

Artículo de revisión

## Eventos adversos inmunomediados con la administración de pembrolizumab en el tratamiento de tumores sólidos

Immune-Mediated Adverse Events with Pembrolizumab Administration in the Treatment of Solid Tumors

Iraida Caballero Aguirrechu<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Marilet Matos Iron<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5711-3343>

Leslie Magdiel Rodríguez Varona<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3305-5871>

<sup>1</sup>Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [iraidacaballero@yahoo.es](mailto:iraidacaballero@yahoo.es)

### RESUMEN

**Introducción:** El pembrolizumab es el anticuerpo anti-PD-1 de mayor indicación en oncología, con impacto positivo y un perfil de toxicidad característico por la activación inmunitaria sistémica.

**Objetivo:** Sintetizar la evidencia observacional disponible sobre la toxicidad asociada al uso de pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos y las características de los estudios que la documentan.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática en PubMed entre los años 2010 y 2025 de artículos que evidencian eventos adversos inmunomediados, con el uso del fármaco en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos. Se empleó PRISMA para revisiones sistemáticas en la identificación y selección de los estudios, y a través de la escala Newcastle–Ottawa se evaluó la calidad de estos.

**Resultados:** Se seleccionaron 256 estudios observacionales del mundo real en oncología, todos con calidad alta o moderada y la mayoría con pacientes de cáncer de pulmón, melanoma y cabeza y cuello. En la distribución de los eventos, predominaron los endocrinos (27 %), dermatológicos (23 %) y gastrointestinales (20 %), de ellos, entre el 70-85 % fueron grado I-II. Los principales factores de riesgo fueron la exposición prolongada, las terapias concomitantes y las comorbilidades.

**Conclusiones:** Los estudios observacionales del mundo real con empleo de pembrolizumab predominaron en pacientes con cáncer de pulmón, melanoma y

cabeza y cuello, con mayor frecuencia de eventos inmunomediados endocrinos, dermatológicos y gastrointestinales, no grave, independientemente del tipo de tumor y la asociación terapéutica, con una evidencia documentada en estudios de alta y moderada calidad.

**Palabras clave:** pembrolizumab; anti-PD-1; eventos inmunomediados; estudios observacionales.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pembrolizumab is the most widely used anti-PD-1 antibody in oncology, with a positive impact and a characteristic toxicity profile due to systemic immune activation.

**Objective:** This review is to synthesize the available observational evidence on the toxicity associated with pembrolizumab use in patients with solid tumors and the characteristics of the studies that document it.

**Methods:** A systematic review was conducted in PubMed between 2010 and 2025 of articles that demonstrate immune-mediated adverse events with the use of the drug in the treatment of patients with solid tumors. PRISMA for systematic reviews was used to identify and select studies, and their quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale.

**Results:** 256 real-world observational studies in oncology were selected, all of high or moderate quality, and most involving patients with lung, melanoma, and head and neck cancers. In the distribution of events, endocrine (27 %), dermatological (23 %), and gastrointestinal (20 %) events predominated, with 70-85 % of these being Grade I-II. The main risk factors were prolonged exposure, concomitant therapies, and comorbidities.

**Conclusions:** Real-world observational studies using pembrolizumab were predominantly in patients with lung, melanoma, and head and neck cancers, with a higher frequency of non-serious endocrine, dermatological, and gastrointestinal immune-mediated events, regardless of tumor type and therapeutic combination, with documented evidence from high- and moderate-quality studies.

**Keywords:** pembrolizumab; anti-PD-1; immune-mediated events; observational studies.

Recibido: 13/01/2026

Aceptado: 13/01/2026

## Introducción

En la última década, la inmunoterapia modifica de manera sustancial el panorama terapéutico en oncología. Entre las estrategias más relevantes se encuentran los inhibidores de los puntos de control inmunitario, en particular aquellos dirigidos contra PD-1 y PD-L1. La aprobación de estos agentes, por parte de las agencias regulatorias americana y europea (FDA y EMA, por sus siglas en inglés) marcó un hito en el tratamiento de múltiples tumores sólidos, al demostrar los beneficios clínicos significativos en la supervivencia y control de la enfermedad.<sup>(1,2,3)</sup>

El pembrolizumab, uno de los anticuerpos anti-PD-1 más utilizado, se incorpora hoy en diversas indicaciones oncológicas, desde melanoma y cáncer de pulmón hasta tumores menos frecuentes, se consolida como un fármaco de referencia en la práctica clínica.<sup>(4,5,6)</sup>

No obstante, el impacto positivo de estos tratamientos en la respuesta clínica, tienen un perfil de toxicidad característico, derivado de la activación inmunitaria sistémica. Los eventos adversos inmunomediados, que pueden afectar órganos o sistemas endocrino, dermatológico, gastrointestinales y otros, representan un desafío para la atención integral de los pacientes.<sup>(7,8)</sup> La literatura científica documenta estos efectos en diferentes contextos, pero la información se encuentra dispersa y heterogénea, con predominio de informes de ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones, reportes de casos y estudios observacionales; estos últimos reflejan la experiencia en escenarios reales. Ante esta situación, resulta imprescindible realizar una revisión sistemática de la evidencia disponible en estos informes, que permita identificar patrones de toxicidad, evaluar su frecuencia y aportar elementos para la práctica clínica y la investigación futura.<sup>(7,9,10)</sup>

El objetivo de esta revisión sistemática es sintetizar la evidencia observacional disponible sobre la toxicidad inmunomediada asociada al uso de pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos, identificar los tipos y frecuencia de los eventos adversos y describir las características de los estudios que los documentan, con el fin de aportar una visión integral y reproducible, que sirva de base para la práctica clínica y futuras investigaciones. Los estudios observacionales publicados entre los años 2010 y 2025 mostraron un patrón consistente de toxicidad inmunomediada, asociada a pembrolizumab, con predominio de eventos de tipo endocrino, dermatológico y gastrointestinal, cuya frecuencia y características pueden ser sistemáticamente identificadas y descritas mediante una revisión estructurada de la literatura.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática, la cual se definió la pregunta de investigación y los criterios de elegibilidad mediante el marco de Elementos de Población, Intervención, Comparador, Desenlaces y Diseño del Estudio (PICOS),<sup>(11)</sup> lo que permitió estructurar de forma precisa la selección de los estudios.

