



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Relación entre tuberculosis activa y terapias anti-TNF- alfa en pacientes con psoriasis en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, 2013-2017

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e Investigación en Salud

AUTOR

Roniel Gonzalo CONTRERAS MAZA

ASESOR

Ángela Rocío CORNEJO VALDIVIA

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Contreras R. Relación entre tuberculosis activa y terapias anti- TNF- alfa en pacientes con psoriasis en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, 2013-2017 [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2021.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Roniel Gonzalo, Contreras Maza
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	45586540
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-5431-1598
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Ángela Rocío Cornejo ValdiviaDe Espejo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06700973
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2658-7033
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Eduardo Rómulo Ticona Chávez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10723705
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	José Percy Amado Tineo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	16782907
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Zoila Rosa Moreno Garrido
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07033295
Datos de investigación	

Línea de investigación	B.1.4.4. Enfermedades prevalentes (Tuberculosis, IRAs, Cólera, etc.)
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: La Victoria Calle: Av. Grau 800 Latitud: -12.05844 Longitud: -77.02261
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2018-2020
URL de disciplinas OCDE	Dermatología, Enfermedades venéreas https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.15 Enfermedades infecciosas https://purl.org/pe-epo/ocde/ford#3.03.08



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado
Sección Maestría

ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 16 días del mes de junio del año dos mil veintiuno siendo las 10:00 am, bajo la presidencia del Dr. Eduardo Rómulo Ticona Chávez con la asistencia de los Profesores: Dr. José Percy Amado Tineo (Miembro), Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido (Miembro), y la Dra. Ángela Rocío Cornejo Valdivia (Asesora); el postulante al Grado de Magister en Docencia en Investigación en Salud, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **“RELACIÓN ENTRE TUBERCULOSIS ACTIVA Y TERAPIAS ANTI-TNF-ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, LIMA, 2013-2017”** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 17**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** al postulante **RONIEL GONZALO CONTRERAS MAZA**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo la **11:00 am**, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Dr. José Percy Amado Tineo
Profesor Asociado
Miembro

Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido
Profesora Auxiliar
Miembro



Dra. Ángela Rocío Cornejo Valdivia
Profesora Principal
Asesora

Dr. Eduardo Rómulo Ticona Chávez
Profesor Principal
Presidente

Dedico este trabajo a mi familia, por su comprensión y apoyo

A mis maestros, a mi asesora, la Dra. Rocío Cornejo Valdivia, a los médicos asistentes del servicio de dermatología del Hospital Almenara por su valiosa ayuda

A todas las personas que hicieron posible la presente tesis

ÍNDICE GENERAL	Página
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1. Situación Problemática.....	1
1.2. Formulación del Problema (Pregunta).....	1
1.3. Justificación teórica	1
1.4. Justificación práctica	2
1.5. Objetivos de la Investigación	3
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes de la investigación.....	4
2.2. Bases Teóricas	10
2.2.1. Psoriasis.	10
2.2.2. Tuberculosis.....	18
2.2.3. Tuberculosis y psoriasis.....	25
2.2.4. Tuberculosis en pacientes con psoriasis y anti- TNF- α	26
2.3. Hipótesis.....	30
2.4. Identificación de variables.....	30
CAPITULO 3: METODOLOGÍA	32
3.1. Tipo y diseño de estudio de investigación.....	322
3.2. Unidad de análisis	32
3.3. Población de estudio.....	32
3.4. Criterios de inclusión.....	33
3.5. Criterios de exclusión en ambas cohortes	33
3.6. Técnicas de recolección de datos	34
3.7. Análisis e interpretación de la información.....	34
3.8. Consideraciones éticas.....	36
CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
4.1. Presentación de resultados.....	37
4.2. Análisis, interpretación y discusión de resultados.....	44
LIMITACIONES	51
CONCLUSIONES	52
RECOMENDACIONES	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS	68

Índice de cuadros

Cuadro 1. Factores de riesgo asociados a tuberculosis activa.....	21
Cuadro 2. Clasificación de la tuberculosis según localización	22
Cuadro 3. Características demográficas, tiempo de enfermedad, PASI inicial y tiempo de seguimiento en ambas cohortes	38
Cuadro 4. Características de los factores de riesgo para tuberculosis activa, previos y al inicio del estudio, en ambas cohortes	42
Cuadro 5. Tuberculosis latente y activa durante el seguimiento en ambas cohortes .	42

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de cajas de la edad en ambas cohortes	38
Figura 2. Distribución por sexo en ambas cohortes	39
Figura 3. Diagrama de cajas del PASI en ambas cohortes.....	40
Figura 4. Tipo de terapia anti- TNF- α en la cohorte expuesta	40
Figura 5. Medicación inmunosupresora concomitante en ambas cohortes.....	41
Figura 6. Factores de riesgo en la cohorte expuesta.....	43
Figura 7. Tuberculosis latente diagnosticada al inicio y durante el seguimiento.....	44

RESUMEN

Introducción: No hay estudios en el Perú que evalúen el riesgo de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis recibiendo terapia anti- factor de necrosis tumoral (TNF)- α , pese a la alta incidencia de tuberculosis. **Objetivos:** Determinar la relación entre la terapia anti- TNF- α y tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), Lima, 2013- 2017. **Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo, incluyó 29 pacientes con psoriasis recibiendo anti- TNF- α , y 27 pacientes en la cohorte no expuesta, durante el periodo 2013- 2017. Se compararon los factores de riesgo para tuberculosis activa, así como la tuberculosis latente y activa durante el seguimiento en ambas cohortes, usando la prueba de chi- cuadrado, o de no ser posible, el test exacto de Fisher. **Resultados:** 66 y 70% de los pacientes fueron de sexo masculino, el PASI (índice de severidad y área de psoriasis) inicial promedio fue de 17.4 y 16.5, la edad promedio fue de 53.3 y 56.3 años, y el tiempo de seguimiento promedio fue de 3.6 y 3.9 pacientes/año, en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente. El etanercept fue usado en un 86% y el infliximab en un 14%, en la cohorte expuesta. No se hallaron diferencias significativas entre ambas cohortes para ninguno de los factores de riesgo para tuberculosis activa, ni para la tuberculosis latente ni activa durante el seguimiento ($p>0.05$). **Conclusiones:** No se encontraron casos de tuberculosis activa en ninguna de las cohortes, no hallándose relación entre tuberculosis activa y terapias anti- TNF- α en la muestra del estudio.

Palabras clave: tuberculosis, psoriasis, etanercept, infliximab, productos biológicos (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Introduction: There are no studies in Peru evaluating the risk of active tuberculosis in patients with psoriasis receiving anti-tumoral necrosis factor (TNF)- α therapies, despite the local high incidences of tuberculosis disease. **Objectives:** To determine the relation between anti-TNF- α therapy and active tuberculosis in patients with psoriasis in the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital (GAINH), Lima, 2013- 2017.

Materials and methods: Retrospective cohort study that include 29 patients exposed to anti-TNF- α , and 27 patients in the non-exposed cohort, in the 2013- 2017. The risk factors for active tuberculosis, the latent and active tuberculosis during the follow-up were compared between both cohorts using the chi-square test, or Fisher's exact test if needed. **Results:** 66 and 70% of patients were male, PASI's (psoriasis area and severity index) mean initial values were 17.4 and 16.5, mean age were 53.3 and 56.3 years, and the follow-up duration were 3.6 and 3.9 patient years, in the exposed and non-exposed cohort, respectively. The etanercept was used in 86%, and infliximab, in 14% in the exposed cohort. There were no significant differences in both cohorts for any of the risk factors for active tuberculosis, nor for latent or active tuberculosis during the follow-up ($p>0.05$). **Conclusions:** There were no cases of active tuberculosis in any cohort, so there were no association between active tuberculosis and anti-TNF- α therapy in patients with psoriasis in the study sample.

Key words: tuberculosis, psoriasis, etanercept, infliximab, biological products (Source: MeSH).

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Situación Problemática.

No hay a la fecha información en la literatura en relación con el riesgo de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis sometidos a terapia biológica anti- factor de necrosis tumoral (TNF)- α en nuestro país. Si bien la literatura analiza esta relación, lo hace especialmente en población caucásica y para patologías autoinmunes y/o inflamatorias como artritis reumatoide, y en menor medida, para psoriasis. Determinar dicha asociación es importante, dado el creciente uso de terapia biológica, especialmente anti- TNF- α , en nuestro medio, la cual se da principalmente en los hospitales de la seguridad social como el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), siendo esta relación de particular importancia en nuestro país, dados sus altos índices de tuberculosis.

1.2. Formulación del Problema (Pregunta)

¿Cuál es la relación entre tuberculosis activa y las terapias anti- TNF- α en pacientes con psoriasis en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, 2013- 2017?

1.3. Justificación teórica

No hay a la fecha estudios en nuestro país que determinen la relación de tuberculosis con terapia anti TNF- α en pacientes con psoriasis, ni la magnitud de dicha asociación, lo cual es especialmente importante en el Perú por ser un país con una de las tasas más altas de tuberculosis en la región, y frente a la cada vez más creciente población de pacientes que reciben terapia anti- TNF- α por el diagnóstico de psoriasis, atribuyéndose a dicha terapia un mayor riesgo para hacer tuberculosis activa según algunas series, y teniendo en

cuenta que la población con psoriasis tendría una mayor frecuencia de tuberculosis latente, aún sin haber recibido previamente terapia biológica.

1.4. Justificación práctica

Determinar la relación entre tuberculosis activa y terapia anti- TNF- α en pacientes con psoriasis generará más conocimiento sobre el tema, especialmente sobre su perfil de seguridad, lo que nos ayudará a tomar decisiones clínicas sobre dichos medicamentos.

Además, el riesgo de tuberculosis activa constituye una gran carga económica y social sobre el sistema de salud, más aún si se tiene que hacer en pacientes inmunosuprimidos, como los sometidos a terapia anti- TNF- α , por lo que está justificado determinar qué relación hay dicha terapia y la tuberculosis activa en pacientes con psoriasis moderada- severa.

Por otro lado, la ley general de salud (ley N° 26842) establece que el estado peruano promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, como el caso del presente estudio.

1.5. Objetivos de la Investigación

1.5.1. Objetivo General

Determinar cuál es la relación entre tuberculosis activa y terapias anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, 2013- 2017.

1.5.2. Objetivos Específicos

-Determinar la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti-TNF- α , en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.

-Determinar la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas no expuestos a terapia biológica anti- TNF- α , en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.

-Comparar la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa sometidos a terapia biológica anti- TNF- α respecto a los no expuestos, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

El riesgo de tuberculosis activa con el uso de terapias anti- TNF- α , principalmente en relación con infliximab, adalimumab y etanercept, para múltiples indicaciones, es aún controversial. La mayoría de los metaanálisis y ensayos clínicos (ECs) por lo general encuentran una tendencia a un mayor riesgo de tuberculosis activa, aunque esta suele ser no significativa (Lorenzetti et al., 2014; Singh et al., 2011). Hay que tener en cuenta que estos estudios suelen tener un control más estricto de variables como la tuberculosis latente, dando el tratamiento correspondiente o incluso, en muchos casos, excluyéndolos de los ECs. Asimismo, en un menor número de estudios no se reportó el estado de tuberculosis latente o no se hizo el cribado; además, los periodos de seguimiento son variables, y en muchos casos cortos, y pese a ello encontrando algunos casos de tuberculosis activa en los pacientes con terapia anti- TNF- α (Lorenzetti et al., 2014; Singh et al., 2011). En el caso del metaanálisis de Singh et al. (2011), este es un estudio que tiene por objetivo comparar los efectos adversos de múltiples medicamentos biológicos, incluyendo los anti- TNF- α , en relación a controles; y agrupó 160 ECs y 46 estudios de extensión, y fue realizado principalmente en población caucásica para artritis reumatoide y cáncer. Si bien cuando se efectúa el metaanálisis para todos los productos biológicos, entre los que se incluyen los anti- TNF- α , se reporta un riesgo significativo de 4.68 para tuberculosis; cuando se hace el metaanálisis estándar por separado, ni el adalimumab, el infliximab o el etanercept, mostraron aumentar significativamente el riesgo de reactivación tuberculosa. Aun cuando este estudio encuentra un mayor riesgo global de eventos adversos, entre ellos la tuberculosis, el estudio concluye de la necesidad de un análisis de seguridad a largo plazo y entre los biológicos, especialmente en estudios independientes de la industria.

Adicionalmente, el metaanálisis de Lorenzetti et al. (2014), tuvo por objetivo evaluar el riesgo de tuberculosis para los pacientes que recibieron anti- TNF- α en monoterapia o con otros medicamentos, en población

principalmente de Estados Unidos y Europa (35 de los 40 ECs incluidos en el estudio), principalmente para indicaciones de artritis reumatoide, psoriasis y espondilitis anquilosante. Se hizo la comparación en el riesgo de reactivación tuberculosa entre los pacientes que recibieron anti- TNF- α en monoterapia versus placebo o placebo más metotrexato o azatioprina para múltiples indicaciones, no encontrando diferencias significativas para el riesgo de reactivación tuberculosa, aunque cuando se hizo el análisis entre terapia combinada (anti- TNF- α más metotrexato/ azatioprina) versus placebo más inmunosupresores se obtuvo una diferencia significativa con un odds ratio (OR) de 20, siendo dicha diferencia también significativa cuando se comparó con placebo sólo o con terapia anti- TNF- α sólo, lo cual sugiere un efecto sinérgico de dichos medicamentos para aumentar el riesgo de reactivación tuberculosa. En dicho metaanálisis, en 27 de los 40 ensayos clínicos se hizo el cribado para tuberculosis latente, en 3 no se hizo y en 10 no se reportó. En 15 de los 40 ECs se excluyeron a los pacientes con estado de tuberculosis latente, en 4 se excluyeron aquellos con historia previa de tuberculosis, y en 7 ECs se les dio tratamiento con quimioprofilaxis. Se concluye entonces, que sí habría un mayor riesgo de tuberculosis en la terapia combinada al compararse con controles o con anti- TNF- α en monoterapia, aunque ello no puede aseverarse al comparar anti- TNF- α en monoterapia en relación a los controles.

Por otro lado, se encuentran los estudios poblacionales, en los que se revela, en su mayoría, que sí existe un aumento significativo del riesgo para tuberculosis (Winthrop et al., 2013; Gómez-Reino, Carmona, y Descalzo, 2007; Cantini, Niccoli, y Goletti, 2014), aunque algunos estudios podrían tener sesgos dado que no se informa de factores de riesgo adicionales para tuberculosis como comorbilidades, malnutrición, cribado para tuberculosis latente o profilaxis para el mismo, entre otros (Cantini et al., 2014). Sin embargo, en los estudios que sí evalúan el cribado para tuberculosis latente y su manejo, cuando estas se manejan correctamente según las guías, este riesgo se atenúa o desaparece. Por ejemplo, se tiene el estudio de Gómez- Reino et al. (2007), el cual tuvo por objetivo determinar los casos nuevos de tuberculosis activa tras la emisión de las recomendaciones de cribado y manejo de tuberculosis latente en España, usando el registro nacional de productos

biológicos de la sociedad española de reumatología, cuya población fue de 5198 pacientes, y que se realizó desde marzo de 2002 a enero de 2006, con participantes que tenían principalmente artritis reumatoide. Dicho estudio fue de cohortes y se usó como cohortes de control a pacientes con enfermedades reumatológicas no sometidos a anti- TNF- α , y a población general. Dichos autores encontraron que después de marzo de 2002, fecha en que se dan dichas recomendaciones, la razón de tasa de incidencia (RTI) para tuberculosis activa en pacientes recibiendo anti- TNF- α se redujo (en relación a estudios previos), a 7 en relación con población general (diferencia estadísticamente significativa), y a 2.4 en relación con controles con artritis reumatoide no expuestos a anti- TNF- α (no significativo). Además, se encontró que aquellos sometidos a anti- TNF- α que no hicieron un cumplimiento estricto del cribado de tuberculosis latente en relación a aquellos que sí lo hicieron, tuvieron una RTI significativamente aumentada para tuberculosis activa, la cual fue de 7.1. Dichos hallazgos se correlacionan con otro sub- análisis en el cual se encuentra un riesgo aumentado significativamente para tuberculosis activa en pacientes que recibieron anti- TNF- α y que no siguieron estrictamente las recomendaciones, en relación con población general (RTI: 13), o con pacientes con artritis reumatoide que no recibieron terapia anti- TNF- α (RTI: 4.8). La conclusión principal de este estudio es que existe un riesgo aumentado de tuberculosis en pacientes sometidos a anti- TNF- α , especialmente cuando no se siguen correctamente las recomendaciones de cribado y manejo de tuberculosis latente.

