



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**PREVALENCIA DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS
AL USO DE NIVOLUMAB Y/O PEMBROLIZUMAB EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA

EN:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. STEPHANIE MABEL LUPERCIO MACÍAS

DIRECTORA DE TESIS

DRA. LUCÍA ACHELL NAVA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.



424.2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

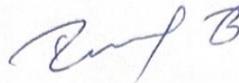
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de Tesis

Prevalencia de las reacciones cutáneas asociadas al uso de Nivolumab y/o Pembrolizumab en pacientes oncológicos.



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de enseñanza e investigación



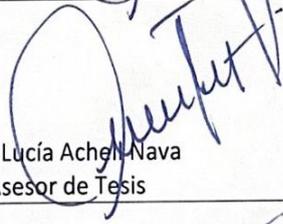
Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de Enseñanza



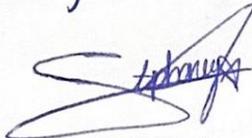
Dra. Lucía Achell Nava
Encargada de la Jefatura del Servicio



Dra. Lucía Achell Nava
Profesor Titular del Curso



Dra. Lucía Achell Nava
Asesor de Tesis



Dra. Stephanie Mabel Lupercio Macias
Alumno/Investigador Asociado

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mis padres Rosa y Luis, quienes han sido pieza fundamental y apoyo incondicional en mi crecimiento y educación tanto personal como profesional. Ellos son el motor, que con su cariño me han impulsado a luchar y perseverar por mis sueños y metas, a pesar de las adversidades que se puedan presentar. También son los que me han brindado el soporte espiritual, emocional, material y económico para lograrlo. Los amo y siempre estaré agradecida.

A mis hermanos: Iván, Jennifer y Jancardo, por siempre creer en mí y alentarme a seguir luchando por mis metas, y sobre todo por estar para mí siempre que los necesito.

A mis abuelos, especialmente María de la Luz por ser la mejor porra y estar siempre tan orgullosa de su doctora. Un abrazo hasta el cielo, siempre estás en mi corazón.

A todos los docentes que han sido parte de mi camino a lo largo de mi trayectoria académica, por transmitirme los conocimientos necesarios para poder estar aquí hoy. Gracias por sus exigencias, que me permitieron forjarme como persona competente tanto a nivel académico como personal.

A mis compañeros que se volvieron amigos y cómplices, por acompañarme en las largas horas de estudio y enseñarme que siempre hay cosas que aprender de cada una de las personas que se cruzan en nuestro camino.

Le agradezco profundamente al doctor, tutor y amigo Ricardo Hernández por su dedicación y disciplina en mi enseñanza, pero sobre todo por depositar su confianza en mí y apoyarme e impulsarme a lograr mi sueño como dermatóloga.

A los doctores Juan José Salazar, Sagrario Hierro, Lucia Achell, Valeria Díaz y Guadalupe Maldonado por enseñarme a amar la dermatología y compartir conmigo mucho de sus conocimientos. Espero que, con sus buenos ejemplos y enseñanzas, logré ser una excelente dermatóloga, de la cual se sientan orgullosos.

Finalmente me agradezco a mí, por mi perseverancia y por demostrarme a mí misma, que todo lo que se desea y se propone se puede lograr a base de esfuerzo y dedicación, pero sobre todo teniendo en cuenta a Dios, porque sin su compañía y protección esta meta no sería posible

Índice

1. Resumen.....	1
2. Abreviaturas.....	3
3. Introducción	4
4. Antecedentes	7
5. Planteamiento Del Problema.....	9
6. Pregunta De Investigación	9
7. Justificación	10
8. Hipótesis	10
9. Objetivos	10
10. Metodología	11
11. Criterios De Selección.....	12
12. Tipo De Muestreo.....	12
13. Cálculo Del Tamaño De La Muestra.....	12
14. Operacionalización De Las Variables.....	13
15. Técnicas Y Procedimientos Empleados	14
16. Análisis Estadístico	14
17. Aspectos Éticos.....	15
18. Recursos, Financiamiento Y Factibilidad.....	16
19. Resultados	17
20. Discusión	25
21. Conclusión	27
22. Referencias.....	28

1. RESUMEN.

Introducción: La Organización Mundial de la salud reporta que el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones, es decir, casi una de cada seis de las que se registran. Por lo anterior los avances en la terapia contra cáncer cobran relevancia por el impacto que está generando en la salud pública del mundo, América e incluso en México. Por ello se ha innovado en las estrategias para el tratamiento de cáncer dirigido mediante inmunoterapia con el uso de anticuerpos monoclonales para el bloqueo de diferentes vías de señalización como nivolumab y Pembrolizumab que se une selectivamente al receptor PD-1, el bloqueo de estos receptores conduce a efectos no deseados, ya que se observan cada vez más toxicidades auto inflamatorias. Los eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE) más frecuentes están relacionados con toxicidades cutáneas (4).

Objetivo: Estimar la frecuencia de las reacciones cutáneas asociadas al uso de nivolumab y pembrolizumab en pacientes oncológicos del “Centro Médico Nacional 20 de noviembre”.

Material y Métodos: Estudio observacional, analítico, descriptivo, transversal, retrolectivo de una cohorte de serie de casos. Se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer que contaron con reporte de estudio clínico y reporte de estudio histopatológico en tratamiento con nivolumab y pembrolizumab atendidos en el servicio de dermatología del “Centro Médico Nacional 20 de noviembre” del 01 de enero del 2021 al 01 de enero del 2022.

