

Figura 15. Efectos adversos

Adverse effect	Ipilimumab/RT	Ipilimumab alone	p-value
N	70	31	
Colitis	8 (11.4)	1 (3.2)	0.27
Hypophysitis	2 (2.8)	2 (6.4)	0.58
Dermatitis	3 (4.2)	1 (3.2)	1.00
Vitiligo	2 (2.8)	1 (3.2)	1.00
LowACTH	3 (4.2)	3 (9.6)	0.37
Low TSH	1 (1.4)	2 (6.4)	0.23
Hepatitis	1 (1.4)	0 (0)	—
Adrenalitis	1 (1.4)	0 (0)	—
Pernicious anemia	0 (0)	1 (3.2)	—

Fuente: extraída a partir de referencia ⁵⁶.

Los resultados de este análisis concretan que a pesar de usar radioterapia no hubo un riesgo significativamente mayor, de cual, aun usando ipilimumab solo o combinado con radioterapia los efectos adversos son bajos, y en dado caso el uso para tratarlos es con esteroides hasta que tengan resolución⁵⁶.

Para el estudio de Grynberg et al⁵⁸. Los pacientes del grupo A que son aquellos que usaron una terapia combinada con ipilimumab-Nivolumab más radioterapia desarrollaron el 33% una toxicidad G3-4 en comparación con el 28% del grupo B. En la siguiente ilustración se observa las toxicidades.

Figura 16. Toxicidades asociadas a la inmunoterapia

Toxicity, n (%)	IO + RT (n=9)	IO only (n=29)
All G3-4 toxicities	3 (33)	8 (28)
Hepatitis	2 (22)	3 (10)
GI toxicity (upper or lower)	1 (11)	1 (3)
Nephritis	0 (0)	1 (3)
Pneumonitis	0 (0)	1 (3)
Hematological	0 (0)	1 (3)
Fatigue	0 (0)	1 (3)

IO, immunotherapy; RT, radiotherapy; G3-4, grades 3-4; GI, gastrointestinal.

Fuente: extraída a partir de referencia⁵⁸.

Los pacientes con toxicidad G3-4 requirieron del uso de corticoides sistémicos, pero aun así demostrando que de estos 3 pacientes dos de ellos lograron la respuesta completa y uno de ellos tuvo una respuesta parcial al tratamiento, y evidenciando que las toxicidades son bajas en ambos casos, y son pocos los resultados demostrados para alguna toxicidad en el uso de esta terapia⁵⁸.

Los efectos secundarios más comunes asociados con Pembrolizumab son infecciones (20%), enfermedades autoinmunes (10%) y reacciones alérgicas (1%). Estos efectos secundarios pueden ser graves, como sepsis, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune y anafilaxia. Por lo tanto, los médicos deben estar conscientes de estos riesgos y vigilar de cerca a los pacientes que reciben pembrolizumab.⁶⁷

Meza et al⁷²., es un análisis de los resultados del tratamiento sistémico adyuvante para pacientes con melanoma en estadio III/IV resecado en los Países Bajos tiene como objetivo principal describir el tratamiento, el porcentaje de recaídas y la toxicidad que las nuevas terapias ocasionan en el paciente. El estudio incluyó a 641 pacientes que fueron tratados con terapia adyuvante anti-PD-1 dándoles seguimiento alrededor de 12.8 meses.

Los autores también discutieron el impacto de la pandemia de COVID-19 en la interrupción del tratamiento y enfatizaron la necesidad de más investigación sobre los factores que contribuyen a la interrupción prematura del tratamiento y su efecto en la supervivencia general, Los resultados obtenidos indican que de los 641 pacientes tratados con terapia adyuvante anti-PD-1, el 93.3% tenía melanoma cutáneo y el 5.9% tenía un origen primario desconocido. El 25% de los pacientes tenía metástasis en tránsito. El 85.6% de estos pacientes comenzó el tratamiento dentro de las 12 semanas posteriores a la resección quirúrgica definitiva⁷².

La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses fue del 70.6% para toda la población del estudio. Un total de 188 (30.0%) pacientes habían recaído o fallecido en el momento del corte de datos. Los resultados también mostraron que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses variaba significativamente⁷².

Figura 17. Grado de toxicidad

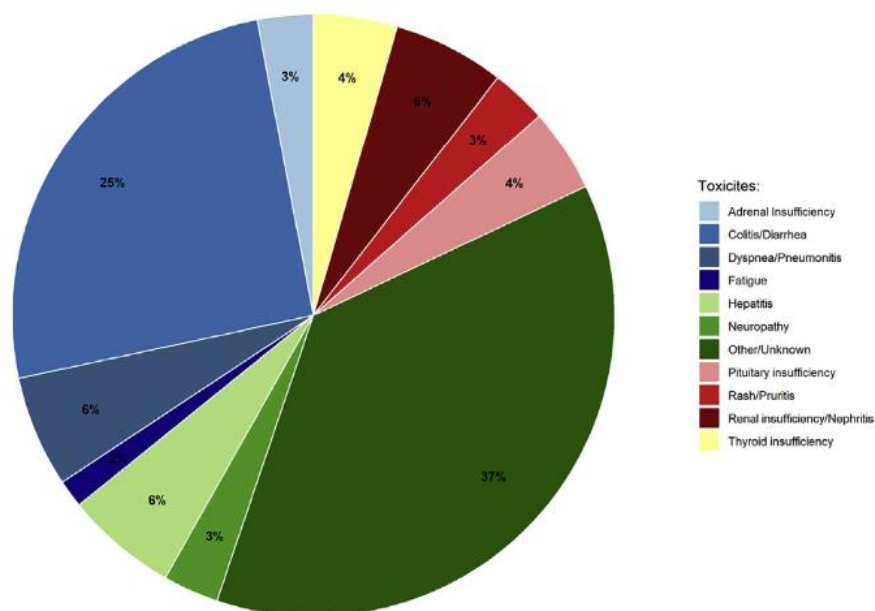


Fig. 4. Type of grade ≥ 3 toxicity during or after treatment with anti-PD-1 therapy.

Fuente: imagen extraída a partir de referencia⁷².

Las tasas de toxicidad también fueron levemente elevadas en comparación con otros estudios en donde el 18.2% de los pacientes mostraron algún efecto adverso relacionado al tratamiento. También se menciona que un 18% más experimentaron toxicidad grave en terapias adyuvantes en comparación con la cifra obtenida con los anti-PD-1 que los mismos autores habían informado anteriormente, teniendo como cifra un 11% para pacientes con melanoma avanzado. Todo esto conllevó a una suspensión prematura del medicamento que también fue relacionada con la pandemia del COVID -19 u otros motivos y por ende los resultados fueron afectados⁷².