Asimismo, el estudio de Winthrop et al. (2013), realizado en Estados Unidos durante el periodo 2000- 2008, tiene por objetivo determinar la incidencia de infecciones por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas en pacientes recibiendo terapias anti- TNF- α en relación a población general y a pacientes con artritis reumatoide no expuestos a dicha terapia. Es un estudio de cohortes, el cual hace uso de bases de datos nacionales. En dicho estudio se encuentra un aumento de riesgo de tuberculosis activa en pacientes recibiendo terapia anti- TNF- α en relación a población general (RTI: 17.5) y a controles con artritis reumatoide (RTI: 5.6), siendo dichas diferencias significativas; sin embargo, no se obtuvieron datos en relación a tuberculosis latente pero sí de

comorbilidades como diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La principal conclusión es que existen tasas elevadas de enfermedad por micobacterias entre los usuarios de terapias anti-TNF- α en Estados Unidos en relación a los controles.

En relación con el riesgo de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis que reciben terapia anti-TNF- α , probablemente el estudio más grande es el realizado por Garcia-Doval et al. (2017), dentro de la iniciativa Psonet, el cual tuvo por objetivo determinar el riesgo de infecciones serias así como de cualquier tipo de infección, incluyendo las infecciones de tipo granulomatosas, entre las que se incluye a la tuberculosis, en pacientes recibiendo terapia anti-TNF- α en relación a controles recibiendo terapia sistémica no biológica. Dicho estudio se realizó usando bases de datos de seguridad de registros nacionales de España, Israel e Italia, con una población total de 17739 pacientes, de los cuales 7644 estuvieron expuestos a anti-TNF- α , con un seguimiento de 23357.5 pacientes/año. Sin embargo, para la evaluación de las enfermedades granulomatosas, principalmente tuberculosis, se usaron datos provenientes sólo de dos registros nacionales, que fueron los provenientes de Israel e Italia (con 17157.9 pacientes/año de seguimiento), no incluyendo de España (lo cual fue explicado por el hecho de no tener casos de tuberculosis en el grupo control, y no poder hacer el cálculo del riesgo relativo en dicho registro). Este fue un estudio de cohortes, el cual hizo una evaluación ajustada por edad, sexo y comorbilidad. Dicho estudio no halló un aumento significativo del riesgo para enfermedades granulomatosas (principalmente tuberculosis) de los pacientes que recibieron anti-TNF- α , en relación a los que recibieron terapia sistémica no biológica (hazard ratio [HR]: 1.23, con intervalo de confianza al 95% [IC 95%], de 0.82 a 1.82). Sin embargo, al tener Italia e Israel incidencias muy bajas de tuberculosis, y al reconocerse en dicho estudio posibles sesgos como el de prescripción, este estudio tendría poca validez externa, sobre todo para países con incidencias altas de tuberculosis como el nuestro, aunque pese a ello, su principal conclusión fue que no encontraron un aumento de riesgo para infecciones serias, incluyendo las enfermedades granulomatosas.

Por otro lado, se encuentran múltiples estudios longitudinales de pacientes recibiendo terapias anti- TNF- α , encontrándose proporciones superiores de tuberculosis activa en relación con las que se espera encontrar en la población general, y oscilando dichas proporciones entre 0.22 a 1.08% (Medina-Gil, Dehesa, Vega, y Kerdel, 2015; Sánchez-Moya y Dauden, 2011; Ergun et al., 2015), así como incidencias de 196 a 890 por 100 000 pacientes/año (Ergun et al., 2015; Sánchez-Moya et al., 2013; Contreras, 2019), también superiores a las incidencias reportadas a nivel poblacional en los lugares donde se efectuaron dichos estudios, aunque son series de pacientes, no habiendo grupo control en los mismos, y algunos de los casos recibieron terapia inmunosupresora concomitante. Por ejemplo, el estudio de Ergun et al. (2015), el cual tuvo por objetivo evaluar la incidencia de tuberculosis en pacientes con psoriasis recibiendo terapia anti- TNF- α , así como definir factores de riesgo para la misma, fue un estudio multicéntrico, realizado en Turquía con un total de 370 pacientes entre 2005 y 2012. Dicho estudio fue de tipo longitudinal, no teniendo grupo control. Como principal resultado, 4 pacientes desarrollaron tuberculosis activa durante el periodo de seguimiento, lo cual constituye un 1.08% de los casos, presentando la forma pulmonar en tres de los casos y el cuarto fue de tipo extrapulmonar. La incidencia calculada fue de 890 por 100 mil pacientes/año, lo cual es muy superior a la incidencia poblacional en Turquía (28 por 100 mil habitantes). La conclusión principal fue que la tuberculosis es una infección poco frecuente pero severa relacionada a la terapia anti- TNF- α , que puede producirse a pesar de la quimioprofilaxis.

En América del Sur los estudios al respecto son muy escasos, aunque los estudios parecen seguir la tendencia mundial. Por un lado, se encuentra el estudio de Valenzuela et al. (2017), cuyo objetivo fue el de analizar la eficacia y seguridad a la semana 12 del ensayo clínico de ixekizumab, un antagonista de interleucina (IL)- 17, en relación a placebo y etanercept, y luego hace un estudio de extensión a 60 semanas de todos los grupos que luego recibirán sólo ixekizumab cada 4 semanas. Este fue un sub- análisis de un ensayo clínico multicéntrico llamado UNCOVER- 3, y analizó sólo a los pacientes provenientes de Latinoamérica. A la semana 12 ninguno de los 30 pacientes de Latinoamérica que recibió etanercept hizo tuberculosis activa. La conclusión

principal es que en los países de Latinoamérica ixekizumab fue bien tolerado, aunque con mayores efectos adversos que el placebo o etanercept. La principal limitación, especialmente en el seguimiento de pacientes que recibieron etanercept fue el corto periodo de seguimiento, así como el hecho de que no se menciona la frecuencia de tuberculosis latente en la población estudiada. Por otro lado, se encuentran estudios longitudinales como el de Cataño y Morales (2016), realizado en Colombia, el cual tuvo por objetivo presentar los resultados del seguimiento de pacientes con psoriasis tratados con quimioprofilaxis por tuberculosis latente, sometidos a terapia biológica. La población de estudio fue de pacientes con psoriasis y tuberculosis latente, asistentes a la consulta de la fundación antioqueña de infectología, en Medellín, Colombia, entre 2010 y 2014, donde recibieron quimioprofilaxis, y luego recibieron terapia biológica tras 2 a 9 meses de iniciada la quimioprofilaxis. En total fueron 86 pacientes que recibieron terapia anti- TNF- α . Este estudio fue de tipo longitudinal. Se obtuvo que 3.5% de los pacientes con psoriasis y tuberculosis latente que recibieron quimioprofilaxis y después fueron expuestos a terapia anti- TNF- α , desarrollaron tuberculosis activa. La principal conclusión fue que la quimioprofilaxis fue efectiva y segura para evitar la mayoría de reactivaciones tuberculosas, pero hay que hacer un monitoreo de su toxicidad. Dicha tasa alta de tuberculosis activa se puede explicar en parte por la incidencia relativamente alta de tuberculosis en Colombia, así como el hecho de que casi la totalidad de los pacientes estudiados tuvieron criterios de tuberculosis latente. Finalmente, encontramos el metaanálisis de Contreras (2019), el cual tiene por objetivo encontrar la incidencia de tuberculosis en pacientes con psoriasis recibiendo anti- TNF- α en Latinoamérica. Dicho estudio, con un seguimiento total de 510.9 pacientes/ año, encontró una incidencia global de tuberculosis de 636 por 100 mil pacientes/ año, concluyendo que dicha incidencia es elevada, en relación a la incidencia poblacional de Latinoamérica, la cual fue de 41 por 100 mil pacientes/ año.

No hay a la fecha en el Perú estudios que evalúen el riesgo de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis sometidos a terapias anti- TNF- α . Determinar la magnitud de dicha asociación es importante, dado la alta incidencia y prevalencia de tuberculosis en el Perú y ante el crecimiento del

número de pacientes con psoriasis usando estos nuevos tratamientos como en el caso del HNGAI.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica cuya característica principal es la hiperproliferación aberrante de los queratinocitos, la cual es mediada por mecanismos inmunes, pudiendo ser desencadenada por estímulos medioambientales, y cuya clínica es variable, presentándose más frecuentemente como placas eritematosas, con descamación blanquecina. (Deng, Chang, y Lu, 2016).

Epidemiología.

Esta es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes en la población general. Se estima que aproximadamente 0.11- 8% de la población a nivel mundial presenta psoriasis (Gupta et al., 2014). La prevalencia de psoriasis en Latinoamérica se estima en 2.14%, en tanto que a nivel del Perú se estima que la prevalencia de psoriasis es de 2.5% en la población general (Consejo Internacional de Psoriasis [IPC], 2009). No suele haber predominancia por sexo para psoriasis, aunque sí se observa que la severidad, y, consecuentemente, los tratamientos sistémicos son más frecuentes en varones (Hägg, Eriksson, Sundström, y Schmitt- Egenolf, 2013; Ormerod et al., 2012).

Tipos de psoriasis.

Existen diversos tipos de psoriasis, siendo la forma más frecuente y la que es objeto del presente estudio la psoriasis en placas crónica o psoriasis vulgar. Se caracteriza por placas eritemato- descamativas simétricas, de bordes definidos, con descamación blanca a predominio de áreas extensoras de extremidades, región pre sacra y cuero cabelludo (Van de Kerkhof y Nestlé, 2018).

Existen formas menos frecuentes como la psoriasis gutata, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, psoriasis de localizaciones especiales como la psoriasis de cuero cabelludo, flexural o inversa, ungueal, de mucosa oral, y, finalmente, la artropatía psoriática (Van de Kerkhof y Nestlé, 2018).

Severidad de psoriasis.

La severidad en psoriasis puede ser clasificada de acuerdo a varias escalas. Las más conocidas son: Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index (SAPASI), Salford Psoriasis Index (SPI), Body Surface Area (BSA), static Physician's Global Assessment (sPGA) o el Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA). Sin embargo, el PASI es considerado como el gold estándar actual para la medición de severidad (Puzenat et al., 2010). De acuerdo a esta escala, la psoriasis puede ser clasificada como leve si el valor del PASI es menor o igual a 10, y si es mayor a 10, será considerada como moderada a severa (Mrowietz et al., 2011).

El PASI es una puntuación que engloba características de las lesiones de psoriasis como son el eritema, la induración y la descamación, dándoles puntuaciones de 0 a 4 según la intensidad de esta característica. Luego se calcula el porcentaje de área corporal (cabeza, miembros superiores, tronco y miembros inferiores) comprometida por dichas lesiones, y se le asigna una puntuación de 0 a 6 (0=0%; 1=<10%; 2=10–<30%; 3=30–<50%; 4=50–<70%; 5=70–<90%; 6=90–100%). A la suma de las puntuaciones de las características de las lesiones obtenidas por área corporal, se multiplica por la puntuación obtenida por el porcentaje de área corporal comprometida, y este nuevo producto se multiplica a su vez por un factor de acuerdo con el área corporal (0.1 si es en cabeza, 0.2 en miembros superiores, 0.3 en tronco, y 0.4 en miembros inferiores). Finalmente se suman los productos así obtenidos y esta puntuación es el valor final del PASI (Chalmers, 2015).

Tratamiento.

Respecto a las terapias para psoriasis estas pueden ser clasificadas en terapias tópicas, sistémicas y fototerapia (Van de Kerkhof y Nestlé, 2018).

Las terapias tópicas son la piedra angular del tratamiento en la mayoría de psoriasis en placas, dado que en la mayoría de casos estas placas se restringen a los codos o rodillas y pueden ser controlados de este modo. Dentro de las terapias tópicas se consideran principalmente a los corticoides tópicos, a la vitamina D3 y sus análogos, a los inhibidores de calcineurina, el ditranol, a agentes queratolíticos como el ácido salicílico y la urea, el alquitrán de hulla y a los retinoides tópicos, aunque los últimos dos tienen una eficacia menor (Samarasekera, Sawyer, Wonderling, Tucker y Smith, 2013). También se ha usado con éxito el excimer láser de 308 nm para el manejo de placas localizadas de psoriasis. Los efectos adversos se ven principalmente con el uso de corticoides tópicos, los cuales aumentan en relación con la potencia del corticoide, siendo el más frecuente la atrofia cutánea (Samarasekera et al., 2013).

En cuanto a la terapia para formas moderadas a severas de psoriasis, se tiene a la terapia sistémica y la fototerapia. Dentro de la terapia sistémica se tiene principalmente a los retinoides sistémicos, el metotrexato, la ciclosporina, y a los productos biológicos como los inhibidores de TNF- α , de IL- 12/ 23 e IL- 17. Respecto a la terapia con luz o fototerapia, se usa la fototerapia con luz ultravioleta de tipo B (UVB), especialmente la UVB de banda estrecha (UVB-BE), que es aquella que tiene un rango de longitud de onda de 311 a 313 nm (Racz y Prens, 2015). Asimismo, se usa la luz ultravioleta de tipo A (UVA), cuyo rango oscila de 320 a 400 nm, principalmente en sus variantes de psoraleno oral más UVA (PUVA oral), PUVA tópico, y UVA1 (cuyo rango oscila entre 340 y 400 nm) (Racz y Prens, 2015). Respecto al mecanismo de acción de la fototerapia, uno de ellos es que la radiación UVB genera dímeros de pirimidina (Maccubbin et al., 1995), los cuales están involucrados en la apoptosis, inflamación, inmunosupresión y fotocarcinogénesis, siendo esta última prevenida por los mecanismos naturales de reparación de queratinocitos (Schade, Esser y Krutmann, 2005). Asimismo, la radiación UVB permite la internalización de los receptores de membrana como del TNF- alfa, IL- 1, factor de crecimiento epidérmico, generando activación de miembros de la familia de la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK) (Rosette y Karin,

1996). En el caso de la terapia PUVA oral, la apoptosis de los queratinocitos y linfocitos juega un rol fundamental en su mecanismo de acción (El-Domyati et al., 2013). Tanto la fototerapia UVB-BE como la PUVA oral disminuyen los linfocitos T circulantes, especialmente los T helper (Th) 17 (Furuhashi et al., 2013). En cuanto a sus efectos adversos se señalan principalmente al eritema, el prurito, la foliculitis, la erupción polimorfa lumínica y las náuseas, tanto para el UVB- BE como para PUVA oral, sin diferencias significativas entre dichos tratamientos con excepción de las náuseas a favor de PUVA oral, no habiéndose reportado infecciones severas en dichos estudios (X. Chen, Yang, Cheng, Liu, y Zhang, 2013). Dentro de la terapia sistémica, tenemos a los retinoides sistémicos, los cuales son moléculas íntimamente relacionadas a la vitamina A, y de ellas, el acitretino es el retinoide sistémico de elección para psoriasis, especialmente en formas más severas (Warren y Griffiths, 2008). Actúan uniéndose a los receptores nucleares de retinoides, los cuales se dividen en dos tipos principalmente, los receptores de ácido retinoico (RAR), y los receptores X de retinoides (RXR), cada uno de los cuales tiene tres isoformas: α , β y γ (Warren y Griffiths, 2008). El acitretino activa a las tres isoformas del RAR, normalizando la hiperproliferación de los queratinocitos y mejorando su diferenciación (Pilkington y Brogden, 1992). Los retinoides no han demostrado aumentar significativamente el riesgo de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis o artropatía psoriática (Y. Chen, Wu, Shen, Chen y Chang, 2013). Respecto al metotrexato, otra terapia sistémica comúnmente usada para psoriasis, este es un antagonista del ácido fólico, siendo su principal blanco terapéutico la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa y la timidilato sintasa, y, por ende, de la formación del tetrahidrofolato (Warren y Griffiths, 2008). El metotrexato tiene múltiples efectos adversos, siendo las náuseas, la leucopenia estable y la elevación de transaminasas, los efectos adversos más comunes (Warren y Griffiths, 2008). Existen otras complicaciones menos frecuentes como las úlceras orales, efluvio anágeno, erosiones y úlceras cutáneas, foliculitis, depresión y psicosis (Warren y Griffiths, 2008). En cuanto a la reactivación de tuberculosis en pacientes con psoriasis la evidencia es escasa (Smith y Knox, 1971), no habiéndose demostrado un aumento significativo de las reactivaciones de tuberculosis (Y. Chen et al., 2013). Sin embargo, cuando el metotrexato o azatioprina se combina con terapia biológica

anti- TNF- α aumentaría el riesgo de tuberculosis activa en relación con controles sanos o pacientes que reciben sólo terapia anti- TNF- α para múltiples indicaciones, principalmente artritis reumatoide (Lorenzetti et al., 2014). Se sugiere un cribado para tuberculosis previo al inicio de metotrexato (Carrascosa et al., 2016). En relación con la ciclosporina A, este es un inhibidor de calcineurina (Warren y Griffiths, 2008). Se cree que, a través de este efecto sobre la calcineurina, la ciclosporina A tendría un efecto sobre los queratinocitos (Al- Daraji, Grant, Ryan, Saxton y Reynolds, 2002). La ciclosporina A se suele usar por intervalos cortos, dado sus efectos adversos. Los principales efectos adversos de la ciclosporina A son la hipertensión arterial, la toxicidad renal y el cáncer (Warren y Griffiths, 2008). En relación con el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, esto se ha visto con el uso de dosis altas de ciclosporina A, como en el caso de los receptores de trasplante renal (C. Chen et al., 2014). En la revisión de Behnam (citado en Ryan, Amor y Menter, 2010), en 2005, se hace una revisión de dos décadas de seguridad sobre ciclosporina en pacientes dermatológicos, no habiéndose encontrado evidencia de aumento de reactivación tuberculosa con las dosis usadas en dermatología (3 a 5 mg/ Kg/ día). Sin embargo, por el riesgo de reactivación de tuberculosis en pacientes trasplantados y por ser un inmunosupresor, se recomienda el cribado para tuberculosis latente previo al inicio de ciclosporina A en pacientes con psoriasis (Doherty et al., 2008).