Los criterios PICOS<sup>(11)</sup> para la selección fueron población (pacientes tratados con pembrolizumab), intervención (pembrolizumab solo o en combinación), comparador (no aplicable), desenlace (eventos adversos y toxicidad), y diseño (estudios observacionales del mundo real en oncología).

El proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión, se llevó a cabo en la base de datos de PubMed en el período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2025, con el objetivo de identificar estudios que informaran toxicidad asociada al uso de pembrolizumab en pacientes oncológicos, siguiendo las directrices de Elementos Preferidos para Informar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA),<sup>(12)</sup> para garantizar la transparencia y reproducibilidad en cada etapa. Se excluyeron los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas/metaanálisis, guías de tratamiento, presentaciones y series cortas de casos.

Finalmente, se incluyeron 256 estudios observacionales en la síntesis cualitativa a los que se les evaluó la calidad metodológica con la utilización de la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS, por sus siglas en inglés)<sup>(13)</sup>, herramienta ampliamente empleada para valorar el rigor de estudios observacionales en términos de selección, comparabilidad y medición de desenlaces.

Se empleó la versión adaptada a las características de los estudios observacionales del mundo real en oncología. Se definieron *a priori* los criterios para cada dominio de la escala. En el dominio de selección (0-4 puntos) por la definición clara y consecutiva de la cohorte, la confirmación diagnóstica estandarizada, la documentación precisa de la exposición al inhibidor de PD-1 y la ausencia de condiciones previas que pudieran confundir directamente la toxicidad evaluada. En comparabilidad (0-2 puntos) cuando se incorporaron ajuste multivariado, emparejamiento o control explícito de factores de confusión clínicamente relevantes (edad, estado funcional, comorbilidades, línea de tratamiento).

En el dominio de resultado/exposición (0-3 puntos) se consideró la definición estandarizada de toxicidades, la adecuación del seguimiento para detectar eventos inmunomediados y la claridad en el manejo de pérdidas y discontinuaciones. En base con la puntuación total, los estudios se clasificaron como de alta calidad (7-9 puntos), calidad intermedia (5-6 puntos) o baja calidad ( $\leq 4$  puntos).

Para la identificación y clasificación de las toxicidades reportadas en los estudios incluidos, se realizó una extracción sistemática de los eventos adversos descritos por cada artículo, se consideró, tanto la terminología clínica original como las categorías estandarizadas.

Las toxicidades se agruparon según el órgano o sistema afectado y se clasificaron conforme a los criterios de la Clasificación de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés),<sup>(14)</sup> con la aplicación de la versión correspondiente utilizada en cada estudio cuando estaba disponible.

En los casos en que los autores no especificaron la versión de CTCAE, se procedió a una armonización conceptual basada en la descripción clínica del evento y su gravedad. Esta estrategia permitió garantizar la comparabilidad entre estudios heterogéneos y asegurar una categorización coherente de las toxicidades inmunomediadas asociadas a los inhibidores de puntos de control inmunitario.

## Resultados

Del total de 2092 registros iniciales identificados en PubMed (2010-2025), se eliminaron 28 duplicados y 1742 artículos fueron excluidos por no cumplir criterios de elegibilidad. Posteriormente, se evaluaron 289 estudios a texto completo, de los cuales 33 fueron descartados por motivos metodológicos o de contenido. Finalmente, se incluyeron 256 estudios observacionales del mundo real (cohortes retrospectivas o prospectivas) que evaluaban toxicidad clínica asociada al uso de pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos (fig. 1).