Tabla 23. caracterización del estudio

Aspecto	Detalles
Objetivo del Estudio	Describir el tratamiento sistémico adyuvante para pacientes con melanoma en estadio III/IV resecado en los Países Bajos, incluyendo el porcentaje de recaídas y la toxicidad de las nuevas terapias.
Participantes	641 pacientes tratados con terapia adyuvante anti-PD-1 en los Países Bajos, con un seguimiento promedio de 12.8 meses.
Características de los Pacientes	- 93.3% tenía melanoma cutáneo. - 5.9% tenía origen primario desconocido. - 25% tenía metástasis en tránsito. - 85.6% comenzó el tratamiento dentro de las 12 semanas posteriores a la resección quirúrgica definitiva.

Impacto de la COVID-19	Los autores discuten la interrupción del tratamiento debido a la pandemia y enfatizan la necesidad de más investigación sobre los factores que contribuyen a la interrupción prematura y su efecto en la supervivencia general.
Resultados Generales	- Tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses: 70.6%. - 30.0% de los pacientes había recaído o fallecido en el momento del corte de datos.
Variabilidad en la Tasa de Supervivencia	Se observó una variabilidad significativa en la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses.
Toxicidad	- 18.2% de los pacientes mostraron efectos adversos relacionados con el tratamiento. - Un 18% más experimentó toxicidad grave en comparación con terapias adyuvantes anteriores. - Suspensión prematura del medicamento relacionada con la pandemia del COVID-19 u otros motivos.

Fuente: elaboración propia a partir de referencia⁷²

Sanz et al⁷³. en un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico que tiene como objetivo evaluar eficacia y toxicidad gastrointestinal fue basado en la experiencia clínica real con Inhibidores del Punto de Control Inmunitario (ICI) desde mayo de 2015 hasta septiembre de 2018 en el Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con cualquier tipo de neoplasia en etapa avanzada que habían recibido al menos una dosis de ICI, fueron 132 pacientes de los cuales el 32% eran mujeres y el 68% hombres, con una edad media de 66,3 años con neoplasia de pulmón no microcítico (65,15%), melanoma (22,7%), carcinoma renal (9%) y otros tumores (3%). Pembrolizumab, atezolizumab, Durvalumab e ipilimumab fueron los fármacos utilizados⁷³.

La toxicidad gastrointestinal y hepática fueron las manifestaciones más frecuentes se caracterizó de acuerdo con los criterios de toxicidad CTCAE 4.0, variando de grado 1 a grado 4, dependiendo de la gravedad. En cuanto a la eficacia del tratamiento, el 19,6% de los pacientes obtuvieron una respuesta parcial, el 27,5% presentaron criterios de enfermedad estable, y en el 52,9% de los pacientes la enfermedad progresó a pesar del tratamiento. En términos de toxicidad, el 38,6% de los pacientes desarrollaron algún tipo de evento adverso inmunomediado (EAI), con afectación hepática en el 3,03% y gastrointestinal tipo colitis en el 12,9%⁷³.

Estos resultados sugieren que los Inhibidores del Punto de Control Inmunitario (ICI) son eficaces en el tratamiento de diversas neoplasias, pero se asocian con eventos adversos inmunomediados gastrointestinales y hepáticos que pueden provocar su interrupción temporal o definitiva sin embargo los efectos adversos no influyen en su eficacia⁷³.

Bolos et al⁷⁴ en su artículo describen un estudio post-autorización, observacional y retrospectivo realizado en un hospital general y universitario de un departamento de salud de la Comunidad Valenciana en España. Los participantes del estudio fueron pacientes onco-hematológicos mayores de 18 años que fueron tratados con Pembrolizumab desde el 25 de febrero de 2016 hasta el 31 de julio de 2020.

Se excluyeron los pacientes que iniciaron el tratamiento y no se les había realizado revisión médica tras la primera dosis y aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos. Los datos se obtuvieron a partir de la historia clínica electrónica y el histórico de prescripciones de los tratamientos oncológicos. Según los autores, el 77% de los pacientes tratados con Pembrolizumab experimentaron eventos adversos inmunorrelacionados (EAIr)⁷⁴.

Las reacciones adversas más comunes fueron astenia, linfopenia e hipotiroidismo. En términos de gravedad, el 91% de estos eventos fueron leves o moderados, y el 9% fueron de grado 3. Los eventos adversos más graves incluyeron encefalitis, nefritis, anemia de grado 3, liquen plano y polineuropatía motora desmielinizante⁷⁴.

El tratamiento con Pembrolizumab tuvo que ser suspendido debido a la toxicidad en el 35% de los pacientes. En el 64% de estos casos, la suspensión fue temporal hasta que se resolvió el evento adverso, mientras que en el 13% de los casos, la suspensión fue definitiva⁷⁴.

Los autores concluyen que, aunque la mayoría de los EAIR son leves, la aparición de casos graves y el tiempo variable de aparición hacen que sea importante realizar una monitorización continua de la toxicidad de estos fármacos durante el tratamiento, e incluso después de suspenderlo⁷⁴.

Tabla 24. cuadro resumen

Característica	Resultado
Población	Pacientes onco-hematológicos mayores de 18 años tratados con Pembrolizumab
Eventos adversos inmunorrelacionados (EAIR)	77% de los pacientes
Reacciones adversas más comunes	Astenia, linfopenia, hipotiroidismo

Gravedad de los EAIr	91% leves o moderados, 9% de grado 3
----------------------	--------------------------------------

Eventos adversos más graves	Encefalitis, nefritis, anemia de grado 3, liquen plano, polineuropatía motora desmielinizante
-----------------------------	---

Suspensión del tratamiento	35% de los pacientes
----------------------------	----------------------

Fuente: elaboración propia a partir de referencia⁷⁴

Carpena et al⁷⁵ realizaron una revisión de literatura que incluye varios tipos de estudios como revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios retrospectivos, revisiones narrativas, casos clínicos y series de casos. El material y método utilizado en este estudio se basa en una revisión bibliográfica exhaustiva.

Los autores realizaron una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science (limitando el período de enero de 2015 a mayo de 2021) y en la Cochrane Library (sin limitar por período), utilizando la combinación de términos "INMUNE CHECKPOINT INHIBITORS" y "SKIN TOXICITY" Según el artículo, aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben inhibidores de puntos de control inmunitario experimentan efectos adversos cutáneos⁷⁵.

Los efectos adversos cutáneos más comunes asociados con los inhibidores de puntos de control inmunitario son el exantema (erupción cutánea), el prurito (picazón), el vitíligo y la alopecia (pérdida de cabello) Los autores concluyeron que los efectos adversos cutáneos causados por los inhibidores de los puntos de control inmunitario son particularmente frecuentes en pacientes con cáncer⁷⁵.