Resultados: Las principales reacciones cutáneas presentadas por los pacientes que usaron nivolumab fueron rash maculopapular 2.8% (5), vitíligo 2.8% (5), xerosis 2.8% (5). También se presentaron otras con menor frecuencia como eccema 1.7% (3), rash papulopustular 1.1% (2) y 0.6% (1) presentó síndrome de Steven-Johnson. Las reacciones cutáneas relacionados con el uso de pembrolizumab fueron eccema 2.4% (1), vasculitis

2.4% (1), vitíligo 2.4% (1), reacción liquenoide 2.4% (1) y xerosis 2.4% (1).

Conclusiones: los pacientes atendidos en el “Centro Médico Nacional 20 de noviembre” presentan hasta 14.41% de reacciones cutáneas secundarias al uso de nivolumab y pembrolizumab. Sin embargo, las EA por nivolumab representaron el 15% y por pembrolizumab el 11.9% se relacionaron con el uso de pembrolizumab. La reacción cutánea más frecuente que encontramos fue el vitíligo con un 2.8% en los pacientes tratados con nivolumab y un 2.4% en los pacientes que recibieron pembrolizumab.

2. ABREVIATURAS

EA: Efectos adversos

PD-1: Proteína de muerte celular programada tipo 1

PD-L1: Ligando tipo 1 de muerte celular programada.

PD-L2: Ligando tipo 2 de muerte celular programada

IrAE: Eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario

ICPi: Inhibidores del punto de control inmunitario

BSA: Área de superficie corporal

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

3. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la salud reporta que el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones, es decir, casi una de cada seis de las que se registran. (1)

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en las Américas. En el 2020, causó 1,4 millones de muertes, un 47% de ellas en personas de 69 años o más jóvenes. (2)

Por otro lado, en México durante 2021 de acuerdo con los datos reportado por INEGI se registraron 1, 122, 249 defunciones, de las cuales 8 % fue por tumores malignos (90 123). La tasa de defunciones por esta causa aumentó de forma constante, al pasar de 6.09 defunciones por cada 10 mil personas en 2010, a 7.06 en 2021. Los estados en que se presenta la tasa más alta de defunciones por tumores malignos en 2021 fueron Ciudad de México, Colima, Veracruz de Ignacio de la Llave, Sonora, Chihuahua y Morelos, con tasa de 7.8 a 9.3 defunciones por cada 10 mil habitantes. (3)

Por lo anterior los avances en la terapia contra cáncer cobran relevancia por el impacto que está generando en la salud pública del mundo. Por ello, se ha innovado en las estrategias para el tratamiento de cáncer dirigido mediante inmunoterapia con el uso de anticuerpos monoclonales para el bloqueo de diferentes vías de señalización.

La evolución de los inhibidores de puntos de control inmunitarios como tratamiento anticancerígeno eficaz constituye uno de los más exitosos enfoques en el mundo de la terapia anticancerígena. Se utilizan ampliamente en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el carcinoma de células renales y el cáncer urotelial. (4-5)

El uso terapéutico de los inhibidores del punto de control inmunitario monoclonales humanizados de muerte celular programada 1 (PD-1)

(pembrolizumab y nivolumab) como terapias potentes contra el cáncer está aumentando rápidamente.(4) El mecanismo de señalización de anti-PD-1 implica desencadenar la activación de células T CD4+/CD8+ citotóxicas y la subsiguiente abolición de células cancerosas que induce eventos adversos inmunológicos. (5) Las reacciones adversas cutáneas desarrolladas por este tipo de fármacos son muy comunes y varían de leves a potencialmente mortales, representando un reto diagnóstico y terapéutico para los dermatólogos. La morbilidad es significativa, requiriendo a veces la suspensión del tratamiento. Se ha estimado que el 49% de los pacientes tratados con anti-PD-1 desarrollaran reacciones cutáneas adversas. (4)

Nivolumab y Pembrolizumab son anticuerpos monoclonales IgG4 completamente humano que se une selectivamente al receptor PD-1 y, por lo tanto, bloquea la unión de PD-L1 y PD-L2. Cuando se bloquea, PD-1, que también es un regulador negativo de la activación de las células T, conduce a una respuesta inmune antitumoral mediada por células T mejorada. (4)

Sin embargo, el bloqueo de estos receptores conduce a efectos no deseados, ya que se observan cada vez más toxicidades autoinflamatorias en el contexto del tratamiento con ICPI. Los eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE) más frecuentes están relacionados con toxicidades cutáneas. (4)

El desarrollo de estos irAE cutáneos implica el bloqueo de un antígeno común, que se coexpresa tanto en las células tumorales como en la unión dermoepidérmica y/u otras partes de la piel. Es probable que se dirijan a los antígenos en la dermis/epidermis de la piel al reactivar las células T CD4+/CD8+ y producir la respuesta inflamatoria después de una reacción cruzada con la piel normal. (5)

Se ha estimado que el 49% de los pacientes tratados con anti-PD-1 desarrollaran reacciones cutáneas adversas, y el período de inhibición de PD-1/PD-L1 y aparición de reacciones cutáneas descrito es de dos semanas a dos años. (4)

Un sistema de clasificación establecido por la ASCO, que brinda una guía adecuada para el manejo de las toxicidades cutáneas en función del porcentaje de BSA involucrado y síntomas adicionales. Según la gravedad histológica y clínica y el porcentaje de afectación de la piel/superficie corporal, los efectos adversos cutáneos se clasifican principalmente en los siguientes grados 2,4:

- Grado I: asintomático con máculas/pápulas que cubren mayormente <10% del área de la superficie corporal.
- Grado II: las máculas/pápulas que cubren del 10-30 % de la superficie del cuerpo pueden ser tanto sintomáticas como asintomáticas.
- Grado III: aproximadamente >30% de la superficie del cuerpo está cubierta. La aparición de máculas/pápulas con o sin síntomas.
- Grado IV: es la respuesta cutánea más grave y puede poner en peligro la vida, como el síndrome de Stevens-Johnson, la NET y la dermatitis ampollosa que afecta a alrededor del 30 % de la superficie de la piel. Se deben tener cuidados intensivos para el manejo adecuado. (4-5)

En la experiencia del servicio de dermatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” se han observado prevalencias diferentes a lo informado en la literatura médica desconociéndose la magnitud, gravedad y frecuencia de estas reacciones cutáneas. Por lo que el objetivo de este trabajo es conocer la frecuencia de las reacciones adversas en la piel, tipo de lesiones, si el tipo de cáncer y dosis modifica su presentación.

4. ANTECEDENTES

En el estudio realizado por Yoneda y cols. estudiaron pacientes tratados con nivolumab en pacientes con diagnóstico de mesotelioma en un hospital universitario del año 2009 al año 2021. En sus resultados señalan que contaron con once participantes, el 72% del sexo masculino, con una mediana de edad de 72 años. Observaron que se produjeron irAE en ocho pacientes (72.7 %) y se produjeron irAE de grado ≥ 2 en seis pacientes (54.5 %). En este estudio la única reacción adversa en piel fue el rash maculo paular que se presentó en el 9.1%. Sin embargo, interrogaron la presencia de otras lesiones dérmicas. (6)

En otro estudio realizado por Weber y cols. se llevó a cabo un análisis retrospectivo para evaluar el perfil de seguridad de la monoterapia con nivolumab en pacientes con melanoma avanzado y describieron los eventos adversos. Los pacientes incluidos en este estudio recibieron nivolumab 3 mg/kg una vez cada 2 semanas. Posteriormente analizaron la tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento, el tiempo hasta el inicio y resolución. Este grupo de trabajo encontró que, de los 576 pacientes, el 71 % (95 % IC, 67 % a 75 %) experimentó eventos adversos relacionados con el tratamiento. El efecto adverso dermatológico fue la erupción cutánea 13 %. Sin embargo, no se describieron las características de la lesión. (7)

En el estudio realizado en Florida por Freeman y cols. se realizó un análisis de casos que incluyó pacientes con melanoma en terapia con nivolumab incluyeron los datos de 148 pacientes (33 resecados, 115 irresecables) tratados con nivolumab más vacuna peptídica o nivolumab sólo cada 2 semanas durante 12 semanas. Observaron efectos adversos de cualquier grado en el 68.2 % de los pacientes (101). Los irAE Grado III/IV fueron infrecuentes 3 (2 %). Observaron mostraron diferencias en la supervivencia general estadísticamente significativas con erupción cutánea (p 0.001) y vitiligo (p 0.012). La erupción y el vitiligo también se correlacionaron con diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia general en pacientes con enfermedad metastásica (p=0.004). Por lo que ellos

concluyeron que los irAE cutáneos se asocian con una mejor supervivencia en pacientes con melanoma tratados con nivolumab. (8)

Wang y cols. realizaron un estudio de series de casos y análisis de casos de penfigoide ampoloso inducida por pembrolizumab. En este estudio se incluyeron 47 pacientes (33 hombres y 14 mujeres). La mediana de edad fue de 72 años (rango 42-86 años). La mediana de tiempo hasta la toxicidad cutánea fue de 4 meses. Las manifestaciones clínicas que observaron con mayor frecuencia fueron bullas y ampollas tensas (85.11%), prurito (72.34%) y eritema (63.83%) en extremidades y tronco. La mayoría de los pacientes lograron la remisión del penfigoide ampoloso después de suspender el pembrolizumab con una combinación de tratamientos con esteroides administrados por vía tópica y sistémica u otros medicamentos. Por lo que dentro de sus conclusiones destacan la importancia del abordaje del penfigoide ampoloso inducido por pembrolizumab ya que puede ser necesaria la suspensión temporal o permanente del tratamiento. (9)

En la revisión sistemática realizada por Sibadud et al. se realizó un análisis de la literatura científica disponible sobre los efectos de los anticuerpos monoclonales anti PD-1 en el melanoma para abordar las complicaciones dermatológicas más prevalentes inducidas por los anticuerpos bloqueantes del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 y comparar su perfil de seguridad dermatológica con ipilimumab anti-CTLA-4. Observaron que más del 40% de los pacientes con melanoma tratados con terapia anti-PD-1 se enfrentan a irAE dermatológicos. Sin embargo, estas complicaciones cutáneas suelen ser autolimitadas y fácilmente manejables. La erupción papular macular inespecífica y el prurito representan las manifestaciones más comunes. También se puede desarrollar dermatitis liquenoide o psoriasis más características. Por otra parte, el vitíligo también es frecuente en pacientes con melanoma, pero no se ha informado en otros tipos de cánceres sólidos. Por lo que concluyen que, si bien los efectos adversos cutáneos son frecuentes, generalmente no son graves y son dosis dependiente. (10)