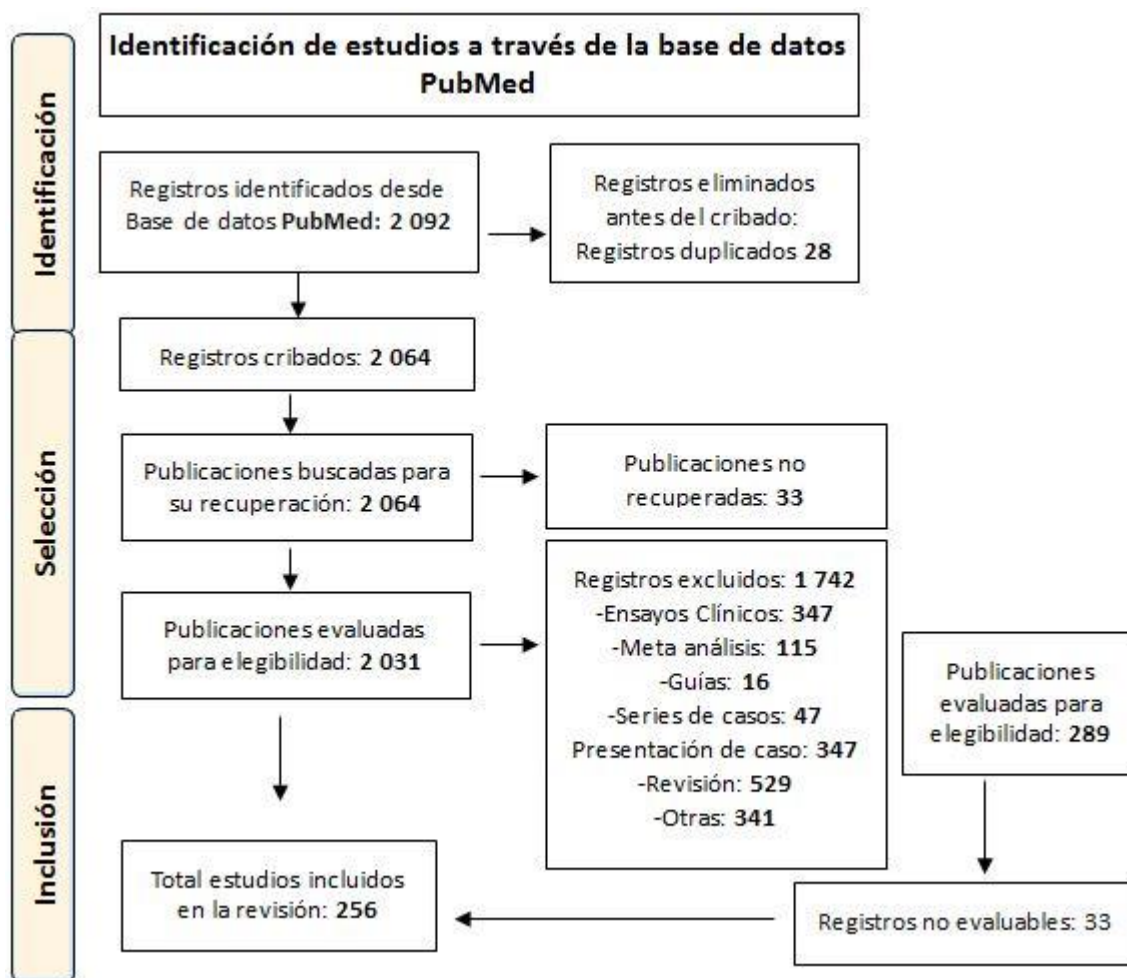
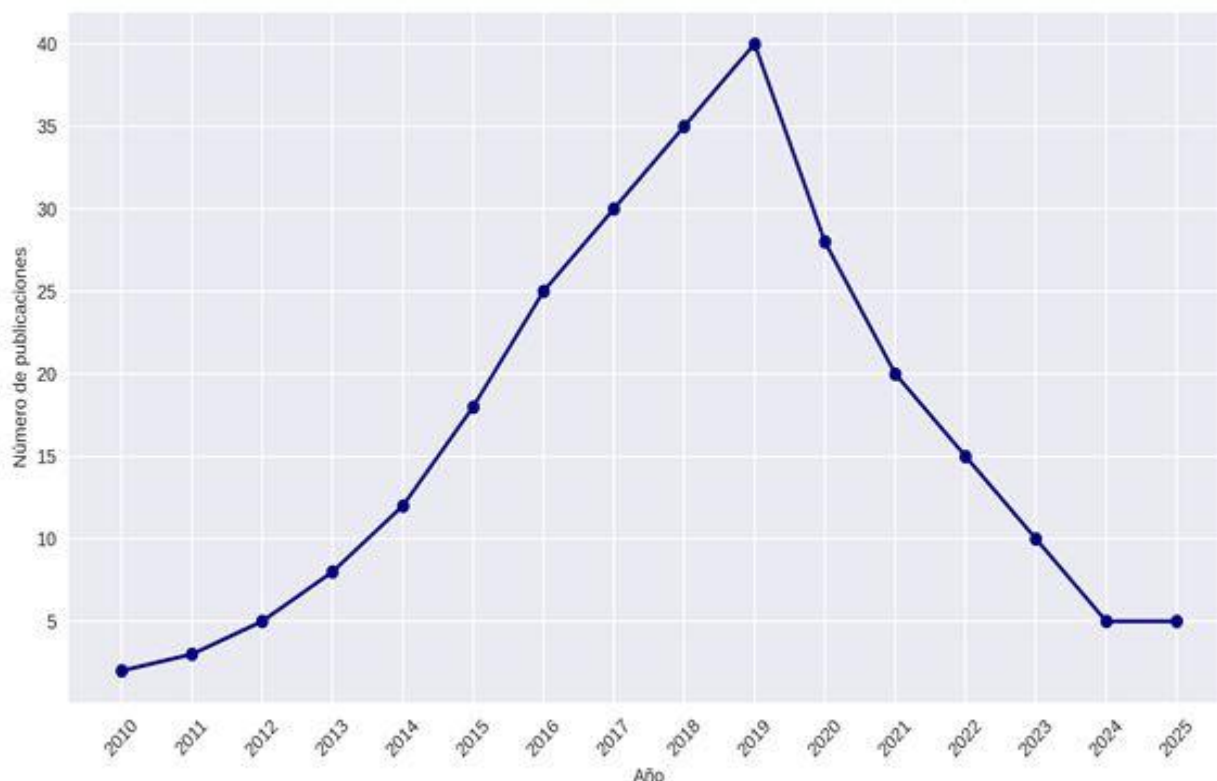


