

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES

ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD

TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE CON
ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL
ALFA Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE
MELANOMA CUTÁNEO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA Y META-ANÁLISIS

TESIS PRESENTADA POR
CAROLINA ALDANA SILVA, MD
DANIELA CHAPARRO REYES, MD
PARA OBTENER EL GRADO DE EPIDEMIÓLOGA

2015

Epidemióloga

Agradecimientos

A Dios, a nuestras familias, profesores y a todas las personas que hicieron parte de este proceso por su apoyo incondicional. Especialmente a nuestro tutor, el Doctor Juan Camilo Castellanos de la Hoz por guiarnos en esta odisea.

Autores

DANIELA CHAPARRO REYES

Médico. Universidad de los Andes.

e-mail: chaparore.laura@urosario.edu.co

CAROLINA ALDANA SILVA

Médico. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

e-mail: aldana.carolina@urosario.edu.co

Resumen

Introducción: El tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF) ha impactado el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide (AR) positivamente, sin embargo, se interroga un incremento en el riesgo de desarrollar melanoma. **Objetivo:** Conocer la asociación entre el uso de anti TNF y el desarrollo de melanoma maligno en pacientes con AR. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY y LILACS para ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones y meta-análisis en pacientes adultos con diagnóstico de AR y manejo con anti TNF (Certolizumab pegol, Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Golimumab). **Resultados:** 37 estudios clínicos cumplieron los criterios de inclusión para el meta-análisis, con una población de 16567 pacientes. El análisis de heterogeneidad no fue significativo ($p=1$), no se encontró diferencia en el riesgo entre los grupos comparados DR -0.00 (IC 95 % -0.001; -0.001). Un análisis adicional de los estudios en los que se reportó al menos 1 caso de melanoma (4222 pacientes) tampoco mostró diferencia en el riesgo DR -0.00 (IC 95 % -0.004 ; -0.003). **Conclusión:** En la evidencia disponible a la fecha no encontramos asociación significativa entre el tratamiento con anti TNF en pacientes con diagnóstico de AR y el desarrollo de melanoma cutáneo.

Abstract

Introduction: Treatment with antagonists of the tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) has impacted the prognosis and quality of life of patients with rheumatoid arthritis (RA) positively, however, there may be an increased risk for cutaneous melanoma with this therapy. Objective: To determine the association between the use of anti-TNF and the development of malignant melanoma in patients with RA. Methods: A systematic search of MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and LILACS for clinical trials, observational studies, reviews and meta-analyzes in adult patients with RA diagnosis and management with anti TNF (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliximab and Golimumab) was performed. Results: 37 trials met the inclusion criteria for the meta-analysis, with a population of 16567 patients. The analysis of heterogeneity was not significant ($p = 1$), no difference was found in risk between the compared groups risk difference (RD) -0.00 (95 % -0.001, -0.001). Further analysis of studies in which at least 1 case of melanoma (4222 patients) reported no difference in risk showed RD -0.00 (95 % -0.004, -0.003). Conclusion: On the available evidence to date there is no significant association between treatment with anti TNF and the development of cutaneous melanoma in patients with RA diagnosis.

Índice general

Agradecimientos	2
Autores	3
Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción	10
2. Planteamiento del Problema	11
3. Justificación	12
4. Pregunta de investigación	13
5. Marco teórico	14
5.1. Artritis reumatoride	14
5.2. Epidemiología	14
5.3. Etiología	15
5.4. Fisiopatología	15
5.5. Artritis y malignidad	16
5.6. Tratamiento	16
5.6.1. Anti TNF	16
5.7. Inmunosupresión y desarrollo de neoplasias	17
5.7.1. TNF- α en la patogénesis del cáncer	18
5.8. Melanoma	18
5.8.1. Factores de riesgo	19

5.8.2. Subtipos Clínicos	20
5.8.3. Pronóstico y tratamiento	20
6. Metodología	21
6.1. Definición del Método	21
6.2. Población diana	21
6.3. Variables	21
6.4. Criterios de inclusión	22
6.5. Criterios de exclusión	22
6.6. Técnicas de recolección de los datos	22
6.7. Técnicas de Procesamiento y análisis	23
6.8. Control de errores y sesgos	23
6.8.1. Análisis estadístico	24
6.9. Cronograma	25
6.10. Consideraciones éticas	25
7. Resultados	28
7.1. Meta-análisis	29
7.1.1. Diferencia de riesgo de melanoma	29
7.2. Revisión sistemática	29
7.2.1. Estudios de cohortes	33
7.2.2. Reportes de Caso	33
8. Discusión	35
8.1. Limitaciones de este estudio	36
8.2. Conclusiones	36
Bibliografía	38

Índice de figuras

7.1. Diagrama del resultado de búsqueda	28
7.2. Forest plot: Diferencia de riesgos	30
7.3. Funnel plot: Diferencia de riesgos	30
7.4. Forest plot: Diferencia de riesgos	31
7.5. Forest plot: Diferencia de riesgos	31
7.6. Estudios de cohorte	34

Índice de cuadros

6.1. Tabla de Variables	26
6.2. cronograma	27
7.1. Reportes de Caso	34

Capítulo 1

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica caracterizada por inflamación del tejido sinovial, lo que lleva a destrucción articular. El tratamiento busca controlar el dolor y la inflamación, reducir el daño y la discapacidad así como mantener la función física y mejorar la calidad de vida.[22].

En la última década se ha incrementado el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF) para el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas como es el caso de la AR, a pesar de que los beneficios de estos medicamentos son claros se ha reportado un incremento en el riesgo de infecciones y malignidad.

El melanoma maligno es una de las malignidades que se ha asociado al uso de anti TNF en pacientes con AR recientemente[72].

La activación del sistema inmune es un evento clave en el desarrollo de melanoma maligno, los estados de inmunocompetencia alterada como el SIDA y el trasplante de órganos se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de melanoma[91]. La AR y los tratamientos biológicos en teoría podrían suprimir la respuesta antitumoral y por tanto incrementar el riesgo de desarrollar melanoma, sin embargo su asociación no se conoce con exactitud.

Con el desarrollo del presente estudio buscamos terminar si existe evidencia en la literatura médica para concluir que existe asociación el uso de anti TNF con el desarrollo de melanoma maligno en pacientes con AR.

Capítulo 2

Planteamiento del Problema

La AR es una enfermedad sistémica, crónica e incapacitante que afecta aproximadamente al 1 % de la población general.

Los medicamentos biológicos a pesar de su alto costo[73], han demostrado efectividad comparable al manejo convencional de la AR, logrando mayores tasas remisión de la enfermedad y menor incidencia de recaídas, así como mejor calidad de vida, lo que ha incrementado su preferencia como pilar de tratamiento para el manejo de esta enfermedad.

Los estados de inmunocompetencia alterada se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno, como es el caso de supresión innata o adquirida del sistema inmune, SIDA, trasplante de órganos, enfermedades inflamatorias crónicas.

No se conoce que la AR represente un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma comparando con la población general, sin embargo, en pacientes con AR tratados con anti TNF múltiples estudios observacionales y reportes de caso han sugerido una posible relación entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de desarrollar malignidades, entre ellas el melanoma maligno.

Capítulo 3

Justificación

El uso relativamente nuevo de la terapia biológica en el manejo de la AR ha permitido mejorar los resultados terapéuticos en cuanto al control de la actividad inflamatoria y con esta la progresión de la enfermedad, el control del riesgo de comorbilidades como el Infarto agudo de miocardio y la calidad de vida de los pacientes[77]. Sin embargo no se ha establecido la seguridad de estos medicamentos a largo plazo ya que los estudios clínicos no llegan a ser por más de 10 años de exposición.

Los registros de pacientes con AR han mostrado que aproximadamente el 40 % de los pacientes reciben terapia biológica dentro de estos los más utilizados son los anti TNF[40], y ante la adecuada respuesta permanecen con este tratamiento en promedio hasta 350 días. Por esto la importancia de evaluar los eventos adversos a largo plazo y poder establecer si el tiempo de exposición tiene repercusiones en la presentación de estos.

Establecer el riesgo de cáncer en los pacientes en manejo con terapia con anti TNF ha sido controversial, y la mayoría de estudios no han sido conclusivos, algunos reportan un aumento en el riesgo de algunos tumores sólidos[66]. Evidenciando la importancia de establecer los tipos de cáncer mas frecuentes para hacer un seguimiento juicioso a los pacientes y así hacer un diagnostico oportuno.

Aunque se ha establecido que el riesgo de cáncer de piel se aumenta, la mayoría de los estudios solo evaluar el riesgo de cáncer de piel no Melanoma[26]. Por esto con este estudio se pretende encontrar si hay una asociación significativa entre el uso de Anti TNF y el desarrollo de melanoma, ya que algunos reportes de casos han encontrado melanomas agresivos en esta población.

Capítulo 4

Pregunta de investigación

¿El tratamiento de AR con anti TNF se asocia con el desarrollo de melanoma cutáneo en pacientes adultos con AR?

Capítulo 5

Marco teórico

5.1. Artritis reumatoride

La AR es una enfermedad crónica inflamatoria multisistémica de origen auto-inmune que se caracteriza por compromiso articular simétrico de pequeñas y grandes articulaciones con su destrucción irreversible, asociado a manifestaciones extra-articulares, pérdida de la calidad de vida, discapacidad, alto impacto económico y muerte temprana. La AR puede presentarse a cualquier edad, sin embargo es más frecuente entre la tercera y cuarta década de la vida, siendo más prevalente en las mujeres caucásicas[34].

5.2. Epidemiología

La incidencia varia dependiendo del área geográfica, siendo mayor en Norte América y en el norte de Europa donde hay de 20 a 50 casos por 100.000 habitantes a diferencia del sur de Europa donde se presentan entre 9 a 24 casos por 100.000 habitantes[32, 89].

La prevalencia al igual que la incidencia varia dependiendo de la población a estudio y es igualmente más alta en Norte América y el norte de Europa entre el 0,5 - 1,1 % y mas baja en el sur de Europa entre el 0,3 - 0,7 %[76], aunque en algunos grupos étnicos en Norte América llega a ser hasta del 6 % como es el caso de la tribu de Indios Pima[89, 27, 8], sin embargo se ha estimado que la prevalencia mundial en promedio es del 0,24 %[27]. En los países en desarrollo se cree que la prevalencia

es menor, en la población afro americana colombiana es muy baja (0,01 %) y su curso suele ser menos grave[8]. De igual manera se ha establecido que se presenta con una relación mujer hombre de 3:1, aunque en las ultimas décadas de la vida esta relación puede ser 1:1[13].

5.3. Etiología

Tras amplias investigaciones la etiología de esta enfermedad no es clara aún, sin embargo se han encontrado múltiples asociaciones con diferentes factores de riesgo, los cuales generan como consecuencia una desregulación del sistema inmune. Esto se resume en considerar la AR como una enfermedad multifactorial en donde interactúan factores ambientales y genéticos como:

Genéticos: el componente genético corresponde al 50 - 60 % del riesgo de AR[89]. El gen que se encuentra más fuertemente asociado es el HLA DRB1 del complejo mayor de histocompatibilidad, el único que esta presente en todas las poblaciones estudiadas hasta el momento[53]. En pacientes con AR seronegativa el factor genético tiene un menor influencia.