En cuanto a la terapia biológica, tenemos principalmente tres tipos de tratamientos: las terapias anti- TNF- α , las anti- IL- 12/23, y las anti- IL- 17. De estos hay 5 biológicos aprobados para su uso en psoriasis: entre los anti- TNF- α tenemos al etanercept, infliximab y adalimumab, principalmente, aunque en menor medida se usan el golimumab y certolizumab (no se usan en el hospital Almenara); entre los anti- IL- 12/23, al ustekinumab, y entre los anti- IL- 17, al sekukinumab (Gaspari y Tying, 2015). La racionalidad de su uso se sustenta en la fisiopatología de la psoriasis, incluyendo tanto factores genéticos, medioambientales como inmunológicos que determinan su aparición. En relación con los componentes genéticos que subyacen a la psoriasis, por estudios de asociación del genoma completo (GWAS), se ha visto que la psoriasis se asocia con los loci que codifican genes comprometidos con

inhibidores de la vía del TNF- α (gen de la proteína 1 de interacción con la proteína 3 inducida por TNF- α [TNFAIP3] {TNIP}- 1, y el gen del TNFAIP3), con señalización de la IL- 12 y 23 (genes IL12B, IL23A e IL23R [que codifican la subunidad p40 de la IL- 12 e IL- 23, la subunidad p19 de la IL- 23, y una subunidad del receptor de IL- 23, respectivamente]) (Nair et al., 2009), y con la activación de la vía Th- 17 como en el caso del gen del inhibidor zeta del factor nuclear (NF)- κ B (*NFKBIZ*) (Tsoi et al., 2015), entre otros genes. En relación con el componente inmunológico, en psoriasis además del rol de las células T y las células dendríticas, se observan múltiples alteraciones de citocinas como el TNF- α , IL- 12, IL- 23, IL- 17, entre otras (Van de Kerkhof y Nestlé, 2018).

Hay diferencias entre los distintos tipos de anti- TNF- α . El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico- humano, de administración endovenosa; en tanto que, el adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano de aplicación subcutánea; y, el etanercept es una proteína de fusión entre el receptor de TNF- α y la fracción cristalizable (Fc) de una inmunoglobulina IgG1, también de aplicación subcutánea (Wcisło-Dziadecka, 2013), siendo su principal mecanismo de acción el de receptor no de anticuerpo. De los tres el más eficaz es el infliximab con una probabilidad de alcanzar el PASI 50 de 92.7%, PASI 75 de 80.5% y PASI 90 de 55.4% a las 12 semanas en promedio. Le sigue el adalimumab con 84.5%, 66.2% y 38.1%, respectivamente, etanercept a dosis de 50 mg 2 veces por semana con 74.1%, 51.9% y 24.9%, respectivamente, y, etanercept 25 mg 2 veces por semana, con 61.5%, 38% y 15.2%, respectivamente, a las 12 semanas (Signorovitch et al., 2015).

Seguridad de la terapia anti- TNF- α en psoriasis.

En cuanto a la seguridad, se reportan múltiples efectos adversos, aunque dichos estudios se han hecho principalmente en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. Las reacciones en el sitio de inyección son los eventos adversos más frecuentes, habiéndose reportado hasta en 37% de los casos tratados con etanercept, 16% en infliximab y 15% en los tratados con adalimumab, siendo considerados leves, transitorios y usualmente responden a corticoides tópicos (Menter et al., 2008). En relación con la

supervivencia de la droga, o tiempo de administración, esta es menor en el caso de infliximab comparado con adalimumab o etanercept (Saad et al., 2009; Gomez-Reino y Carmona, 2006), siendo la principal causa de discontinuación los eventos adversos asociados a reacciones de infusión por infliximab en pacientes con artropatía psoriática que reciben un anti- TNF- α por primera vez (Saad et al., 2009). Asimismo, se encontró que la discontinuación de la droga por ineficacia fue más frecuente si se usaba infliximab en relación con etanercept (Saad et al., 2009).

En relación con infecciones asociadas a anti- TNF- α , las infecciones del tracto respiratorio superior son las más comunes (Menter et al., 2008). Las infecciones serias tienen una frecuencia de 2.49, 1.97 y 1.47 por 100 pacientes/año en infliximab, adalimumab y etanercept, respectivamente, en pacientes con psoriasis, siendo la neumonía y la celulitis las más infecciones serias más frecuentes (Kalb et al., 2015). Además, la exposición a infliximab y adalimumab, y no etanercept, aumento significativamente el riesgo de una infección seria en pacientes con psoriasis (Kalb et al., 2015). Sin embargo, en el estudio de Kalb et al. (2015), el grupo de biológicos no excluyó a aquellos que usaban concomitantemente metotrexato o ciclosporina, por lo que el riesgo de infecciones podría también atribuirse en dichos casos a esos medicamentos, o a un efecto combinado con los productos biológicos. Por otro lado, el metaanálisis de Singh et al. (2011) no encuentra aumento de riesgo para infecciones serias ni para infliximab, adalimumab ni etanercept en pacientes con artritis reumatoide y cáncer principalmente cuando hace el análisis con las dosis estándar para cada indicación, aunque si encuentra mayor riesgo en infliximab cuando usa un análisis estratificado por droga sin control de dosis. Por ello, este punto aún no está completamente esclarecido, aunque sí se sabe que las infecciones serias son poco frecuentes, con una tendencia general a ser aumentadas por anti- TNF- α , y de entre ellos, el infliximab generaría mayor riesgo de presentarlas (Menter et al., 2008; Kalb et al., 2015; Singh et al., 2011).

El riesgo de tuberculosis con anti- TNF- α en parte ya fue abordado en el segmento de antecedentes del problema y será abordado específicamente más adelante. En resumen, dicho riesgo es controversial, especialmente para

los anti- TNF- α más usados, infliximab, adalimumab y etanercept, y este riesgo varía según el tipo de estudio realizado. Se encuentra una tendencia al aumento de la reactivación de tuberculosis, pero estos hallazgos no llegan a ser significativos en los estudios de metaanálisis de ECs y estudios de extensión, que se hacen para pacientes con múltiples indicaciones, principalmente artritis reumatoide (Lorenzetti et al., 2014; Singh et al., 2011). Ello podría explicarse porque en dichos estudios hay un control más estricto del cribado y manejo de la tuberculosis latente, e incluso en varios ensayos clínicos que forman parte de dichos metaanálisis se excluyeron de la población de estudio a aquellos que tuvieron tuberculosis latente, o el estado inicial del mismo es desconocido (Lorenzetti et al., 2014; Singh et al., 2011).

Haciendo el análisis por separado, especialmente en población con artritis reumatoide, se vio mayor frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con infliximab (Cantini et al., 2014; Wallis, Broder, Wong, y Beenhouwer, 2004) y adalimumab (Cantini et al., 2014; Dixon et al., 2010), respecto de aquellos con etanercept, así como de infliximab, adalimumab y etanercept, comparados con población general o controles (Cantini et al., 2014). Asimismo, las densidades de incidencia promedio de tuberculosis activa fueron 316.9, 197.5 y 86.5 por 100 mil pacientes/año, y un riesgo relativo promedio de 24.1, 15.5 y 5.2, para infliximab, adalimumab y etanercept, respectivamente, comparados con las incidencias poblacionales de enfermedad tuberculosa, con mucha variación entre las diferentes series, atribuyéndosele en parte a las diferentes tasas de incidencia de tuberculosis activa en los países de donde se obtuvieron dichos registros, así como a la falta de control de factores de riesgo adicionales para la reactivación de la tuberculosis (Cantini et al., 2014). Asimismo, infliximab generaría un mayor riesgo de tuberculosis extrapulmonar (Wallis et al., 2004), y mayor reactivación dentro de los primeros meses de su uso (Dixon et al., 2010; Wallis et al., 2004), si se le compara con etanercept. Estos estudios, como ya se mencionó, realizados principalmente para artritis reumatoide, y en registros nacionales y de vigilancia post- marketing, reflejarían mejor lo que ocurre convencionalmente en la práctica clínica, habiéndose reportado cribados y/o tratamientos

inadecuados para tuberculosis latente hasta en un 80% en los estudios en los cuáles se obtuvo este dato (Cantini et al., 2014; Gómez-Reino et al., 2007).

En cuanto al riesgo de cáncer este es controversial, dado el escaso número de estudios con el seguimiento suficientemente largo. Si bien la mayoría de estudios no encuentra un mayor riesgo de cáncer en general en los pacientes recibiendo anti- TNF- α (Mercer et al., 2015; Wolfe y Michaud, 2007; Askling et al., 2009), si se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma, siendo este riesgo significativo en pacientes recibiendo infliximab, no así en etanercept ni adalimumab, en estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide como el de Wolfe y Michaud (2007).

En relación con eventos cardiovasculares en pacientes con anti- TNF- α , es conocido la preocupación de administrarlos en insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), por lo que se contraindica su uso en pacientes con ICC moderada a severa (Menter et al., 2008), aunque dicha asociación es controversial. Por ejemplo, en el metaanálisis de Ryan et al. (2011) no encuentra diferencias entre usar o no biológicos para pacientes con psoriasis respecto a los eventos mayores cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por evento cardiovascular), sin embargo, el estudio de Wu y Poon (2014) encuentra una disminución del riesgo de infarto de miocardio con terapia anti- TNF- α en pacientes con psoriasis, no así en los pacientes con artropatía psoriática.

Se han descrito otros eventos adversos menos frecuentes con el uso de anti- TNF- α como neuropatía periférica, neuritis óptica, mielitis transversa, esclerosis múltiple, el desarrollo de anticuerpos antinucleares, lupus inducido por anti- TNF- α , entre otros (Giromoloni et al., 2012).

2.2.2. Tuberculosis.

Es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Sus 2 formas clínicas principales son la forma pulmonar, y la forma extrapulmonar (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018a).

Epidemiología.

Se estima que existen 1700 millones de infectados por tuberculosis a nivel mundial, los cuales se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad por tuberculosis (OMS, 2018a). Para el año 2017, existen alrededor de 10 millones de casos nuevos de tuberculosis en el mundo, siendo la incidencia global de 133 por 100 mil habitantes, con una tendencia a disminuir, aproximadamente 1.5% por año, desde el 2000 al 2017 (OMS, 2018a). La mayoría de los casos nuevos se reportan en Asia y África (OMS, 2018a). La tasa de mortalidad en pacientes- virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativos ha disminuido un 42% de 2000 a 2017 (OMS, 2018a). Pese a ello, la tuberculosis aún es una de las 10 causas más frecuentes de muerte en el mundo para 2016 (OMS, 2018a). La tasa de mortalidad global en población VIH negativa fue de 17 por 100 mil habitantes, y de 21 por 100 mil cuando se incluyen los casos VIH positivos, en el año 2017 (OMS, 2018a). Con respecto a la proporción de pacientes con enfermedad resistente, el 3.5% de casos nuevos y el 18% de casos antes tratados presentó tuberculosis multidrogorresistente (MDR)/ resistente a rifampicina (RR) para el 2017 (OMS, 2018a). En relación a la tuberculosis latente, esta se estima hasta en un 23% de la población global (OMS, 2018a).

Para las Américas la incidencia es de 28 por 100 mil habitantes. La tasa de mortalidad en pacientes VIH negativos es 1.8 por 100 mil personas, y de 2.4 por 100 mil personas si añadimos los casos VIH positivos (OMS, 2018a).

En relación con el Perú, la tasa de incidencia es de 116 por 100 mil habitantes en 2017, una de las más elevadas de la región. La tasa de mortalidad en Perú es de 6.8 por 100 mil en pacientes VIH negativos, y esta tasa sube a 8 por 100 mil personas si se incluye a los casos VIH positivos, lo cual triplica los valores promedio a nivel de las Américas. La tasa de tuberculosis MDR/ RR es de 6.3% de los casos nuevos, que es más del doble de la tasa a nivel de las Américas, y también superior al valor global. La tasa de tuberculosis MDR/ RR es de 21% en los casos previamente tratados, valor similar al promedio global (OMS, 2018b).

Factores de riesgo.

Debemos distinguir los factores de riesgo para infección por tuberculosis (tuberculosis latente), de los factores de riesgo para tuberculosis activa, especialmente dentro de ella, los factores de riesgo de reactivación tuberculosa (a partir de una tuberculosis latente). En cuanto a los factores de riesgo para tuberculosis latente encontramos: mayor edad (los de 70 a 79 años tienen un HR 7.2 veces el riesgo en relación a los de 18 a 29 años, $p < 0.05$), país de origen, menor nivel educativo (los que tuvieron sólo educación primaria o inferior tuvieron un HR 2.1 veces el riesgo en relación a los que tuvieron estudios superiores, $p < 0.05$), diagnóstico previo de tuberculosis activa (HR: 5.8, $p < 0.05$), aquellos sin vivienda propia (los que tienen vivienda propia tienen un HR: 0.1 en relación a los que habitan en viviendas públicas, $p < 0.05$), aquellos que consumen alcohol más de 1 vez a la semana (HR: 1.8 en relación a los que no consumen alcohol, $p < 0.05$) (Yap et al., 2018), así como ser trabajador de salud (OR ajustado: 2.71, IC 95%: 2.01-3.67; RTI: 3.53 de riesgo de conversión anual, medida por prueba de tuberculina (PPD), en relación a tasas basadas en la comunidad, IC 95%: 1.81- 6.88) (Rutanga et al., 2015; Adams et al., 2015), así como diabetes (OR ajustado: 1.9, IC 95%: 1.15- 3.14), no así la pre diabetes (Barron, Shaw, Bullard, Ali, y Magee, 2018); y, género masculino (medido por PPD, OR:1.7, $p < 0.05$; aunque no significativo por el test de liberación de interferón gamma [IGRA]), ser contacto intradomiciliario de un caso de tuberculosis activa (medido por PPD, OR: 2.1, $p < 0.05$; no significativo por IGRA) y tener diagnóstico previo de tuberculosis (medido por PPD, OR: 4.1, $p < 0.05$, no significativo por IGRA), y en contactos cercanos (S. Lee et al., 2014). Los principales factores de riesgo para tuberculosis activa, comparados con población general son: VIH/ síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), contacto cercano, receptor de trasplante de órganos, enfermedad renal crónica que requiera diálisis, terapia anti- TNF- α , silicosis, enfermedad fibronodular demostrado por radiografía de tórax, inmigrantes de países con tasas altas de tuberculosis, trabajadores de salud, diabetes mellitus, tabaquismo, uso de corticoides (Ai, Ruan, Liu, y Zhang, 2016), desnutrición o peso menor del 90% del peso ideal (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2013; Ai et al., 2016), cáncer hematológico (de ellos principalmente la leucemia aguda, linfoma de Hodking, y el linfoma no Hodking), tumores de

órganos sólidos (de ellos principalmente el cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, y el cáncer de mama) (Cheng et al., 2017; Lai, Lin, y Liao, 2017), cirrosis (Lin et al., 2014), así como personas con infección reciente por tuberculosis (en los últimos 2 años), niños menores de 5 años, historia de tuberculosis activa no tratada o tratada inadecuadamente, gastrectomía o bypass yeyunoileal, personas que abusan del alcohol, usuarios de drogas ilícitas y población con bajos ingresos y/o pobre acceso a servicios de salud (CDC, 2013; Ai et al., 2016). Los riesgos relativos de dichos factores de riesgo se observan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Factores de riesgo asociados a tuberculosis activa.