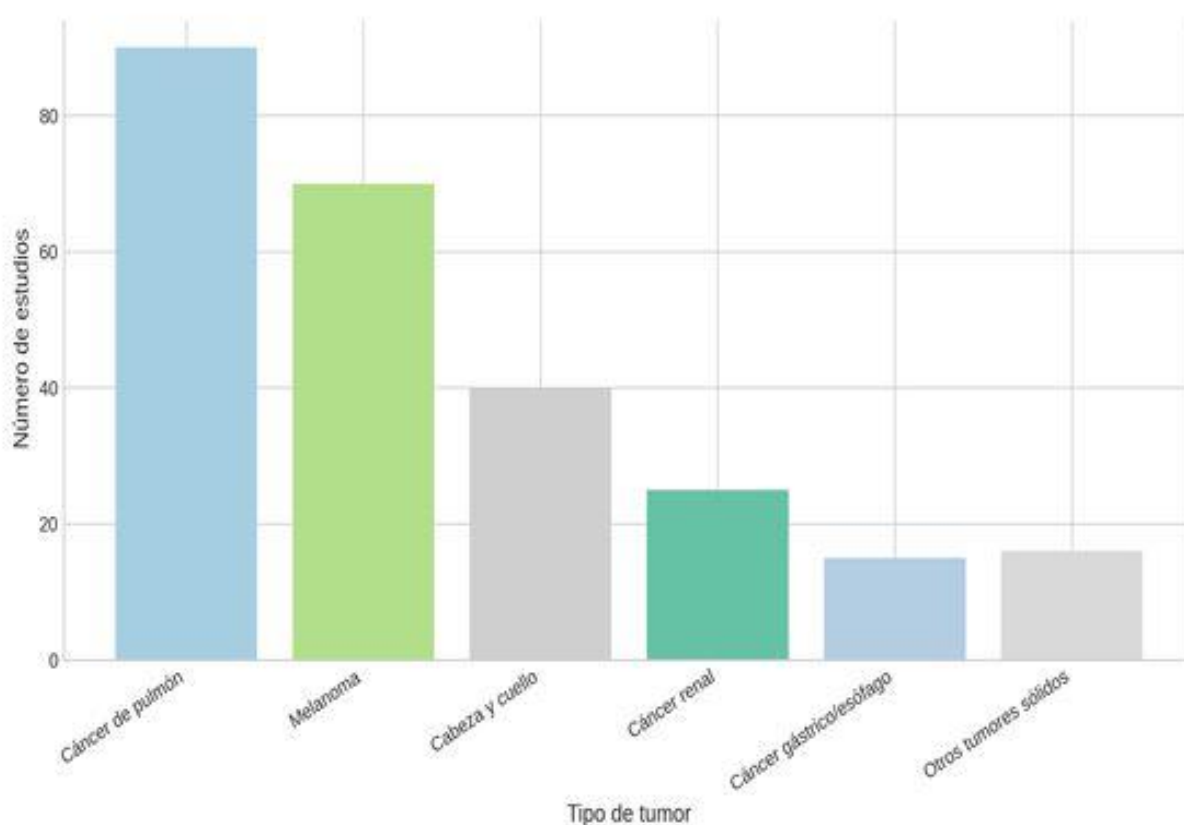
Fig.1- Diagrama de flujo PRISMA con el proceso de identificación, selección e inclusión de los estudios observacionales del mundo real de PubMed (2010-2025).

En el proceso de búsqueda en PubMed en el período seleccionado, se observó un crecimiento progresivo desde 2010 hasta un pico en 2019 (40 publicaciones), seguido de un descenso marcado en los últimos años, con estabilización en 2024-2025. Esto refleja cómo la evidencia inicial fue muy activa y después se consolidó, probablemente por la saturación de reportes y transición hacia síntesis más estructurada (fig. 2).



**Fig. 2-** Tendencia temporal de estudios observacionales sobre toxicidad inmunomediada por pembrolizumab en la base de datos PubMed (2010-2025).

Se observó que la mayor parte de la evidencia proviene de cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP), 90 estudios y melanoma 70 estudios, seguidos por cabeza y cuello, renal y gástrico/esófago. Esto refleja las principales indicaciones clínicas de pembrolizumab desde el año 2010 y dónde se concentra la investigación observacional (fig. 3).