Factores socio económicos: los factores socio económicos no están directamente relacionados con el desarrollo de la enfermedad pero si influyen en el pronóstico de esta, ya que la adherencia esta determinada por el nivel educativo.

Infecciones: las infecciones han demostrado ser desencadenantes del desarrollo de AR en pacientes que tienen susceptibilidad genética, pero no se ha podido establecer una relación directa.

5.4. Fisiopatología

El proceso inflamatorio afecta principalmente la membrana sinovial y puede llegar a comprometer múltiples órganos. La inflamación de la membrana sinovial lleva a erosiones en hueso y cartílago significando deformidad articular, dolor y edema. Debido al proceso inflamatorio sistémico crónico, la AR representa un factor de riesgo cardiovascular para el paciente[61].

La migración y acumulación leucocitaria junto con el aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, llevan a lesión microvascular y la reorganización de la arquitectura, lo que se traduce en inflamación de la membrana sinovial[76].

5.5. Artritis y malignidad

La AR es una enfermedad crónica autoinmune de gran significancia en salud pública no solo por si misma sino por su asociación con múltiples comorbilidades, incluyendo el cáncer.

El riesgo global de cáncer en pacientes con AR es comparable con el de la población general[79]. Sin embargo, los pacientes con AR están particularmente en riesgo de linfoma no Hodgkin y linfoma de células B[12, 29].

5.6. Tratamiento

De acuerdo con las recomendaciones de la asociación Canadiense de Reumatología, el objetivo del tratamiento de la AR es la remisión de la enfermedad, y cuando la remisión no sea posible se debe buscar la mínima actividad de esta[19]; múltiples estudios clínicos han demostrado que la remisión de la enfermedad o la actividad mínima se asocian con mejoría clínica, radiológica, funcional y con menor incidencia de comorbilidades y complicaciones.

El diagnóstico temprano y el tratamiento optimizado tienen también impacto en las consecuencias económicas de esta enfermedad[88].

A pesar de que los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (MARMES) son el pilar del tratamiento de la AR, una gran proporción de pacientes no logra respuesta sostenida con estos medicamentos. Las nuevas terapias biológicas disponibles como los anti TNF han demostrado resultados comparables e incluso superiores.

5.6.1. Anti TNF

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) fue descubierto en 1975 como un factor proteico que causa lisis en las células tumorales, y posteriormente se asoció a otras funciones como la regulación del crecimiento embrionario y el ciclo sueño vigilia, la formación de nódulos foliculares linfoides y su centro germinal, también actúa como un pirógeno endógeno y es un mediador clave en las reacciones inflamatorias agudas y crónicas[25].

El proceso inflamatorio crónico que caracteriza la AR es perpetuado en el tiempo por una serie de citokinas como lo son el TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL15, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-32, IL-33 y el factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos[61]. Se ha demostrado que el TNF- α juega un papel muy importante en el proceso inflamatorio.[96].

El papel fundamental en la patogénesis de la AR se demostró con los altos niveles que alcanza esta citokina en el líquido sinovial y la sangre de pacientes con actividad severa de la enfermedad[87].

El pronóstico y calidad de vida de los pacientes con AR se ha visto afectado positivamente en las últimas décadas gracias al diagnóstico temprano de la enfermedad y a la introducción de los medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad (MARMES) en estadios tempranos[10].

Los anti TNF se dividen según su estructura: tres son anticuerpos monoclonales (Infliximab, adalimumab y golimumab), uno es un fragmento FAB PEGilado (Certolizumab) y el último es una proteína de fusión Fc-receptor (Etanercept)[39]. Se desarrollaron 3 mecanismos de acción: utilizar anticuerpos anti TNF (Infliximab/Remicade, Adalimumab/Humira y Golimumab/Simponi) para neutralizar sTNF, o fragmentos Fc de inmunoglobulina humana 1 fusionados con dominios extracelulares de TNFR1 o TNFR2 (Certolizumab/cimzia y Etanercept/Enbrel) para bloquear la interacción del TNF- α con TNFRs[25].

A Medida que el número de pacientes tratados con medicamentos biológicos incrementa globalmente, es crucial monitorizar la seguridad a largo plazo de estos agentes.

El manejo concomitante con Metotrexate y anti TNF, ha demostrado ser más eficaz que el manejo con monoterapia, al igual el Leflunomide ha demostrado ser eficaz y reducir el riesgo de eventos adversos[62].

5.7. Inmunosupresión y desarrollo de neoplasias

La ocurrencia de cáncer tiene un profundo efecto en la calidad de vida de los pacientes y puede afectar la supervivencia.

Para evaluar el riesgo de cáncer en una condición en particular, se debe tener en cuenta el riesgo de la población general. En Europa occidental y América del Norte el riesgo de desarrollar cualquier cáncer a lo largo de la vida es del 20 %, con un

5 % de la población general con historia personal de neoplasias[2].

Aproximadamente 1 de cada 10 mujeres desarrollará cáncer de seno[4] y 1 de cada 8 hombres desarrollará cáncer de próstata[3], 1 en 25 cáncer colorrectal, 1 en 40 cáncer de pulmón y aproximadamente 1 en 100 malignidad linfoproliferativa.

Múltiples condiciones médicas como enfermedades autoinmunes (AR, Psoriasis, Artritis psoriasica, enfermedad inflamatoria intestinal entre otras) y trasplante de órganos sólidos requieren tratamiento inmunosupresor, es bien sabido que estos medicamentos han demostrado efectividad y mejoran la calidad de vida y sobrevida de estos pacientes, sin embargo, se han documentado múltiples eventos adversos asociados. Como es el caso de inmunosupresión iatrogénica en pacientes con AR.

La asociación entre enfermedades autoinmunes sistémicas y las malignidades linfoproliferativas es compatible con el concepto de activación crónica de las células B y T.

5.7.1. $\text{TNF-}\alpha$ en la patogénesis del cáncer

Numerosos estudios han indicado que las citoquinas como el $\text{TNF-}\alpha$ pueden contribuir en la patogénesis del cáncer[65]. Los posibles mecanismos incluyen la promoción del crecimiento celular y la inhibición de la apoptosis.

$\text{TNF-}\alpha$ es una citoquina con múltiples actividades, como la modulación inmune del huésped y la respuesta inflamatoria a múltiples infecciones, malignidades y condiciones autoinmunes.

Inicialmente la expresión de $\text{TNF-}\alpha$ en respuesta a la infección o lesión puede considerarse beneficiosa, su producción excesiva generalmente asociada a monocitos y macrófagos puede conllevar cambios patológicos significativos[78]. Existe evidencia que estos medicamentos promueven el crecimiento de algunos tumores y el desarrollo de metástasis.

5.8. Melanoma

El melanoma es un tumor originado en células neuroectodérmicas, formado a partir de melanocitos. Se desarrolla principalmente en la piel, pero también puede presentarse en el ojo, el tracto gastrointestinal y el cerebro. Es una neoplasia compleja, heterogénea, cuyas tasas de incidencia varían entre géneros, edad, grupos

étnicos y regiones. Se encuentran diferentes patrones de presentación del melanoma que son específicos por edad, con vías etiológicas diferentes, manifestando la heterogeneidad en su presentación.

La incidencia del melanoma cutáneo es variable, se basa principalmente en la raza, el color de piel y el género. En las últimas décadas, hubo un aumento mundial de la incidencia del melanoma cutáneo en la población caucásica[104], lo cual se ha relacionado con inmunosupresión como es el caso de infección por virus del VIH y pacientes post trasplante.

Es el tercer tumor de la piel en frecuencia y el más agresivo de ellos. Es el quinto cáncer más común en hombres y el sexto cáncer más común en mujeres es Estados Unidos[33]. Reportándose en dicho país en 2002 una incidencia de 18/100.000 habitantes.

En América Latina los datos son escasos[75]. En Argentina, por ejemplo, se creó el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC), que tiene por objeto conocer la incidencia, comportamiento temporal y aportar herramientas para la prevención del melanoma cutáneo; en el cual se registran los casos diagnosticados a partir de 2002 provenientes de diversas fuentes: hospitales públicos, privados, consultorios de dermatólogos, etc[57].

En Colombia los datos sobre prevalencia e incidencia de melanoma son escasos y se limitan al reporte de centros especializados. El Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, reportó una tasa 2.7 casos por 10000 pacientes con diagnóstico confirmado nuevo por año en el 2003, y de 13 casos por 10000 pacientes con diagnóstico confirmado nuevo por año en el 2005 [69].

En el Registro Institucional de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología del año 2010, se mostró una frecuencia de 148 casos nuevos de melanoma maligno en esta institución, incluyendo los de localización en mucosas y localización primaria desconocida[1].

El melanoma se puede desarrollar en cualquier parte del cuerpo en los hombres usualmente se localiza con mayor frecuencia en tronco cabeza y cuello, mientras que en mujeres en brazos y piernas.

5.8.1. Factores de riesgo

El riesgo total de una persona para desarrollar melanoma es el resultado de la influencia de factores ambientales y genéticos[7]. Algunos de éstos son la historia

personal y familiar de melanoma[63], la cantidad de nevus melanocíticos y nevus displásicos[37], fototipo y fenotipo, edad[6], inmunosupresión, exposición solar[90], cámaras bronceadoras, entre otros.

5.8.2. Subtipos Clínicos

Se conocen cuatro subtipos clínicos principales: melanoma de extensión superficial (ES), melanoma nodular (N), lentigo maligno (LM) y melanoma lentiginoso acral (LA).

5.8.3. Pronóstico y tratamiento

La profundidad de la invasión en el melanoma es el factor pronóstico mas importante. Los tumores primarios, las recurrencias locales y las metástasis deben ser tratadas con cirugía en lo posible. Se recomienda disección linfática radical en pacientes con metástasis regionales.

No hay quimioterapia curativa para enfermedad metastásica, la Dacarbazina ha sido el medicamento más utilizado por muchos años. El tratamiento es curativo cerca del 10 al 20 % de los casos. Se emplea también perfusión de la extremidad, radioterapia en casos seleccionados (recurrencia local) o en manejo paliativo[41].

Capítulo 6

Metodología

6.1. Definición del Método

Se llevó a cabo una Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de los ensayos clínicos que cumplieran criterios de inclusión.

Los estudios seleccionados se incluyeron en una base de datos en donde se extrajeron todas las variables establecidas (ver tabla 1A en anexos).

Hipótesis de investigación: La frecuencia de melanoma en pacientes con AR en manejo con anti TNF es diferente a la de la población general.

6.2. Población diana

La población diana de este estudio es la población caucásica mayor de 18 años con diagnóstico de AR en manejo con anti TNF.