Factores de riesgo	Riesgo de tuberculosis
VIH/ SIDA (RR)	10- 100
Receptor de trasplante de órgano (RR)	20- 70
Enfermedad renal crónica en diálisis (RR)	6.9- 52.1
Cáncer hematológico (RTI [IC 95%])*	26 (20- 34)
Cáncer de órgano sólido (RTI [IC 95%])*	7 (5- 12)
Contacto cercano (RR)	15
Terapia anti- TNF- α (RR)	1.6- 25.1
Silicosis (RR)	2.8
Enfermedad fibronodular en la radiografía torácica (RR)	6- 19
Inmigrantes de países de alta prevalencia (RR)	2.9- 5.3
Trabajadores de salud (RR)	2.55
Diabetes mellitus (RR)	1.6- 7.83
Cirrosis (HR ajustado [IC 95%])**	3.55 (3.08- 4.09)
Tabaquismo (RR)	2- 3.4
Uso de corticoides (RR)	2.8- 7.7
Desnutrición (RR)	2- 3

Nota. *extraído de Cheng et al. (2017), **extraído de Lin et al. (2014). RR: riesgo relativo comparado con la población general; RTI: Razón de tasas de incidencia; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio. Adaptado de "Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements," por J. W. Ai, Q. L. Ruan, Q. H. Liu, y W. H. Zhang, 2016, *Emerging Microbes & Infections*, 5, p. 2. Copyright 2016 by Emerging Microbes & Infections.

Diagnóstico.

El diagnóstico bacteriológico de enfermedad por tuberculosis principalmente se hace a través de tres formas: el frotis de esputo, cultivo y métodos moleculares. El frotis de esputo es el examen directo de dicha muestra con tinciones especiales para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). Los métodos de cultivo son el estándar diagnóstico, pero suelen demorar hasta 12

semanas (OMS, 2018a), por lo que en la práctica se prefieren métodos más rápidos para la toma de decisiones clínicas como las pruebas moleculares rápidas, que permiten un diagnóstico oportuno y son más sensibles que el frotis. La única prueba rápida recomendada por la OMS para el diagnóstico temprano de tuberculosis y para detectar la resistencia a rifampicina es el Xpert® MTB/RIF (OMS, 2018a).

Cuadro 2. Clasificación de la tuberculosis según localización.

Tipos de tuberculosis por localización	Definiciones
1. Tuberculosis pulmonar 1.1. Tuberculosis pulmonar frotis positivo 1.2. Tuberculosis pulmonar frotis negativo: -Con cultivo o prueba molecular positiva -Con cultivo negativo 1.3. Tuberculosis pulmonar sin frotis de esputo	1. Persona con diagnóstico de tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar. Los casos combinados con formas extrapulmonares o miliares se consideran pulmonares. 1.1. Caso de tuberculosis pulmonar con baciloscopía (frotis) positiva. 1.2. Caso de tuberculosis pulmonar con 2 o más baciloscopías negativas. -Caso de tuberculosis pulmonar con baciloscopías negativas que cuenta con cultivo o prueba molecular positiva para <i>M. tuberculosis</i> . -Caso de tuberculosis pulmonar con criterios bacteriológicos negativos, pero que se ha hecho el diagnóstico basado en criterios epidemiológicos, clínicos y/o de diagnóstico por imágenes. 1.3. Caso de tuberculosis pulmonar en el que no se ha podido obtener una muestra de esputo para el estudio bacteriológico.
2. Tuberculosis extrapulmonar 2.1. Tuberculosis extrapulmonar con confirmación bacteriológica 2.2. Tuberculosis extrapulmonar con confirmación histopatológica 2.3. Tuberculosis extrapulmonar sin confirmación	2. Persona a quién se le diagnostica tuberculosis en órganos diferentes a los pulmones por medios bacteriológicos, histopatológicos o clínicos. 2.1. Cuando se demuestra ya sea en baciloscopías, cultivo o pruebas moleculares la presencia de <i>M. tuberculosis</i> en tejido o fluido extrapulmonar. 2.2. Cuando se demuestra una reacción inflamatoria (granuloma específico) compatible con tuberculosis o la presencia de BAAR en tejido o fluido extrapulmonar mediante estudio histopatológico. 2.3. Cuando no se demuestra presencia de <i>M. tuberculosis</i> en tejidos extrapulmonares en estudios bacteriológicos ni histopatológicos, y el diagnóstico se hace por criterios clínicos, epidemiológicos y/o estudios de imágenes.

Nota. Adaptado de “Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis”, por Ministerio de Salud [MINSAL], 2013.

Si bien siempre se busca la confirmación bacteriológica de la tuberculosis, esta no siempre es posible por lo que la norma técnica de tuberculosis del Perú (MINSa, 2013) establece como caso de tuberculosis aquel que se le diagnostique de tuberculosis y que deba recibir tratamiento antituberculoso, ya sea este diagnóstico obtenido por criterios bacteriológicos (frotis, cultivo o pruebas moleculares), por criterios histopatológicos, o, sin la presencia de estos criterios, diagnosticado por parámetros clínicos, epidemiológicos y/o imagenológicos (MINSa, 2013). En cuanto a los tipos, se consideran dos formas principales de acuerdo con la localización, la forma pulmonar y la forma extrapulmonar (ver Cuadro 2) (MINSa, 2013).

En cuanto a resistencia, el método de diagnóstico estándar es aquel que se base en el cultivo, existiendo otras pruebas más rápidas como el Xpert® MTB/RIF o el test rápido de sondas en línea (LPA), de segunda línea (OMS, 2018a). Según el patrón de resistencia la tuberculosis puede ser clasificada en pansensible, multidrogorresistente (MDR), extensamente resistente (XDR) y como otros casos de tuberculosis drogorresistente (MINSa, 2013). Es pansensible cuando se demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencionales. Es MDR cuando hay resistencia a isoniacida y rifampicina por pruebas de sensibilidad convencionales. Es XDR cuando hay resistencia a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona, y a un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina), detectado por pruebas moleculares y/o convencionales. Adicionalmente, pertenecen a la categoría de otros casos de tuberculosis drogorresistente cuando se muestra resistencia a medicamentos antituberculosos sin cumplir criterios de MDR, pudiendo ser monorresistente o polirresistente, si muestra resistencia a un medicamento antituberculoso, o más de uno, respectivamente, por pruebas convencionales (MINSa, 2013).

En relación con los contactos, estos son aquellas personas expuestas en los 3 meses previos al diagnóstico de un caso de tuberculosis (caso índice), considerándose a las personas que viven en el mismo domicilio o que frecuentan el mismo espacio: vecinos, parejas, compañeros de estudio o de trabajo, u otros similares (MINSa, 2013).

Por otro lado, el diagnóstico de tuberculosis latente se hace cuando se documenta la infección por *M. tuberculosis* por PPD (MINSA, 2013; CDC, 2013) o por prueba IGRA, habiéndose descartado enfermedad activa principalmente por medios bacteriológicos o radiográficos (CDC, 2013). El IGRA tiene la ventaja de que no es afectado por la vacuna derivada del bacilo de Calmette y Guérin (BCG), requiere sólo una visita del paciente, no genera efecto booster (es decir, no se incrementa la reactividad del test con subsecuentes aplicaciones del mismo como en el caso del PPD), la lectura no es subjetiva; sin embargo, la negatividad de ambos exámenes no excluye el diagnóstico de tuberculosis activa o latente (CDC, 2013). El IGRA se prefiere en lugar del PPD en situaciones en la que se espera poca respuesta al PPD; o vacunación previa con BCG; o contactos recientes, si el IGRA ofrece mayor especificidad que el PPD, o si se usó previamente, o si fue negativa dentro de las 8 semanas del contacto y se tiene que repetir; cribados periódicos por exposiciones ocupacionales, al no tener efecto booster. Si el test inicial es negativo y hay un alto riesgo de infección, progresión o mal pronóstico, se deberían efectuar ambos test, así como también si hay sospecha de tuberculosis activa y se desea confirmación de la infección por tuberculosis. En los casos en que la prueba inicial salga positiva, se pueden pedir ambos test si el riesgo de infección o progresión a enfermedad activa es bajo, o si se quiere confirmar la infección en personas con riesgo de falso positivo, por ejemplo, por antecedente de vacuna con BCG, así como si el resultado inicial del IGRA es indeterminado, inválido o borderline y la razón para efectuar el test persiste (CDC, 2013).

Es necesario mencionar que la positividad del PPD es variable de acuerdo con el contexto clínico, es considerado positivo si mide 10 milímetros (mm) o más en población general en el Perú (MINSA, 2013). Sin embargo, en ciertas poblaciones se considera positivo si mide 5 mm o más, como en los pacientes con VIH/ SIDA, corticoterapia prolongada (1 mes o más recibiendo 15 mg diarios o más de prednisona), tratamiento antineoplásico, trasplante de órganos, incluso aquellos que reciben terapia anti- TNF- α , entre otros (MINSA, 2013; CDC, 2013). Existen falsos positivos del PPD asociados a infección por micobacterias no tuberculosas, vacuna BCG, uso de antígenos

incorrectos, inadecuada medición del test. Esta prueba también puede dar falsos negativos en el caso de anergia, la cual a su vez puede ser causada por infección por VIH, infección por otros virus, infecciones bacterianas, fúngicas, sarcoidosis, desnutrición, medicamentos como los anti- TNF- α , corticosteroides orales, vacunas por virus vivos, la propia enfermedad tuberculosa, entre otros (CDC, 2013). Asimismo, la enfermedad renal crónica, los estados de hipoproteïnemia, los niños de 6 meses o menos, los ancianos, las situaciones de estrés como cirugías o estrés mental, el manejo inadecuado del antígeno o la lectura incorrecta del PPD, la infección tuberculosa reciente (8 semanas o menos antes del PPD), así como un efecto booster no manejado adecuadamente, son también causas de falsos negativos (CDC, 2013).

2.2.3. Tuberculosis y psoriasis.

Es importante notar que algunos estudios sugieren que la tuberculosis latente en psoriasis sería más frecuente en relación con otras enfermedades reumatológicas como enfermedad inflamatoria intestinal (50 vs 24.2%, $p=0.04$), medido por PPD (Bassukas, Kosmidou, Gaitanis, Tsiouri, y Tsianos, 2011), o medida por IGRA en relación con controles sanos de un país con baja incidencia de tuberculosis como Italia (Bordignon [citado en Balato, 2012]). Asimismo, hay estudios que demuestran que la liberación de IFN- γ es menor en enfermedad de Crohn y enfermedades reumáticas como artritis reumatoide o espondilitis anquilosante en relación con psoriasis (Latorre et al., 2017). Ello se explicaría, al menos en parte, en el primer estudio, por un estado de hiperreactividad único de las pieles con psoriasis (Bassukas et al., 2011), con un aumento de citoquinas de tipo Th1 y Th17, colaborando esta última con el reclutamiento y mantenimiento de los neutrófilos en la piel inflamada (Ogawa, Sato, Minagawa, y Okuyama, 2017), lo cual es análogo a la respuesta que genera el PPD en piel, principalmente en la exacerbación de la respuesta inmune celular, a través de citoquinas Th1 (Tomlinson et al., 2011) y neutrófilos (Warren, Teskey, y Venketaraman, 2017). En el tercer estudio la menor liberación de IFN- γ se podría explicar porque los pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante recibieron corticoides sistémicos y los pacientes con psoriasis no los recibieron, disminuyendo los corticoides la liberación de IFN- γ (Latorre et al., 2017). Sin

embargo, en el segundo estudio, al comparar pacientes con psoriasis y población sana por IGRA, la principal explicación para encontrar un aumento significativo de tuberculosis latente entre dichos grupos sería que la psoriasis por sí misma es un factor de riesgo para tuberculosis latente, lo cual debería ser corroborado en estudios prospectivos, con mayor número de pacientes.

2.2.4. Tuberculosis en pacientes con psoriasis y anti- TNF- α .

Primero, es preciso mencionar que el TNF- α participa en la formación del granuloma y el desencadenamiento de una respuesta inmune durante la infección por tuberculosis, por lo que su neutralización podría llevar a un crecimiento descontrolado y/o reactivación de la tuberculosis latente (Fallahi-Sichani, Flynn, Linderman, y Kirschner, 2012). El mecanismo de acción de estos anti- TNF- α generaría riesgo de tuberculosis activa, generando las drogas de tipo anticuerpo (por ejemplo, infliximab y adalimumab) varias veces más riesgo de reactivación por tuberculosis, respecto a las drogas tipo receptor de TNF soluble (como el etanercept) (Wallis et al., 2004; Fallahi-Sichani et al., 2012). Ello se debería a varias razones, a saber: hasta 3 moléculas de drogas tipo anticuerpo se pueden unir al TNF, mientras que sólo una molécula de etanercept puede unirse; la permeabilidad de las drogas tipo anticuerpo en los granulomas es mayor que el de las drogas tipo receptor de TNF soluble, en modelos murinos, y, esta permeabilidad aumentada genera mayor riesgo de reactivación de tuberculosis; infliximab y adalimumab, no así etanercept, pueden generar apoptosis en las células que expresan el TNF, lo que por sí mismo no es esencial en inducir la reactivación de tuberculosis, pero, el generar enlaces cruzados con el TNF de la membrana (que es posible sólo con infliximab y adalimumab, no con etanercept), sí compromete críticamente la función del granuloma en modelos biológicos en tejido pulmonar (Fallahi-Sichani et al., 2012).

Por otro lado, las guías clínicas actuales para el manejo de psoriasis con biológicos, entre los que se encuentran los anti- TNF- α , enfatizan en el cribado correcto para tuberculosis latente (Asociación Británica de Dermatólogos [BAD], 2017; Menter et al., 2008), así como la quimioprofilaxis en caso de encontrarse tuberculosis latente, dado que habría un aumento de

riesgo de reactivación de la tuberculosis (BAD, 2017). Ello se debería, como ya se mencionó, al importante rol del TNF- α en la formación del granuloma (Fallahi-Sichani et al., 2012), y además al bloqueo y/o disminución de las citocinas Th1, Th17 y otras citocinas T regulatorias (Silva et al., 2018). En relación al tipo de cribado, algunas guías enfatizan el uso de IGRA o el IGRA asociado al PPD como método de cribado, junto con el uso de la radiografía de tórax, si alguno es positivo, se busca tuberculosis activa y/o se maneja tuberculosis latente por un especialista en tuberculosis (BAD, 2017); o en todo caso, al menos el cribado con el PPD, como se menciona en la guía americana (Menter et al., 2008). En caso de diagnosticarse tuberculosis latente, se sugiere comenzar con la quimioprofilaxis ya sea, rifampicina más isoniacida por 3 meses, o isoniacida por 6 meses, al menos 2 meses antes de iniciar la terapia con biológicos (BAD, 2017). Ante síntomas o signos sugestivos de tuberculosis o contacto reciente con pacientes infectados se debería buscar activamente tuberculosis, incluyendo como parte del análisis la repetición del IGRA (BAD, 2017).