Estos efectos pueden variar en gravedad y requieren un manejo cuidadoso, que a menudo implica la participación de un dermatólogo. Además, los autores destacaron que existe una asociación entre estos efectos adversos cutáneos y la respuesta al tratamiento oncológico. Sin embargo, aún hay aspectos que necesitan ser resueltos en cuanto a la caracterización, clasificación, patogenia, manejo e implicaciones en el pronóstico de estas toxicidades⁷⁵.

Tabla 25. Efectos adversos cutáneos

Efecto adverso cutáneo	Frecuencia	Características
Exantema	30-60%	Erupción cutánea, generalmente de tipo maculopapular, que puede ser pruriginosa o no.
Prurito	20-50%	Picazón en la piel, que puede ser leve o intensa.
Vitíligo	10-30%	Pérdida de la pigmentación de la piel, que puede ser localizada o generalizada.
Alopecia	10-30%	Pérdida de cabello, que puede ser transitoria o permanente.

Fuente: elaboración propia a partir de referencia ⁷⁵

Ruiz et al ⁷⁶, llevaron a cabo un estudio que consistió en 60 pacientes con melanoma avanzado, de los cuales el 70% tenía enfermedad metastásica avanzada. De éstos, el 30% no había recibido tratamiento sistémico previo, el 50% uno y el 20% dos tratamientos previos. En 9 pacientes se logró determinar mutación BRAF, que fue mutado sólo en 2 casos.

Haciendo referencia a efectos adversos 20% de los pacientes tuvieron toxicidad secundaria a quimioterapia grado 3 y el 6% grado 4. Los efectos adversos más comunes fueron los relacionados a la inmunidad, específicamente aquellos relacionados a piel y tracto gastrointestinal. El efecto adverso más común fue la diarrea, la cual se presentó en el 60% del total de los pacientes y el 30% fue grado 3 o mayor. La diarrea grado 3 o mayor se resolvió en un promedio de 2.5 semanas con el tratamiento con esteroides.⁷⁶

Otros efectos adversos relacionados a la inmunidad que se presentaron con frecuencia fueron:

- Rash: 30% de los pacientes, 20% grado 3 o mayor
- Hipotensión: 10% de los pacientes, 5% grado 3 o mayor
- Neumonitis: 5% de los pacientes, 2% grado 3 o mayor

En un paciente se presentó colitis hemorrágica, que requirió el uso de esteroides orales y la suspensión del tratamiento. En otro paciente se presentó hipofisitis autoinmune. Los resultados del estudio sugieren que los efectos adversos de ipilimumab son frecuentes, pero en general son de leve a moderados y se resuelven con tratamiento. La diarrea es el efecto adverso más común, y se presenta en aproximadamente la mitad de los pacientes. La diarrea grado 3 o mayor se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes, y se resuelve en un promedio de 2.5 semanas con el tratamiento con esteroides.⁷⁶

Otros efectos adversos relacionados a la inmunidad que se presentan con frecuencia son el Rash, la hipotensión y la neumonitis. Estos efectos adversos también se resuelven con tratamiento, pero en algunos casos pueden ser graves e incluso mortales. Los resultados del estudio sugieren que ipilimumab podría ser un tratamiento viable para pacientes con melanoma avanzado, incluso en aquellos que han recibido tratamiento sistémico previo. Sin

embargo, es importante que los pacientes y sus cuidadores estén informados de los posibles efectos adversos del tratamiento.⁷⁶

Los resultados del estudio sugieren que se deben tomar las siguientes medidas para minimizar los riesgos asociados con los efectos adversos de ipilimumab:

- Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por un equipo médico experimentado.
- Los pacientes deben ser informados de los posibles efectos adversos del tratamiento.
- Los pacientes deben estar preparados para manejar los efectos adversos del tratamiento en casa.

En particular, los pacientes deben estar preparados para la posibilidad de diarrea. Los pacientes deben ser instruidos para tomar líquidos y electrolitos para prevenir la deshidratación. Los pacientes también deben ser instruidos para buscar atención médica de inmediato si la diarrea es grave o si se acompaña de otros síntomas, como fiebre, dolor abdominal o sangre en las heces.⁷⁶

Figura 18.Efectos adversos

	Total	Grado 3	Grado 4
Colitis hemorrágica	1 (10%)	1 (10%)	0
Diarrea	6 (60%)	2 (20%)	1 (10%)
Hipofisitis	1 (10%)	0	0
Hipotiroidismo	1 (10%)	0	0
Prurito	3 (30%)	0	0
Rash	2 (20%)	0	0

Fuente: extraída a partir de referencia ⁷⁶

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Según los resultados de análisis estudiados en este trabajo, los estudios y ensayos clínicos brindan evidencia que la inmunoterapia muestra resultados positivos en el manejo de melanoma, y en los pacientes que ya tienen un diagnóstico de metástasis como lo son las metástasis cerebrales, el melanoma uveal metastásico o pacientes que tuvieron cirugías anteriores y necesitan tratamiento adyuvante.
- Anteriormente el uso de anti-PD-1 se limitaba a los pacientes que tuvieran un estatus BRAF tipo salvaje, por lo cual se usaban más la terapia dirigida con BRAF o MEK ya que demostraron que eran mejor que la quimioterapia y la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta general eran altas, aun así, con los resultados de más estudios se demuestra que la combinación de la inmunoterapia con radioterapia da mejores resultados que al usarlos en monoterapia.
- Al analizar varios estudios se puede tener claro que no todos los regímenes de tratamiento son iguales para cada diagnóstico, como lo es el melanoma uveal metastásico que a pesar de ser un subtipo de melanoma no reacciona adecuadamente a la inmunoterapia por si sola, y este reacciona mejor a la combinación con radioterapia; o como lo son los pacientes que pueden tener alguna cirugía antes y que estos si respondan mejor a los inhibidores de puntos de control que si se utiliza solamente la terapia convencional, también se describe estudios donde no hay una diferencia significativa en tratamientos pero que sigue reluciendo el beneficio de los anticuerpos monoclonales sobre otras terapéuticas.
- Se concluye que al combinar la inmunoterapia con otros medicamentos de esta misma rama aumentan la supervivencia general y las tasas de respuesta patológicas completas en un mayor porcentaje que si se utiliza como monoterapia.
- En pacientes con melanoma avanzado se observó una supervivencia general establecida sostenida a largo plazo a 5 años en un mayor porcentaje de pacientes que recibieron nivolumab que ipilimumab o nivolumab solo que en aquellos que recibieron ipilimumab solo.
- Los efectos secundarios que fueron mencionados en los artículos revisados eran leves y autolimitados.