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El impacto generado por el incremento de la prevalencia de cáncer a nivel mundial y en nuestro país constituyen un problema de salud pública que ha llevado al desarrollo de tratamientos que disminuyan la progresión y mejoren el pronóstico de los pacientes con cáncer. Por lo que el desarrollo de los inhibidores de puntos de control inmunitarios como tratamiento anticancerígeno eficaz constituyen uno de los más exitosos enfoques en el mundo de la terapia anticancerígena. Sin embargo, los eventos adversos inmunomediados han cobrado relevancia por las discrepancias de su frecuencia dependiente del tipo de inmunoterapia empleada, tipo de cáncer y la dosis. Además de que la inmunoterapia con pembrolizumab y nivolumab han mostrado buenos efectos terapéuticos y la aparición de reacciones adversas pueden llevar a reconsiderar su empleo a pesar del éxito del tratamiento. Por ello, este estudio pretende estudiar las principales reacciones adversas cutáneas de los pacientes del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ubicado en la Ciudad de México que representa una de las entidades con la mayor prevalencia de cáncer en México, y hasta el momento los estudios realizados sobre este tema en nuestro país son limitados.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de las reacciones cutáneas asociadas al uso de Nivolumab y/o Pembrolizumab en pacientes oncológicos?

7. JUSTIFICACIÓN

Este estudio pretende aportar información sobre los efectos adversos cutáneos generados por la administración de anticuerpos monoclonales anti PD-1, Nivolumab y pembrolizumab, en los pacientes con distintos tipos de cáncer; debido a que la inmunoterapia es uno de los tratamientos más recientes y novedosos que han mostrado una buena respuesta terapéutica por lo que identificar la frecuencia de los eventos adversos cutáneos y conocer si existe relación entre el tipo de cáncer y el efecto de la dosis permitirá tener esto en consideración e individualizar tipo de tratamiento de acuerdo con las características del padecimiento.

Los resultados de esta investigación serán presentados y difundidos para el conocimiento del personal médico del “Centro Médico Nacional 20 de noviembre”.

8. HIPÓTESIS

H1: La prevalencia de las reacciones cutáneas secundarias al uso de nivolumab y/o pembrolizumab en pacientes oncológicos del Centro Médico Nacional 20 de noviembre es similar a la reportada en la literatura.

9. OBJETIVOS

Objetivo general

- Estimar la frecuencia de las reacciones cutáneas asociadas al uso de nivolumab y pembrolizumab en pacientes oncológicos del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”

Objetivos específicos

- Conocer las características demográficas de los pacientes con padecimiento oncológico que reciben tratamiento de inmunoterapia con nivolumab o pembrolizumab.
- Describir el tipo y frecuencia de padecimiento oncológico de los pacientes en tratamiento con nivolumab o pembrolizumab

- Describir la frecuencia de los diferentes tipos de reacciones cutáneas por tipo de inmunoterapia recibida.
- Estimar la frecuencia de reacciones cutáneas en los pacientes con cáncer dependiendo de la dosis de inmunoterapia recibida.

10.METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional, analítico, descriptivo, transversal, retrolectivo de una cohorte de serie de casos.

Población de estudio.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer que cuenten con reporte de estudio clínico y reporte de estudio histopatológico que se encuentren en tratamiento con nivolumab y pembrolizumab atendidos en el servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del 01 de enero del 2021 al 01 de enero del 2022.

Universo de trabajo

Expedientes de pacientes con cáncer con reporte de estudio clínico y reporte de estudio histopatológico en tratamiento con nivolumab y pembrolizumab con seguimiento para identificar efectos adversos atendidos en el servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del 01 de enero del 2021 al 01 de enero del 2022 y que cuenten con información completa.

Tiempo de ejecución

Se desarrolló en 4 meses posteriores a la autorización del protocolo de abril a agosto del 2023.

Esquema de selección

Definición del grupo control: No aplica para este estudio.

Definición del grupo a intervenir: El estudio no contempla ninguna intervención, los tratamientos aplicados formaron parte de la atención del paciente para su patología oncológica, independientemente de su inclusión en el estudio.

11. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Adultos mayores de 18 años
- Sexo masculino y femenino
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de cáncer con reporte de estudio histopatológico.
- Que recibieron tratamiento con nivolumab o pembrolizumab

Criterios de exclusión

- Pacientes con trastornos alérgicos agregados.
- Pacientes con antecedente de enfermedades dermatológicas previas.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente clínico con información incompleta, es decir, aquellos sin reporte clínico o que este se encuentre incompleto, sin reporte de histopatología, sin registro de tipo de tratamiento y dosis indicada.

12. TIPO DE MUESTREO

Muestreo probabilístico

- No aplica para este estudio

Muestreo no probabilístico

- Por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

13. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el servicio de oncología se atienden aproximadamente 42 pacientes con enfermedad oncológica que requieren tratamiento con pembrolizumab y 187 con nivolumab, por lo que se incluirán a todos.

14. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Tipo	Definición operacional	Unidad de medida	Análisis estadístico
Reacción cutánea	Dependiente Cualitativa	Tipo de lesión cutánea que se presenta como efecto adverso a la inmunoterapia	Identificación del tipo de lesión Eccema, xerosis, vasculitis, despigmentación, prurito	Tabla de frecuencias
Tipo de inmunoterapia	Independiente cualitativa	Tipo de inmunoterapia anti-PD1 indicada para el paciente	Nivolumab, Pembrolizumab	Tabla de frecuencias
Sexo	Covariable cualitativa	Hombre o mujer	Hombre o mujer	Tablas de frecuencias
Edad	Covariable cuantitativa	Años cumplidos	Años cumplidos	Tablas de frecuencias
Tipo de Cáncer	Confusora Cualitativa	Tipo de Cáncer que presenta el paciente	Pulmón, renal, melanoma, gástrico, mama	Tablas de frecuencias
Fecha de inicio de terapia	Covariable cuantitativa	Día, mes y año en que se inició la inmunoterapia	Fecha	N/A
Dosis	Covariable Cuantitativa	Miligramos administrados de acuerdo con caso clínico	Miligramos administrados	Tabla de frecuencias
Fecha de presentación de reacción cutánea	Covariable Cualitativa	Día, mes y año en que se presentó la reacción cutánea	Fecha	Tabla de frecuencias

15. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS

1. Se realizamos el registro del protocolo de investigación para someter a evaluación para aprobación del Comité de Local de Investigación Científica hasta que sea otorgado el registro.
2. Posterior a la aprobación se solicitó el acceso a los expedientes de los pacientes atendidos en el servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del 01 de enero del 2021 al 01 de enero del 2022.
3. Se aplicarán los criterios de selección para determinar los casos a incluir en el estudio.
4. Posteriormente realizamos la base de datos con las variables propuestas para integrar la matriz general de datos del proyecto de investigación.
5. Realizamos el análisis estadístico de la matriz de datos.
6. Con los resultados se generó el reporte de los resultados y realizó la discusión de estos.

16. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la prueba de normalidad para variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas. Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS versión 20.

Prueba piloto: No aplica para este estudio

17. ASPECTOS ÉTICOS.

Esta investigación cumple con los lineamientos de la séptima enmienda de la Declaración de Helsinki (promulgada en junio de 1964 por la Asociación Médica Mundial) realizada en la 64ª Asamblea General llevada a cabo en Fortaleza, Brasil, octubre 2013, apegada a las normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Se tomarán todas las precauciones para resguardar la confidencialidad de su información personal.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación, Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Fracción II, esta investigación se considera como de “**Sin riesgo**” al ser una investigación retrospectiva y no se realizará ninguna intervención y no se abordarán aspectos sensitivos de la conducta.

Se usará como fuente de información expedientes médicos, guardando siempre la confidencialidad conservando el anonimato de los sujetos, al no hacer uso de los datos personales, definidos como cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable, y son considerados como información confidencial, y con el compromiso de no contactar con ellos.

Los investigadores que realizarán esta investigación acatarán lo establecido para la protección de datos garantizando la seguridad y la protección de datos personales, así como la responsabilidad de evitar su alteración, pérdida y transmisión.

La información recopilada se manejará con base en la legalidad, honestidad, lealtad, imparcialidad y eficiencia, dicha información nunca se utilizará con fines de lucro, uso personal o de terceros, y se comprometen a la protección

de la información como propia, asumiendo la responsabilidad del resguardo y protección.

Este protocolo se someterá a revisión para su evaluación ante el Comité local de Investigación y Ética en investigación para poder llevarlo a cabo.

18. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos Humanos	Investigadores Asesor: Dra. Lucia Achell Nava Tesisista: Stephanie Mabel Lupercio Macias
Recursos Materiales	Equipo de computo Excel Office SPSS versión 20 Expedientes de pacientes atendidos en el servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del 01 de enero del 2021 al 01 de enero del 2022.
Recursos Financieros	No se consideran gastos asociados a la investigación ya que la tesisista cuenta con equipo de cómputo con paquetería para el análisis. Por lo que no se encuentran obstáculos para el desarrollo de esta investigación.

19.RESULTADOS

Se seleccionaron 229 pacientes de los cuales se eliminaron 7 casos por no contar con datos completos.

Para la variable edad se realizó prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov encontrándose distribución normal (p 0.74). La media de edad fue de 65.63 años con desviación estándar de 12.11 años.

En el análisis de las variables cualitativas se observó para el género, el 59% (130) masculino y 41% (92) femenino. Respecto al tipo de Cáncer la mayor proporción de casos presentaron melanoma con el 28% (63), seguido por los tumores de la cavidad oral con el 23% (50), en tercer lugar, el cáncer renal en 16% (35). Otros como el Cáncer de pulmón, vejiga, cavidad nasal, laringe, amígdala, cabeza y cuello se presentaron en el 5% de los casos o menos. Por otra parte, el tipo de inmunoterapia recibida fue nivolumab en el 81% (180) y pembrolizumab 19% (42) (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes con cáncer que recibieron inmunoterapia.

Categoría		Frecuencia	Porcentaje
Edad (años) (m DE)		63 (12.11)	
Sexo	Femenino	92	41.44
	Masculino	130	58.56
Cáncer	Melanoma	63	28.37
	Cavidad oral	50	22.52
	Renal	35	15.70
	Pulmón	11	4.95
	Cabeza y cuello	10	4.50
	Vejiga	9	4.05
	Cavidad nasal	9	4.05
	Laringe	8	3.60
	Amígdala	8	3.60
	Mama	3	1.35
	Linfoma de Hodgkin	2	0.90
	Endometrio	2	0.90
	Recto y ano	2	0.90jj
	Piel	2	0.90
	Ojo y anexos	2	0.90
	Mediastino	1	0.45
	Próstata	1	0.45
	Linfoma no Hodgkin	1	0.45
	Labio inferior	1	0.45
	Esófago	1	0.45
Cérvix	1	0.45	
Tipo de inmunoterapia	Nivolumab	180	81.00
	Pembrolizumab	42	19.00

m (media) DE (Desviación estándar)

*Tabla autogenerada

Los tipos de inmunoterapia se aplicaron según el tipo de cáncer, los casos de Melanoma, Laringe, Linfoma de Hodgkin, cabeza y cuello, recto y ano recibieron tratamiento con nivolumab. Mientras que los casos de cáncer de piel (no melanoma), esófago, cérvix, endometrio, próstata y linfoma no Hodgkin recibieron tratamiento con pembrolizumab. En otros tipos de cáncer, como el renal la inmunoterapia se distribuyó de la siguiente manera, el 48.5% (17) recibió nivolumab y el 51.5% (18) pembrolizumab. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la inmunoterapia por tipo de cáncer.

