



Tesis de grado para optar por el título de Especialista en Epidemiología Clínica

*Aldana, Carolina; Chaparro, Daniela
Mayo 2015*



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia



Tratamiento de artritis reumatoide con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa y su asociación con desarrollo de Melanoma Cutáneo: revisión sistemática de la literatura y meta-análisis.

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

Carolina Aldana Silva

Daniela Chaparro Reyes

Juan Camilo Castellano de la Hoz

Universidad del Rosario - Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología
Bogotá, D.C. – Mayo 2015



Introducción:

- La artritis reumatoide 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. (Y-F Chen, 2006)



Introducción:

- Se ha incrementado el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa para el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas, 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 inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en paciente con artritis reumatoide recientemente. (Raaschou, 2013)



Introducción:

- 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 (Vajdic CM, 2006).
- La artritis reumatoide 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.



Introducción:

- Con el desarrollo del presente estudio buscamos determinar si existe evidencia en la literatura médica para concluir que existe asociación el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa con el desarrollo de melanoma maligno en pacientes con artritis reumatoide.



Pregunta de investigación:

- ¿El tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF alfa) se asocia con el desarrollo de melanoma cutáneo en pacientes adultos con artritis reumatoide?



Planteamiento del problema:

- La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, crónica y muy incapacitante que afecta aproximadamente al 1% de la población general.
- Los medicamentos biológicos a pesar de su alto costo, han demostrado efectividad comparable al manejo convencional de la artritis reumatoide.
- Los estados de inmunocompetencia alterada se han identificado como factores de riesgo para melanoma maligno.



Justificación:

- No se conoce que la artritis reumatoide represente un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma comparando con la población general.
- Aproximadamente el 40 % de los pacientes reciben terapia biológica como son los antagonistas del factor de necrosis tumoral, y ante la adecuada respuesta permanecen con este tratamiento en promedio hasta 350 días.
- En pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral múltiples estudios observacionales y reportes de caso sugieren una posible relación entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de desarrollar melanoma.



Objetivo General:

- Conocer la asociación entre el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF alfa) y el desarrollo de melanoma cutáneo en pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide.



Objetivos Específicos:

- Describir la prevalencia de Melanoma maligno en población caucásica mayor de 18 años.
- Definir la prevalencia de Melanoma maligno en pacientes caucásicos mayores de 18 años con diagnóstico de Artritis reumatoide.
- Determinar la frecuencia de melanoma en pacientes con Artritis reumatoide en manejo con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (Infliximab, Etanercept, Golimumab, Adalimumab y Certolizumab).

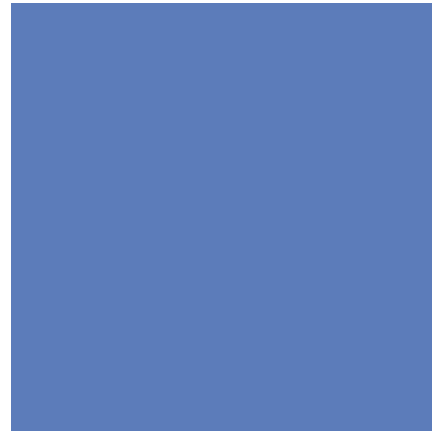
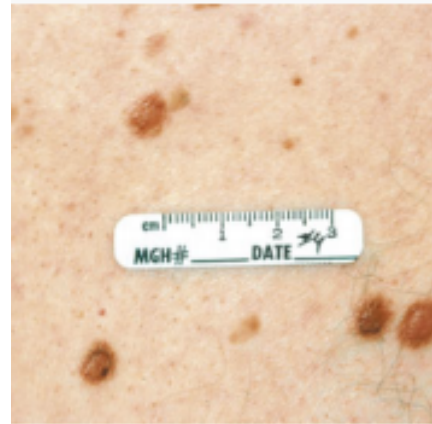


Objetivos Específicos:

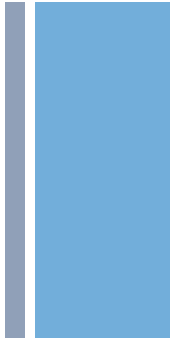
- Evaluar si la asociación entre Melanoma cutáneo y uso de anti TNF alfa es dosis dependiente en pacientes con artritis reumatoide.
- Identificar el tiempo de tratamiento con anti TNF alfa en pacientes con artritis reumatoide y definir su relación con el desarrollo de Melanoma cutáneo.



Marco Teórico



+ *Artritis Reumatoide*



La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria multisistémica de origen autoinmune 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.