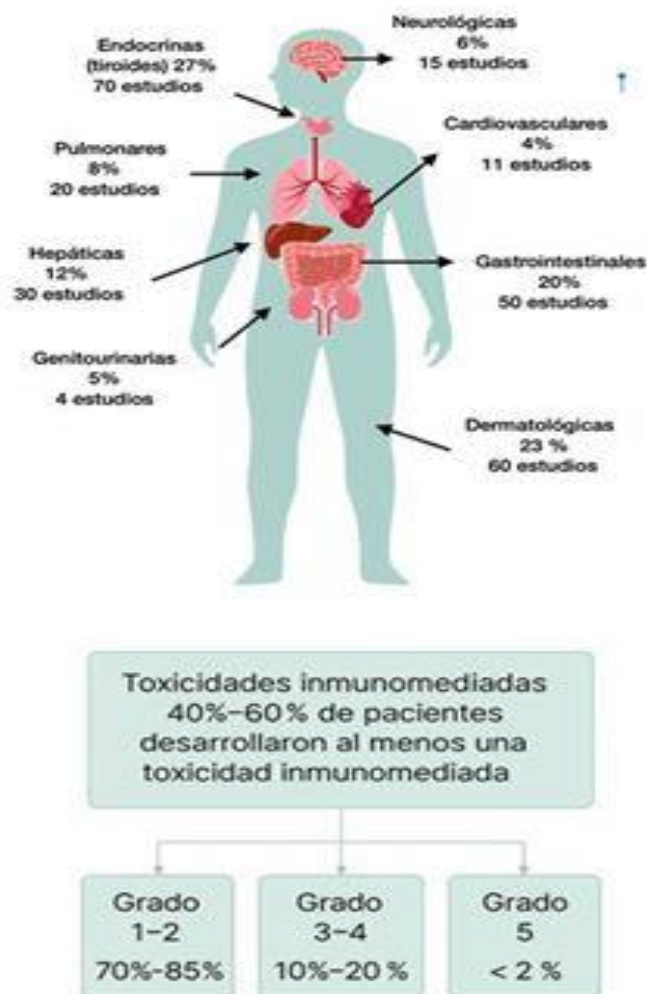


**Fig. 3-** Distribución según tipo de tumor de estudios observacionales que describen toxicidad inmunomediada por pembrolizumab (2010-2025).

### Eventos adversos inmunomediados

En los 256 estudios observacionales incluidos en esta revisión sistemática, se identificó una distribución heterogénea de toxicidades inmunomediadas asociadas al uso de pembrolizumab. Las manifestaciones endocrinas fueron las más frecuentes, reportadas en el 27 % de los estudios ( $\approx 70$ ), seguidas por toxicidades dermatológicas (23 %,  $\approx 60$ ) y gastrointestinales (20 %,  $\approx 50$ ). Las toxicidades hepáticas representaron el 12 % ( $\approx 30$ ), mientras que las pulmonares y neurológicas fueron menos prevalentes, con 8 % ( $\approx 20$ ) y 6 % ( $\approx 15$ ) respectivamente. Las complicaciones cardíacas, aunque menos comunes, estuvieron presentes en el 4 % de los estudios ( $\approx 11$ ).

Esta distribución refleja un patrón consistente de afectación multiorgánica, con predominio de eventos endocrinos y cutáneos, lo cual coincide con el perfil inmunológico del fármaco y su mecanismo de acción sobre puntos de control inmunitario (fig. 4).



**Fig. 4-** Distribución por órgano/sistema y grado de toxicidad inmunomediada en los estudios observacionales (2010-2025).

En el análisis detallado de las toxicidades inmunomediadas, las endocrinas se caracterizaron principalmente por hipotiroidismo y tiroiditis autoinmune, con mayor incidencia en pacientes expuestos a esquemas prolongados de pembrolizumab ( $\geq 6$  ciclos), independientemente de la dosis por ciclo. Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes fueron rash maculopapular y prurito, observados con mayor frecuencia en regímenes combinados con quimioterapia, lo que sugiere un efecto potenciador del esquema combinado.

Entre los eventos gastrointestinales predominó la colitis inmunomediada, asociada a un mayor número de dosis acumuladas y en algunos casos, a la administración concomitante de radioterapia. Las toxicidades hepáticas se presentaron principalmente como elevación de transaminasas grado 2 o 3, sin relación con la dosis, pero con mayor frecuencia en pacientes tratados con esquemas combinados.

Las complicaciones pulmonares, fundamentalmente neumonitis, se observaron en pacientes con antecedentes de radioterapia torácica, lo que sugiere que pueda ser un factor predisponente. Las toxicidades neurológicas, aunque menos comunes, incluyeron neuropatías periféricas y encefalitis autoinmune, generalmente después de múltiples ciclos acumulados.

Finalmente, las manifestaciones cardíacas, como miocarditis, fueron raras pero clínicamente relevantes, estas aparecen en pacientes con exposición prolongada y en algunos casos, en tratamientos combinados con otros agentes inmunoterapéuticos.

### **Análisis de la población evaluada**

En los estudios incluidos, la población estuvo conformada principalmente por pacientes con CPNCP y melanoma avanzado, seguidos en menor proporción por pacientes con tumores de cabeza y cuello, carcinoma urotelial y hepatocarcinoma. El rango de edad predominante fue de adultos mayores de 55 años, con distribución de sexo variable según el tipo de tumor, aunque sin diferencias significativas en la aparición de toxicidades inmunomediadas.

La mayoría de los pacientes presentaban estado funcional ECOG 0–1, lo que refleja que se trataba de cohortes del mundo real con selección de pacientes con sistema inmune robusto. En cuanto a los esquemas de tratamiento, el pembrolizumab en monoterapia fue el más frecuente, aunque una proporción relevante de estudios evaluó su uso en combinación con quimioterapia o radioterapia, en la cual se observaron toxicidades más graves.

Los pacientes que desarrollaron toxicidad se relacionaron con un mayor número de ciclos acumulados, la presencia de comorbilidades previas (en particular hepáticas y cardiovasculares) y la exposición a tratamientos concomitantes, como factores que se asociaron con mayor riesgo de eventos inmunomediados. Se expone un resumen de las principales variables evaluadas en la revisión de los estudios relacionados (tabla 1).