- Pembrolizumab demostró una actividad antitumoral duradera y un perfil de seguridad favorable
- En base a los artículos estudiados anteriormente cabe recalcar que a nivel del país Costa Rica no existe un protocolo como tal para el manejo de los efectos adversos dados por la inmunoterapia a nivel del primer nivel

5.2 Recomendaciones

- Considerar de alto riesgo a pacientes con fenotipos de piel que favorecen a la aparición del melanoma.
- Los pacientes con melanoma deben ser sometidos a una evaluación para determinar si son candidatos a la inmunoterapia.
- Se debe individualizar a cada paciente teniendo en cuenta los diferentes factores de riesgo, el estadio del cáncer y la tolerancia a los efectos adversos.
- Monitorizar de cerca a los pacientes en tratamiento con inmunoterapia para detectar cualquier efecto adverso.
- Se recomienda que los pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado sean considerados para beneficiarse de la combinación de nivolumab e ipilimumab.
- Se recomienda realizar más estudios para evaluar la combinación de nivolumab e ipilimumab en un grupo más grande de pacientes.
- Se recomienda realizar más estudios para evaluar la eficacia de la combinación de nivolumab e ipilimumab en diferentes subtipos de melanoma.
- Considerar un abordaje integral para los pacientes diagnosticados con melanoma metastásico o irresecable.
- Informar a los pacientes sobre los riesgos y efectos adversos de la inmunoterapia.
- Se recomienda hacer más promoción sobre la investigación del tema, así como involucrar a las entidades de salud relacionadas.
- Se recomienda la creación de un protocolo para el manejo de los efectos adversos dados por la inmunoterapia a nivel primario en Costa Rica.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tamariz A, Corona A, Mellado R, Díaz E, Rodríguez F. Inhibidores de puntos de control inmunitario en estadios avanzados de melanoma. *Acta Med* [Internet]. 2021 [citado el 31 de enero del 2023]; 19 (1): 108-115. DOI: 10.35366/98579
2. Salgado Carazo E. Inmunoterapia en el melanoma avanzado. [Tesis de Facultad de Medicina]. Valladolid, España: Universidad de Valladolid; 2018.
3. Cancer.Net [Internet]. Washington Dc : Cancer.Net , 01 2019 [consultado el 31 de Enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/about-us>
4. Pérez M, Saavedra O, De la cruz L. Advances in the immuno biological therapies for advanced melanoma. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2017[consultado el 06 de febrero del 2023]; 108(8): 721-728. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2017.01.005>
5. Sociedad Americana de cáncer [Internet]. Kennesaw, Ga, Estados Unidos: Sociedad Americana de cáncer; junio 10 del 2019 [consultado el 6 de febrero de 2023]. Estadísticas importantes sobre el cáncer de piel tipo melanoma; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/estadisticas-clave.html>
6. Sistema Costarricense de información Jurídica [Internet]. San José, Costa Rica: Sistema Costarricense de Información Jurídica; 19 de mayo de 2014 [consultado el 7 de febrero del 2023]. Norma nacional para la prevención y atención integral de las personas con cáncer de piel; [9 pantallas aprox.]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_articulo.aspx?param1=NRA&nValor1=1&nValor2=77641&nValor3=97434&nValor5=6
7. Koppel V, Krishna V, Vasigala R. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. *JCRT*.2018; 14(11): 67-75
8. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda, Md, Estados Unidos: National Cancer Institute; 20 de septiembre de 2022 [consultado el 1 de febrero de 2023]. Financial toxicity and cancer treatment-health profesional version; [11 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-hp-pdq>

9. Villoria E, Lara L, Salcedo R. Estado emocional de los pacientes oncológicos: evaluación de la ansiedad y depresión en función de las variables clínicas y sociodemográficas. Scielo [Internet] .2021[citado el 9 de febrero de 2023];149 (5) DOI: [dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000500708](https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000500708)
10. Adams C, Tobón G. Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna Monoclonal antibody therapy in Cardiology and Internal Medicine. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2016 [citado el 9 de febrero del 2023]; 23 (4):293-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.02.003>
11. Casariego Z, Baudo J. Trabajo de revisión: melanoma. Av Periodon Implantol [Internet]. 2004[citado el 02 de febrero del 2023]; 16(3):157-177. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852004000300004
12. Peñas P, Jones M. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la psoriasis.FMC.2002;93(6): 355-363
13. Fiter Aresté J. Presente y futuro de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la osteoporosis.Es.2011; 7(2): 8-12
14. Herrera N, Aco A. El melanoma en México. Rev Esp Med Quir [Internet]. 2010[citado el 02 de febrero del 2023]; 15(3):161-164. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=30108>
15. Sanchez E, Giron R, Paniagua N, Rodriguez C, Pascual D, Goicoechea C. Monoclonal antibodies for chronic pain treatment: present and future. MDPI.2021,10(325): 1-26
16. Calderón A M. Inhibidor de punto de control inmunitario en melanoma pediátrico: reporte de caso. Rev.Col. Hematol.Oncol [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado el 02 de febrero del 2023]; 7(1):63-65. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/22>
17. Iglesias N, Paradela S, Tejera A, Boada A, Fonseca E. Melanoma cutáneo en el anciano: revisión de un problema creciente. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2019 [citado el 08 de febrero del 2023]; 110(6):434-447. DOI: 10.1016/j.ad.2018.11.009
18. Barquero A, Guevara G, Montero J, Vargas L, Velásquez L, Mora J. Inmunoterapia activa con anticuerpos monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer de páncreas. TM [Internet]. 2022 [citado el 02 de febrero del 2023]; 35(3):16-34. Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/5612

19. Gómez M, González G, González M, Monge S, Rodríguez J, Mora J. Uso de anticuerpos monoclonales como inmunoterapia activa contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas. RM [Internet]. 2021 [citado el 8 de febrero del 2023]; 15(1):68-88. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/46786>
20. Chavarría A, Fernández A, Marengo H, Shen Y, Ugalde M, Mora J. Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. TM [Internet]. 2021 [citado el 02 de febrero del 2023]; 34(1):25-39. Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/4654
21. Arce N, Bermúdez C, Gamboa G, Martínez E, Molina M, Tencio D et al. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento del covid-19. RM [Internet]. 2022 [citado el 08 de febrero del 2023]; 16(1):81-104. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/50850>
22. Insuasti Arcos N. Evaluación del fototipo constitucional de fitzpatrick y el fototipo adaptativo en un grupo poblacional de la finca “san luis farms” en el sector cananvalle, cantón pedro moncayo, provincia pichincha, en el período junioseptiembre, 2018. [Tesis de Médico Cirujano]. Quito, Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2018.
23. Buendía A, Mazuecos J, Camacho F. Manual de Dermatología. 2a ed. España: Grupo Aula Médica; 2018. Capítulo 1, Anatomía y fisiología de la piel; 2-27.
24. Alegre V. Clase de anatomía de la piel. [Internet]. www.uv.es. [citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLdermatopat/CLdermatopatologia.html>
25. Estela I. Tratamientos Capilares. TT 7: LPTCF de GM, Biología L en, de Biología y Geología en Educación Secundaria. P. Tema 7: La Piel [Internet]. Core.ac.uk. [citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/235863582.pdf>
26. Sánchez Umaña I, Quesada González A, Cedeño Quesada ML. Lesiones Elementales En Dermatología [Internet]. Binasss.sa.cr. [citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/594/art4.pdf>
27. Rodríguez G, Meras R. Consideraciones sobre el concepto «salud»: Una propuesta cubana. Medicent Electrón[Internet]. 2022 [citado 16 de febrero del 2023]; 26(1): 122-130. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v26n1/1029-3043-mdc-26-01-122.pdf>