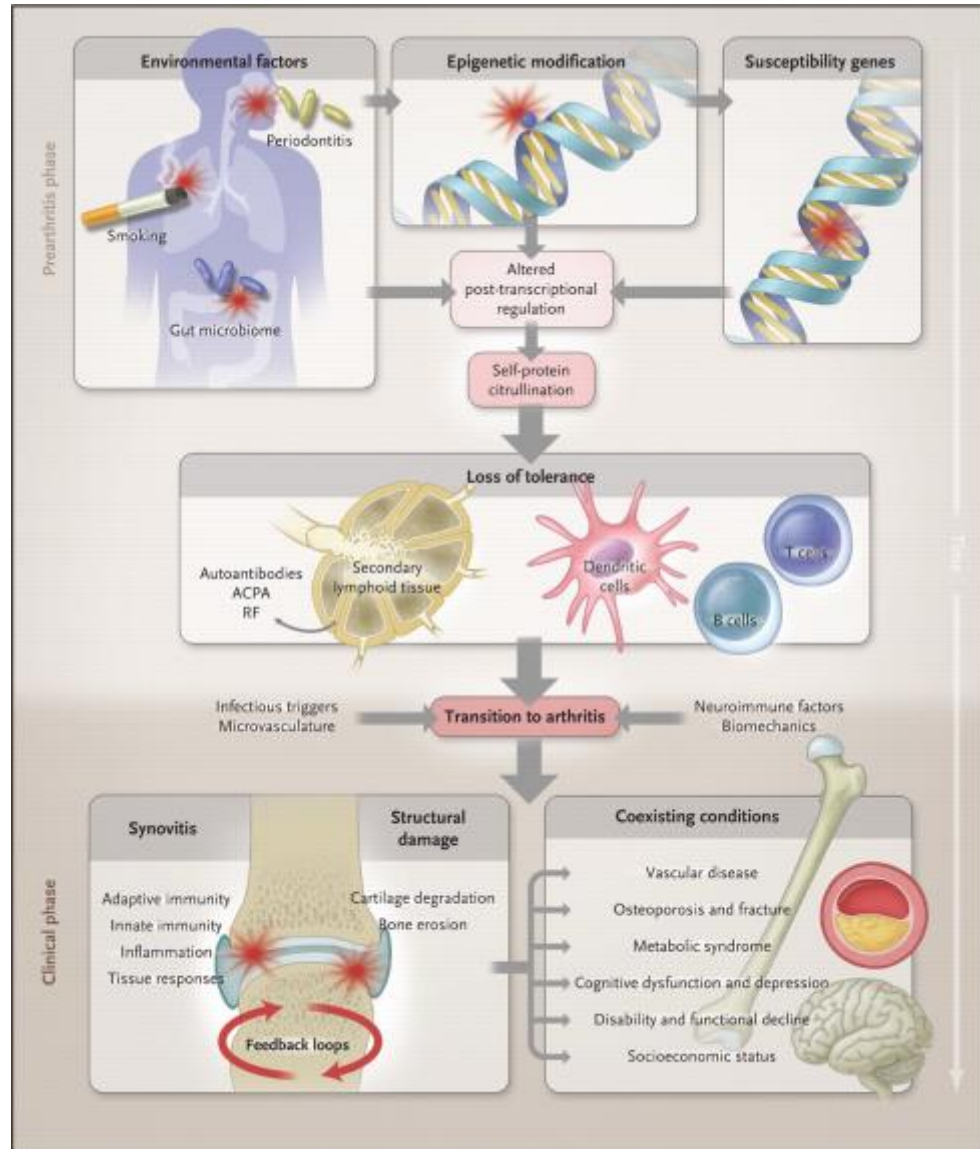


Artritis Reumatoide



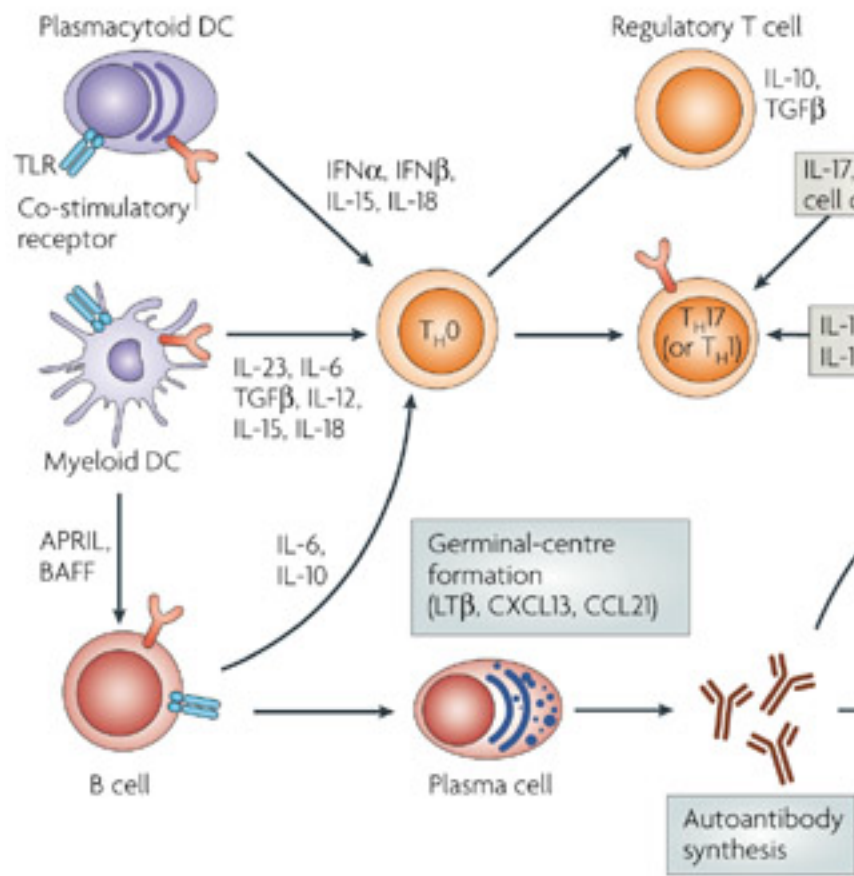
La incidencia varía dependiendo del área geográfica, siendo mayor en Norte América y en el norte de Europa donde hay de 20 a 50 casos por 100.000 habitantes a diferencia del sur de Europa donde se presentan entre 9 a 24 casos por 100.000 habitantes

Englund, Martin, et al. "Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics." Rheumatology 49.8 (2010): 1563-1569.