6.3. Variables

Por cada estudio seleccionado se extrajo información de acuerdo a la tabla de variables 6.1.

6.4. Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: Meta-análisis, Revisiones, Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y reportes de casos.
- Estudios que incluyan pacientes con AR diagnosticada por criterios ACR 1987[9].
- Estudios que evalúen uno o más de los 5 anti TNF alfa (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab o Golimumab) como tratamiento para AR, solos o asociados a un MARME.
- Estudios que reporten efectos adversos.
- Literatura en inglés y español, abstracts en inglés con artículos en otros idiomas.

6.5. Criterios de exclusión

- Estudios con pacientes menores de 18 años.
- Estudios con pacientes con diagnóstico de VIH.
- Estudios con pacientes con diagnóstico de melanoma previo al inicio de tratamiento con anti TNF.
- Artículos con puntaje por escala JADAD < 3

6.6. Técnicas de recolección de los datos

La búsqueda exhaustiva en la literatura fue realizada por las dos investigadoras principales de forma independiente y manual, utilizando términos MeSH y Emtree según correspondía en las siguientes bases de datos: EMBASE, Cochrane Library, LILACS y MEDLINE; los términos utilizados fueron: Rheumatoid Arthritis; melanoma; Skin Neoplasms; Side effects; adverse effect; Tumor necrosis factor alpha; adalimumab; certolizumab; infliximab; etanercept; golimumab; en varias combinaciones. Se buscó en todas las bases de datos desde el 17 de Febrero de 2015 y se programaron alertas semanales en MEDLINE y en la biblioteca de Cochrane hasta el

Abril 10 de 2015 que fue la fecha final de inclusión de artículos. No hubo límites en cuanto a la fecha de publicación de los artículos, los límites incluidos fueron abstract en idioma inglés y español, humanos y lo establecido previamente en los criterios de inclusión del protocolo. Además se revisó la bibliografía de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis en busca de otras citas bibliográficas. Se utilizó Mendeley como software bibliográfico para manejar las referencias.

6.7. Técnicas de Procesamiento y análisis

Las dos investigadoras realizaron una preselección de los estudios a través de una revisión de los títulos y los abstract. Finalmente, se seleccionaron los estudios que cumplían los criterios de inclusión establecidos previamente en el protocolo de investigación. Los estudios seleccionados se dividieron en dos grupos según el análisis a realizar: para el meta-análisis se utilizaron ensayos clínicos y para la revisión sistemática se seleccionaron revisiones, opiniones de expertos, reportes de caso, estudios de cohortes, estudios observacionales y descriptivos. En caso de diferencias en cuanto a la selección de un estudio entre las dos investigadoras principales, un tercer par estuvo encargado de tomar la decisión. La extracción de datos se llevó a cabo de manera independiente por las dos investigadoras. De cada estudio se extrajeron los datos generales, la población, el tipo de intervención y la presencia o no de casos de melanoma. La lectura del texto completo de los artículos se realizó por separado por ambas investigadoras con el fin de revisar si cumplen con los criterios de inclusión. Se construyó una base en Microsoft Excel donde se ingresaron las variables establecidas para cada artículo, para realizar el análisis estadístico en la siguiente fase del estudio.

6.8. Control de errores y sesgos

Los principales errores sistemáticos a los que nos enfrentamos durante el desarrollo de la revisión sistemática de la literatura incluyen:

- Sesgo de publicación: los resultados positivos tienden a ser publicados mientras que los resultados que no favorecen la hipótesis del investigador no son publicados.

- **Sesgo de Duplicación:** Se origina cuando los resultados de una investigación de forma parcial o total se publican en mas de una ocasión, es decir, en algunas ocasiones los autores envían su trabajo a mas de una revista generando documentos duplicados. Por esto hubo dos investigadores dedicados a la lectura crítica de todos los artículos que cumplían criterios de inclusión para determinar la existencia de duplicados.
- **Sesgo de información:** En ocasiones la información contenida en los artículos es incompleta, no describe ampliamente el calculo de muestra, las medidas utilizadas o los métodos estadísticos aplicados, lo que puede generar errores en la interpretación de los resultados.
- **Sesgo de idioma:** Para controlar estas fuentes de error sistemático se tuvieron en cuenta artículos en todos los idiomas.

6.8.1. Análisis estadístico

Heterogeneidad.

Se estableció que la heterogeneidad encontrada en el estudio podría deberse a las diferencias en metodología y calidad de los estudios y no a la presencia de varios efectos de la intervención en el riesgo de melanoma. En este estudio, para probar la hipótesis de heterogeneidad se utilizó una prueba de χ^2 o prueba de Q de Cochrane.

Sesgo de publicación

Para determinar el sesgo de publicación o selección se usó el gráfico de embudo basado en Sterne y Egger[86].

Síntesis de resultados

Se realizó un meta-análisis para estimar la diferencia de Riesgo (DR), con el intervalo de confianza (IC) del 95 % correspondiente, utilizando el metodo de Mantel y Haenszel. Los datos fueron analizados utilizando el software R: A Language and Environment for Statistical Computing[71] con ql paquete metafor[95].

6.9. Cronograma

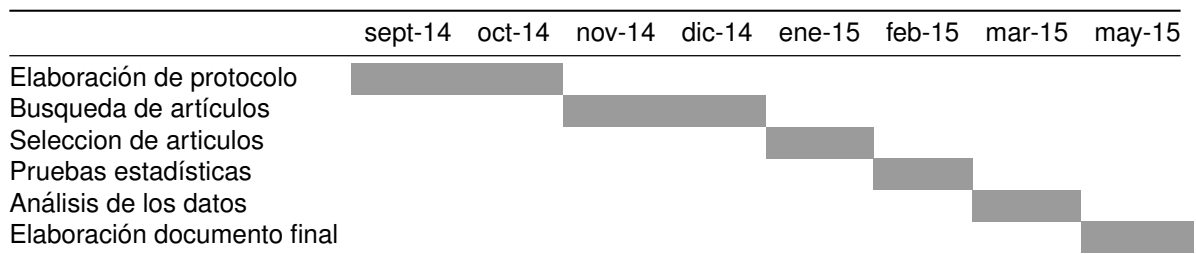
Se realizaron las actividades según el cronograma adjunto (6.2).

6.10. Consideraciones éticas

Este trabajo corresponde a una investigación sin riesgo según la resolución 8430 de 1993, ya que esta que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivas y no se realizó ninguna intervención o modificación intencional de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIZACION	DEFINICION
Título	Cualitativa	Nombre del artículo	Nombre del artículo
Autor	Cualitativa	Apellido inicial	Apellido del autor principal
Año	Cualitativa	Año	Año de publicación
País	Cualitativa	Nombre del país	Nombre del país donde se desarrolla el estudio
Tipo de estudio	Cualitativa	1: casos y controles, 2: reporte de caso, 3: meta análisis, 4: revisión sistemática, 5: cohorte, 6: ensayo clínico	Tipos de estudios realizados
Fase de estudio	Cualitativa	1: EC fase I, 2: EC fase II, 3: EC fase III, 4: EC fase IV, 5: NA	Fase del ensayo clínico
Tipo de publicación	Cualitativa	1: Abstract, 2: Artículos	Tipo de publicación encontrada
Tamaño de muestra	Cuantitativa	Número de individuos	Número de individuos incluidos en cada estudio
Tipo de Anti TNF	Cualitativa	1: Adalimumab, 2: Etanercept, 3:Certolizumab, 4: Infliximab, 5: Golimumab	Tipo de Anti TNF
Tipo de control	Cualitativa	1: biológico, 2: placebo, 3: biológico + placebo, 4: no tratamiento	Tipo de intervención en el grupo de control
Variables clínicas			
Tratamiento concomitante	Cualitativa	1: Metotrexate, 2: Leflunomide, 3: Ninguno	DMARD convencional asociado
Diagnóstico de AR	Cuantitativa	1= SI, 0= NO, 300=sin dato	Criterios diagnósticos para AR por ACR 1987
Tipo de melanoma	Cualitativa	1: crecimiento superficial, 2: nodular, 3: melanoma lentigo maligno, 4: lentiginoso acral, 5: no descrito	Clasificación clínica
Manejo previo con otro AntiTNF	Cuantitativa	1= SI, 0= NO, 300=sin dato	Manejo previo con otro anti TNF alfa
Antecedente de Cáncer	Cuantitativa	1= SI, 0= No, 300=sin dato	Historia previa de cáncer
Etapas de inicio del cáncer	Cuantitativa	1= fase final, 2= fase abierta, 3= fase de seguimiento, 4= NA	Cáncer desarrollado al final del estudio o en la fase abierta del estudio
Tiempo de desarrollo del cáncer	Cuantitativa	Meses300= NA	Tiempo en meses desde inicio del Anti TNF hasta desarrollo del melanoma
Resultados			
Presentación de melanoma	Cuantitativa	1= SI, 0= No, 300= sin dato	Presentación de melanoma
Tiempo de exposición	Meses	Meses	Tiempo de exposición a Anti TNF en meses
Tiempo de seguimiento	Meses	Meses	Tiempo de seguimiento del paciente en meses
Estadístico	Cuantitativa	1= RR, 2= OR, 3= NA	Estadístico del estudio
Valor del estadístico	Cuantitativo	Número	Valor del estadístico
Intervalo de confianza	Cuantitativo	Número	Valor del IC
Resultados - Datos dicotómicos			
Tiempo	Cuantitativa	Meses	Tiempo del estudio
Grupo de intervención (eventos observados)	Cuantitativa	Número	Número de eventos observados en el grupo de exposición
Grupo de intervención (tamaño de la muestra)	Cuantitativa	Número	Tamaño de la muestra del grupo de intervención
Grupo control (eventos observados)	Cuantitativa	Número	Número de eventos observados en el grupo de control
Grupo control (tamaño de la muestra)	Cuantitativa	Número	Tamaño de la muestra del grupo de control
Revisión por estadístico	Cualitativa	1: SI, 2: No, 3: NA	Necesidad de evaluación posterior por estadístico
Evaluación de calidad			
Calidad de ensayo clínico	Cualitativa	1: <3, 2: 3 o más	Nivel de evidencia de Ensayos clínicos (JADAD)
NEW CASTEL - OTAWA	Cualitativa	Observacionales	Escala de evaluación de calidad de estudios de Cohortes
Inclusión o exclusión	Cualitativo	1= inclusión, 0= exclusión	