En relación al riesgo de tuberculosis en pacientes con psoriasis que reciben terapia anti- TNF- α , como ya se mencionó en parte en la sección de antecedentes del problema, este riesgo es aún controversial. Si bien el estudio más grande, el cual usó las bases de datos de los registros de nacionales de Israel e Italia para hacer dicho cálculo, no halló aumento significativo del riesgo para enfermedades granulomatosas (principalmente tuberculosis), ello no puede generalizarse dado la incidencia baja de tuberculosis en dichos países, así como el posible sesgo de prescripción en dichos datos (García-Doval et al., 2017). Los estudios longitudinales de pacientes con psoriasis recibiendo terapias anti- TNF- α encuentran porcentajes de 0.22 a 18% (Medina-Gil et al., 2015; Sánchez-Moya y Dauden, 2011; Ergun et al., 2015), así como incidencias de 196 a 890 por 100 000 pacientes/ año (Ergun et al., 2015; Sánchez- Moya et al., 2013; Contreras, 2019), las cuales son superiores a las incidencias esperadas en los países en los que se efectuaron dichos estudios. Es preciso recordar que en algunos de esos estudios se recibieron inmunosupresores junto con la terapia anti- TNF- α . En cuanto a América del Sur, hay pocos estudios. Entre ellos tenemos al estudio de Cataño y Morales (2016) que encontró una

frecuencia de 3.5% de tuberculosis activa en una cohorte de 81 pacientes sometidos a anti- TNF- α tras iniciar quimioprofilaxis por sospecha de tuberculosis latente, entre 2010 y 2014. En dicho estudio se encuentra una tasa alta de tuberculosis activa, explicada en parte porque la población en estudio tuvo diagnóstico de tuberculosis latente y por la incidencia de tuberculosis superior a la que se encuentra en Estados Unidos o Europa (OMS, 2018a; OMS, 2018b). Asimismo, el estudio de Contreras (2019) encuentra una incidencia de tuberculosis de 636 por 100 mil pacientes/ año en pacientes con psoriasis recibiendo anti- TNF- α por psoriasis en Latinoamérica, con un seguimiento total corto (510.9 pacientes/ año), en relación a otros estudios, y al igual que en el estudio de Cataño y Morales (2016), no se calcula riesgo, sino sólo se calcula frecuencia o incidencia.

Por otro lado, están los estudios de seguridad de los ensayos clínicos, para los diferentes anti- TNF- α usados para psoriasis, así como estudios de series de pacientes recibiendo diferentes anti- TNF- α . En relación con infliximab, los estudios de series de pacientes reportan frecuencias de tuberculosis activa entre 0 a 4.5%, que son en general superiores a las frecuencias esperadas dado la incidencia poblacional local de tuberculosis (Smith et al., 2006; Antoniou et al., 2010; Shear et al., 2014), aunque un posible factor confusor en dichos estudios es el hecho de que varios pacientes en tratamiento con infliximab recibieron además metotrexato o ciclosporina. Cabe resaltar que el estudio multicéntrico de Shear et al. (2014), incluye países latinoamericanos como México y Colombia, encontrando en total, junto con 12 países más, una proporción de tuberculosis activa de 0.5% en pacientes psoriáticos recibiendo infliximab. Los ensayos clínicos para infliximab encuentran una proporción de tuberculosis activa que oscila entre 0 a 3.5% (Barker et al., 2011; Reich et al., 2005; Menter et al., 2007; Yang et al., 2012), aún con seguimientos relativamente cortos y mayor rigurosidad en los cribados para tuberculosis latente, e incluso excluyendo a pacientes con tuberculosis latente de algunos ECs, siendo las frecuencias más altas en los estudios de países con mayor incidencia de tuberculosis como China (Yang et al., 2012). En relación a adalimumab, hay estudios descriptivos que encuentran proporciones de tuberculosis activa entre 0 a 1.5% (Fotiadou, Lazaridou,

Zotiriou, y Ioannides, 2012; E. Lee, Amin, Man, Egeberg, y Wu, 2018). Asimismo, hay ensayos clínicos que encuentran proporciones de tuberculosis activa en pacientes tratados con adalimumab de entre 0.17 y 0.5% (Gordon et al., 2012; Cai et al., 2017), que también son superiores a las proporciones esperadas de tuberculosis en dichos países, así como incidencias de tuberculosis de 97.8 a 140 por 100 mil pacientes/ año (Gordon et al., 2012; Leonardi et al., 2011). En relación a etanercept, se encuentran series de pacientes con proporciones de tuberculosis de entre 0 a 0.1% (E. Lee et al., 2018; Puig, Camacho, Gimeno, López y García, 2012; Kimball et al., 2015). En ensayos clínicos o estudios de extensión se encuentran en su mayoría tasas de tuberculosis cercanas a 0% (Tyring et al., 2007; Papp et al., 2012). En Latinoamérica tenemos el estudio de Valenzuela et al. (2017), que, entre otros objetivos, analiza un seguimiento de 12 semanas de 30 pacientes latinoamericanos que recibieron etanercept como parte del ensayo clínico multicéntrico UNCOVER- 3, no encontrando casos de tuberculosis.

No hay suficientes estudios en países con tasas altas de tuberculosis como el nuestro, aunque sí se sabe que la cantidad de pacientes que empiezan a recibir terapia biológica para la psoriasis en el Perú es cada vez mayor, habiéndose reportado su uso desde 2007 (Catacora, Yataco, y Montesinos, 2007). La serie más grande reportada en nuestro país es de 36 pacientes con terapia biológica, de los cuales 33 recibieron terapia anti- TNF- α (Bravo, Bar, Paucar, y Mendoza, 2016), aunque no se mencionan datos de seguridad en dicho estudio.

2.3. Hipótesis.

2.3.1. Hipótesis general.

Existe una relación directa entre la tuberculosis activa y las terapias anti- TNF- α en pacientes con psoriasis en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.

2.3.2. Hipótesis específicas.

-La frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α en el HNGAI, Lima, 2013- 2017, es alta.

-La frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas no expuestos a terapia biológica anti- TNF- α , en el HNGAI, Lima, 2013- 2017, es baja.

-La frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α es mayor respecto a los no expuestos, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.

2.4. Identificación de variables.

Variable independiente (o de exposición):

-Terapia anti- TNF- α

Variable dependiente (o de resultado):

-Tuberculosis activa

Variables intervinientes:

Factores de riesgo detectados al inicio del estudio:

-Tuberculosis latente al inicio del seguimiento

-Tipo de terapia biológica anti- TNF- α recibida

Factores de riesgo previos al inicio del estudio:

-Enfermedades crónicas: Diabetes, enfermedad renal crónica en diálisis, trasplante de órganos, silicosis, cáncer hematológico y/o de órganos sólidos, cirrosis.

-Enfermedad fibronodular demostrada por radiografía de tórax

-Historia de contacto cercano con tuberculosis

-Ser trabajador de salud

-Personas que abusan de alcohol

-Personas que abusan de drogas

-Tabaquismo

-Estado nutricional

-Gastrectomía y/o bypass yeyunoileal

-Bajos ingresos

-Antecedente personal de tuberculosis latente y/o activa

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de estudio de investigación

Tipo de investigación: estudio no experimental

Diseño de investigación: retrospectivo, analítico, cohortes. Fue realizado mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con psoriasis atendidos en el servicio de dermatología del HNGAI durante el periodo 2013- 2017. Tras conseguir el listado de todos los pacientes que recibieron terapia biológica anti-TNF- α durante dicho periodo, así como de los pacientes hospitalizados durante dicho periodo, se seleccionaron todas aquellas historias que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión por el autor de la presente tesis, recolección que duró en total seis meses aproximadamente, formándose dos cohortes, una expuesta a anti- TNF- α , y la otra constituida por pacientes hospitalizados en el mismo periodo no sometidos a dicha terapia. Asimismo, se registró una serie de datos basales, demográficos, de la psoriasis, y, principalmente los factores de riesgo, previos y al inicio del estudio, para tuberculosis activa, medicación previa y concomitante al periodo de seguimiento, así como los estudios de PPD y/o IGRA y/o radiografía de tórax al inicio del estudio, y durante el seguimiento. Además, se registró la presencia de evidencia clínica, laboratorial, radiológica y/o anatomopatológica de tuberculosis activa o latente durante el seguimiento, registrada en la historia clínica y/o sistemas de laboratorio, anatomía patológica, o radiológicos del HNGAI, así como del laboratorio del instituto nacional de salud (INS).

3.2. Unidad de análisis

Paciente con psoriasis en placas, que cumplió los criterios de inclusión y exclusión, para el periodo 2013- 2017, en el HNGAI.

3.3. Población de estudio

Conjunto de historias clínicas de pacientes con psoriasis en placas durante el periodo 2013- 2017, en el HNGAI, constituyendo un total de 56 historias clínicas, 29 en la cohorte expuesta, y 27 en la cohorte no expuesta (se

seleccionaron el total de los mismos, tras cumplir los criterios de inclusión y exclusión, en ambas cohortes).

3.4. Criterios de inclusión

Cohorte expuesta:

-Tener diagnóstico de psoriasis en placas, registrado adecuadamente en la historia clínica por médico dermatólogo y/o biopsia compatible con psoriasis.

-Recibir terapia anti- TNF- α .

-Edad de 18 años a más.

-Tener una historia clínica completa.

-Seguimiento igual o mayor a 3 meses.

-Tener PPD, IGRA, y/o radiografía de tórax al inicio del periodo de seguimiento.

Cohorte no expuesta:

Se usaron los mismos criterios que en la cohorte expuesta excepto el recibir terapia anti- TNF- α .

Cabe mencionar que se eligieron a los pacientes de la cohorte no expuesta de entre los pacientes hospitalizados durante el periodo 2013- 2017 (por tener ellos historia clínica completa).

3.5. Criterios de exclusión en ambas cohortes

-Uso de otra terapia biológica dentro de las 4 semanas previas al inicio del seguimiento y/o durante el mismo.

-Uso de terapia sistémica inmunosupresora dentro de las 4 semanas previas al inicio del seguimiento y/o durante el seguimiento, principalmente corticoides sistémicos ($\geq 15\text{mg/ día}$ de prednisona por ≥ 1 mes o su equivalente), quimioterapia, etc., (no se excluyen a aquellos pacientes recibiendo metotrexato y/o ciclosporina a dosis convencionales para psoriasis).

-Historia previa de tuberculosis activa o latente en los 2 años previos al inicio del estudio.

-Presencia de enfermedades infecciosas recurrentes o crónicas como VIH/ SIDA o hepatitis B.

3.6. Técnicas de recolección de datos

La técnica de recolección fue el análisis documental. El instrumento empleado fue una hoja de recolección de datos para el análisis individual de cada una de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (ver Anexo 1), así como las fuentes electrónicas del HNGAI y del INS.

Para garantizar la validez y confiabilidad del instrumento se efectuó un juicio de expertos (ver Anexos 2 y 3); todos ellos médicos dermatólogos con experiencia en el manejo de terapia biológica, tras lo cual se realizó una prueba binomial para cada una de las preguntas del instrumento de evaluación por expertos (ver Anexo 3). Se usó el valor p de 0.05, y se hizo el análisis mediante el paquete estadístico de Microsoft Excel (2016).

Además, se efectuó una prueba piloto con 10 historias clínicas de pacientes que recibieron terapia biológica anti- TNF- α durante el año 2011 a 2012, y 8 historias clínicas de pacientes no expuestos del mismo año (ver Anexo 3).

3.7. Análisis e interpretación de la información

Es necesario mencionar que para efectos del estudio se consideró que un paciente tuvo tuberculosis latente si el PPD fue positivo (si midió 10 mm o más en población general; o, en el caso de pacientes inmunosuprimidos [por ejemplo, en pacientes que recibieron corticoterapia prolongada {1 mes o más de 15 mg diarios o más de prednisona}, tratamiento antineoplásico, trasplante de órganos, terapias anti- TNF- α , entre otros], se consideró positivo si midió 5 mm o más); o, un IGRA informado como positivo, en la historia clínica o el sistema de laboratorio del HNGAI. Asimismo, se consideró en el caso del factor de riesgo tuberculosis latente previa al inicio del estudio, aquellos casos que tuvieron este diagnóstico dos años o más antes del ingreso al estudio, en tanto que, aquellos con dicho diagnóstico hecho dentro de los dos años del inicio del estudio, fueron excluidos.

Los resultados de los valores obtenidos para las variables del estudio fueron ordenados, clasificados y codificados según las escalas de medición definidas en la operacionalización de variables (ver Anexo 4).

Las variables cualitativas se describieron mediante cuadros de frecuencia, estimación de proporciones e intervalos de confianza al 95%; en tanto que las variables cuantitativas fueron descritas mediante medidas de tendencia central (media), e intervalos de confianza al 95%.

En relación al cálculo de los intervalos de confianza de las proporciones de las variables cualitativas, se hizo por el método de cálculo estándar en el SPSS (versión 24.0) cuando el $n \cdot p$ (n: tamaño de muestra; p: proporción de la muestra) era 5 o mayor (Brown, Cai y DasGupta, 2001). En el caso de que este valor fuese menor a 5 se hizo el cálculo mediante el método de Jeffreys (Brown, Cai y DasGupta, 2001), también en el SPSS.

En el estudio descriptivo de datos se usaron gráficos de barras y/o circulares para las variables cualitativas como sexo, tipo de terapia biológica recibida, terapia inmunosupresora concomitante, y factores de riesgo para tuberculosis (en los expuestos y no expuestos). En el caso de variables cuantitativas como el PASI, o el tiempo de seguimiento, se realizaron diagramas de cajas, así como los cálculos de los intervalos de confianza al 95%.

Se calculó la prueba de Shapiro- Wilk para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas, y aquellas que cumplieron el criterio de normalidad fueron evaluadas con la prueba T de Student para comparar las cohortes expuesta y no expuesta, en tanto que, para las variables que no siguieron una distribución normal, se efectuó la prueba U de Mann- Whitney para comparar dichas cohortes.

Se efectuó la prueba de chi- cuadrado (χ^2), o test exacto de Fisher, en caso de no cumplir criterios, para analizar si hay diferencias en la proporción de tuberculosis latente diagnosticada al inicio del estudio, o los factores de riesgo previos: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica en diálisis,

trasplante de órganos, silicosis, cáncer hematológico y/o de órganos sólidos, cirrosis, contacto de tuberculosis, enfermedad fibronodular demostrada por radiografía de tórax, ser trabajador de salud, abuso de alcohol, abuso de drogas, tabaquismo, gastrectomía y/o bypass yeyuno- ileal, antecedente personal de tuberculosis latente y/o activa, así como para las variables tuberculosis latente y activa desarrolladas durante el seguimiento, entre los expuestos y no expuestos a la terapia biológica anti- TNF- α . Asimismo, se calculó el OR y los intervalos de confianza al 95% para los factores de riesgo previos al inicio del estudio y para la tuberculosis latente diagnosticada al inicio del estudio a fin de valorar el riesgo de recibir la terapia anti- TNF- α dependiendo de la presencia o ausencia de dichos factores de riesgo para tuberculosis activa; en tanto que, se calculó el riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza al 95% para calcular el riesgo de tuberculosis latente y activa desarrolladas durante el seguimiento en relación a la terapia anti- TNF- α .

El tratamiento estadístico y análisis de datos se efectuó empleando el paquete estadístico SPSS versión 24.0 (2016) y Microsoft Excel (2016). En el caso del OR y RR cuando el valor cero en alguna de las celdas impidió el cálculo en el SPSS, se hizo el cálculo en el programa MedCalc®, el cual añadió automáticamente 0.5 a cada celda a fin de efectuar los cálculos, como es sugerido por Deeks y Higgings (2010).

3.8. Consideraciones éticas

Dado que el presente estudio se realizó con fuentes de información secundaria, principalmente historias clínicas, no se hizo consentimiento informado. Asimismo, el presente estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del HNGAI.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Presentación de resultados

Ingresaron al estudio un total de 29 pacientes en la cohorte expuesta, y 27, en la cohorte no expuesta a anti- TNF- α , durante el periodo 2013- 2017. Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes en el grupo expuesto a anti- TNF- α fueron hospitalizados al inicio y/o durante el seguimiento (85.2%), aunque la mayor parte del tiempo recibieron dicha medicación de forma ambulatoria. Por otro lado, los pacientes de la cohorte no expuesta fueron en su totalidad pacientes hospitalizados al menos una vez durante el periodo de seguimiento.

En cuanto a la edad, esta fue ligeramente superior en la cohorte no expuesta, 56.3 años, en relación a los 53.3 años en la cohorte expuesta (ver Cuadro 3 y Figura 1).

La mayor parte de pacientes son de sexo masculino, 65.5% en la cohorte expuesta, y, 70.4% en la cohorte no expuesta (ver Cuadro 3 y Figura 2).