Cáncer	Tipo de inmunoterapia			
	Nivolumab		Pembrolizumab	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Melanoma	63	100.0	0	-
Cavidad oral	48	100.0	2	-
Renal	17	48.5	18	51.5
Pulmón	7	63.6	4	36.4
Cabeza y cuello	10	100.0	0	-
Vejiga	5	55.5	4	45.0
Cavidad nasal	8	88.9	1	11.1
Laringe	8	100.0	0	-
Amígdala	6	75.0	2	25.0
Mama	2	66.0	1	34.0
Linfoma Hodgkin	2	100.0	0	-
Endometrio	0	-	2	100.0
Recto y ano	2	100.0	0	-
Piel	0	.0	2	100.0
Ojo y anexos	1	50.0	1	50.0
Mediastino	0	-	1	100.0
Próstata	0	-	1	100.0
Linfoma no Hodgkin	0	-	1	100.0
Labio inferior	1	100.0	0	-
Esófago	0	-	1	100.0
Cérvix	0	-	1	100.0

Las principales reacciones cutáneas presentadas por los pacientes que usaron nivolumab fueron rash maculopapular 2.8% (5), vitíligo 2.8% (5),

xerosis 2.8% (5). También se presentaron otras con menor frecuencia como eccema 1.7% (3), rash papulopustular 1.1% (2) y 0.6% (1) presentó síndrome de Steven-Johnson.

Las reacciones cutáneas relacionados con el uso de pembrolizumab fueron eccema 2.4% (1), vasculitis 2.4% (1), vitíligo 2.4% (1), reacción liquenoide 2.4% (1) y xerosis 2.4% (1) (tabla 3).

Tabla 3. Tipos de reacciones cutáneas relacionadas al uso de inmunoterapia con nivolumab o pembrolizumab.

Tipo de reacción cutánea	Tipo de inmunoterapia			
	Nivolumab		Pembrolizumab	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sin reacción	153	85.0	37	88.1
Eccema	3	1.7	1	2.4
Rash maculopapular	5	2.8	0	.0
Rash papulopustular	2	1.1	0	.0
Vasculitis	1	.6	1	2.4
Vitíligo	5	2.8	1	2.4
Foliculitis impetiginizada	1	.6	0	.0
Melanoniquia	1	.6	0	.0
Nevo melanocítico eruptivo	1	.6	0	.0
Púrpura	1	.6	0	.0
Radiodermatitis	1	.6	0	.0
Reacción liquenoide	0	.0	1	2.4
Xerosis	5	2.8	1	2.4
Síndrome de Steven-Johnson	1	.6	0	.0

Al analizar las reacciones cutáneas presentadas al incrementar la dosis de inmunoterapia se observó que los pacientes que recibían nivolumab <100 mg/IV presentaron 1.14% (2) vitíligo y el 0.01% (1) presentó rash cutáneo. En los pacientes con dosis 101-200 mg/IV se observó xerosis en el 2.28% (5), rash maculopapular 2.28% (4), vitíligo 0.57% (1). Aquellos con dosis de 201-299 mg/IV se identificó vitíligo en el 1.14% (2), nevo melanocítico eruptivo 0.57% (1), xerosis 0.57% (1) y síndrome de Steven-Johnson 0.57% (1). Los pacientes que recibieron dosis de 300-399 mg/IV presentaron vasculitis el 0.57% (1) y rash maculopapular 0.57% (1). Finalmente, se encontró que los pacientes que recibían \geq 400 mg/IV no presentaron reacciones cutáneas, sin embargo, esta dosis solo se indicó en un paciente. (Tabla 4)

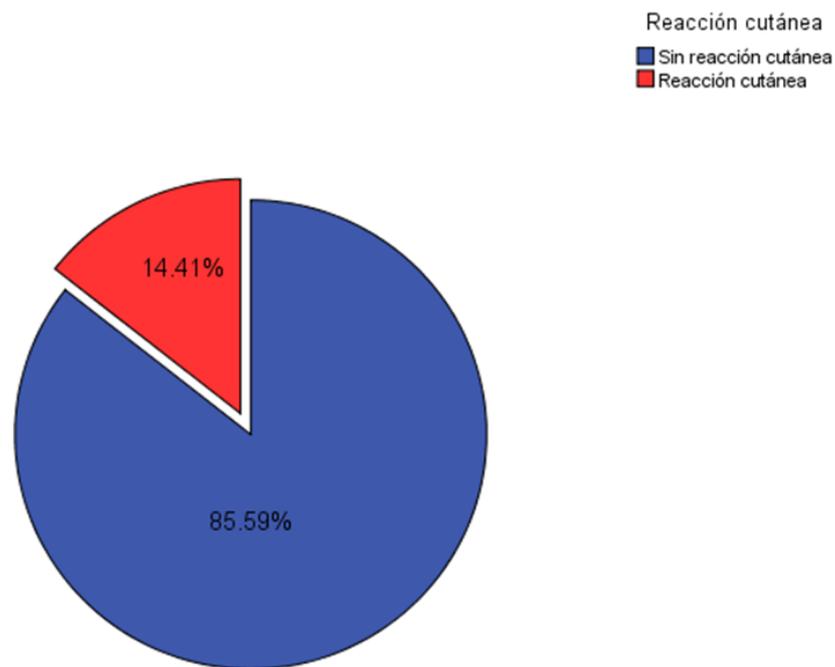
Tabla 4. Distribución de las reacciones cutáneas por dosis administrada de inmunoterapia con nivolumab.