28. Garnier L. Costa Rica. Un país subdesarrollado casi exitoso [Internet]. San José, Costa Rica, Uruk Editores. 2010 [citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.iberlibro.com/servlet/BookDetailsPL?bi=22859558688&searchurl=an%3Dleonardo%2Bgarnier%26sortby%3D17&cm_sp=snippet-_-srp1-_-title2
29. Villar A. Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. Artículo de opinión [Internet]. Org.pe. [citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v28n4/a11.pdf>
30. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington Dc: OMS; 2022 [consultado el 17 de febrero del 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cancer>
31. Arivazhagan N, Mukunthan M, Sundaranarayana D, Shankar A, Vinoth S, Kesavan R Et al. Analysis of skin cancer and patient healthcare using data mining techniques. CIAN[Internet]. 2022 [consultado el 16 de febrero de 2023]; 2022: 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/2250275>
32. Dildar M, Akram S, Irfan M, Khan H, Ramzan M, Mahmood A Et al. Skin cancer detection a review using deep learning techniques. NLM. 2021;18(10):54-79.
33. Telich J, Monter A, Baldín A, Apellaniz A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. Acta Med GA[Internet]. 2017 [citado el 13 de setiembre del 2023]; 15 (2): 154-160. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjGweO3mv6BAxXcmbAFHdH2DboQFnoECB8QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.org.mx%2Fpdf%2Famga%2Fv15n2%2F1870-7203-amga-15-02-00154.pdf&usg=AOvVaw3KVYDWCXz7Qx-_gijhTxoY&opi=89978449
34. Obaldía A, Murillo F, Cesare S. Actualización sobre el abordaje del melanoma cutáneo. Rev.méd. sinerg. [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 18 de setiembre de 2023];8(1): e937. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i1.937>
35. Mora AC. Melanoma metastásico [Internet]. CuidatePlus. 2011 [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/melanoma-metastasisico.html>
36. De La Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. Artículo De Revisión [Internet]. Medigraphic.com. 2010 [citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2010/gm102i.pdf>

37. Durán M. Guía de Práctica Clínica de la SERV: Melanoma Uveal [Internet]. Sociedad Española de Retina y Vitreo. [citado el 25 de octubre de 2023]. Disponible en: https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_19.pdf
38. Etapas del cáncer de piel tipo melanoma [Internet]. Cancer.org. [citado el 25 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas-el-cancer-de-piel-tipo-melanoma.html>
39. Del Pilar Liberato Cano C, López MJC, Martín AP, Villar CG. Melanoma metastásico. seram [Internet]. 2018 [citado el 25 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/492>
40. ¿Qué causa el cáncer de piel tipo melanoma? [Internet]. Cancer.org. [citado el 26 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/causas-riesgos-prevencion/que-lo-cause.html>
41. Pruebas para el cáncer de piel tipo melanoma [Internet]. Cancer.org. [citado el 25 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
42. Hernández JFG, Nieweg y. OE. Melanoma cutáneo (MC): diagnóstico y tratamientos actuales [Internet]. Org.mx. [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/s2/GMM_150_2014_S2_175-182.pdf
43. Patel J. Melanoma - Tipos de tratamiento [Internet]. Cancer.net. 2020 [citado el 25 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/melanoma/tipos-de-tratamiento>
44. Vicente D, Pascual G. Conceptos Básicos Sobre Protección Radiológica [Internet]. Csn.es. [citado el 26 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.csn.es/documents/10182/950714/Curso+General+de+Formaci%C3%B3n+de+Actuantes+en+Emergencias+Nucleares.+TEMA+00.+Conceptos+b%C3%A1sicos+sobre+protecci%C3%B3n+radiol%C3%B3gica>
45. Aristu JJ, Ciérvide R, Guridi J, Moreno M, Arbea L, Azcona JD, et al. Stereotactic radiation therapy [Internet]. Sciii.es. [citado el 26 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32s2/original7.pdf>

46. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-paliativa>
47. Radioterapia para el cáncer de piel tipo melanoma [Internet]. Cancer.org. [citado el 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/radioterapia.html>
48. Tratamiento del cáncer de piel - Virginia Oncology [Internet]. Virginiacancer.com. [citado el 27 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://es.virginiacancer.com/skin-cancer/treatment-options/>
49. Rodríguez R, Parra A, González S, Molgó M, Acevedo F, Peña J, et al. Entendiendo las terapias actuales en [Internet]. Scielo.cl. [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v144n11/art11.pdf>
50. Comité Central de Farmacoterapia. Lineamiento y formulario de verificación para el tratamiento farmacológico en pacientes con melanoma maligno en contexto adyuvante o metastásico. Costa Rica: Dirección de farmacoepidemiología; 2023.
51. Parreño Urquiza A. Metodología de investigación en salud. Ecuador: ESPOCH; 2016.
52. Hernández R, Fernández C, Baptista M. Metodología de la investigación [Internet]. 6ta ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2014 [citado el 18 de octubre del 2023]. Disponible en: https://apiperiodico.jalisco.gob.mx/api/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/metodologia_de_la_investigacion_-_roberto_hernandez_sampieri.pdf
53. Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev chilena infectol [Internet]. 2014[consultado el 28 de febrero de 2023]; 31(6): 705-718. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v31n6/art11.pdf>
54. Carranza Cortés J. Aplicación de las tecnologías de la información y la comunicación para la búsqueda de información científica en el postgrado de especialidades médicas. Rev.Mex.de Anestesiología. 2018; 30(1):18-25.