En cuanto a la severidad de psoriasis, el PASI inicial en promedio fue mayor de 10 en ambas cohortes (lo cual es considerado moderado- severo), siendo ligeramente superior en la cohorte expuesta respecto de la no expuesta (ver Cuadro 3 y Figura 3).

Los periodos de seguimiento promedio fueron en ambos casos superiores a los 3 años (ver Cuadro 3).

Los anti- TNF- α recibidos por la cohorte expuesta fueron etanercept en un 86% de los casos, seguido de infliximab con un 14% (ver Figura 4). En relación a la medicación inmunosupresora concomitante, el metotrexato fue el más frecuentemente usado en ambos grupos, con un 58% en la cohorte expuesta y un 33% en la cohorte no expuesta (ver Figura 5). Un 41% de la cohorte expuesta y un 52% de la cohorte no expuesta no recibieron terapia inmunosupresora concomitante (ver Figura 5).

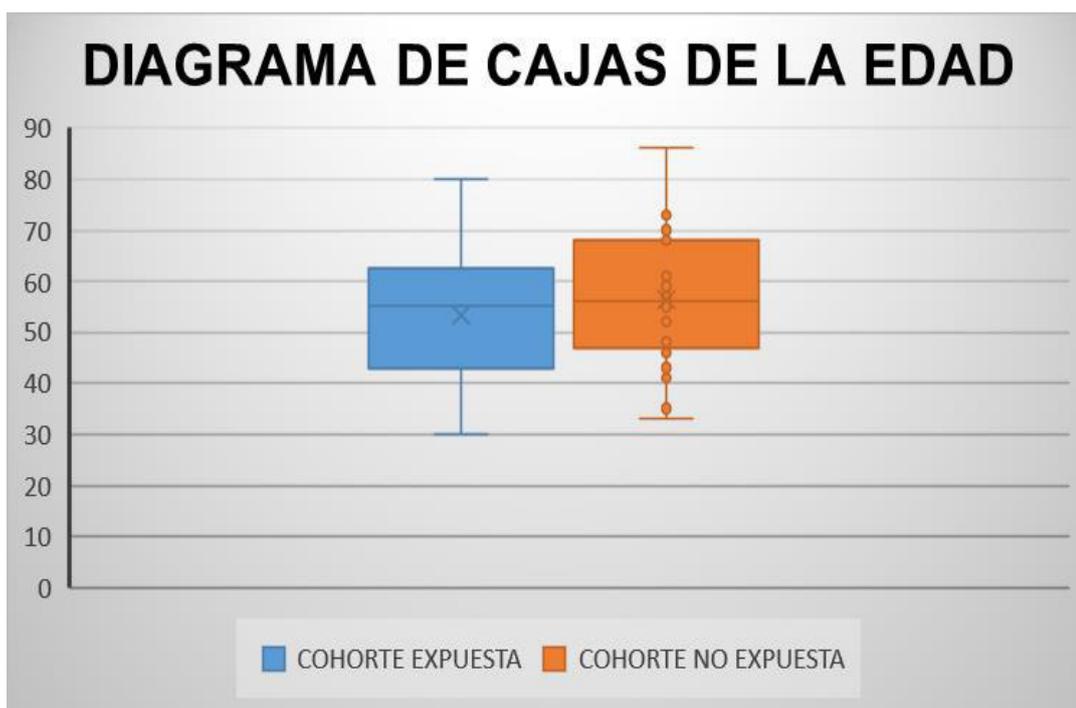


Figura 1. Diagrama de cajas de la edad en ambas cohortes. Valores del eje vertical en años.

Cuadro 3. Características demográficas, tiempo de enfermedad, PASI inicial y tiempo de seguimiento en ambas cohortes.

VARIABLE	COHORTE EXPUESTA	COHORTE NO EXPUESTA	p valor
SEXO (% MASCULINO [IC95%])	65.5 [48.3- 82.8]	70.4 [51.9- 85.2]	.70 ^χ
EDAD ^a (μ [IC95%])	53.3 [45.7- 61.0]	56.3 [48.2- 64.4]	.39 [†]
TIEMPO DE ENFERMEDAD ^a (μ [IC95%])	17.2 [12.4- 22.0]	18.9 [9.1- 28.7]	.72 ^{††}
PASI INICIAL (μ [IC95%])	17.4 [12.8- 22.0]	16.5 [11.9- 21.0]	.65 ^{††}
PERIODO DE SEGUIMIENTO ^a (μ [IC95%])	3.6 [2.4- 4.9]	3.9 [2.2- 5.7]	.97 ^{††}

Nota. % = porcentaje; IC95% = intervalo de confianza al 95%; μ = promedio; PASI = Índice de la severidad del área de psoriasis.

^aen años; ^χchi-cuadrado; [†]T- de Student; ^{††}U de Mann-Whitney.

En relación con los factores de riesgo de tuberculosis activa, los más frecuentes fueron tuberculosis latente detectada al inicio del estudio, (con un 31% y 19%, en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente); así como los factores de riesgo previos al inicio del estudio: diabetes (con un 21% y 19%, en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente), ser trabajador de salud (con un 21% y 11%, en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente), y tabaquismo (con un 14% y 11%, en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente); además, los factores de riesgo previos al inicio del estudio: tener contacto con tuberculosis, antecedente de tuberculosis activa y enfermedad fibronodular diagnosticada por radiografía de tórax, fueron también frecuentes en la cohorte no expuesta (ver Figuras 6 y 7).

La mayor frecuencia de factores de riesgo con valores desconocidos se encontró en el caso de la tuberculosis latente detectada al inicio del estudio (por PPD y/o IGRA) con un 45 y 67% (ver Figura 7); seguido de algunos factores de riesgo previos al inicio del estudio: alcoholismo, con un 48% y un 33%; y, del tabaquismo, con un 45% y 30%; en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente (ver Figura 6).

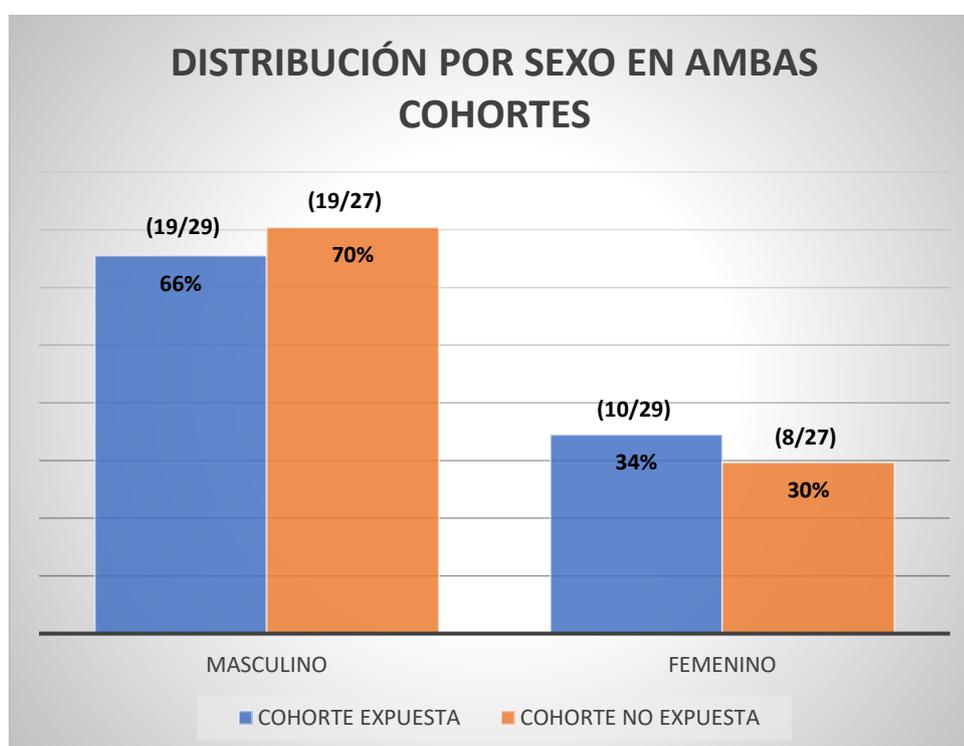


Figura 2. Distribución por sexo en ambas cohortes.

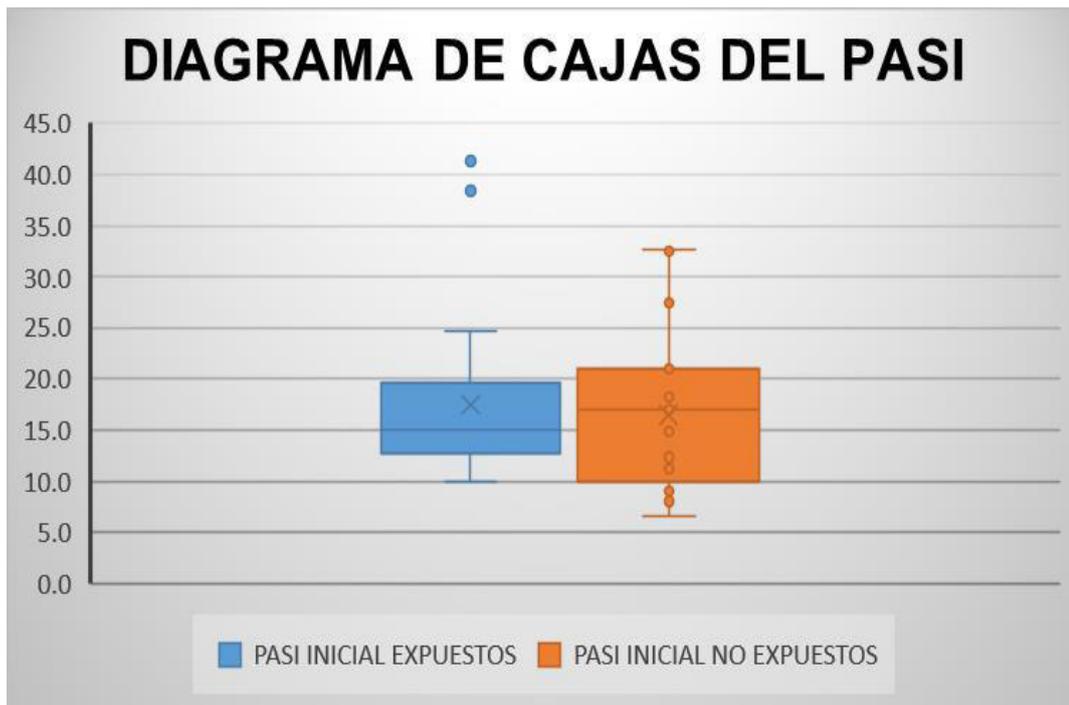


Figura 3. Diagrama de cajas del PASI en ambas cohortes. Valores del eje vertical en la puntuación PASI.

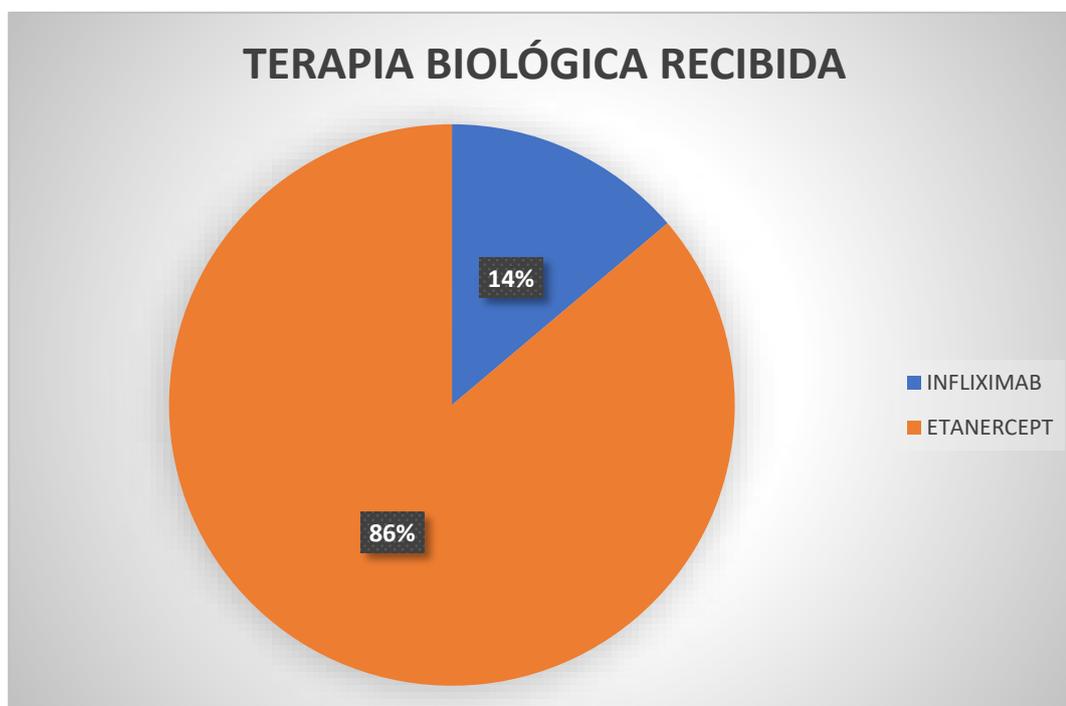


Figura 4. Tipo de terapia anti- TNF- α en la cohorte expuesta.

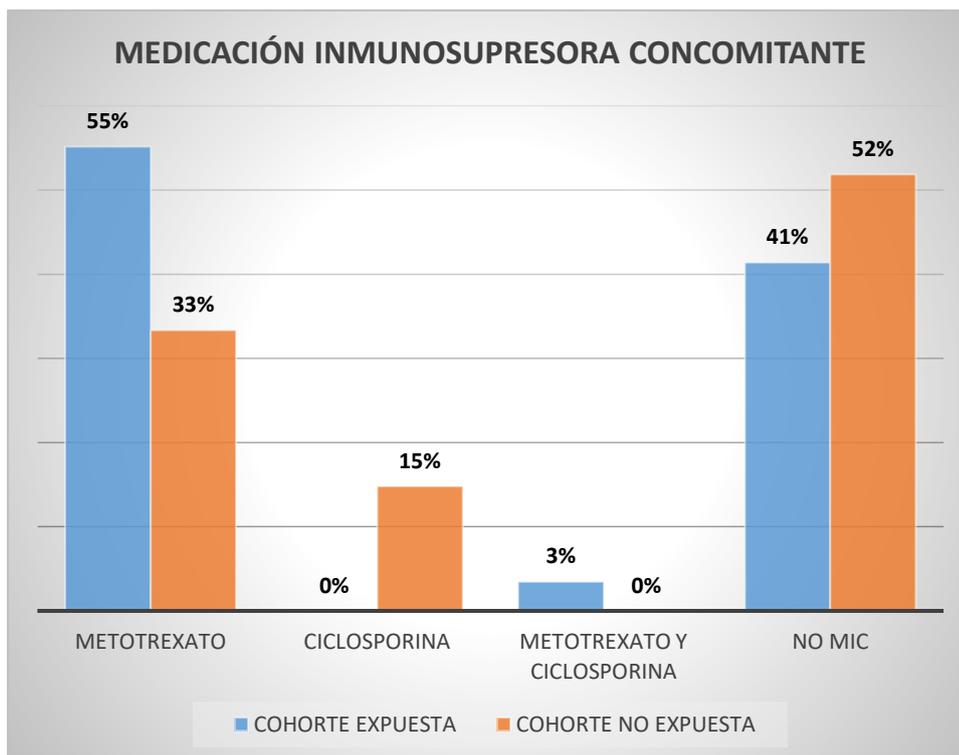


Figura 5. Medicación inmunosupresora concomitante en ambas cohortes. MIC: medicación inmunosupresora concomitante.

No se halló diferencias significativas en cuanto a los factores de riesgo en ambas cohortes usando las pruebas de chi- 2 o test exacto de Fisher (ver Cuadro 4).

En el caso de la tuberculosis latente detectada al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas entre ambas cohortes (ver Cuadro 4). Cinco de los nueve pacientes diagnosticados con tuberculosis latente al inicio del estudio (55.6%) en la cohorte expuesta; y, dos de los 5 pacientes de la cohorte no expuesta en los que hizo el mismo diagnóstico (40%), recibieron quimioprofilaxis con isoniacida.