Tipo de reacción	Nivolumab (mg/IV)											
	<100		101-200		201-299		300-399		400-499		500	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sin reacción	14	8.00	97	55.42	32	1.82	0	.00	4	2.28	1	.57
Eccema	0	.00	3	1.71	0	.00	0	.00	0	.00	0	.00
Rash maculopapular	0	.00	4	2.28	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00
Rash papulopustular	1	.01	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00	0	.00
Vasculitis	0	.00	0	.00	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00
Vitiligo	2	1.14	1	.57	2	1.14	0	.00	0	.00	0	.00
Foliculitis impetiginizada	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00	0	.00
Melanoniquia	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00	0	.00
Nevo melanocítico eruptivo	0	.00	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00
Púrpura	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00	0	.00
Radiodermatitis	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00	0	.00
Reacción liquenoide	0	.00	0	.57	0	.00	0	.00	0	.00	0	.00
Xerosis	0	.00	4	2.28	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00
Síndrome de Steven-Johnson	0	.00	0	.00	1	.57	0	.00	0	.00	0	.00

Tabla 5. Distribución de las reacciones cutáneas por dosis administrada de inmunoterapia con pembrolizumab.

Tipo de reacción	101-200	
	n	%
Sin reacción	35.0	85.5
Eccema	1.0	2.5
Rash maculopapular	0.0	0.0
Rash papulopustular	0.0	2.5
Vasculitis	1.0	2.5
Vitiligo	1.0	2.5
Foliculitis impetiginizada	0.0	0.0
Melanoniquia	0.0	0.0
Nevo melanocítico eruptivo	0.0	0.0
Púrpura	0.0	0.0
Radiodermatitis	0.0	0.0
Reacción liquenoide	1.0	2.5
Xerosis	1.0	2.5
Síndrome de Steven-Johnson	0.0	0.0

Al analizar las reacciones cutáneas presentadas al incrementar la dosis de inmunoterapia se observó que los pacientes que recibían pembrolizumab <100 no se presentaron reacciones. En los pacientes con dosis 101-200 mg/IV se observó eccema, vasculitis, vitíligo, reacción liquenoide y xerosis con un 2.5 (1) respectivamente (Tabla 5).



Gráfica 1. Distribución de la frecuencia de la presentación de reacciones cutáneas en pacientes con inmunoterapia

El 14.41% (32) de los pacientes presentaron una reacción cutánea posterior a la administración de inmunoterapia (Gráfica 1). De los cuales 16.12% (5) se presentó en pacientes con uso de pembrolizumab después de 4 semanas. Mientras que el resto de las reacciones se relacionó con el uso de nivolumab 83.83% (26), de los cuales el 46.20 (12) se presentó en las primeras 4 semanas y el 53.80% (14) se presentaron después de las 4 semanas del inicio de la inmunoterapia (Tabla 6). La mayor proporción de las reacciones

cutáneas se presentó en los pacientes con melanoma 43.8% (7) antes de las 4 semanas y 56.2% (9) después de las primeras 4 semanas (Tabla 7).

Tabla 6. Distribución del tiempo de presentación de las reacciones cutáneas por tipo de inmunoterapia recibida

Inmunoterapia	Tiempo hasta la reacción cutánea			
	< 4 semanas		> 4 semanas	
	n	%	n	%
Pembrolizumab	0	0	5	100.0
Nivolumab	12	46.2	14	53.8

Tabla 7. Distribución del tiempo de presentación de las reacciones cutáneas por tipo de cáncer.

Cáncer	Tiempo hasta la reacción cutánea			
	< 4 semanas		> 4 semanas	
	n	%	n	%
Melanoma	7	43.8	9	56.2
Cavidad oral	2	50.0	2	50.0
Renal	0	-	2	100.0
Pulmón	0	-	1	100.0
Vejiga	0	-	2	100.0
Cavidad nasal	1	100.0	0	-
Laringe	2	100.0	0	-
Linfoma Hodgkin	1	100.0	0	-
Piel	0	-	1	100.0
Cérvix	0	-	1	100.0

20. DISCUSIÓN

En este proyecto de investigación documental, se analizaron los expedientes clínicos de 229 casos, obteniéndose los datos demográficos, neoplasia asociada y reacciones cutáneas desarrolladas en pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario anti-PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab), para establecer la prevalencia de estas. Si bien, no se calculó un tamaño de muestra la cantidad de pacientes incluidos fue mayor que lo que se ha realizado en otros artículos. (8-9)

Los resultados encontrados representan algunas diferencias con lo reportado en la literatura la media de edad fue de 63 años, que comparado con la media de 72 años observada por Yoneda et al. Esto llama la atención debido a que los pacientes con cáncer son más jóvenes en nuestro país, por lo sería importante en lo futuro analizar si la edad puede condicionar una mayor presentación de efectos adversos y/o reacciones adversas más agresivas por la senescencia del sistema inmunológico. (4)

La prevalencia informada de reacciones cutáneas de los pacientes tratados con este grupo de fármacos varía entre estudios previos, desde 9.1% hasta 85.1% experimentan EA (6-9). En la población de estudio, los eventos adversos ocurrieron en el 14.41% de los pacientes. Esto puede explicarse por el subregistro de los efectos adversos leves que no requieran una acción sustancial en la práctica clínica, lo que constituye una limitación metodológica de este estudio debido a que los datos analizados se recopilaron a partir de una revisión retrolectiva de expedientes clínicos.