Cuadro 6.1: Tabla de Variables



Cuadro 6.2: cronograma

Capítulo 7

Resultados

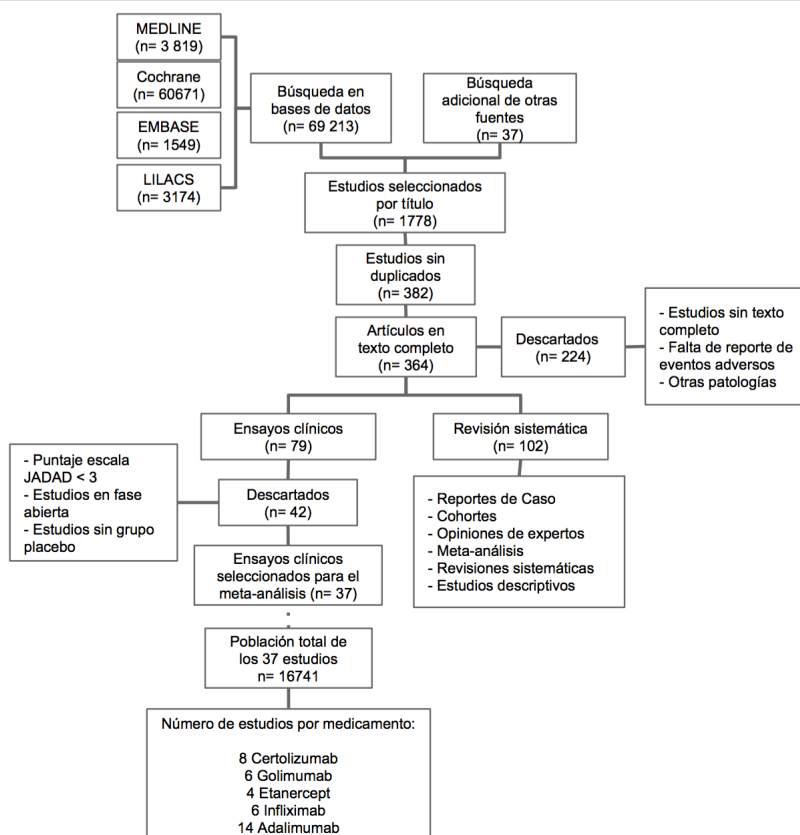


Figura 7.1: Diagrama del resultado de búsqueda

Luego de seleccionar los estudios, se obtuvieron 37 ensayos clínicos aleatorizados, 3 cohortes y 5 reportes de casos. Adicionalmente múltiples estudios observacionales descriptivos, revisiones sistemáticas y opiniones de expertos ver figura

7.1.

7.1. Meta-análisis

7.1.1. Diferencia de riesgo de melanoma

De los estudios encontrados 37 fueron ensayos clínicos[38, 31, 18, 51, 85, 14, 94, 99, 64, 70, 58, 100, 35, 24, 36, 93, 47, 92, 46, 74, 5, 80, 23, 44, 48, 103, 102, 97, 98, 83, 82, 81, 45, 50], con ellos se analizó la diferencia de riesgo para melanoma. El análisis inicial comparó la diferencia de riesgo (DR) entre los grupos, a lo largo del tiempo de evaluación. Se incluyeron 16567 pacientes, 67.6 % se encontraban en los grupos de intervención. El test de heterogeneidad no fue significativo ($p = 1$). No se encontró diferencia en el riesgo de melanoma entre los grupos comparados; con una DR -0.00 (IC 95 % -0.001; -0.001), ver figura 7.2. El gráfico de embudo (figura 7.3) descarta asimetría en los hallazgos y sesgo de publicación.

Se realizó un análisis adicional en el que se incluyeron estudios que reportaran por lo menos un melanoma en uno de los brazos. En este incluyeron 4222 pacientes, 70.1 % se encontraban en los grupos de intervención. El test de heterogeneidad no fue significativo ($p = 0.822$). No se encontró diferencia en el riesgo de melanoma entre los grupos comparados; con una DR -0.00 (IC 95 % -0.004 ; -0.003), ver figura 7.4. El gráfico de embudo (figura 7.5) descarta asimetría en los hallazgos y sesgo de publicación.

7.2. Revisión sistemática

Nuestra revisión sistemática de la literatura arrojó reportes de casos, estudios observacionales descriptivos, cohortes, ensayos clínicos, opiniones de expertos, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Se encontró múltiples estudios que evalúan la seguridad de los medicamentos biológicos en patologías autoinmunes. Los principales eventos adversos documentados incluyen: incremento en la incidencia de infecciones[84], neoplasias [56], síndromes desmielinizantes, empeoramiento de falla cardíaca crónica establecida, hipersensibilidad y reacciones en sitio de inyección, hepatotoxicidad y desórdenes

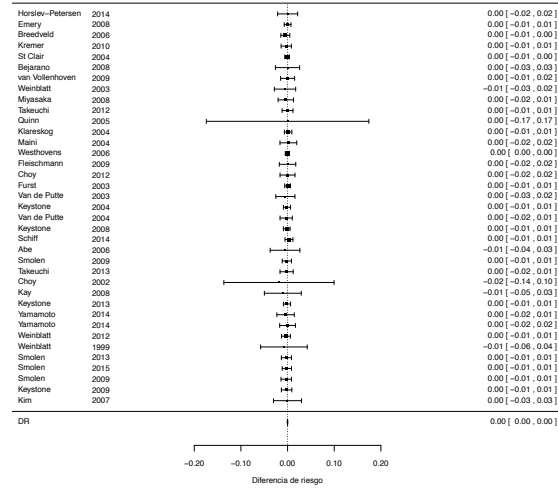


Figura 7.2: Forest plot: Diferencia de riesgos

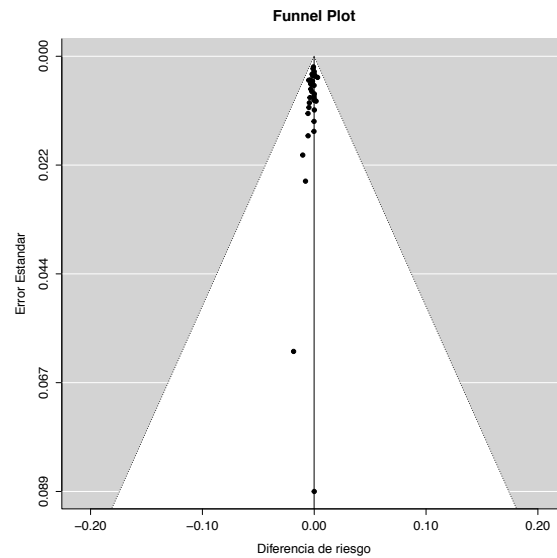


Figura 7.3: Funnel plot: Diferencia de riesgos

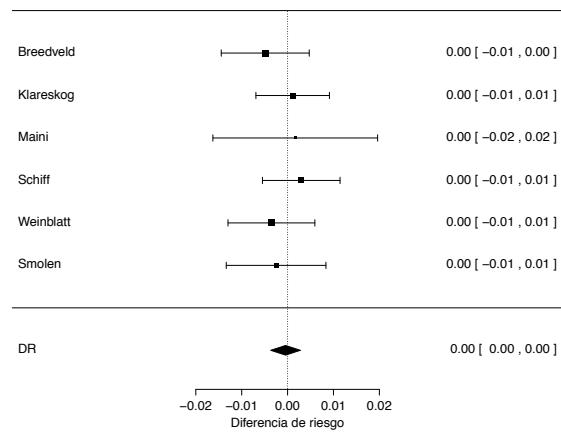


Figura 7.4: Forest plot: Diferencia de riesgos

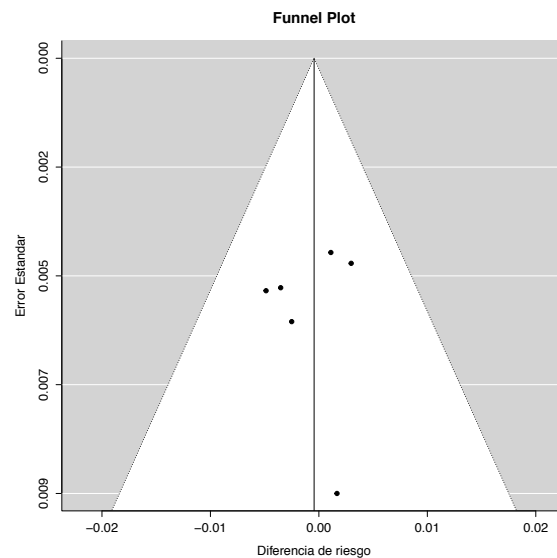


Figura 7.5: Forest plot: Diferencia de riesgos

hematológicos. Sin embargo la evidencia no es clara frente a la asociación de algunas neoplasias.

Mariette et al, llevaron a cabo un meta-análisis de estudios observacionales en el 2011, con el fin de evaluar la asociación entre malignidad y el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa para todas las indicaciones aprobadas en la actualidad, en el que concluyeron que estos medicamentos no incrementan el riesgo de malignidad particularmente linfoma, sin embargo hay incremento en la incidencia de cáncer de piel incluyendo melanoma[60].

En el caso de pacientes adultos con diagnóstico de AR y el riesgo de malignidades. Encontramos una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos sobre Etanercept en artritis reumatoide y el riesgo de malignidades publicada por Bongartz en el año 2009, que concluye que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de malignidad entre los pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept y aquellos tratados con intervenciones control [16], sin embargo la poderosa asociación clínica y el impacto en la calidad de vida de los pacientes no se puede excluir.

Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados de golimumab y certolizumab no encontró riesgo incremento de malignidades[54].

A excepción del estudio de Bongartz publicado en el año 2006, los estudios observacionales y meta-análisis a la fecha han indicado que el riesgo general de malignidad con el uso de anti TNF no está incrementado en pacientes con artritis reumatoide[30].

En cuanto a la asociación entre tratamiento con anti TNF y el desarrollo de melanoma cutáneo en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, los datos fueron tomados principalmente de estudios clínicos que evaluaron el perfil de seguridad de dichos medicamentos, algunos trabajos observacionales y cohortes se centraron en la ocurrencia de melanoma específicamente, sin embargo, los resultados son contradictorios y carecen de validez externa.

Nardone y colegas en el año 2013, realizaron una búsqueda en la base de datos del sistema de reportes adversos de la FDA (FAERS), llegando a la conclusión de que existe asociación con el desarrollo de melanoma cutáneo y la exposición a anti TNFs a excepción del certolizumab pegol[68]. Sin embargo, no ajustaron las medidas de asociación para cada una de las indicaciones de estos medicamentos, no reportan datos específicos para pacientes con artritis reumatoide.

Wolfe y Michaud publicaron en el 2007, un estudio que contaba con 13,001 pa-

cientes con diagnóstico de artritis reumatoide quienes fueron observados en el periodo comprendido entre el año 1998 y el año 2005, la exposición a terapia biológica ocurrió en el 49 % de los casos. Llegando a la conclusión de que la terapia biológica se asocia con incremento en la incidencia de cáncer de piel, con un OR para melanoma de 2.3 (95 % IC 0.9–5.4)[101].

Raaschou publicó en el año 2013, los resultados de una cohorte poblacional suiza que evaluaba la asociación entre el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y el desarrollo de melanoma en pacientes con artritis reumatoide, llegando a la conclusión de que los pacientes con artritis reumatoide tratados con medicamentos biológicos no tienen mayor riesgo de desarrollar melanoma invasivo comparado con la población general[72].