En el caso de la tuberculosis latente durante el seguimiento, de los 9 casos de la cohorte expuesta en los que se hicieron pruebas para obtener este dato, ninguno presentó dicho evento; en tanto que, en la cohorte no expuesta, de los 6 casos en los que se tuvo este dato, uno presentó tuberculosis latente durante el seguimiento (16.7%) (ver Cuadro 5).

Cuadro 4. Características de los factores de riesgo para tuberculosis activa, previos y al inicio del estudio, en ambas cohortes.

VARIABLE	COHORTE EXPUESTA (n/T; % [IC95%])	COHORTE NO EXPUESTA (n/T; % [IC95%])	P valor	OR* [IC 95%]
Diabetes	6/28; 21.4 [7.1- 39.3]	5/27; 18.5 [7.4- 33.3]	.79 ^χ	1.2 [0.3- 4.5]
TB activa previa	1/26; 3.8 [0.4- 16.6] [†]	5/25; 20.0 [4.0- 36.0]	.10 ^{††}	0.2 [0.0- 1.5]
TB latente previa	2/25; 8.0 [1.7- 23.3] [†]	0/20; 0.0 [0.0- 11.7] [†]	.50 ^{††}	4.4 [0.2- 96.2] ^{χχ}
ERC en diálisis	1/29; 3.4 [0.4- 15.0] [†]	1/27; 3.7 [0.4- 16.0] [†]	1.0 ^{††}	0.9 [0.1- 15.6]
Cirrosis	0/29; 0.0 [0.0- 8.2] [†]	2/27; 7.4 [1.6- 21.7] [†]	.23 ^{††}	0.2 [0.0- 3-8] ^{χχ}
Alcoholismo	1/15; 6.7 [0.7- 27.2] [†]	3/18; 16.7 [4.9- 38.1] [†]	.61 ^{††}	0.4 [0.0- 3.8]
Tabaquismo	4/16; 25.0 [9.1- 49.1] [†]	3/19; 15.8 [4.7- 36.4] [†]	.68 ^{††}	1.8 [0.3- 9.5]
Trabajador de salud	6/23; 26.1 [8.7- 43.5]	3/27; 11.1 [3.2- 26.8] [†]	.27 ^{††}	2.8 [0.6- 12.9]
ENF. RX. TX.	1/27; 3.7 [0.4- 16.0] [†]	5/26; 19.2 [3.8- 34.6]	.10 ^{††}	0.2 [0.0- 1.5]
Contacto TB	1/20; 5.0 [0.5- 21.1] [†]	6/26; 23.1 [7.7- 38.5]	.12 ^{††}	0.2 [0.0- 1.6]
TB latente inicial	9/16; 56.3 [31.3- 81.3]	5/9; 55.6 [22.2- 88.9]	1.0 ^{††}	1.0 [0.2- 5.3]

Nota. No se presentaron casos con antecedente de silicosis, cáncer, drogadicción, trasplante de órganos, ni gastrectomía y/o by pass yeyunoileal. TB = tuberculosis; ERC = enfermedad renal crónica; ENF. RX. TX. = enfermedad fibronodular por radiografía de tórax; n/T = número de casos con el factor de riesgo/ total de pacientes de la cohorte en la que se obtuvo el dato; % = valor en porcentaje; IC95% = intervalo de confianza al 95%; OR = odds ratio.

[†]intervalo de confianza al 95% según el método de Jeffreys; ^χchi-cuadrado; ^{††}test exacto de Fisher; *OR para el riesgo de recibir anti- TNF- α; ^{χχ}OR calculado con MedCalc® dado que el valor cero impidió el cálculo en SPSS.

Cuadro 5. Tuberculosis latente y activa durante el seguimiento en ambas cohortes.

VARIABLE	COHORTE EXPUESTA (n/T; % [IC95%])	COHORTE NO EXPUESTA (n/T; % [IC95%])	P valor	RR* [IC 95%]
TB latente en el seguimiento	0/9; 0.0 [0.0- 23.8] [†]	1/6; 16.7 [1.9- 55.8] [†]	.40 ^{††}	0.2 [0.0- 4.9] ^χ
TB activa en el seguimiento	0/29; 0.0 [0.0- 8.2] [†]	0/27; 0.0 [0.0- 8.8] [†]	1.0 ^{††}	0.9 [0.0- 45.5] ^χ

Nota. TB = tuberculosis; n/T= número de casos con presencia de factor de riesgo/ tamaño total de la cohorte en la que se obtuvo el dato; % = valor en porcentaje; IC95% = intervalo de confianza al 95%; RR = riesgo relativo.

[†]intervalo de confianza al 95% según el método de Jeffreys; ^{††}test exacto de Fisher; *RR para tuberculosis activa o latente; ^χRR calculado con MedCalc® dado que el valor cero impidió el cálculo en SPSS.

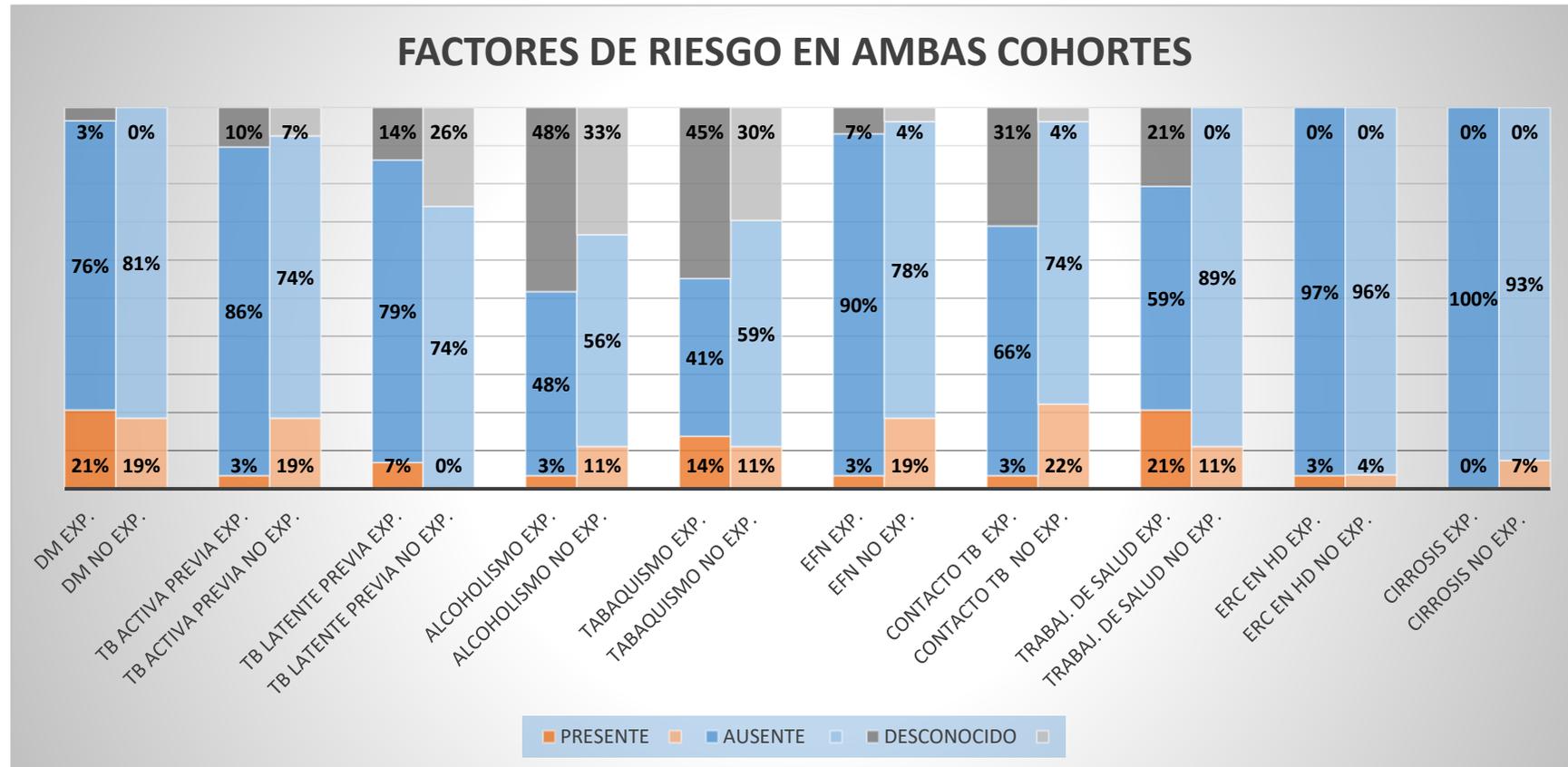


Figura 6. Factores de riesgo en ambas cohortes. DM: diabetes mellitus; EXP.: cohorte expuesta a anti- TNF- α ; NO EXP.: cohorte no expuesta a anti- TNF- α ; TB: tuberculosis; EFN: enfermedad fibronodular demostrada en la radiografía de tórax; TRABAJ.: trabajador; ERC EN HD: enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Los demás factores de riesgo estuvieron ausentes o fueron desconocidos (ver ANEXO 6).

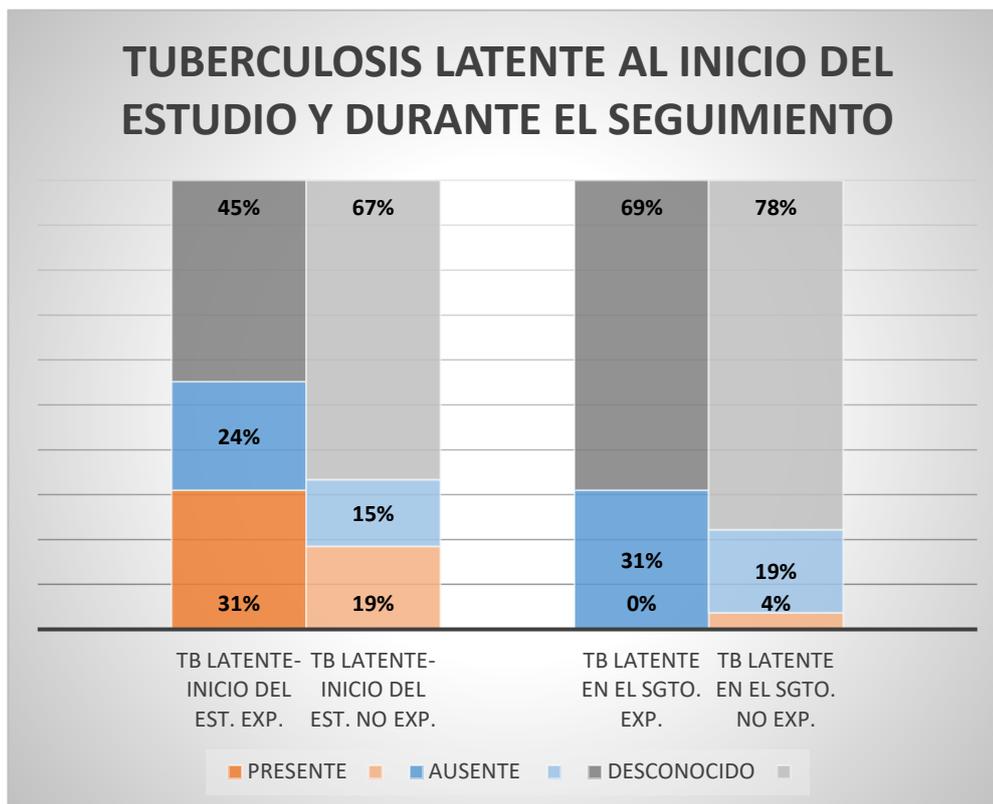


Figura 7. Tuberculosis latente diagnosticada al inicio y durante el seguimiento. TB: tuberculosis; EST.: estudio; EXP.: cohorte expuesta a anti-TNF- α ; NO EXP.: cohorte no expuesta a anti-TNF- α ; SGTO.: seguimiento.

Por último, no se encontraron casos de tuberculosis activa durante el seguimiento en ninguna de las dos cohortes, no encontrando diferencias significativas al aplicar el test de Fisher (ver Cuadro 5).

4.2. Análisis, interpretación y discusión de resultados

En relación a las características demográficas, si bien en la psoriasis en general no hay predominancia por sexo, este hallazgo sí se correlaciona con la literatura en el sentido de que las formas más severas de psoriasis suelen ser más frecuentes en varones, lo cual explica que ellos reciban más terapias sistémicas, incluyendo los biológicos (Hägg et al., 2013) o necesiten hospitalización. Hay frecuencias reportadas en registros nacionales de Suecia, España, Israel, Italia, Alemania y Australia donde un 60 a 73% de los pacientes con psoriasis recibiendo terapia sistémica y/o biológicos fueron varones (Ormerod et al., 2012), que es un dato similar a este estudio (66 y 70%, en las

cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente); y un 63 a 68% de los pacientes recibiendo biológicos eran varones en los registros nacionales de Suecia y Holanda (Hägg et al., 2013; Ormerod et al., 2012), dato similar al encontrado en el presente estudio (66%). En relación a la edad, la población fue predominantemente adulta, con edades promedio de 53.3 y 56.3 años para las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, lo cual es de esperar para población con psoriasis moderada-severa en tratamiento sistémico, como en el estudio realizado en población sueca por Hägg et al. (2013), cuya muestra tuvo una edad promedio de 53.8 años, o ligeramente superior a las edades encontradas en el estudio de Garcia-Doval et al. (2017), realizado en población española, israelí e italiana con psoriasis, donde los pacientes que recibieron biológicos presentaron edades de 46.4 a 48.6 años, en tanto que los que recibieron terapia sistémica no biológica presentaron edades de 49.3 a 51 años. En relación al anti- TNF- α usado, el más frecuente fue etanercept con un 86%, seguido de infliximab con un 14%. Otros estudios también confirman el mayor uso de etanercept sobre infliximab (Garcia-Doval et al., 2017), incluyendo estudios realizados en Perú (Bravo et al., 2016).

En relación con el periodo de seguimiento, este fue de 3.6 y 3.9 años para las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, lo cual es similar a otros estudios en relación a la población expuesta a biológicos, cuyo seguimiento fue de 1.4 a 4.8 años (Garcia-Doval et al., 2017), y mayor a otras series en el caso población control (que recibió terapia sistémica no biológica), cuyo seguimiento fue de 1 a 2.8 años (Garcia-Doval et al., 2017), aunque en dicho estudio la población control fue elegida por recibir terapia sistémica no biológica, y no por estar hospitalizada, como en el presente estudio.

El tiempo de enfermedad en la cohorte expuesta a anti- TNF- α fue de 17.2 años, similar al estudio de Garcia-Doval et al. (2017), cuyo tiempo de enfermedad fue en promedio de 18.3 a 18.7 años, en pacientes recibiendo biológicos por psoriasis; y, en el caso de la cohorte no expuesta, en este estudio se encuentra un tiempo de enfermedad de 18.9 años, el cual es ligeramente superior a lo encontrado en el estudio de Garcia-Doval et al. (2017), con tiempos de enfermedad de 15.5 a 15.7 años, aunque, como ya se explicó líneas

arriba, dicha población de control fue seleccionada por recibir terapia sistémica no biológica y no por ser hospitalizada.

En relación con la severidad de psoriasis, esta fue similar en ambas cohortes con un 17.4 y un 16.5 en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, considerándose ambos promedios como psoriasis moderada-severa, siendo dichas puntuaciones de severidad de psoriasis similares a las encontradas en los registros españoles e italianos con un PASI de 14.6 a 19 en los pacientes recibiendo biológicos, y de 10 a 16.4 en la población control (García-Doval et al., 2017), y ligeramente superior al PASI encontrado en pacientes recibiendo anti- TNF- α en Perú, que fue de 14.9 en el estudio de Bravo et al. (2016).

En relación con la medicación inmunosupresora concomitante, la predominancia del metotrexato en ambas cohortes se ve también reflejada en otros estudios como en los registros nacionales español e israelí, mas no así en el caso del registro italiano, donde la ciclosporina es la medicación inmunosupresora más usada, para los pacientes del grupo control (que no reciben biológicos), seguida del metotrexato (García-Doval et al., 2017). Asimismo, en otros estudios, el metotrexato es la medicación inmunosupresora que más se usa junto con anti- TNF- α , tanto para psoriasis como en enfermedades reumatológicas, en parte porque se le atribuye un efecto sinérgico, sobre todo con infliximab, disminuyendo anticuerpos contra este (Lorenzetti et al., 2014; Menter et al., 2008), por lo cual su uso es sugerido cuando el biológico va perdiendo eficacia (BAD, 2017; American Academy of Dermatology [AAD], 2011).