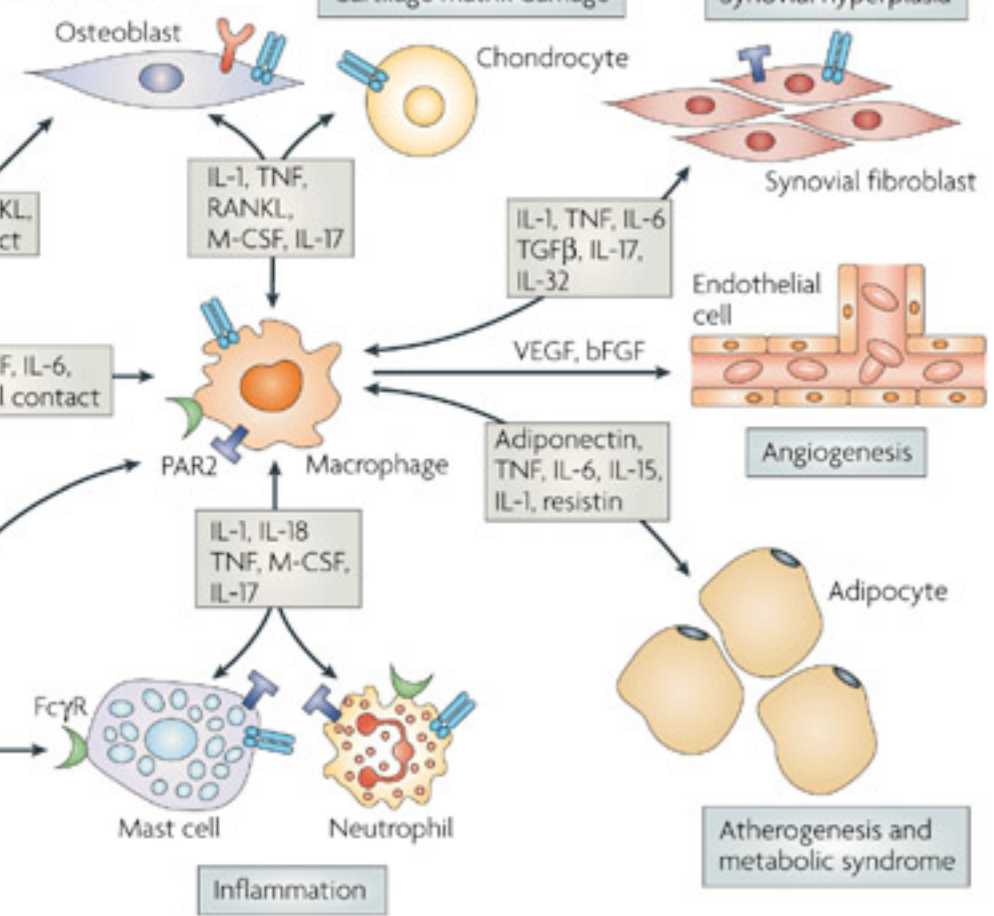




Adaptive response



Innate response



McInnes, I. B., & Schett, G. (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*, 7(6), 429-442.

Artritis Reumatoide y malignidad

- El riesgo global de cáncer en pacientes con artritis reumatoide es comparable con el de la población general.
- Sin embargo, los pacientes con artritis reumatoide están particularmente en riesgo de linfoma no hodgkin y linfoma de células B

Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S: A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008, 10:R45.

(Baecklund E, Sundstrom C, Ekbom A et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B-cell lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003;48:1543-50)



Melanoma

El melanoma maligno (MM) 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.