55. Da Silveira J. P., Georgieva, M., Haaland, B., de Lima G. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med* [Internet]. 2017 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 6(6), 1143–1153. Disponible en: 10.1002/cam4.1001
56. Koller K, Mackley H, Liu J, Wagner H, Talamo G, Schell T Et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2017 [consultado el 26 de octubre del 2023];18(1):36-42. Disponible en: 10.1080/15384047.2016.1264543
57. Anvari A, Sasanpour P, Kheradmardi M. Radiotherapy and Immunotherapy in Melanoma Brain Metastases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2023 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 16(1):1-20. Disponible en: 10.1016/j.hemonc.2021.11.001
58. Grynberg S, Stoff R, Asher N, Shapira-Frommer R, Schachter J, Haisraely O Et al. Radiotherapy may augment response to immunotherapy in metastatic uveal melanoma patients. *Ther Adv Med Oncol Cancer Med* [Internet]. 2022 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 14:1-10. Disponible en: 10.1177/17588359221131521
59. Li T, Xu Y, Sun W, Yan W, Wang C, Hu T Et al. Adjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy versus Conventional Therapy for Stage III Melanoma: A Real-World Retrospective Cohort Study. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2022 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 16(1):41. Disponible en: 10.3390/ph16010041
60. Eggermont A, Blank C, Mandala M, Long G, Atkinson V, Dalle S Et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2020 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 38(33):3925-3936. Disponible en: 10.1200/JCO.20.02110

61. 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 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 378(19):1789-1801. Disponible en: 10.1056/NEJMoa1802357
62. Chesney J, Ribs A, Long G, Kirkwood J, Dummer R, Puzanov I et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined with Pembrolizumab for Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2023 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 41(3):528-540. Disponible en: 10.1200/JCO.22.00343
63. Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, Blank C, Mandalà M, Long G Et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2021 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 22(5):655-664. Disponible en: 10.1016/S1470-2045(21)00081-4
64. Tawbi H, Schadendorff D, Lipson E, Ascierto P, Matamala L, Castillo E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 386(1): 24–34. Disponible en: 10.1056/NEJMoa2109970
65. Amara R, Reddy S, Tawbi H, Davies M, Ross M, Glitza I et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in High-Risk Resectable Melanoma. *Nat Med* [Internet]. 2018 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 24(11):1649-1654. Disponible en: 10.1038/s41591-018-0197-1
66. Grossmann K, Othus M, Patel S, Tarhini A, Sondak V, Knopp M Et al. Adjuvant Pembrolizumab versus IFN α 2b or Ipilimumab in Resected High-Risk Melanoma. *Cancer Discov* [Internet]. 2022 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 12(3):644-653. Disponible en: 10.1158/2159-8290.CD-21-1141

67. Rizzetto 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 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 24(15):12383. Disponible en: [10.3390/ijms241512383](https://doi.org/10.3390/ijms241512383)
68. Larkin J, Chiarion V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao C et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 381:1535-46. Disponible en: [10.1056/NEJMoa1910836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836)
69. Wolchok J, Chiarion V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao C et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 [consultado el 26 de octubre del 2023]; 40(2):127-137. Disponible en: [10.1200/JCO.21.02229](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229)
70. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R Et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* [Internet]. 2019 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 30(4):582-588. Disponible en: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011)
71. Si L, Zhang X, Shu Y, Pan H, Wu D, Liu J et al. Pembrolizumab in Chinese patients with advanced melanoma: 3-year follow-up of the KEYNOTE-151 study. *Front. Immunol.* [Internet]. 2022 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 13:882471. Disponible en: [10.3389/fimmu.2022.882471](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882471)
72. De Meza MM, Ismail RK, Rauwerdink D, van Not OJ, van Breeschoten J, Blokx WAMet al. Adjuvant treatment for melanoma in clinical practice - Trial versus reality. *Eur J Cancer.* [Internet]. 2021 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 158:234-245. Disponible en: [10.1016/j.ejca.2021.08.044](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.08.044)

73. Sanz P, García P, Fernandez E, Arbones J, Bernal V. Efectos adversos inmunomediados gastrointestinales y hepáticos inducidos por los inhibidores del punto de control inmunitario: estudio descriptivo observacional. *Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2020 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 44 (2021) 261---268. Disponible en: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.009
74. Bolós A, Boix M, Querejeta N, Lletí A. Toxicidad inmuno-relacionada asociada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial. *Rev. OFIL·ILAPHAR* [Internet]. 2022 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 32(4): 335-340. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000400005>
75. Carpena J, Palazón J, Blanes M. Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2021 [consultado el 14 de noviembre del 2023]; 113(4):376-387. Disponible en: 10.1016/j.ad.2021.09.005
76. Ruiz J, Rodríguez J, Alvarado G, Green D, Motola D. Uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico. Experiencia en el Hospital Médica Sur. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(3):157-161. Disponible en <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj7s7nZhsCDAxXPibAFHWfbBBUQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fbiblat.unam.mx%2Fhevila%2FGacetamexicanadeoncologia%2F2014%2Fvol13%2Fno3%2F4.pdf&usg=AOvVaw3lGzdkgxcgvzT0-zgRKnw&opi=89978449>

CAPÍTULO VII: ANEXOS

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
da Silveira J. P., Georgiana, M., Haaland, B., de Lima G/ Cancer Med/2017	1	A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma.	Revisión sistemática y un metaanálisis en red bayesiana de ensayos controlados aleatorios	1	6.849 pacientes	Revisión sistemática y un metaanálisis en red bayesiana de ensayos controlados aleatorios, para comprender la inmunoterapia y la terapia dirigida a BRAF o MEK en el melanoma avanzado, utilizando diferentes índices de estudio.	El anti-PD-1, la combinación de inhibidores de BRAF - MEK y el inhibidor de BRAF lograron ver un beneficio en comparación con la quimioterapia, El anti-PD-1 es más eficaz en un BRAF salvaje

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Koller K, Mackley H, Liu J, Wagner H, Talamo G, Schell T et al/ Cancer Biol Ther/2017	2	Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone	Análisis retrospectivo	2	101 pacientes	Análisis retrospectivo, describe cual es la diferencia entre usar terapia con ipilimumab y radioterapia, y el uso de ipilimumab como monoterapia	El uso el Ipilimumab y radioterapia hacen que la respuesta completa sea mayor y por ende haya más supervivencia que si se usa como monoterapia la ipilimumab, y el uso de la radioterapia ablativa también aumenta la respuesta completa que solo la radioterapia convencional

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Anvari A, Sasanpour P, Kheradmardi M /Hematol Oncol Stem Cell Ther/2023	3	Radiotherapy and Immunotherapy in Melanoma Brain Metastases.	Metaanálisis	1	2498 pacientes	Revisión sistemática incluyendo estudios para evaluar la supervivencia y los resultados asociados a la seguridad de los inhibidores de punto de control y la radioterapia para el tratamiento de metástasis	La combinación de los inhibidores de punto de control con radioterapia da mejores resultados para los pacientes con metástasis y tiene un perfil de toxicidad aceptable