**Tabla 1** - Resumen metodológico de los estudios incluidos

| Característica      | Distribución/descripción                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diseño metodológico | Cohortes retrospectivas ( $\approx 45\%$ ),<br>Cohortes prospectivas ( $\approx 30\%$ ),<br>Registros institucionales o multicéntricos ( $\approx 15\%$ ),<br>Series de casos $\geq 10$ pacientes ( $\approx 10\%$ ) |

|                                 |                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población estudiada</b>      | Predominio de pacientes con cáncer de pulmón y melanoma; tamaños muestrales desde 50 hasta > 500 pacientes                                                                    |
| <b>Regímenes de tratamiento</b> | Pembrolizumab en monoterapia ( $\approx 55\%$ ),<br>Combinado con quimioterapia ( $\approx 30\%$ ),<br>Combinado con radioterapia u otros inmunoterápicos ( $\approx 15\%$ ). |
| <b>Número de ciclos/dosis</b>   | Mayoría con $\geq 6$ ciclos; algunos estudios reportan toxicidades tempranas después de 1-3 dosis                                                                             |
| <b>Variables de interés</b>     | Incidencia y perfil de toxicidades inmunomediadas, Factores predisponentes (edad, comorbilidades, tratamientos previos), evolución clínica                                    |
| <b>Regiones de publicación</b>  | Principalmente Norteamérica y Europa, con tendencia ascendente en Asia en los últimos 5 años                                                                                  |

En cuanto a las características clínicas asociadas a toxicidad, se observaron patrones consistentes:

- Endocrinas: hipotiroidismo y tiroiditis fueron más frecuentes en pacientes con exposición prolongada ( $\geq 6$  ciclos) y sin diferencias claras por sexo o edad.
- Dermatológicas: rash y prurito se asociaron con esquemas combinados de pembrolizumab y quimioterapia, sugiriendo un efecto potenciador del régimen.
- Gastrointestinales: colitis inmunomediada, apareció con mayor frecuencia en pacientes con alta carga tumoral y en quienes recibieron radioterapia concomitante.
- Hepáticas: elevación de transaminasas grado 2-3 se presentó en pacientes con antecedentes de hepatopatía crónica, aunque también en casos sin comorbilidades previas.
- Pulmonares: neumonitis se relacionó con antecedentes de radioterapia torácica y con mayor número de ciclos acumulados.
- Neurológicas: neuropatías periféricas y encefalitis autoinmune fueron raras, pero se observaron en pacientes con exposición prolongada y en combinación con otros inmunoterápicos.
- Cardiovasculares: miocarditis, aunque infrecuente, se reportó en pacientes con comorbilidades cardiovasculares previas y después de múltiples ciclos.

En términos de regímenes de tratamiento, la monoterapia con pembrolizumab representó la mayoría de los estudios, pero las toxicidades más graves se

observaron en combinaciones con quimioterapia o radioterapia, lo que sugiere un efecto sinérgico en la activación inmunitaria.

La dosis estándar (200 mg cada 3 semanas) fue la más utilizada, sin evidencia clara de mayor toxicidad con dosis alternativas (400 mg cada 6 semanas), aunque los estudios comparativos son limitados. Este análisis refleja que la toxicidad inmunomediada con pembrolizumab no depende exclusivamente de la dosis, sino de la duración del tratamiento, las combinaciones terapéuticas y las características clínicas previas de los pacientes.

La síntesis de los estudios incluidos evidencia un patrón diferenciado de toxicidades inmunomediadas según el tipo de tumor y el esquema terapéutico empleado. En pacientes con CPNCP y melanoma, la monoterapia con pembrolizumab se asoció principalmente a eventos endocrinos y dermatológicos, mientras que los regímenes combinados con quimioterapia o radioterapia incrementaron la frecuencia de colitis, rash y elevación de transaminasas.

En tumores de cabeza y cuello y carcinoma urotelial, las toxicidades gastrointestinales y cutáneas fueron predominantes, en tanto que en hepatocarcinoma se observaron con mayor frecuencia manifestaciones hepáticas. Las complicaciones pulmonares, neurológicas y cardíacas, aunque menos comunes, aparecieron en escenarios de combinación terapéutica o tras múltiples ciclos acumulados. Este análisis confirma que la toxicidad inmunomediada no depende exclusivamente del tipo de tumor, sino de la interacción entre el régimen de tratamiento y las características clínicas de los pacientes (tabla 2).

**Tabla 2-** Análisis multivariable de estudios observacionales: tumor, régimen y toxicidad predominante

| Tipo de tumor          | Régimen de tratamiento                | Toxicidad predominante                                    |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Cancer de Pulmón CPNCP | Monoterapia con pembrolizumab         | Endocrina (hipotiroidismo, tiroiditis)                    |
| Cancer de Pulmón CPNCP | Pembrolizumab + quimioterapia         | Gastrointestinal (colitis), dermatológica (rash, prurito) |
| Melanoma avanzado      | Monoterapia con pembrolizumab         | Dermatológica (rash, vitiligo)                            |
| Melanoma avanzado      | Pembrolizumab + radioterapia          | Pulmonar (neumonitis), hepática (transaminasas elevadas)  |
| Cabeza y cuello        | Monoterapia con pembrolizumab         | Endocrina (tiroiditis), dermatológica                     |
| Carcinoma urotelial    | Pembrolizumab + quimioterapia         | Gastrointestinal (diarrea, colitis)                       |
| Hepatocarcinoma        | Monoterapia con pembrolizumab         | Hepática (hepatitis inmunomediada)                        |
| Hepatocarcinoma        | Pembrolizumab + otros inmunoterápicos | Cardíaca (miocarditis), neurológica (encefalitis)         |

La distribución de toxicidades inmunomediadas mostró un patrón dependiente del régimen terapéutico más que del tipo de tumor. En monoterapia predominaron los eventos endocrinos y dermatológicos, mientras que las combinaciones con quimioterapia o radioterapia se asociaron con mayor frecuencia a colitis, rash y elevación de transaminasas. Las complicaciones pulmonares, neurológicas y cardíacas fueron menos comunes, pero se observaron en escenarios de combinación o después de múltiples ciclos acumulados.