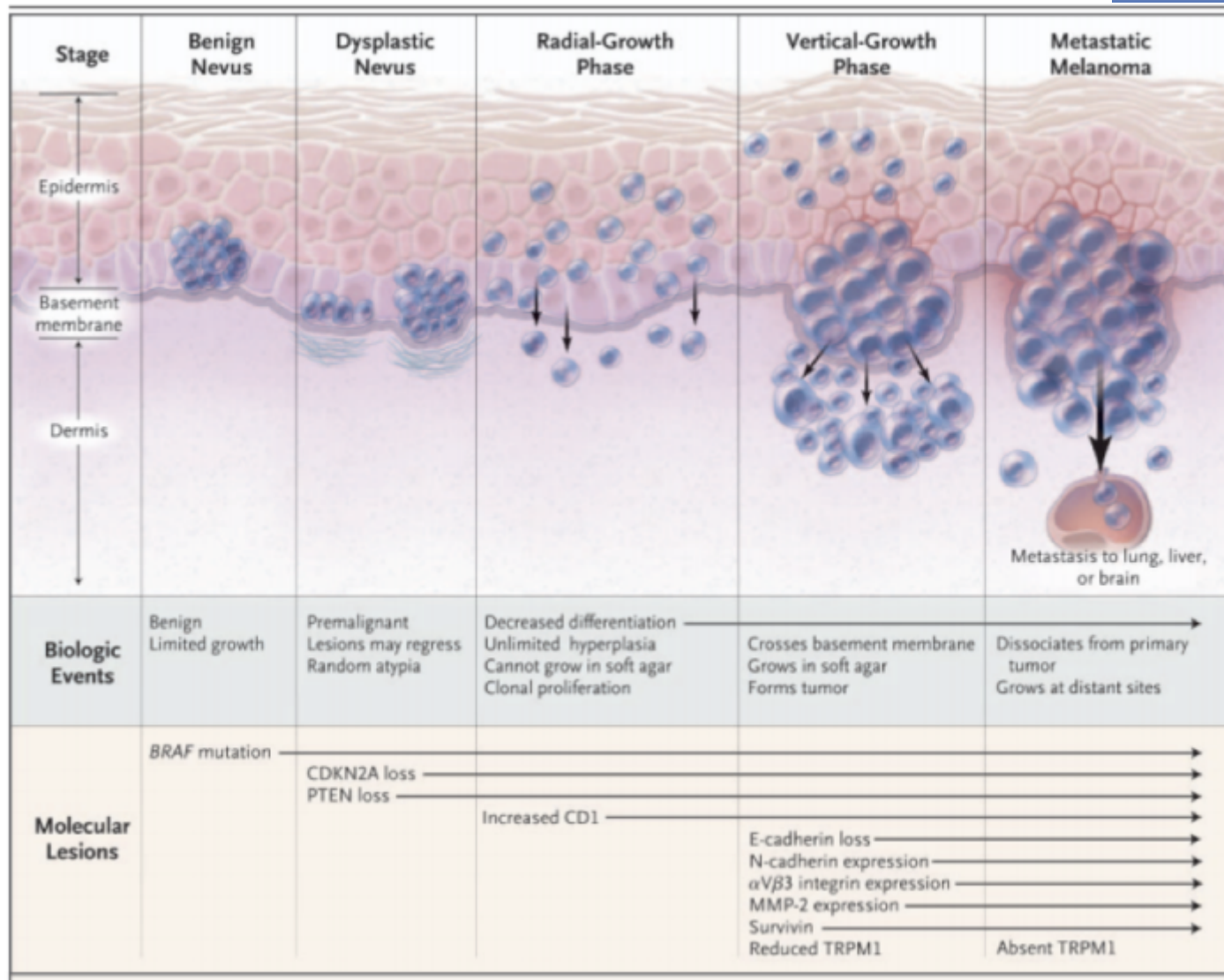


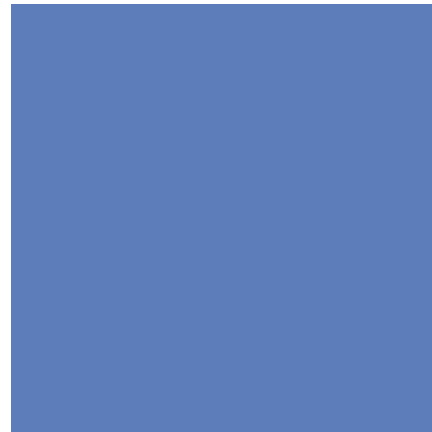
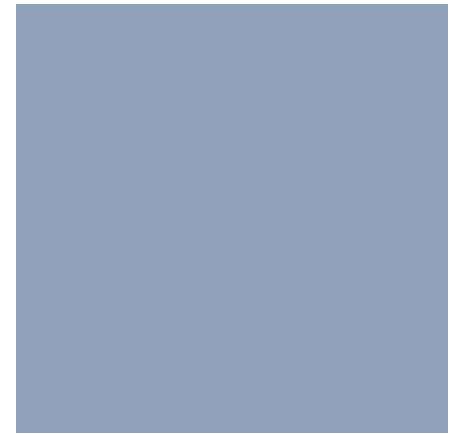
Figura 1. Eventos biológicos y cambios moleculares en la progresión del melanoma. Tomado de *Mechanism of disease, Melanoma. N Engl J Med 2006;355:51-65.*

Melanoma

El Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, se reportó una tasa 2,7 casos por 10.000 pacientes con diagnóstico confirmado nuevo por año en el 2003, y de 13 casos por 10.000 pacientes con diagnóstico confirmado nuevo por año en el 2005.



Metodología





Tipo de estudio:

- Revisión sistemática de la literatura y meta análisis



Poblacion Diana

- La población diana de este estudio es la población caucásica mayor de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide en manejo con anti TNF-alfa.



Criterios de inclusión:

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



Criterios de exclusión:

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

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIZACIÓN	DEFINICION
Titulo	Cualitativa	Nombre del articulo	Nombre del articulo
Autor	Cualitativa	Apellido inicial	Apellido del autor principal
Año	Cuantitativa	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 7. Observacional Descriptivo	Tipos de estudios realizados
Fase del 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	Numero de individuos	Número de individuos incluidos en cada estudio
Tipo de Anti TNF	Cualitativa	1: Adalimuab, 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 5. No control	Tipo de intervención en el grupo de control



Variables clínicas			
Tratamiento concomitante	Cualitativa	1: Metotrexate, 2: Lefunomide, 3: Ninguno 4. No reportado	DMARD convencional asociado
Diagnostico de Artritis reumatoide	Cuantitativa	1= SI, 0= NO, 300=sin dato	Criterios diagnósticos para Artritis reumatoide por ACR 1987
Tipo de melanoma	Cualitativa	1: crecimiento superficial, 2: nodular, 3: melanoma lentigo maligno, 4: lentiginoso acaral, 5: no descrito	Clasificación clínica
Manejo previo con otro Anti TNF	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
Etapa 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	Meses 300= 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	Cuantitativa	Meses	Tiempo de exposición a Anti TNF en meses
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa	Meses	Tiempo de seguimiento del paciente en meses
Estadístico	Cuantitativo	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