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Grynberg S, Stoff R, Asher N, Shapira-Frommer R, Schachter J, Haisraely O et al./Ther Adv Med Oncol Cancer Med/2022	4	Radiotherapy may augment response to immunotherapy in metastatic uveal melanoma patients.	Revisión retrospectiva	2	38 pacientes	Revisión retrospectiva aborda el tratamiento sinérgico de radioterapia con inmunoterapia para pacientes con melanoma uveal que presentan metástasis	La inmunoterapia ha sido uno de los mejores tratamientos a nivel del melanoma metastásico, sin embargo, cabe destacar que existen subtipos de este que pueden no verse tan beneficiados por solo la inmunoterapia, y por medio de estos estudios y con el seguimiento de ellos, se logra destacar una ventaja al introducir la radioterapia concomitante con la inmunoterapia

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Li T, Xu Y, Sun W, Yan W, Wang C, Hu T et al./ Pharmaceuticals (Basel) /2022	5	Adjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy versus Conventional Therapy for Stage III Melanoma: A Real-World Retrospective Cohort Study	Cohorte retrospectivo	2	199 pacientes	Cohorte retrospectivo analiza la diferencia que hay entre la inmunoterapia adyuvante con anti-PD-1 y la terapia convencional que se usa en el diagnóstico de melanoma en estadio III	La terapia con anti-PD-1 aporta más beneficios de supervivencia para pacientes con melanoma acral con ulceración, macrometástasis en ganglios linfáticos o recurrencia regional, también se encontraron mayores beneficios en supervivencia en pacientes con estadios tardíos (IIC/D), especialmente en el control de metástasis a distancia que el tratamiento tradicional

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Eggermont A, Blank C, Mandala M, Long G, Atkinson V, Dalle S et al. /J Clin Oncol. /2020	6	Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial.	Ensayo clínico aleatorizado	1	1019 pacientes	Se basa en la evaluación del uso de pembrolizumab, un inhibidor de la vía de puntos de control inmunológico, versus placebo en pacientes con melanoma de alto riesgo en etapa III que habían sido resecados	La terapia adyuvante con pembrolizumab proporcionó una mejora sostenida y clínicamente significativa en la supervivencia libre de recurrencia en un seguimiento medio de 3 años. Esta mejora fue consistente en todos los subgrupos, incluyendo el estado de PD-L1, la etapa AJCC y el estado de la mutación BRAF.

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Eggermont A, Blank C, Mandala M, Long G, Atkinson V, Dalle S et al./ N Engl J Med. / 2018	7	Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma.	Ensayo de fase 3	2	514 pacientes	Evaluar los pacientes con melanoma de alto riesgo en etapa III resecado que recibieron 200 mg de pembrolizumab, 505 pacientes recibieron placebo intravenoso cada 3 semanas dando un total de 18 dosis aproximadamente durante 1 año bien sea hasta que el paciente falleciera o los efectos adversos	El pembrolizumab se asoció con una supervivencia libre de recurrencia significativamente más larga que el placebo en la población general de intención de tratar y en el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1 positivos

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Chesney J, Ribs A, Long G, Kirkwood J, Dummer R, Puzanov I et al./ J Clin Oncol./ 2023	8	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined With Pembrolizumab for Advanced Melanoma.	ensayo clínico de fase III	2	692 papeintes	Ensayo clínico de fase III, controlado con placebo que evalúa la combinación de talimogene laherparepvec (T-VEC) y pembrolizumab en comparación con el placebo-pembrolizumab	El estudio encontró que el tratamiento con talimogene laherparepvec (T-VEC) y pembrolizumab no resultó en una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con el placebo-pembrolizumab.

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, Blank C, Mandalà M, Long G et al./ Lancet Oncol. /2021	9	Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	1	514 pacientes	Ensayo en pacientes con melanoma estadio IIIA, IIIB, o IIC resecado. Se utilizó la asignación aleatoria de pacientes a diferentes dosis de pembrolizumab o quimioterapia.	Pembrolizumab fue más efectivo que la quimioterapia en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron una mejor tasa de supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos tratados con quimioterapia.

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Tawbi H, Schadendorff D, Lipson E, Ascierto P, Matamala L, Castillo E et al./ N Engl J Med/ 2022	10	Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma.	Ensayo aleatorizado	1	714 pacientes	Ensayo aleatorizado, doble ciego, global de fase 2-3, para ver los resultados que proporcionan el uso de Relatlimab y Nivolumab y el uso de Nivolumab como monoterapia	Relatlimab-nivolumab tuvo beneficio de supervivencia libre de progresión sobre nivolumab en subgrupos preespecificados. Los pacientes con características que típicamente se asocian con un peor pronóstico, tuvieron mejores resultados con Relatlimab-nivolumab que con nivolumab

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Amara R, Reddy S, Tawbi H, Davies M, Ross M, Glitza I et al./ Nat Med /2018	11	Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in High-Risk Resectable Melanoma.	ensayo clínico de fase II, aleatorizado	1	23 pacientes	Ensayo clínico de fase II, el cual fue aleatorizado, no comparativo, de un solo centro hace referencia en cómo los pacientes fueron asignados al azar para recibir 4 dosis de Nivolumab (Brazo A) o 3 dosis de la combinación de Ipilimumab con Nivolumab (Brazo B) administradas de forma neoadyuvante	La terapia combinada con Ipilimumab y Nivolumab generó tasas de respuesta y respuestas patológicas completas más altas en comparación con la monoterapia con Nivolumab. La inmunoterapia es una opción viable en el manejo de melanoma, independientemente de si se brinda en combinación o como monoterapia

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Grossmann K, Othus M, Patel S, Tarhini A, Sondak V, Knopp M et al./ Cancer Discov/ 2022	12	Adjuvant Pembrolizumab versus IFN α 2b or Ipilimumab in Resected High-Risk Melanoma.	Ensayo clínico de fase 3 aleatorizado	1	647 pacientes	Ensayo clínico de fase 3 aleatorizado y abierto, en el que los pacientes fueron asignados al azar para recibir una infusión intravenosa de 200 mg de Pembrolizumab cada tres semanas durante un total de 18 dosis, o una inmunoterapia adyuvante estándar aprobada.	El tratamiento adyuvante con pembrolizumab mejoró significativamente la supervivencia libre de recurrencia (RFS) en comparación con las inmunoterapias adyuvantes estándar anterior. Sin embargo, no se observó una mejora significativa en la supervivencia general (OS) con pembrolizumab en comparación con las inmunoterapias estándar

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Rizzetto G, De Simoni E, Molinelli E, Offidani A, Simonetti O./ Int J Mol Sci. /2023	13	Efficacy of Pembrolizumab in Advanced Melanoma: A Narrative Review.	Revisión de estudios y ensayos clínicos	2	NA	Revisión de estudios y ensayos clínicos relacionados con el uso de pembrolizumab y biomarcadores en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable sugieren que el pembrolizumab es una opción fundamental en el tratamiento del melanoma metastásico, tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos	Pembrolizumab representa una opción fundamental en la terapia del melanoma metastásico, según confirman los datos de la vida real y de seguimiento a largo plazo. Sin embargo, una cierta proporción de pacientes no responden a este tratamiento y, por lo tanto, es necesario evaluar nuevas opciones combinadas