7.2.1. Estudios de cohortes

Dentro de la revisión de la literatura, también se seleccionaron estudios de cohortes donde se hacía seguimiento a pacientes con AR en manejo con anti TNF y sin anti TNF. De todas las cohortes revisadas solo 4 cumplieron con los criterios de selección de esta búsqueda, y las conclusiones a la que llegaron 2 de estos (Raaschou 2013 y Wolfe 2007) definen que hay un aumento del riesgo relativo de desarrollar melanoma, mientras que los otros 2 estudios (Dreyer 2013 y Setoguchi 2006) no encuentran un aumento en el desarrollo de Melanoma incluso al tomar en cuenta el tiempo de exposición al medicamento(ver tabla 7.6).

7.2.2. Reportes de Caso

Encontramos 5 reportes de caso en los que asocian manejo con anti TNF para y ocurrencia de melanoma distribuidos en varios países, aunque esto no represente información suficiente para concluir asociación, sí demuestra la preocupación por la comunidad médica en cuanto a la asociación de estas patologías, lo que motiva la realización de este estudio (ver tabla 7.1).

Desenlace	Riesgo comparado		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes	Comentarios	Estudio
	Intervención	Control				
Desarrolla melanoma maligno invasivo	68 por 100000	56 por 100000	HR 1.5 (1.0 - 2.2)	42198	Se encontró un aumento del 50% en el riesgo relativo de melanoma invasivo, en pacientes con AR tratados con Anti TNF comparados con medicamento no biológico	Raaschou 2013
Desarrolla melanoma In situ	20 por 100000	29 por 100000	HR 1.1 (0.5 - 2.1)	42198	No diferencias a pesar de diferente tiempo acumulado de exposición. Mediana de seguimiento 4,8 años.	
Desarrollo de melanoma cutáneo	2 por 1000	1 por 1000	HR 1.54 (0.37 - 6.34)	7159	La mediana de seguimiento en los pacientes tratados con Anti TNF es de 2,9 años y para los no tratados de 2,1 años.	Dreyer 2013
Desarrollo de melanoma	9 por 10000	4 por 10000	SIR 2.3 (1.55-3.22)	8458	No aumento del riesgo de neoplasias	Setoguchi 2006
Melanoma	10 por 1000	NA	OR 2.3 (0.9-5.4)	13001	La media de duración del seguimiento fue 4,1 años (mediana 3,9)	Wolfe 2007

Figura 7.6: Estudios de cohorte

Autor	Año	País	Anti TNF	Número de Casos Reportados
Chabbert[20]	2014	France	Adalimumab, Etanercept	5
Manganoni[59]	2011	Italia	Adalimumab	1
Katoulis[43]	2010	Grecia	Adalimumab	2
Dewan[28]	2009	Reino Unido	Adalimumab	2
Khan[49]	2009	Irlanda	Infliximab	1

Cuadro 7.1: Reportes de Caso

Capítulo 8

Discusión

La evidencia arrojada en nuestra revisión sistemática y meta-análisis no logro encontrar una asociación entre el desarrollo de melanoma y los anti TNF en el manejo de los pacientes con AR. Resultados similares han sido obtenidos en otros estudios[67], sin embargo, otros han atribuido al uso de anti TNF un mayor riesgo de infecciones y neoplasias[15].

El melanoma tiene un prevalencia comparable entre los pacientes con artritis reumatoide y la población general, además múltiples estudios han sugerido que la inmunosupresion representa un factor de riesgo para la mayoría de malignidades, sin embargo en cuanto a el cáncer de piel tipo melanoma no hay claridad. Ante la baja prevalencia de esta patología[11] su estudio como evento adverso se hace aun más complicado.

Los métodos estadísticos usados en el análisis de efectividad de intervenciones se derivaron usando teorías de muestras grandes[52]. Los efectos adversos de las intervenciones tienden a ser eventos raros, ocasionalmente con frecuencias menores a 1:1000, combinar la evidencia de este tipo de estudios resulta difícil por la a robustez de los métodos empleados y la dificultad que se presenta cuando en alguno de los grupos hay 0 eventos.

Se ha establecido que los métodos con mejor desempeño para ser empleados en análisis de efectos adversos son la diferencia de riesgo y el método de Peto[17], esto basado en diversos modelos de simulación.

Los estudios encontrados en nuestra revisión sistemática de la literatura, fueron muy heterogéneos en cuanto a su diseño, duración y resultados, finalmente no encontramos evidencia suficiente para afirmar que existe asociación entre el desarrollo

de melanoma y los anti TNF en el manejo de los paciente con AR. Tampoco fue posible determinar si las dosis, o el tiempo de la terapia determinan el desarrollo de melanoma.

Nuestros resultados son similares a los encontrados por Lebrech[55], en su meta-análisis acerca del uso de anti TNF y el riesgo de cancer, en donde concluyeron que la evidencia al momento no sugiere un riesgo incrementado de desarrollar melanoma comparado con la poblacion general. Con los estudios disponibles a la fecha no encontramos evidencia suficiente para afirmar que exista riesgo aumentado de desarrollar melanoma en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti TNF, sin embargo se debe continuar la farmacovigilancia activa con estos medicamentos. Estamos de acuerdo con la sugerencia de Kamangar y colegas[42] en su revision publicada en 2012 acerca de la asociacion entre el cancer de piel y el uso de anti TNF en diferentes patologias, es importante realizar tamizaje dermatológico en pacientes con factores de riesgo como la edad, historia personal o familiar de cáncer o fototerapia previo al inicio de anti TNF.

8.1. Limitaciones de este estudio

Los estudios incluidos fueron clínicamente heterogéneos en términos de duración de la enfermedad, actividad de la misma y uso previo o concomitante de DMARDs. Por lo que no fue posible establecer una relación causal.

8.2. Conclusiones

Los principales eventos adversos reportados en pacientes con diagnostico de artritis reumatoide quienes reciben tratamiento con anti TNF ya se como monoterapia o terapia combinada son el aumento de infecciones y la hipersensibilidad. Por lo que estos pacientes deben ser monitorizados para procesos infecciosos con el fin de dar tratamiento oportuno y disminuir la morbimortalidad asociada.

En la evidencia disponible a la fecha no encontramos asociación significativa entre el tratamiento con anti TNF (especificamente Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Infliximab y Golimumab) en pacientes con diagnostico de Artritis Reumatoide y el desarrollo de melanoma cutáneo.

A pesar de que el desarrollo de melanoma en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti TNF se ha reportado en todos los continentes^{7.6}, hasta el momento no representa una alerta de seguridad que justifique tamizaje dermatológico periódico.

Las recomendaciones actuales para la prevención de cáncer de piel en la población general son aplicables para los pacientes con artritis reumatoide[21]. Estas recomendaciones incluyen la reducción de los factores de riesgo modificables como protección solar, limitar la exposición a radiación y luz ultra violeta, así como evitar el consumo de cigarrillo.

No hay consenso a la fecha en cuanto a si se recomienda o no iniciar manejo con anti TNF en pacientes con antecedente personal de melanoma.

No Declaramos Conflictos de Interés.

Bibliografía

- [1] Anuario estadístico 2010. Volúmen 8. Instituto Nacional de Cancerología 2012 kernel description. <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=747>. Accessed: 2014-09-30.
- [2] Cancer Incidence in Sweden 2005 kernel description. http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/9329/2007-42-3_2007423.pdf. Accessed: 2014-09-30.
- [3] Información sobre el cáncer para hombres kernel description. <http://www.cancer.org/espanol/salud/guiasparaunavidasaludable/informacion-sobre-el-cancer-para-hombres>, . Accessed: 2014-09-30.
- [4] Riesgo de desarrollar cáncer de mama kernel description. http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/riesgo/desarrollar, . Accessed: 2014-09-30.
- [5] Tohru Abe, Tsutomu Takeuchi, Nobuyuki Miyasaka, Hiroshi Hashimoto, Hirobumi Kondo, Yoichi Ichikawa, y Ikuo Nagaya. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 33(1):37–44, 2006. ISSN 0315-162X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395748>.
- [6] Álvaro Enrique Acosta, Eduardo Fierro, Victoria Eugenia Velásquez, y Xavier Rueda. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. *Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, pág. 85, 2008.
- [7] Joanne F Aitken, Andrew Barbour, Bryan Burmeister, Simon Taylor, Euan Walpole, Bernhard M Smithers, et al. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in australia and new zealand. 2008.

- [8] Juan-Manuel Anaya, Paula A Correa, Rubén D Mantilla, Fabio Jimenez, Tamar Kuffner, y Janet M McNicholl. Rheumatoid arthritis in african colombians from quibdo. En *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, tomo 31, págs. 191–198. Elsevier, 2001.
- [9] Frank C Arnett, Steven M Edworthy, Daniel A Bloch, Dennis J McShane, James F Fries, Norman S Cooper, Louis A Healey, Stephen R Kaplan, Matthew H Liang, Harvinder S Luthra, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 31(3):315–324, 1988.
- [10] Fabiola Atzeni, Marco Antivalle, Francesca Bobbio Pallavicini, Roberto Caporali, Chiara Bazzani, Roberto Gorla, Ennio Giulio Favalli, Antonio Marchesoni, y Piercarlo Sarzi-Puttini. Predicting response to anti-tnf treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmunity reviews*, 8(5):431–437, 2009.
- [11] Saïd C Azoury y Julie R Lange. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surgical Clinics of North America*, 94(5):945–962, 2014.
- [12] Eva Baecklund, Christer Sundström, Anders Ekbom, Anca I Catrina, Peter Biberfeld, Nils Feltelius, y Lars Klareskog. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large b cell lymphoma. *Arthritis & Rheumatism*, 48(6):1543–1550, 2003.
- [13] Carolina Barragán-Martínez, Jenny Amaya-Amaya, Ricardo Pineda-Tamayo, Rubén D Mantilla, Juan Castellanos-de la Hoz, Santiago Bernal-Macías, Adriana Rojas-Villarraga, y Juan-Manuel Anaya. Gender differences in latin-american patients with rheumatoid arthritis. *Gender medicine*, 9(6):490–510, 2012.
- [14] Victoria Bejarano, Mark Quinn, Philip G Conaghan, Richard Reece, Anne-Maree Keenan, David Walker, Andrew Gough, Michael Green, Dennis McGonagle, Ade Adebajo, Stephen Jarrett, Sheelagh Doherty, Lesley Hordon, Richard Melsom, Kristina Unnebrink, Hartmut Kupper, y Paul Emery. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*,

- 59(10):1467–74, 2008. ISSN 0004-3591. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18821658>.
- [15] Tim Bongartz, Alex J Sutton, Michael J Sweeting, Iain Buchan, Eric L Matteson, y Victor Montori. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*, 295(19):2275–85, 2006. ISSN 1538-3598. doi:10.1001/jama.295.19.2275. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705109>.
- [16] Tim Bongartz, Fiona C Warren, Daniel Mines, Eric L Matteson, Keith R Abrams, y Alex J Sutton. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(7):1177–1183, 2009.
- [17] Michael J Bradburn, Jonathan J Deeks, Jesse A Berlin, y A Russell Localio. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Statistics in medicine*, 26(1):53–77, 2007.
- [18] Ferdinand C Breedveld, Michael H Weisman, Arthur F Kavanaugh, Stanley B Cohen, Karel Pavelka, Ronald van Vollenhoven, John Sharp, John L Perez, y George T Spencer-Green. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previo. *Arthritis and rheumatism*, 54(1):26–37, 2006. ISSN 0004-3591. doi:10.1002/art.21519. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385520>.
- [19] Vivian P Bykerk, Pooneh Akhavan, Glen S Hazlewood, Orit Schieir, Anne Dooley, Boulos Haraoui, Majed Khraishi, Sharon A Leclercq, Jean Légaré, Diane P Mosher, James Pencharz, Janet E Pope, John Thomson, Carter Thorne, Michel Zimmer, y Claire Bombardier. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *The Journal of rheumatology*, 39(8):1559–82, 2012. ISSN 0315-162X. doi:10.3899/jrheum.110207. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921096>.