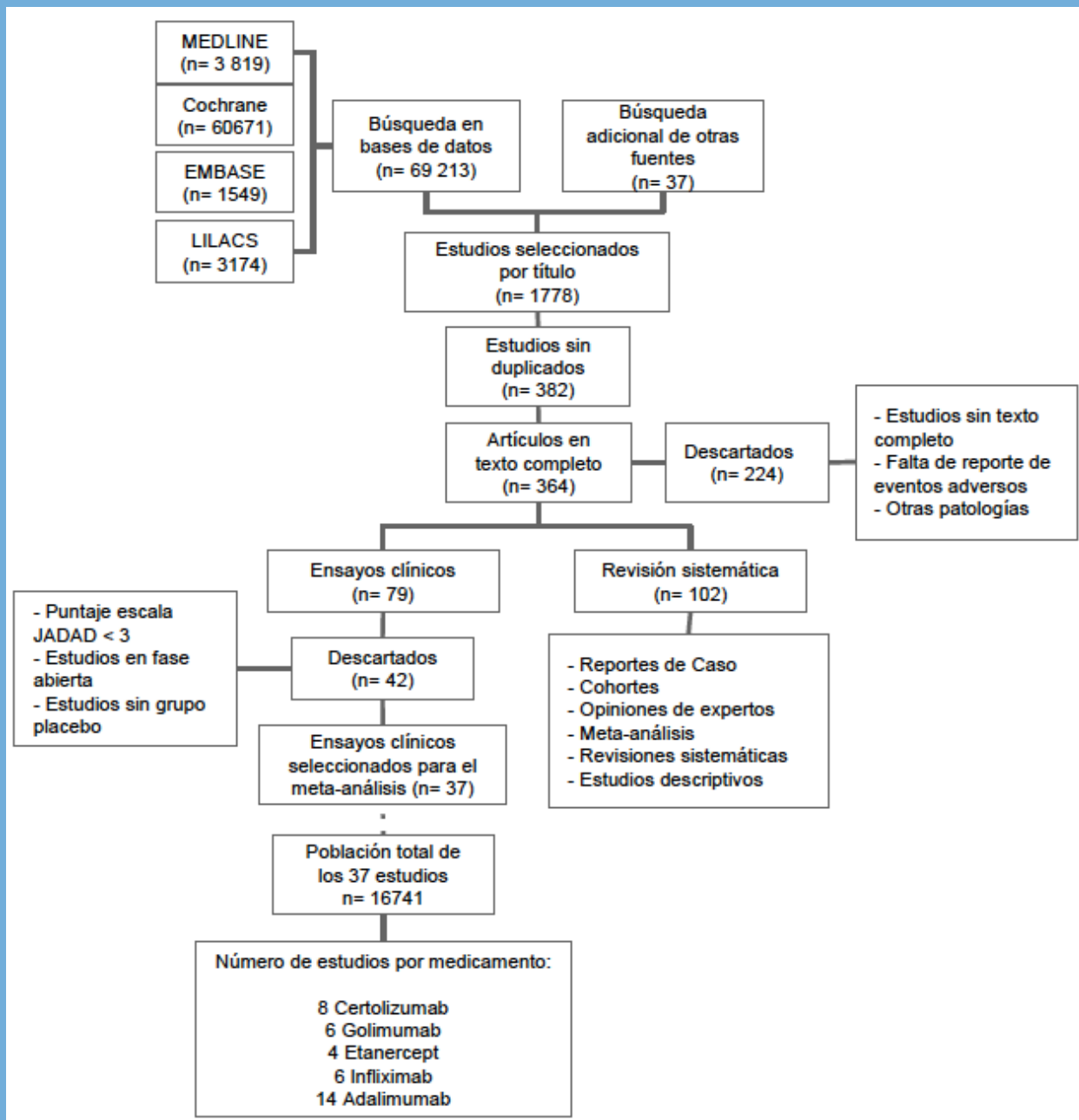
Resultados - Datos dicotómicos			
Tiempo	Cuantitativa	Meses	Tiempo del estudio
Grupo de intervención (eventos observados)	Cuantitativa	#	Número de eventos observados en el grupo de exposición
Grupo de intervención (tamaño de la muestra)	Cuantitativa	#	Tamaño de la muestra del grupo de intervención
Grupo control (eventos observados)	Cuantitativa	#	Número de eventos observados en el grupo de control
Grupo control (tamaño de la muestra)	Cuantitativa	#	Tamaño de la muestra del grupo de control
Revisión por estadístico	Cualitativa	1: Si, 2: No, 3: NA	Necesidad de evaluación posterior por estadístico



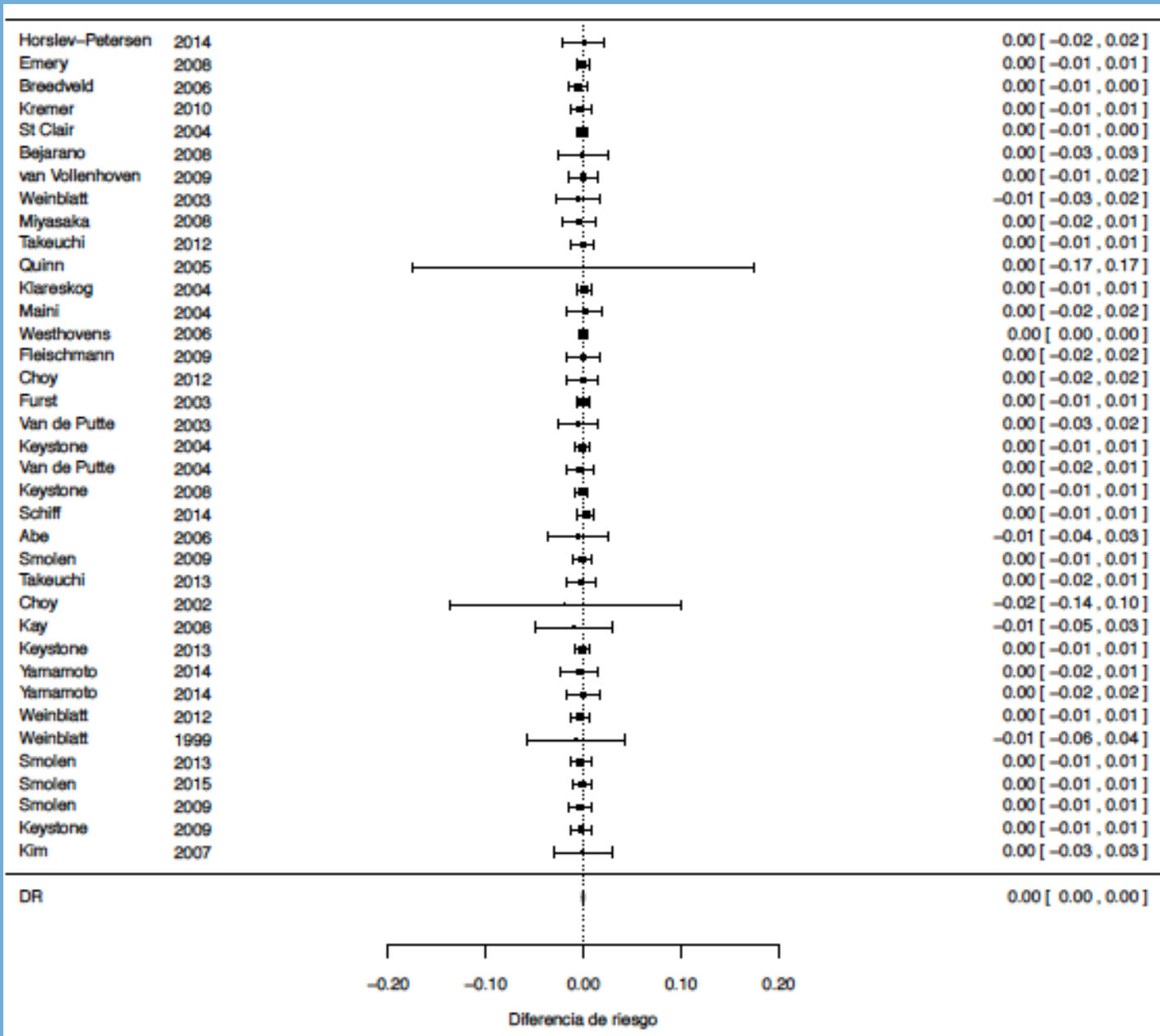
Evaluación de calidad			
JADAD	Cualitativa	1: < 3, 2: 3 o más	Nivel de evidencia de Ensayos clínicos (JADAD)
NEW CASTEL - OTAWA	Cualitativa	Observacionales	Escala de evaluación de calidad de estudios de Cohortes
Inclusión o exclusión	Cualitativo	1= inclusión, 0= exclusión	Inclusión o exclusión del estudio