En monoterapia predominaron toxicidades endocrinas y dermatológicas, mientras que las combinaciones se asociaron con colitis, rash y hepatotoxicidad; las complicaciones pulmonares, neurológicas y cardíacas fueron menos frecuentes y aparecieron tras múltiples ciclos o esquemas combinados.

### **Evaluación metodológica de los estudios incluidos**

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante la escala Newcastle–Ottawa (NOS) para cohortes y estudios observacionales. La mayoría de los estudios alcanzaron puntuaciones altas en selección y comparabilidad, aunque se identificaron limitaciones frecuentes en el control de factores de confusión y en la estandarización de la evaluación de toxicidades. La exclusión de reportes de casos y series pequeñas (< 10 pacientes) contribuyó a mejorar la consistencia y la validez externa de los hallazgos. La mayoría de los estudios incluidos alcanzaron puntuaciones intermedias-altas (6-9 estrellas), lo que respalda la solidez metodológica de la evidencia. Sin embargo, las limitaciones recurrentes fueron el control insuficiente de factores de confusión, la heterogeneidad en la definición de toxicidades y la variabilidad en el seguimiento.

En el subconjunto de estudios con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, se evaluaron todos los estudios incluidos (n = 78) mediante la escala Newcastle–Ottawa (NOS) siguiendo los criterios predefinidos. La mayoría alcanzó puntuaciones entre 6 y 8 puntos, reflejando una calidad metodológica predominantemente intermedia-alta.

Los dominios de selección y resultado fueron los más sólidos, con cohortes bien definidas, diagnóstico confirmado y uso consistente de criterios CTCAE para la clasificación de toxicidades. En contraste, el dominio de comparabilidad mostró mayor variabilidad, dado que solo una fracción de los estudios incorporó ajuste multivariado o emparejamiento por variables clínicas relevantes.

Los estudios comparativos o con *propensity score* alcanzaron las puntuaciones más altas (NOS 8-9), mientras que los estudios monocéntricos descriptivos sin ajuste se ubicaron en el rango intermedio (NOS 5-6). No se identificaron estudios de baja calidad. En conjunto, el bloque NSCLC presenta una base metodológica

robusta para interpretar los patrones de toxicidad inmunomediada en escenarios reales del mundo.

## Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática muestran que las toxicidades inmunomediadas asociadas a pembrolizumab se distribuyen de manera diferencial según el régimen terapéutico y las características clínicas de los pacientes. En monoterapia predominaron los eventos endocrinos (hipotiroidismo, tiroiditis) y dermatológicos (rash, prurito, vitiligo), mientras que las combinaciones con quimioterapia o radioterapia se asociaron con mayor frecuencia a colitis y hepatotoxicidad, hallazgos consistentes con lo reportado en cohortes multicéntricas de cáncer de pulmón y melanoma.

La asociación entre neumonitis y radioterapia torácica previa se documenta en estudios prospectivos, y refuerza así la necesidad de vigilancia estrecha en este subgrupo. Aunque menos frecuentes, las complicaciones neurológicas y cardíacas (encefalitis, miocarditis) se describen en registros institucionales y revisiones sistemáticas, con impacto clínico relevante.<sup>(15,16,17,18)</sup>

La población analizada se conformó en su mayoría por adultos mayores de 55 años, con buen estado funcional (ECOG 0–1), lo que refleja cohortes con adecuada reserva clínica para recibir inmunoterapia. Sin embargo, la ocurrencia de toxicidades se concentró en pacientes con comorbilidades previas (hepáticas y cardiovasculares), historia de radioterapia y mayor número de ciclos acumulados. Estos hallazgos sugieren que la toxicidad inmunomediada es un fenómeno transversal a distintos tumores y que los factores de riesgo más consistentes son la exposición prolongada, las terapias concomitantes y las comorbilidades de base.<sup>(7,19,20)</sup>

Desde el punto de vista metodológico, la exclusión de informes de casos y series pequeñas (< 10 pacientes) fortaleció la validez externa y la comparabilidad de los resultados, permitió estimaciones más coherentes entre el tipo de toxicidad, el régimen de tratamiento y las características clínicas. No obstante, persiste la heterogeneidad entre los estudios (diseños retrospectivos vs. prospectivos, variabilidad en definiciones y grados CTCAE de toxicidades, diferencias en protocolos de manejo), lo que limita inferencias causales y obliga a interpretar las asociaciones como señales etiopatogénicas más que como efectos definitivos.<sup>(21)</sup>

Desde la perspectiva clínica, estos resultados apoyan la necesidad de vigilancia proactiva orientada por riesgo como se plantea en diversas guías clínicas internacionales: realizar perfil tiroideo hematológico seriado en el tratamiento de

pembrolizumab en régimen de monoterapia; monitorización de síntomas y funcionamiento gastrointestinal y hepático en régimen de tratamiento combinado; y evaluación respiratoria en pacientes con radioterapia torácica previa.