- [20] C Chabbert, H Adamski, G Guillet, B Sassolas, L Misery, A Perrinaud, L Machet, G Quereux, E Esteve, E Solau-Gervais, A Saraux, E Polard, T Lesimple, F Le Gall, B Dreno, y A Dupuy. Cutaneous melanoma in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors: a retrospective series of 15 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 28(11):1540–4, 2014. ISSN 1468-3083. doi:10.1111/jdv.12347. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329560>.
- [21] Eliza F Chakravarty y Evan R Farmer. Risk of skin cancer in the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Expert opinion on drug safety*, 7(5):539–46, 2008. ISSN 1744-764X. doi:10.1517/14740338.7.5.539. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759706>.
- [22] Yen-Fu Chen, Paresh Jobanputra, Pelham Barton, SM Jowett, S Bryan, Wendy Clark, A Fry-Smith, y Amanda Burls. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment*, 10(42):1–266, 2006.
- [23] E H S Choy, B Hazleman, M Smith, K Moss, L Lisi, D G I Scott, J Patel, M Sopwith, y D A Isenberg. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford, England)*, 41(10):1133–7, 2002. ISSN 1462-0324. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364632>.
- [24] Ernest Choy, Frank McKenna, Jiri Vencovsky, Robert Valente, Niti Goel, Brenda Vanlunen, Owen Davies, Hans-Detlev Stahl, y Rieke Alten. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(7):1226–34, 2012. ISSN 1462-0332. URL <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/51/7/1226.long>.
- [25] Wen-Ming Chu. Tumor necrosis factor. *Cancer letters*, 328(2):222–225, 2013.
- [26] David A Clark. Do anti-tnf- α drugs increase cancer risk in rheumatoid arthritis patients? *Inflammopharmacology*, 21(2):125–127, 2013.

- [27] Marita Cross, Emma Smith, Damian Hoy, Loreto Carmona, Frederick Wolfe, Theo Vos, Benjamin Williams, Sherine Gabriel, Marissa Lassere, Nicole Johns, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(7):1316–1322, 2014.
- [28] P Dewan, A Jawad, P Goldsmith, C Harwood, y R Cerio. Melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with antitumour necrosis factor: cause or coincidence? Report of two cases. *The British journal of dermatology*, 161(6):1412–4, 2009. ISSN 1365-2133. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09465.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785619>.
- [29] Tina Ding y Chris Deighton. Complications of anti-TNF therapies. *Future Rheumatology*, 2(6):587–597, 2007. ISSN 1746-0816. doi:10.2217/17460816.2.6.587. URL <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/17460816.2.6.587>.
- [30] Will Dixon y Alan Silman. Is there an association between anti-tnf monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? commentary on the meta-analysis by bongartz et al. *Arthritis Research and Therapy*, 8(5):111, 2006.
- [31] Paul Emery, Ferdinand C Breedveld, Stephen Hall, Patrick Durez, David J Chang, Deborah Robertson, Amitabh Singh, Ronald D Pedersen, Andrew S Koenig, y Bruce Freundlich. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*, 372(9636):375–82, 2008. ISSN 1474-547X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635256>.
- [32] Martin Englund, Anna Jöud, Pierre Geborek, David T Felson, Lennart T Jacobsson, y Ingemar F Petersson. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology*, pág. keq127, 2010.
- [33] Richard Essner. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surgical Clinics of North America*, 83(1):109–156, 2003.

- [34] Gary S Firestein. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423(6937):356–361, 2003.
- [35] R Fleischmann, J Vencovsky, R F van Vollenhoven, D Borenstein, J Box, G Co-
teur, N Goel, H-P Brezinschek, A Innes, y V Strand. Efficacy and safety of cer-
tolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthri-
tis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD
study. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(6):805–11, 2009. ISSN 1468-
2060. URL [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?
artid=2674555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2674555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract).
- [36] Daniel E Furst, Michael H Schiff, Roy M Fleischmann, Vibeke Strand, Char-
les A Birbara, Daniele Compagnone, Steven A Fischkoff, y Elliot K Chartash.
Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal an-
tibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of
rheumatoid arthritis: results of star (safety trial of adalimumab in rheumatoid
arthritis). *The Journal of Rheumatology*, 30(12):2563–2571, 2003.
- [37] Sara Gandini, Francesco Sera, Maria Sofia Cattaruzza, Paolo Pasquini, Ro-
berto Zanetti, Cinzia Masini, Peter Boyle, y Carmelo Francesco Melchi. Meta-
analysis of risk factors for cutaneous melanoma: lii. family history, actinic da-
mage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer*, 41(14):2040–
2059, 2005.
- [38] Kim Hø rslev Petersen, Merete Lund Hetland, Peter Junker, Jan Pø denp-
hant, Torkell Ellingsen, Palle Ahlquist, Hanne Lindegaard, Asta Linauskas, An-
nette Schlemmer, Mette Yde Dam, Ib Hansen, Hans Christian Horn, Chris-
tian Gytz Ammitzbø ll, Anette Jø rgensen, Sophine B Krintel, Johnny Raun,
Julia S Johansen, Mikkel Ø stergaard, y Kristian Stengaard-Pedersen. Adali-
mumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular
triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function
and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised,
double-blind,. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(4):654–61, 2014. ISSN
1468-2060. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202735. URL [http://www.ncbi.
nlm.nih.gov/pubmed/23434570](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434570).
- [39] Takahiko Horiuchi, Hiroki Mitoma, Shin-ichi Harashima, Hiroshi Tsukamoto, y

- Terufumi Shimoda. Transmembrane $\text{tnf-}\alpha$: structure, function and interaction with anti-tnf agents. *Rheumatology*, 49(7):1215–1228, 2010.
- [40] Andrew Howe, Laura Ten Eyck, Robert Dufour, Neel Shah, y David J Harrison. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the humana commercial database. *J Manag Care Pharm*, 20(12):1236–44, 2014.
- [41] Kari Dolven Jacobsen, Sophie D Fosså, y Steinar Aamdal. [Malignant melanoma—diagnosis and treatment]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*, 126(23):3094–7, 2006. ISSN 0807-7096. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160112>.
- [42] Faranak Kamangar, Isaac M Neuhaus, y John Y M Koo. An evidence-based review of skin cancer rates on biologic therapies. *The Journal of dermatological treatment*, 23(4):305–15, 2012. ISSN 1471-1753. doi:10.3109/09546634.2011.652064. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188512>.
- [43] A C Katoulis, A Kanelleas, G Zambacos, I Panayiotides, y N G Stavrianeas. Development of two primary malignant melanomas after treatment with adalimumab: a case report and review of the possible link between biological therapy with TNF-alpha antagonists and melanocytic proliferation. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 221(1):9–12, 2010. ISSN 1421-9832. doi:10.1159/000300136. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484878>.
- [44] Jonathan Kay, Eric L Matteson, Bhaskar Dasgupta, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elizabeth C Hsia, John Han, Carrie Wagner, Zhenhua Xu, Sudha Visvanathan, y Mahboob U Rahman. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and rheumatism*, 58(4):964–75, 2008. ISSN 0004-3591. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383539>.
- [45] E C Keystone, M C Genovese, L Klareskog, E C Hsia, S T Hall, P C Miranda, J Pazdur, S-C Bae, W Palmer, J Zrubek, M Wiekowski, S Visvanathan, Z Wu, y M U Rahman. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid

- arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(6):789–96, 2009. ISSN 1468-2060. doi:10.1136/ard.2008.099010. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2674549&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [46] Edward Keystone, Désirée van der Heijde, David Mason, Robert Landewé, Ronald Van Vollenhoven, Bernard Combe, Paul Emery, Vibeke Strand, Philip Mease, Chintu Desai, y Karel Pavelka. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and rheumatism*, 58(11):3319–29, 2008. ISSN 0004-3591. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18975346>.
- [47] Edward C Keystone, Arthur F Kavanaugh, John T Sharp, Hyman Tannenbaum, Ye Hua, Leah S Teoh, Steven A Fischkoff, y Elliot K Chartash. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled. *Arthritis and rheumatism*, 50(5):1400–11, 2004. ISSN 0004-3591. doi:10.1002/art.20217. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146409><http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20217/epdf>.
- [48] Edward C Keystone, Désirée van der Heijde, Arthur Kavanaugh, Hartmut Kupper, Shufang Liu, Benoît Guérette, y Neelufar Mozaffarian. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 40(9):1487–97, 2013. ISSN 0315-162X. doi:10.3899/jrheum.120964. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818718>.
- [49] I Khan, L Rahman, y D B McKenna. Primary cutaneous melanoma: a complication of infliximab treatment? *Clinical and experimental dermatology*, 34(4):524–6, 2009. ISSN 1365-2230. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02970.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196307>.
- [50] Ho-Youn KIM, Soo-Kon LEE, Yeong Wook SONG, Dae-Hyun YOO, Eun-Mi KOH, Bin YOO, y Allison LUO. A randomized, double-blind, placebo-controlled,

- phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology*, 10(1):9–16, 2007. ISSN 0219-0494. URL <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1479-8077.2007.00248.x>.
- [51] Joel Kremer, Christopher Ritchlin, Alan Mendelsohn, Daniel Baker, Lilianne Kim, Zhenhua Xu, John Han, y Peter Taylor. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*, 62(4):917–28, 2010. ISSN 1529-0131. doi:10.1002/art.27348. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131276>.
- [52] N Laird y REBECCA DerSimonian. Issues in combining evidence from several comparative trials of clinical therapy. En *Proceeding of the XIth International Biometric Conference*, págs. 91–97. 1982.
- [53] Jerry SS LANCHBURY. Molecular genetics of the hla-d region component of inherited susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 27(3):171–175, 1988.
- [54] Pierre Le Blay, Gael Mouterde, Thomas Barnetche, Jacques Morel, y Bernard Combe. Short-term risk of total malignancy and nonmelanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology*, 39(4):712–715, 2012.
- [55] Hervé Lebrech, Rafael Ponce, Bradley D Preston, Jan Iles, Teresa L Born, y Michele Hooper. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk. *Current medical research and opinion*, 31(3):557–74, 2015. ISSN 1473-4877. doi:10.1185/03007995.2015.1011778. URL <http://informahealthcare.com.ez.urosario.edu.co/doi/abs/10.1185/03007995.2015.1011778>.
- [56] Maria A Lopez-Olivo, Jean H Tayar, Juan A Martinez-Lopez, Eduardo N Pollono, Jose Polo Cueto, M Rosa Gonzales-Crespo, Stephanie Fulton, y Maria E