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Larkin J, Chiarion V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao C et al./N Engl J Med /2019	14	Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma	Ensayo fase 3	1	1.296 pacientes fueron incluidos y 945 se sometieron a aleatorización	Ensayo fase 3 en el cual participaron pacientes con melanoma avanzado es decir en estadio III o estadio IV confirmados, irresecables o metastásicos, fueron divididos al azar para recibir diferentes regímenes	La supervivencia general sostenida a largo plazo a 5 años con melanoma avanzado fue del 52% en pacientes que recibieron doble terapia, 44 % en aquellos que solo fueron beneficiados con Nivolumab y un 26% en pacientes tratados con ipilimumab

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Wolchok J, Chiarion V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao C et al./J Clin Oncol /2021	15	Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma.	ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de fase III	1	1.151 pacientes	Eensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de fase III, en adultos con melanoma avanzado, evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de nivolumab e ipilimumab.	La combinación de nivolumab e ipilimumab prolongó significativamente la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado. La mediana de supervivencia general fue de 43,5 meses en el grupo de combinación, en comparación con 34,4 meses en el grupo de nivolumab solo.

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R et al./ Ann Oncol. /2019	16	Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001.	Revisión de estudios y ensayos clínicos	2	655 paciente	<p>Resultados de supervivencia a cinco años para pacientes con melanoma avanzado tratados con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-001.</p> <p>Los pacientes fueron monitoreados alrededor de 55 meses, estos recibieron pembrolizumab 2mg por kilogramo de peso cada 3 semanas , 10 mg cada 3 semanas o 10 mg cada 2 hasta que la toxicidad lograra un abandono del tratamiento o la enfermedad progresara</p>	Pembrolizumab demostró una actividad antitumoral duradera y un perfil de seguridad favorable. Las tasas de supervivencia general a 5 años fueron más altas que las reportadas para otros tratamientos, y las tasas de respuesta fueron más altas en pacientes que no habían recibido tratamiento previo

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Si L, Zhang X, Shu Y, Pan H, Wu D, Liu J et al. /Front. Immunol. /2022	17	Pembrolizumab in Chinese patients with advanced melanoma: 3-year follow-up of the KEYNOTE-151 study.	Ensayo de fase Ib	1	103 pacientes	Los pacientes recibieron pembrolizumab a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable, la retirada del consentimiento o hasta un máximo de 2 años	Los resultados mostraron que pembrolizumab tiene una actividad antitumoral duradera y prolonga la supervivencia, con un perfil de seguridad manejable. Y demostró eficacia en términos de ORR, DOR, PFS y OS en pacientes con melanoma

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
De Meza M, Ismael R, Rauwerdink D, van Not O, van Breeschoten J, Blokx WAM et al./ Eur J Cancer. /2021	18	Adjuvant treatment for melanoma in clinical practice - Trial versus reality	Revisión de estudios	2	641 pacientes	Análisis de los resultados del tratamiento sistémico adyuvante para pacientes con melanoma en estadio III/IV resecado	La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses fue del 70.6% para toda la población del estudio. Un total de 188 (30.0%) pacientes habían recaído o fallecido en el momento del corte de datos. Los resultados también mostraron que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses variaba significativamente

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Sanz P, García P, Fernandez E, Arbones J, Bernal V./ Gastroenterol Hepatol. /2020	19	Efectos adversos inmunomediados gastrointestinales y hepáticos inducidos por los inhibidores del punto de control inmunitario: estudio descriptivo observacional.	estudio descriptivo observacional.	3	132 pacientes	Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico que evalúa la eficacia y toxicidad gastrointestinal, fue basado en la experiencia clínica real con Inhibidores del Punto de Control Inmunitario (ICI)	Los Inhibidores del Punto de Control Inmunitario (ICI) son eficaces en el tratamiento de diversas neoplasias, pero se asocian con eventos adversos inmunomediados gastrointestinales y hepáticos que pueden provocar su interrupción temporal o definitiva sin embargo los efectos adversos no influyen en su eficacia.

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Bolós A, Boix M, Querejeta N, Lletí A. /Rev. OFIL·ILAPHAR /2022	20	Toxicidad inmuno-relacionada asociada al uso de pembrolizumab en la práctica asistencial.	Observacional retrospectivo	2-3	31 pacientes	Pacientes onco-hematológicos mayores de 18 años que fueron tratados con pembrolizumab desde el 25 de febrero de 2016 hasta el 31 de julio de 2020. Se excluyeron los pacientes que iniciaron el tratamiento y no se les había realizado revisión médica tras la primera dosis y aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos. Los datos se obtuvieron a partir de la historia clínica electrónica y el histórico de prescripciones de los tratamientos oncológicos.	La mayoría de los EAIr son leves, la aparición de casos graves y el tiempo variable de aparición hacen que sea importante realizar una monitorización continua de la toxicidad de estos fármacos durante el tratamiento, e incluso después de suspenderlo.

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Carpena J, Palazón J, Blanes M./ Actas Dermosifiliogr /2021	21	Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico.	Revision bibliográfica	5	60 pacientes	Se revisaron expedientes de enero de 2012 hasta marzo de 2013, de pacientes atendidos en el Centro Oncológico Integral de Médica Sur con diagnóstico de melanoma metastásico y tratados con ipilimumab	Se lograron identificar 10 pacientes con los criterios antes descritos. De ellos, se logró una respuesta completa (10%) y 4 respuestas parciales (40%). La supervivencia mediana fue de 40 semanas y la supervivencia libre de progresión fue de 31 semanas. La mayoría de los efectos adversos fueron mediados inmunológicamente, leves y reversibles, desde prurito (30%), Rash (20%), diarrea (60%) y colitis hemorrágica (10%). Con respuesta a tratamiento adecuada

Autor ¹ /Revista ² / Año ³	R	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Ruiz J, Rodríguez J, Alvarado G, Green D, Motola D / Gaceta Mexicana de Oncología /2014	21	Uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico. Experiencia en el Hospital Médica Sur	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science (limitando el período de enero de 2015 a mayo de 2021) y en la Cochrane Library (sin limitar por período), utilizando la combinación de términos "INMUNE CHECKPOINT INHIBITORS" y "SKIN TOXICITY"	Los efectos adversos cutáneos causados por los inhibidores de los puntos de control inmunitario son particularmente frecuentes en pacientes con cáncer. Estos efectos pueden variar en gravedad y requieren un manejo cuidadoso, que a menudo implica la participación de un dermatólogo