La identificación temprana y el manejo estandarizado de eventos inmunomediados (suspensión temporal, corticosteroides, inmunomodulación y decisiones de reintroducción) son claves para optimizar beneficio–riesgo, en particular en el empleo de esquemas combinados en que la toxicidad puede comprometer la continuidad terapéutica.<sup>(22,23,24,25)</sup>

La evaluación de calidad metodológica mostró que la mayoría de los estudios incluidos alcanzaron puntuaciones intermedias-altas en la escala Newcastle–Ottawa, con fortalezas en la selección de pacientes y la definición de toxicidades. Sin embargo, se identificaron limitaciones recurrentes en el control de factores de confusión y en la heterogeneidad de los criterios de clasificación de eventos adversos. Estos hallazgos refuerzan que, aunque la evidencia disponible es sólida y consistente, la variabilidad metodológica condiciona la fuerza de las conclusiones y obliga a interpretar los resultados con cautela.<sup>(13,25)</sup>

Se concluye que la toxicidad inmunomediada asociada a pembrolizumab se presenta como un fenómeno transversal para distintos tumores, con patrones diferenciados según el régimen terapéutico: endocrinas y dermatológicas en monoterapia, y gastrointestinales y hepáticas en combinaciones con quimioterapia o radioterapia. Los factores de riesgo principales para su desarrollo fueron la exposición prolongada, la presencia de comorbilidades previas (hepáticas y cardiovasculares), la carga tumoral elevada y los tratamientos concomitantes, más que la dosis puntual por ciclo.

La exclusión de reportes de casos y series pequeñas (< 10 pacientes) permitió fortalecer la validez externa y la comparabilidad de los hallazgos, con estimaciones más robustas sobre la frecuencia y el perfil de toxicidades. La evaluación metodológica mediante la escala NOS mostró puntuaciones intermedias-altas, con fortalezas en la selección y comparabilidad, pero limitaciones en el control de factores de confusión y en la estandarización de la clasificación de eventos adversos. La evidencia disponible respalda que el beneficio–riesgo de pembrolizumab, depende de un manejo temprano y estandarizado de las toxicidades, lo que permite optimizar la continuidad terapéutica y mejorar los desenlaces clínicos.

## Referencias bibliográficas

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;390:122-35. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1703481>
2. Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, Subramaniam S, Mishra-Kalyani PS, He K, *et al*. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond. *Oncologist*. 2017;22(11):1392-9. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0078>
3. Poto R, Troiani T, Criscuolo G, Marone G, Ciardiello F, Tocchetti T, *et al*. Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Frontiers in immunology*. 2022;13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.804597>
4. Johnson DB, Reynolds KL, Sullivan RJ. Immune checkpoint inhibitor toxicities: 2020 update. *Lancet Oncol*. 2020;25:e120-e34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30107-8)
5. Keam S, Turner N, Kugeratski FG, *et al*. Toxicity in the era of immune checkpoint inhibitor therapy: mechanisms and clinical implications. *Front Immunol*. 2024;15:1447021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1447021>
6. Jurado JM, Gutiérrez V, Cantero A, Berciano-Guerrero MÁ, Padilla A, Pérez-Ruiz E, *et al*. Association Between Cutaneous Immune-Related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(7):2499. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14072499>
7. Haanen JBAG, Robert C, Ribas A. ESMO Guidelines 2017: Management of toxicities from immunotherapy. *Ann Oncol*. 2017 [acceso 12/10/2025];35:100-18. Disponible en: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/05/ESMO-2017-management-tox-immuno.pdf>
8. Gaudio A Del, Di Vincenzo F, Petito V, Giustiniani MC, Gasbarrini A, Scaldaferri F, *et al*. Focus on Immune Checkpoint Inhibitors-related Intestinal Inflammation: From Pathogenesis to Therapeutical Approach. *Inflam Bowel Dis*. 2024;30(6):1018-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ibd/izad229>
9. PharmExec (2025). FDA Approves Keytruda for PD-L1 Positive Resectable Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *PharmExec News*, 13 de junio de 2025 [acceso 12/10/2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves>
10. Kennedy LB, Salama AKS. Cancer immunotherapy toxicity: new evidence and evolving patterns. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:88-109. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21596>

11. Frandsen TF. Use the full PICO model as a search tool for systematic reviews resulted in lower recall for some PICO elements. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020;127:69-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.07.005>
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(71). DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
13. Gualdi-Russo E, Zaccagni L. The Newcastle–Ottawa Scale for Assessing the Quality of Studies in Systematic Reviews. 2026;14(1):4. DOI: <https://doi.org/10.3390/publications14010004>
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6. Published: 2025. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2025 [acceso 12/10/2025]. Disponible en: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf>
15. Naidoo W, Cuff K, Ryan M. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events. *Aust Prescr*. 2024;47:153-5. DOI: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2024.039>
16. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: comprehensive update. *Eur J Cancer*. 2016;185:1-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>
17. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C. Diagnosis and management of immune-related adverse reactions: 2023 consensus. *Cancer Treat Rev*. 2023;118:102555. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.003>
18. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ. ASCO 2024 guideline update: management of immune-related adverse events. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;36(17):1714-68. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
19. Abraham PE, Johnson DB. Long-Term Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *Drugs*. 2025;85:1-14. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02243-4>
20. Oliveira C, Mainoli B, Duarte GS, Machado T, Tinoco RG, Martins E, *et al*. Immune-related serious adverse events with immune checkpoint inhibitors: Systematic review and network meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2024;80(5):677-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03647-z>
21. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22:1-18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
22. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy: toxicity, efficacy and future directions. *Science*. 2024;383:112-20.

23. Johnson DB, Balko JM, Compton ML. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>
24. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.001>
25. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, *et al*. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. Joanna Briggs Institute. 2020 [acceso 12/10/2025]. Disponible en: [https://scholar.google.com/cu/scholar?q=Chapter+7:+Systematic+reviews+of+etiology+and+risk.&hl=es&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar](https://scholar.google.com/cu/scholar?q=Chapter+7:+Systematic+reviews+of+etiology+and+risk.&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.