- Suarez-Almazor. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *Jama*, 308(9):898–908, 2012.
- [57] Dora I Loria, Abel González, y Clara Latorre. Epidemiología del melanoma cutáneo en argentina: análisis del registro argentino de melanoma cutáneo. *Dermatología Argentina*, 16(1):39–45, 2010.
- [58] R N Maini, F C Breedveld, J R Kalden, J S Smolen, D Furst, M H Weisman, E W St Clair, G F Keenan, D van der Heijde, P A Marsters, y P E Lipsky. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis and rheumatism*, 50(4):1051–65, 2004. ISSN 0004-3591. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077287>.
- [59] Ausilia Maria Manganoni, Cristina Zane, Laura Pavoni, Camillo Farisoglio, Elena Sereni, Piergiacomo Calzavara-Pinton, Manganoni Ausilia Maria, Zane Cristina, Pavoni Laura, Farisoglio Camillo, Sereni Elena, Calzavara-Pinton PierGiacomo, Ausilia Maria Manganoni, Cristina Zane, Laura Pavoni, Camillo Farisoglio, Elena Sereni, Piergiacomo Calzavara-Pinton, Manganoni Ausilia Maria, Zane Cristina, Pavoni Laura, Farisoglio Camillo, Sereni Elena, Calzavara-Pinton PierGiacomo, Ausilia Maria Manganoni, Cristina Zane, Laura Pavoni, Camillo Farisoglio, Elena Sereni, Piergiacomo Calzavara-Pinton, Manganoni Ausilia Maria, Zane Cristina, Pavoni Laura, Farisoglio Camillo, Sereni Elena, y Calzavara-Pinton PierGiacomo. Cutaneous melanoma in patients in treatment with biological therapy: review of the literature and case report. *Dermatology online journal*, 17(8):12, 2011. ISSN 1087-2108. URL <http://escholarship.org/uc/item/6hj3q12w><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906492>.
- [60] Xavier Mariette, Marco Matucci-Cerinic, Karel Pavelka, Peter Taylor, Ronald van Vollenhoven, Rebecca Heatley, Claire Walsh, Richard Lawson, Alan Reynolds, y Paul Emery. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(11):1895–1904, 2011.

- [61] Iain B McInnes y Georg Schett. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23):2205–2219, 2011.
- [62] Pier-Luigi Meroni y Guido Valesini. Tumour necrosis factor α antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis: an immunological perspective. *BioDrugs*, 28(1):5–13, 2014.
- [63] Kathrine Damm Meyle y Per Guldberg. Genetic risk factors for melanoma. *Human genetics*, 126(4):499–510, 2009.
- [64] Nobuyuki Miyasaka. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, 18(3):252–62, 2008. ISSN 1439-7595. doi:10.1007/s10165-008-0045-0. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2668560&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [65] Emilio Montserrat. Chronic lymphoproliferative disorders. *Current opinion in oncology*, 9(1):34–41, 1997.
- [66] Guillaume Moulis, Agnès Sommet, Johana Béné, François Montastruc, Laurent Sailler, Jean-Louis Montastruc, y Maryse Lapeyre-Mestre. Cancer risk of anti-tnf- α at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS One*, 7(11):e48991, 2012.
- [67] Guillaume Moulis, Agnes Sommet, Francois Montastruc, Laurent Sailler, Jean-Louis Montastruc, y Maryse Lapeyre-Mestre. No increased malignancy risk in tumor necrosis factor-alpha antagonists treated adult rheumatoid arthritis patients: A meta-analysis of 29 randomized controlled trials. En *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*, tomo 63, págs. S168–S169. WILEY-BLACKWELL COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA, 2011.
- [68] B Nardone, J A Hammel, D W Raisch, L L Weaver, D Schneider, y D P West. Melanoma associated with tumour necrosis factor- α inhibitors: a Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *The British journal of*

- dermatology*, 170(5):1170–2, 2014. ISSN 1365-2133. doi:10.1111/bjd.12779. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24328939>.
- [69] John Nova-Villanueva, Guillermo Sánchez-Vanegas, y Luisa Porras de Quintana. Skin cancer: a Colombian reference centre's epidemiological profile 2003-2005. *Rev Salud Publica (Bogota)*, págs. 595–601, 2007. URL http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642007000400012.
- [70] Mark A Quinn, Philip G Conaghan, Philip J O'Connor, Zunaid Karim, Adam Greenstein, Andrew Brown, Clare Brown, Alexander Fraser, Stephen Jarret, y Paul Emery. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-m. *Arthritis and rheumatism*, 52(1):27–35, 2005. ISSN 0004-3591. doi:10.1002/art.20712. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15641102>.
- [71] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014. URL <http://www.R-project.org/>.
- [72] Pauline Raaschou, Julia F Simard, Marie Holmqvist, Johan Askling, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from sweden. *Bmj*, 346, 2013.
- [73] Dean A Regier, Nick Bansback, Anne Dar Santos, y Carlo A Marra. Cost-effectiveness of tumor necrosis factor- α antagonists in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. 2007.
- [74] Michael Schiff, Michael E Weinblatt, Robert Valente, Désirée van der Heijde, Gustavo Citera, Ayanbola Elegbe, Michael Maldonado, y Roy Fleischmann. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(1):86–94, 2014. ISSN 1468-2060. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203843. URL

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888617&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- [75] Rafael A Schmerling, Dora Loria, Gabriela Cinat, Wilmer E Ramos, Andrés F Cardona, Jorge L Sánchez, Hector Martinez-Said, y Antonio C Buzaid. Cutaneous melanoma in latin america: the need for more data. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 30(5):431–438, 2011.
- [76] DL Scott, F Wolfe, y TW Huizinga. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376(9746):1094–1108, 2010.
- [77] Xu Shengqian. Tnf inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. 2012.
- [78] Scott A Siegel, David J Shealy, Marian T Nakada, Junming Le, Donna S Wolfe, Lesley Probert, George Kollias, John Ghrayeb, Jan Vilcek, y Peter E Daddona. The mouse/human chimeric monoclonal antibody ca2 neutralizes tn timerit in vitro and protects transgenic mice from cachexia and tn timerit lethality in vivo. *Cytokine*, 7(1):15–25, 1995.
- [79] Allison L Smitten, Teresa A Simon, Marc C Hochberg, y Samy Suissa. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 10(2):R45, 2008.
- [80] J Smolen, R B Landewé, P Mease, J Brzezicki, D Mason, K Lijitens, R F van Vollenhoven, A Kavanaugh, M Schiff, G R Burmester, V Strand, J Vencovsky, y D van der Heijde. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(6):797–804, 2009. ISSN 1468-2060. doi:10.1136/ard.2008.101659. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2674556&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [81] Josef S Smolen, Jonathan Kay, Mittie Doyle, Robert Landewé, Eric L Matteson, Norman Gaylis, Jürgen Wollenhaupt, Frederick T Murphy, Stephen Xu, Yiyang Zhou, y Elizabeth C Hsia. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor γ inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study.

- Arthritis research & therapy*, 17(1):14, 2015. ISSN 1478-6362. doi: 10.1186/s13075-015-0516-6. URL <http://arthritis-research.com/content/17/1/14><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4382834&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [82] Josef S Smolen, Jonathan Kay, Mittie K Doyle, Robert Landewé, Eric L Matteson, Jürgen Wollenhaupt, Norman Gaylis, Frederick T Murphy, Jeffrey S Neal, Yiyi Zhou, Sudha Visvanathan, Elizabeth C Hsia, Mahboob U Rahman, Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, y Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*, 374(9685):210–21, 2009. ISSN 1474-547X. doi:10.1016/S0140-6736(09)60506-7. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7)<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609605067><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560810>.
- [83] Josef S Smolen, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elena Ilivanova, Fedra Irazoque-Palazuelos, Pedro Miranda, Min-Chan Park, Karel Pavelka, Ronald Pedersen, Annette Szumski, Constance Hammond, Andrew S Koenig, y Bonnie Vlahos. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 381(9870):918–929, 2013. ISSN 01406736. doi:10.1016/S0140-6736(12)61811-X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332236>.
- [84] Daniel H Solomon. The comparative safety and effectiveness of tnf- α antagonists. *J Manag Care Pharm*, 13(1):S7–S18, 2007.
- [85] E William St Clair, Désirée M F M van der Heijde, Josef S Smolen, Ravinder N Maini, Joan M Bathon, Paul Emery, Edward Keystone, Michael Schiff, Joachim R Kalden, Ben Wang, Kimberly Dewoody, Roberta Weiss, y Daniel Baker. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*, 50(11):3432–43, 2004. ISSN 0004-3591. doi:10.1002/art.20568. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529377>.

- [86] Jonathan AC Sterne y Matthias Egger. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *Journal of clinical epidemiology*, 54(10):1046–1055, 2001.
- [87] Ciro Tetta, G Camussi, V Modena, C Di Vittorio, y C Baglioni. Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 49(9):665–667, 1990.
- [88] Carter Thorne, William G Bensen, Denis Choquette, Andrew Chow, Majed Khraishi, Christopher J Atkins, John T Kelsall, Allen J Lehman, May Shawi, Haysam Khalil, et al. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: Analysis from a canadian multicenter prospective observational registry. *Arthritis care & research*, 66(8):1142–1151, 2014.
- [89] Gabriel J Tobón, Pierre Youinou, y Alain Saraux. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, 35(1):10–14, 2010.
- [90] Margaret A Tucker. Melanoma epidemiology. *Hematology/oncology clinics of North America*, 23(3):383–395, 2009.
- [91] Claire M Vajdic, Stephen P McDonald, Margaret RE McCredie, Marina T van Leeuwen, John H Stewart, Matthew Law, Jeremy R Chapman, Angela C Webster, John M Kaldor, y Andrew E Grulich. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*, 296(23):2823–2831, 2006.
- [92] L B A van de Putte, C Atkins, M Malaise, J Sany, A S Russell, P L C M van Riel, L Settas, J W Bijlsma, S Todesco, M Dougados, P Nash, P Emery, N Walter, M Kaul, S Fischkoff, y H Kupper. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(5):508–16, 2004. ISSN 0003-4967. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755008&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [93] L B A van de Putte, R Rau, F C Breedveld, J R Kalden, M G Malaise, P L C M van Riel, M Schattenkirchner, P Emery, G R Burmester, H Zeidler, H M Moutsopoulos, K Beck, y H Kupper. Efficacy and safety of the fully human

- anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(12):1168–77, 2003. ISSN 0003-4967. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [94] R F van Vollenhoven, S Ernestam, P Geborek, I F Petersson, L Cöster, E Waltbrand, A Zickert, J Theander, A Thörner, H Hellström, A Teleman, C Dackhammar, F Akre, K Forslind, L Ljung, R Oding, A Chatzidionysiou, M Wörnert, y J Bratt. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*, 374(9688):459–66, 2009. ISSN 1474-547X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19665644>.
- [95] Wolfgang Viechtbauer. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3):1–48, 2010. URL <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>.
- [96] John P Waters, Jordan S Pober, y John R Bradley. Tumour necrosis factor and cancer. *The Journal of pathology*, 230(3):241–248, 2013.
- [97] M. E. Weinblatt, R. Fleischmann, T. W. J. Huizinga, P. Emery, J. Pope, E. M. Massarotti, R. F. van Vollenhoven, J. Wollenhaupt, C. O. Bingham, B. Duncan, N. Goel, O. R. Davies, y M. Dougados. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology*, 51(12):2204–2214, 2012. ISSN 1462-0324. doi:10.1093/rheumatology/kes150. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923753>.
- [98] M E Weinblatt, J M Kremer, A D Bankhurst, K J Bulpitt, R M Fleischmann, R I Fox, C G Jackson, M Lange, y D J Burge. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *The New England journal of medicine*, 340(4):253–9, 1999. ISSN 0028-4793. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920948>.