+

Resultados

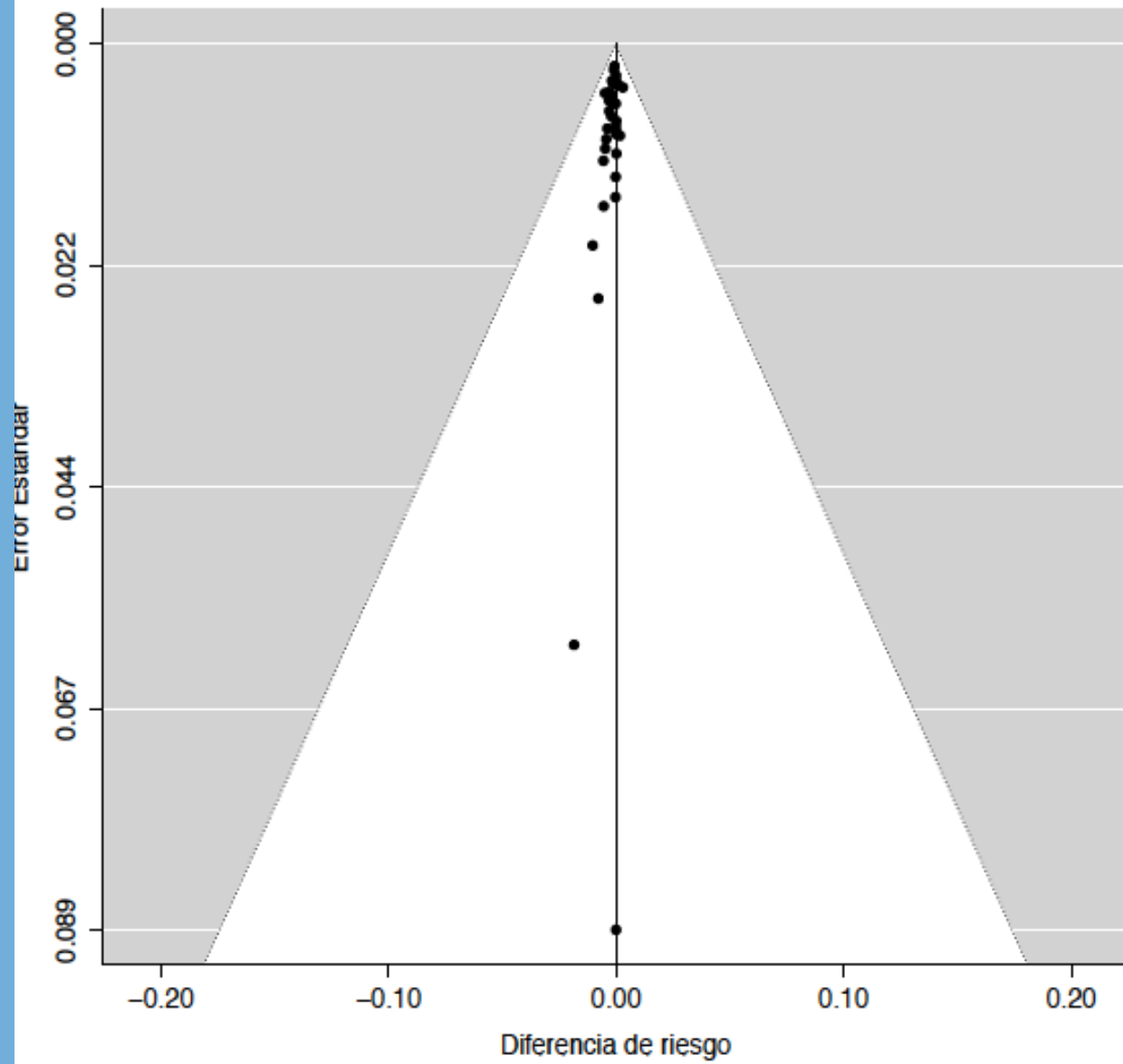


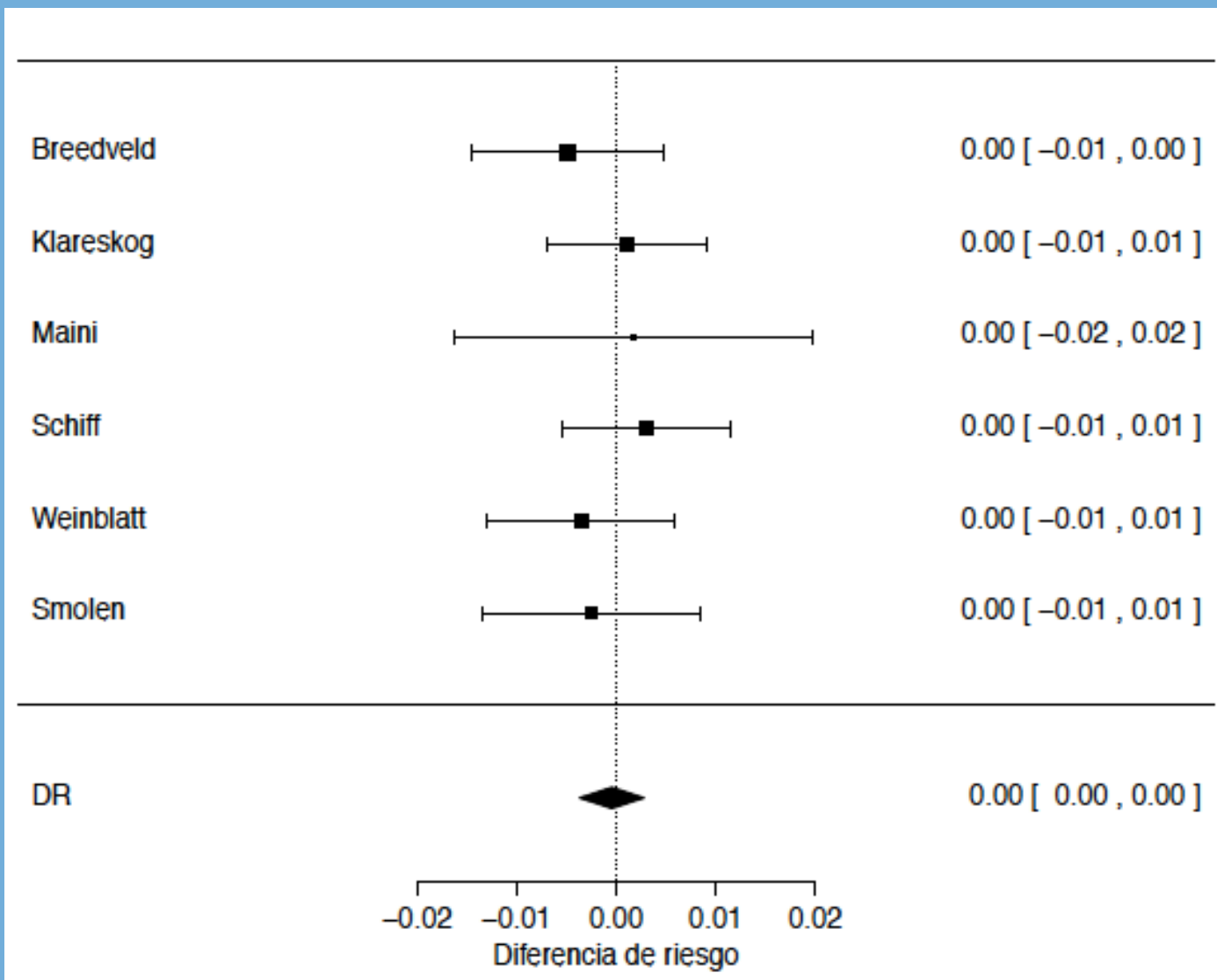
Algoritmo de búsqueda de artículos



37 estudios reportan eventos adversos, población n= 16597

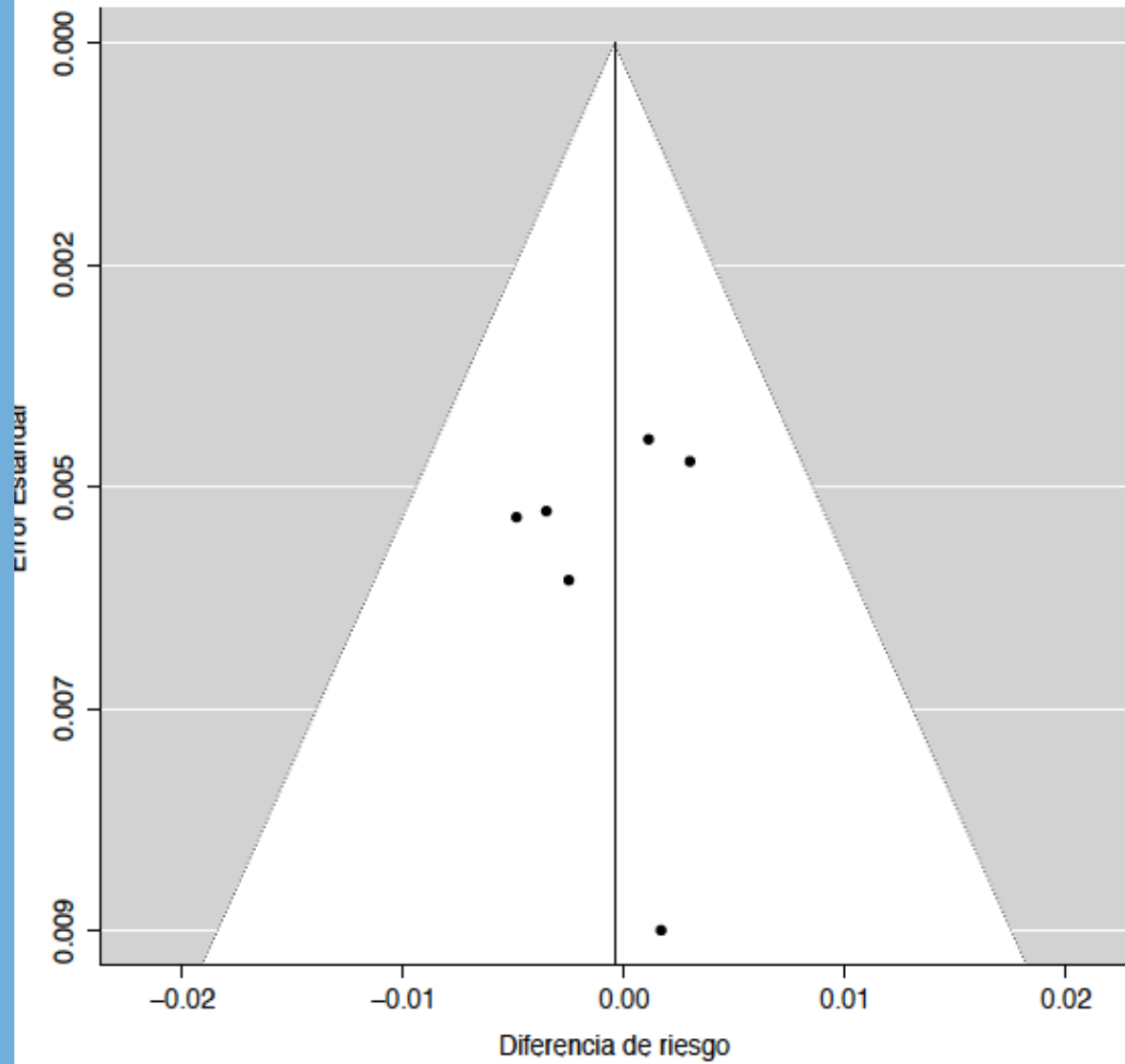
Funnel Plot





Estudios que reportan como evento adverso melanoma

Funnel Plot



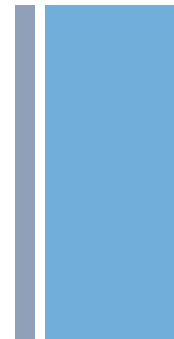


Tabla No 1. Reportes de caso de Melanoma Cutáneo en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide tratados con anti TNF.

Autor	Año	País	Anti TNF	Número de Casos Reportados
Chabbert	2014	Francia	Adalimumab, Etanercept	5
Manganoni	2011	Italia	Adalimumab	1
Katoulis A.	2010	Grecia	Adalimumab	2
Dewan	2009	UK	Adalimumab	2
Khan	2008	Irlanda	Infliximab	1



Tabla No 2. Estudios de cohortes de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide tratados con anti TNF reportando Melanoma Cutáneo.

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

+

Discusión

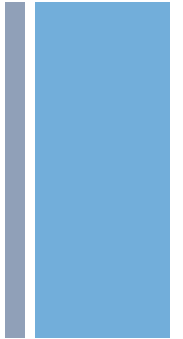