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia para nivolumab fueron rash máculo papular, xerosis y vitíligo. Para pembrolizumab se presentó principalmente eccema, vasculitis, vitíligo, reacción liquenoide y xerosis. A diferencia de la revisión realizada por Belum et al. donde las principales reacciones cutáneas fueron la erupción, el prurito y el vitíligo, notificados como los eventos adversos informados con mayor frecuencia, sólo con un resultado similar respecto al desarrollo de vitíligo en ambas

investigaciones. Además, el estudio contrario a lo observado en esta investigación identificó una mayor frecuencia de EA en los pacientes que recibían nivolumab que los que recibían pembrolizumab. (11)

En los resultados de esta investigación se observó que los pacientes en tratamiento con nivolumab presentaron reacciones adversas aparecieron en menos de 4 semanas 46.2% y el 53.8% en más de 4 semanas. Mientras que los pacientes en tratamiento con pembrolizumab presentaron reacciones adversas después de 4 semanas el 100%. Esto contrasta con lo observado en el estudio realizado por Coleman et al. donde se reporta aparición de reacciones adversas a nivel cutáneo de 0-2 meses hasta los 17.7 meses (12). Por lo que es necesario realizar estudios en nuestro país de cohorte prospectiva que permitan determinar la incidencia de los eventos adversos y poder estimar el riesgo relativo de eventos adversos relacionados con la inmunoterapia.

Las reacciones cutáneas presentadas fueron más frecuentes en hombres y no parecen ser dependientes de la dosis, aunque la mayoría se reportaron a dosis entre 100-200 mg IV.

En la realización de este estudio se identificaron limitaciones al ser una revisión retrospectiva la información con la que se cuenta está limitada a lo registro en el expediente clínico y no se cuenta con la posibilidad de ampliar la información. Por lo anterior se tiene como perspectiva para estudios posteriores realizar una cohorte prospectiva que permita el seguimiento de los pacientes en tiempo real para limitar el subdiagnóstico de los efectos adversos que pueden no ser considerados por otros especialistas.

Por otra parte, la población de estudio de esta investigación fue extraída de un centro de referencia de la CDMX, lo que limita la validez externa del estudio, por ser una población con una prevalencia de cáncer mayor que la del resto del país, por lo que no es posible extrapolar estos resultados a poblaciones con características diferentes.

21. CONCLUSIÓN

Concluimos que los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” presentan hasta 14.41% de reacciones cutáneas secundarias al uso de nivolumab y pembrolizumab. Sin embargo, las EA por nivolumab representaron el 15% y por pembrolizumab el 11.9%.

La reacción cutánea más frecuente que encontramos fue el vitíligo con un 2.8% en los pacientes tratados con nivolumab y un 2.4% en los pacientes que recibieron pembrolizumab.

La inmunoterapia ofrece un panorama alentador para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, sin embargo, es importante mantener un tratamiento multidisciplinario que permita una mejor tolerancia de los efectos adversos, por lo que es muy importante el abordaje desde el punto de vista dermatológico ya que las reacciones adversas leves pueden ser tratadas y mejorar el pronóstico a largo plazo.

22. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Internet]. OMS. 2023. p. 1–2
Available from: who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer
2. Organización Panamericana de la Salud. Día Mundial contra el Cáncer [Internet]. OPS. 2023. p. 1–2 Available from: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Comunicado de Prensa Núm. 77/23. 2 de febrero de 2023. Página 1-6
4. Salloum A, Habre M, Chebl JA, Chebl KA, Atallah C, Medawar G, Kourie HR. Dermatological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor-based combinations of anticancer therapies: a systematic review. *Immunotherapy*. 2022 Apr;14(6):489-503. doi: 10.2217/imt-2021-0244.
5. Bhardwaj M, Chiu MN, Pilkhwal Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2022 Mar;41(1):73-90. doi: 10.1080/15569527.2022.2034842.
6. Yoneda H, Nokihara H, Mitsushashi A, Ozaki R, Yabuki Y, Ogino H, Otsuka K, Nishioka Y. Correlation between immune-related adverse events and therapeutic effects of nivolumab in patients with malignant pleural mesothelioma. *BMC Pulm Med*. 2021 Nov 15;21(1):373. doi: 10.1186/s12890-021-01746-6. PMID: 34781910; PMCID: PMC8591924.
7. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750. Epub 2012 May 21. PMID: 22614989.
8. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22(4):886-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1136. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26446948; PMCID: PMC4755809.
9. Wang J, Hu X, Jiang W, Zhou W, Tang M, Wu C, Liu W, Zuo X. Analysis of the clinical characteristics of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid.

Front Oncol. 2023 Mar 3;13:1095694. doi: 10.3389/fonc.2023.1095694. PMID: 36937423; PMCID: PMC10022695.

10. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol.* 2016 Jul;28(4):254-63. doi: 10.1097/CCO.000000000000290. PMID: 27136138.
11. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, Motzer RJ, Wu S, Busam KJ, Wolchok JD, Lacouture ME. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016 Jun;60:12-25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.010. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27043866; PMCID: PMC4998047.
12. Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr;80(4):990-997. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.062. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30399387; PMCID: PMC6420863.