- [99] Michael E Weinblatt, Edward C Keystone, Daniel E Furst, Larry W Moreland, Michael H Weisman, Charles A Birbara, Leah A Teoh, Steven A Fischkoff, y Elliot K Chartash. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis and rheumatism*, 48(1):35–45, 2003. ISSN 0004-3591. doi:10.1002/art.10697. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528101><http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.10697/epdf>.
- [100] Rene Westhovens, David Yocum, John Han, Alberto Berman, Ingrid Strusberg, Piet Geusens, y Mahboob U Rahman. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*, 54(4):1075–86, 2006. ISSN 0004-3591. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572442>.
- [101] Frederick Wolfe y Kaleb Michaud. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis and rheumatism*, 56(9):2886–95, 2007. ISSN 0004-3591. doi:10.1002/art.22864. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729297>.
- [102] Kazuhiko Yamamoto, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Yoshiya Tanaka, Katsumi Eguchi, Akira Watanabe, Hideki Origasa, Koichi Iwai, Yoshiharu Sakamaki, Désirée van der Heijde, Nobuyuki Miyasaka, y Takao Koike. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, 24(4):552–60, 2014. ISSN 1439-7609. doi:10.3109/14397595.2013.843764. URL <http://informahealthcare.com.ez.urosario.edu.co/doi/abs/10.3109/14397595.2013.843764><http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2013.843764>.
- [103] Kazuhiko Yamamoto, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Yoshiya Tanaka, Katsumi Eguchi, Akira Watanabe, Hideki Origasa, Toshiharu Shoji, Yoshiharu Sakamaki, Désirée van der Heijde, Nobuyuki Miyasaka, y Takao Koike. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in

Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, 24(5):715–24, 2014. ISSN 1439-7609. doi:10.3109/14397595.2013.864224. URL <http://informahealthcare.com.ez.urosario.edu.co/doi/abs/10.3109/14397595.2013.864224><http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2013.864224>.

- [104] Philippa Youl, Joanne Aitken, Nicholas Hayward, David Hogg, Ling Liu, Norman Lassam, Nicholas Martin, y Adele Green. Melanoma in adolescents: A case-control study of risk factors in queensland, australia. *International journal of cancer*, 98(1):92–98, 2002.

Anexos.

- Tabla 1a: Artículos seleccionados.
- Tabla 2a: Información general de los artículos.

Tabla 1a.

Estudio/año	País	Medicamento	Duración	Criterios ACR 1987	Evaluación de neoplasia previa	Uso previo de Anti TNF	Control de sesgos		
							Cegamiento	Aleatorización	Descripción de pérdidas
Klareskog 2004 (TEMPO)	Suiza	Etanercept	52 semanas	Si	NR	No	Si	Si	Si
Hørslev-Petersen 2014 (OPERA)	Dinamarca	Adalimumab	52 semanas	Si	NR	NR	Si	Si	Si
Emery 2008 (COMET)	UK	Etanercept	104 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Breedveld 2006 (PREMIER)	Holanda	Adalimumab	104 semanas	Si	NR	No	Si	Si	Si
Kremer 2010	USA	Golimumab	48 semanas	Si	NR	Si	Si	Si	Si
St Clair 2004	Austria	Infliximab	54 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Bejarano 2008	UK	Adalimumab	56 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Van Vollenhove 2009 (Swefot trial)	Suiza	Infliximab	52 semanas	Si	NR	No	No	Si	Si
Weinblatt 2003 (ARMADA)	USA	Adalimumab	24 semanas	Si	NR	No	Si	Si	Si
Miyasaka 2008 (CHANGE)	Japon	Adalimumab	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Takeuchi 2012 (HOPEFUL 1)	Japon	Adalimumab	26 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Quinn 2005	UK	Infliximab	104 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Maini 2004	USA	Infliximab	102 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Westhovens 2006	Belgica	Infliximab	54 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Fleischmann 2009 (FAST4WARD)	USA	Certolizumab	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Choy 2012	UK	Certolizumab	24 semanas	Si	NR	No	Si	Si	Si
Furst 2003 (STAR)	USA	Adalimumab	24 semanas	Si	NR	NR	Si	Si	Si
Van de Putte 2003	Holanda	Adalimumab	12 semanas	Si	NR	NR	Si	Si	Si
Keystone 2004	USA	Adalimumab	52 semanas	Si	NR	NR	Si	Si	Si
Van de Putte 2004	Holanda	Adalimumab	26 semanas	Si	NR	NR	Si	Si	Si
Keystone 2008	Canada	Certolizumab	52 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Schiff 2014 (AMPLE)	USA	Adalimumab	104 semanas	Si	Si	No	No	Si	Si
Abe 2006	Japon	Infliximab	36 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Smolen 2009 (GO-AFTER)	Austria	Golimumab	24 semanas	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Takeuchi 2012 (GO-MONO)	Japon	Golimumab	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Choy 2002	UK	Certolizumab	8 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Kay 2008	USA	Golimumab	56 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Keystone 2013	USA	Adalimumab	520 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Yamamoto 2014 (J-RAPID)	Japon	Certolizumab	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si

Yamamoto 2014 (HIKARI)	Japon	Certolizumab	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Weinblatt 2012 (REALISTIC)	USA	Certolizumab	12 semanas	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Weinblatt 1999	USA	Etanercept	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Smolen 2013 (PRESERVE)	Austria	Etanercept	52 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Smolen 2015 (GO-AFTER)	Austria	Golimumab	520 semanas	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Smolen 2009 (RAPID 2)	Austria	Certolizumab	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Keystone 2009 (GO-FORWARD)	Canada	Golimumab	52 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si
Kim 2007	Korea	Adalimumab	24 semanas	Si	Si	No	Si	Si	Si

NR: no registra

Tabla 2a.

Estudio/año	País	Medicamento	Duración	Muestra	Grupo Intervención		Grupo Control	
					Eventos	Tamaño muestra	Eventos	Tamaño de muestra
Klareskog 2004 (TEMPO)	Suiza	Etanercept	52 semanas	682	1	454	0	228
Hørslev-Petersen 2014 (OPERA)	Dinamarca	Adalimumab	52 semanas	180	0	89	0	91
Emery 2008 (COMET)	UK	Etanercept	104 semanas	542	0	274	0	268
Breedveld 2006 (PREMIER)	Holanda	Adalimumab	104 semanas	799	0	542	1	257
Kremer 2010	USA	Golimumab	48 semanas	643	0	514	0	129
St Clair 2004	Austria	Infliximab	54 semanas	1049	0	751	0	298
Bejarano 2008	UK	Adalimumab	56 semanas	148	0	75	0	73
Van Vollenhove 2009 (Swefot trial)	Suiza	Infliximab	52 semanas	258	0	128	0	130
Weinblatt 2003 (ARMADA)	USA	Adalimumab	24 semanas	271	0	209	0	62
Miyasaka 2008 (CHANGE)	Japon	Adalimumab	24 semanas	352	0	265	0	87
Takeuchi 2012 (HOPEFUL 1)	Japon	Adalimumab	26 semanas	334	0	171	0	163
Quinn 2005	UK	Infliximab	104 semanas	20	0	10	0	10
Maini 2004	USA	Infliximab	102 semanas	428	2	340	0	88
Westhovens 2006	Belgica	Infliximab	54 semanas	1084	0	721	0	363
Fleischmann 2009 (FAST4WARD)	USA	Certolizumab	24 semanas	220	0	111	0	109
Choy 2012	UK	Certolizumab	24 semanas	247	0	124	0	119
Furst 2003 (STAR)	USA	Adalimumab	24 semanas	636	0	318	0	318
Van de Putte 2003	Holanda	Adalimumab	12 semanas	284	0	214	0	70
Keystone 2004	USA	Adalimumab	52 semanas	619	0	419	0	200
Van de Putte 2004	Holanda	Adalimumab	26 semanas	544	0	334	0	110
Keystone 2008	Canada	Certolizumab	52 semanas	982	0	783	0	199
Schiff 2014 (AMPLE)	USA	Adalimumab	104 semanas	646	1	328	0	318
Abe 2006	Japon	Infliximab	36 semanas	147	0	100	0	47
Smolen 2009 (GO-AFTER)	Austria	Golimumab	24 semanas	461	0	306	0	155
Takeuchi 2013 (GO-MONO)	Japon	Golimumab	24 semanas	316	0	206	0	110
Choy 2002	UK	Certolizumab	8 semanas	36	0	24	0	12
Kay 2008	USA	Golimumab	56 semanas	172	0	137	0	35
Keystone 2013	USA	Adalimumab	520 semanas	619	0	419	0	200
Yamamoto 2014 (J-RAPID)	Japon	Certolizumab	24 semanas	319	0	239	0	77

Yamamoto 2014 (HIKARI)	Japon	Certolizumab	24 semanas	230	0	116	0	114
Weinblatt 2012 (REALISTIC)	USA	Certolizumab	12 semanas	1063	1	851	1	212
Weinblatt 1999	USA	Etanercept	24 semanas	89	0	59	0	30
Smolen 2013 (PRESERVE)	Austria	Etanercept	52 semanas	604	1	404	1	200
Smolen 2015 (GO-AFTER)	Austria	Golimumab	520 semanas	461	0	306	0	155
Smolen 2009 (RAPID 2)	Austria	Certolizumab	24 semanas	619	0	490	0	127
Keystone 2009 (GO-FORWARD)	Canada	Golimumab	52 semanas	444	0	311	0	133
Kim 2007	Korea	Adalimumab	24 semanas	128	0	65	0	63