Limitaciones de este estudio:

- 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.



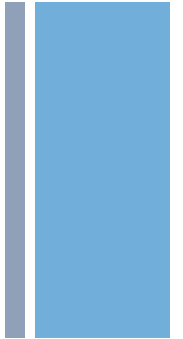
Conclusiones



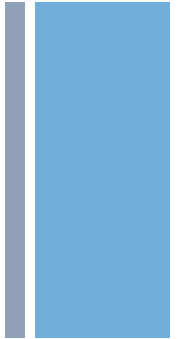
1. Con la evidencia disponible a la fecha no encontramos asociación significativa entre el tratamiento con anti TNF (específicamente Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Infliximab y Golimumab) en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide y el desarrollo de melanoma cutáneo.
2. Las recomendaciones actuales para la prevención de cáncer de piel en la población general son aplicables para los pacientes con artritis reumatoide



Referencias



- Englund, Martin, et al. "Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics." *Rheumatology* 49.8 (2010): 1563-1569.
- Tobón, Gabriel J., Pierre Youinou, and Alain Saraux. "The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis." *Journal of autoimmunity* 35.1 (2010): 10-14.
- Cross, Marita, et al. "The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study." *Annals of the rheumatic diseases* (2014).
- Anaya, Juan-Manuel, et al. "Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo." *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 31. No. 3. WB Saunders, 2001.
- Barragán-Martínez, Carolina, et al. "Gender Differences in Latin-American Patients With Rheumatoid Arthritis." *Gender medicine* 9.6 (2012): 490-510.



- Shengqian, Xu. "TNF Inhibitor Therapy for Rheumatoid Arthritis." (2012)
- Howe, Andrew, et al. "Treatment Patterns and Annual Drug Costs of Biologic Therapies Across Indications from the Humana Commercial Database." *J Manag Care Pharm* 20.12 (2014): 1236-44.
- Moulis, Guillaume, et al. "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 (2012): e48991.
- Clark, David A. "Do anti-TNF- α drugs increase cancer risk in rheumatoid arthritis patients?." *Inflammopharmacology* 21.2 (2013): 125-127.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–2219