En relación con los factores de riesgo para tuberculosis activa (o enfermedad por tuberculosis), tanto los previos al inicio del estudio como la tuberculosis latente detectada al inicio del estudio, no se obtuvieron diferencias significativas en ambas cohortes, lo cual es importante a fin de tener grupos comparables. En relación a la tuberculosis latente detectada al inicio del estudio, en los pacientes que se tuvo este dato (16 en la cohorte expuesta y 9 en la cohorte no expuesta), la frecuencia fue de un 56.3 y un 55.6% en las

cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, lo cual es superior a lo esperado para población general, que es un 23% (OMS, 2018a), y también superior a lo encontrado en pacientes con psoriasis candidatos a terapia sistémica, incluyendo biológicos, en países con incidencias bajas de tuberculosis como Italia y Estados Unidos, donde las frecuencias de tuberculosis latente fueron de 4.5 a 12.3% (Medina-Gil et al., 2015; Gisondi et al., 2015; E. Lee et al., 2018); y similar a las frecuencias encontradas en países con incidencias intermedias de tuberculosis, como Turquía y España (en 2011), donde las frecuencias de tuberculosis latente en pacientes con psoriasis candidatos a terapia sistémica fueron de 20.5 a 70.6%, aunque en ambos estudios se usó 5 mm como punto de corte para el PPD (Sánchez-Moya et al., 2013; Ergun et al., 2015), a diferencia de lo que ocurre en el Perú y en el presente estudio, donde el punto de corte es de 10 mm para población general (MINSA, 2013), por lo que es de esperar frecuencias más bajas de tuberculosis latente en dichos países si usaran el punto de corte de 10 mm. En países de alta incidencia de tuberculosis como el Perú, no hay estudios que evalúen dicha frecuencia en pacientes con psoriasis candidatos a terapia biológica, pero es esperable que sea superior a las frecuencias encontradas en países con incidencias intermedias de tuberculosis. Además, hay que recordar que en el presente estudio una alta frecuencia de valores desconocidos de los casos de tuberculosis latente, pues hasta un 45 y 67% de los pacientes de las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, no tienen registro de haber sido evaluados para tuberculosis latente, ya sea con PPD o IGRA, por lo que la frecuencia de tuberculosis latente podría variar. Adicionalmente, el 55.6% de los pacientes diagnosticados de tuberculosis latente al inicio del estudio en la cohorte expuesta recibió quimioprofilaxis con isoniacida, lo cual es insuficiente, dado que se sugiere por algunas guías y consensos que todos los pacientes con psoriasis y tuberculosis latente que inicien anti- TNF- α deben recibir tratamiento para dicha tuberculosis latente (Doherty et al., 2008; BAD, 2017).

En relación con la diabetes mellitus, esta es una enfermedad que suele ser más frecuente en pacientes con psoriasis en relación a población general, y en Perú se han encontrado prevalencias que oscilan entre un 14.9 a 19% (Rojas

y Ramos, 2016; Ponce- Rodríguez y Mendoza, 2012; Cabanillas, 2014), por lo que, los valores encontrados en el presente estudio, 21.4 y 18.5%, en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, serían ligeramente superiores a lo esperado para la población peruana con psoriasis, y superiores también a estudios de pacientes con psoriasis moderada- severa, como en el registro nacional italiano que encuentra un 7.1% de diabetes (Gisoni et al., 2015). Hay que recordar que los pacientes son del HNGAI, un hospital de referencia de EsSalud, por lo que muchos de ellos suelen tener más comorbilidades que los pacientes de centros de atención primaria, por lo que la diabetes mellitus podría estar sobrerrepresentada en este estudio.

El ser trabajador de salud tuvo también frecuencias altas en el presente estudio, con un 26.1 y 11.1% en los pacientes que se tuvo este dato, de las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente. Pese a la diferencia numérica, no se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes. Sin embargo, dichos valores son superiores a los encontrados en pacientes con psoriasis manejados de forma ambulatoria en el estudio de Chiriac et al. (2014), el cual fue realizado en Rumania, donde sólo un 2.6% de sus pacientes con psoriasis fueron trabajadores de salud; aunque, en general, los estudios al respecto son escasos, y no se encontró hasta el momento estudios en población con psoriasis moderada- severa y/o que reciba terapia sistémica para psoriasis. Cabe resaltar que, en el HNGAI, muchos de sus trabajadores, incluyendo los trabajadores de salud, estuvieron afiliados a la institución durante el periodo de estudio.

En relación al tabaquismo, en los pacientes en los que se obtuvo este dato (16 en la cohorte expuesta, y 19 en la cohorte no expuesta), la frecuencia fue de 25 y 15.8% en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, lo cual es inferior al 30% encontrado en el metaanálisis de Richer et al. (2015), el cual fue realizado en pacientes con psoriasis con consumo actual de tabaco, principalmente en Europa, Estados Unidos y China. Dichos valores están dentro de lo esperado para la población peruana respecto de pacientes con consumo actual de tabaco (4.6 a 31.1%) (Dirección General de Epidemiología [DGE], citado en DGE, 2014).

En relación al desarrollo de tuberculosis latente durante el seguimiento, las frecuencias en los casos en los que se obtuvo este dato (9 y 6 pacientes en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente) fueron 0 y 16.7% para las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente. En el caso de la cohorte expuesta se obtuvieron valores inferiores a los de la literatura, los cuales fueron de 1.4 a 2.1% en países con incidencias bajas a intermedias de tuberculosis como Estados Unidos y España (en 2011), en pacientes con psoriasis expuestos a anti- TNF- α (E. Lee et al., 2018; Sánchez-Moya et al., 2013; Medina- Gil et al., 2015). No se encontraron hasta el momento estudios para incidencia de tuberculosis latente en pacientes con psoriasis y tratamiento sistémico no biológico. Es de resaltar el gran número de pacientes a los que no se le hizo el cribado para de tuberculosis latente durante el seguimiento en el presente estudio, con un 69 y 78% en las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente, lo cual se debe en parte al desabastecimiento del reactivo para PPD y/o IGRA durante el periodo de estudio en el HNGAI.

En el caso de la tuberculosis activa, no se documentó ningún caso en ambas cohortes durante el periodo de estudio, y, consecuentemente, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, existió un caso en el año 2011 asociado a infliximab. Cabe resaltar que, si bien no se halló diferencias estadísticamente significativas entre los factores de riesgo para tuberculosis activa, la cohorte no expuesta tuvo diferencias iguales o mayores al 10% en cuatro factores de riesgo previos al inicio del estudio: tuberculosis activa previa, alcoholismo, enfermedad fibronodular diagnosticada por radiografía de tórax y contacto de tuberculosis; en tanto que, la cohorte expuesta sólo tuvo una diferencia superior al 10% en el caso del factor de riesgo ser trabajador de salud, lo que sugiere un sesgo a dar menos terapia anti- TNF- α a pacientes con más factores de riesgo conocidos para tuberculosis activa, lo que en conjunto podría influir en los resultados obtenidos. Además, debemos recordar que en el presente estudio hubo un predominio del uso de etanercept, el cual tiene mejor perfil de seguridad para infecciones, incluyendo las causadas por micobacterias (Menter et al., 2008; BAD, 2017; Dixon et al., 2010), por su menor capacidad de llegar al

granuloma, menor posibilidad de unirse al TNF de la membrana, menor número de moléculas que puedan unirse al TNF, e incluso menor capacidad de generar apoptosis en la células que presentan el TNF, en relación a infliximab (Fallahi-Sichani et al., 2012). Los valores encontrados para tuberculosis activa son inferiores a otros estudios realizados en Estados Unidos, España y Turquía, que encontraron frecuencias de tuberculosis de 0.23 a 1.1% en pacientes recibiendo anti- TNF- α por psoriasis (Medina-Gil et al., 2015; Sánchez-Moya y Dauden, 2011; Ergun et al., 2015); así como también inferior en relación con otros estudios que encuentran incidencias de 192 a 890 por 100 mil pacientes/año en España, Turquía y en Latinoamérica (Sánchez- Moya et al., 2013; Ergun et al., 2015; Contreras, 2019). Asimismo, la frecuencia también es menor cuando se compara con estudios realizados para infliximab por separado, encontrándose en ensayos clínicos proporciones de tuberculosis activa que oscilan entre 0 a 3.5% (Barker et al., 2011; Reich et al., 2005; Menter et al., 2007; Yang et al., 2012), en tanto que los estudios de series de pacientes para infliximab reportan frecuencias de tuberculosis activa entre 0 a 4.5% (Smith et al., 2006; Antoniou et al., 2010; Shear et al., 2014). Por otro lado, las frecuencias del presente estudio se asemejan más a los reportes sobre etanercept, donde se encuentran proporciones de tuberculosis de entre 0 a 0.1% en estudios de series de pacientes (E. Lee et al., 2018; Puig, Camacho, Gimeno, López y García, 2012; Kimball et al., 2015), mientras que en ensayos clínicos o estudios de extensión se encuentran en su mayoría tasas de tuberculosis activa cercanas a 0% (Tyring et al., 2007; Papp et al., 2012).

LIMITACIONES

Al ser un estudio retrospectivo no permite cerciorarse adecuadamente del registro de los datos en la historia clínica. En ese sentido, el subregistro y/o no realización de pruebas diagnósticas de algunos factores de riesgo para enfermedad por tuberculosis fue moderado a alto, especialmente para el cálculo del índice de masa corporal y/o ingresos económicos, los cuales habitualmente no fueron registrados en la mayoría de los pacientes, y, además, la limitación en la realización de pruebas para el diagnóstico de tuberculosis latente. Por otro lado, la población de estudio fue de sólo 56 pacientes en ambas cohortes.

CONCLUSIONES

1. No se encontraron casos de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en ninguna de las dos cohortes, por lo que no se encuentra relación entre tuberculosis activa y terapias anti- TNF- α en los pacientes con psoriasis en el HNGAI, durante el periodo 2013- 2017, por lo que se rechaza la hipótesis general del estudio.

RECOMENDACIONES

1. Se sugiere confirmar los hallazgos del presente estudio con estudios de mayor tamaño muestral en el Perú.
2. Se sugiere la creación de un registro nacional peruano de pacientes con psoriasis recibiendo terapia sistémica, especialmente con productos biológicos, para un seguimiento a largo plazo, que fomente especialmente la realización correcta de pruebas diagnósticas para tuberculosis latente a todos los pacientes que reciban terapias biológicas, especialmente anti- TNF- α .
3. Se sugiere otros estudios que analicen la seguridad de los anti- TNF- α por separado, respecto a enfermedad por tuberculosis en el Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, S., Ehrlich, R., Baatjies, R., van Zyl-Smit, R. N., Said-Hartley, Q., Dawson, R., & Dheda, K. (2015). Incidence of occupational latent tuberculosis infection in South African healthcare workers. *The European respiratory journal*, *45*(5), 1364-1373. doi:10.1183/09031936.00138414
- Ai, J.-W., Ruan, Q.-L., Liu, Q.-H., & Zhang, W.-H. (2016). Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging Microbes & Infections*, *5*(2), e10. doi:10.1038/emi.2016.10
- Al-Daraji, W. I., Grant, K. R., Ryan, K., Saxton, A., & Reynolds, N. J. (2002). Localization of calcineurin/NFAT in human skin and psoriasis and inhibition of calcineurin/NFAT activation in human keratinocytes by cyclosporin A. *The Journal of Investigative Dermatology*, *118*(5), 779-788. doi:10.1046/j.1523-1747.2002.01709.x
- American Academy of Dermatology Work Group, Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., ... Bhushan, R. (2011). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *65*(1), 137-174. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.055
- Antoniou, C., Stefanaki, I., Stratigos, A., Moustou, E., Vergou, T., Stavropoulos, P., ... Katsambas, A. D. (2010). Infliximab for the treatment of psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre. *The British Journal of Dermatology*, *162*(5), 1117-1123. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09578.x
- Askling, J., Baecklund, E., Granath, F., Geborek, P., Fored, M., Backlin, C., ... Feltelius, N. (2009). Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(5), 648-653. doi:10.1136/ard.2007.085852
- Balato, N., Di Costanzo, L., Ayala, F., Balato, A., Sanduzzi, A., & Bocchino, M. (2012). Psoriatic disease and tuberculosis nowadays. *Clinical & Developmental Immunology*, *2012*, 747204. doi:10.1155/2012/747204

- Barker, J., Hoffmann, M., Wozel, G., Ortonne, J.-P., Zheng, H., van Hoogstraten, H., & Reich, K. (2011). Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *The British Journal of Dermatology*, *165*(5), 1109-1117. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10615.x
- Barron, M. M., Shaw, K. M., Bullard, K. M., Ali, M. K., & Magee, M. J. (2018). Diabetes is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *139*, 366-379. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.022
- Bassukas, I. D., Kosmidou, M., Gaitanis, G., Tsiouri, G., & Tsianos, E. (2011). Patients with psoriasis are more likely to be treated for latent tuberculosis infection prior to biologics than patients with inflammatory bowel disease. *Acta Dermato-Venereologica*, *91*(4), 444-446. doi:10.2340/00015555-1106
- Bravo, E., Bar, N., Paucar, S., & Mendoza, R. (2016). PASI reduction in patients with moderate-severe psoriasis treated with biological therapy. Experience in a Peruvian Tertiary Hospital. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, *44*:41-4. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/308075564_PASI_reduction_in_patients_with_moderatesevere_psoriasis_treated_with_biological_therapy_Experience_in_a_Peruvian_Tertiary_Hospital
- British Association of Dermatologists (2017). Guidelines for biologic therapy for psoriasis. Recuperado de: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwiFqozGxdPaAhUJ2IMKHW8hAaoQFgg_MAM&url=http%3A%2F%2Fwww.bad.org.uk%2Fshared%2Fget-file.ashx%3Fid%3D5835%26itemtype%3Ddocument&usg=AovVaw2QbLV7FPFC8mpY9PrIXXpk
- Brown, L. D., Cai, T. T., & DasGupta, A. (2001). Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statistical Science*, *16*(2), 101-133. doi:10.1214/ss/1009213286
- Cabanillas, J. J. (2014). *Características epidemiológicas y clínicas en pacientes psoriásicos que acuden al hospital Central de Aeronáutica: Lima, junio-noviembre 2011*. (Tesis de segunda especialización). Recuperado de: <http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/handle/123456789/4255>

- Cai, L., Gu, J., Zheng, J., Zheng, M., Wang, G., Xi, L. -Y., ... Okun, M. M. (2017). Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(1), 89-95. doi:10.1111/jdv.13746
- Cantini, F., Niccoli, L., & Goletti, D. (2014). Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *The Journal of Rheumatology. Supplement*, 91, 47-55. doi:10.3899/jrheum.140102
- Cataño, J., & Morales, M. (2016). Isoniazid toxicity and TB development during biological therapy of patients with psoriasis in Colombia. *The Journal of Dermatological Treatment*, 27(5), 414-417. doi:10.3109/09546634.2016.1151857
- Carrascosa, J. M., de la Cueva, P., Ara, M., Puig, L., Bordas, X., Carretero, G., ... Ribera, M. (2016). Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 107(3), 194-206. doi:10.1016/j.ad.2015.10.005
- Catacora, J., Yataco, R., & Montesinos, P. (2007). Reporte del uso de infliximab en psoriasis generalizada y resistente. *Folia Dermatológica Peruana*, 18(1):32-36. Recuperado de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/fofia/vol18_n1/pdf/a07v18n1.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013). Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Recuperado de: https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
- Chalmers, R. J. G. (2015). Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatologic Clinics*, 33(1), 57-71. doi:10.1016/j.det.2014.09.005
- Chen, C.-H., Wu, M.-J., Lin, C.-H., Chang, S.-N., Wen, M.-C., Cheng, C.-H., ... Shu, K.-H. (2014). Comparison of tuberculosis infection rates in a national database of renal transplant patients with data from a single center in Taiwan. *Transplantation Proceedings*, 46(2), 588-591. doi:10.1016/j.transproceed.2013.12.024
- Chen, X., Yang, M., Cheng, Y., Liu, G. J., & Zhang, M. (2013). Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-

ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), CD009481. doi:10.1002/14651858.CD009481.pub2

- Chen, Y.-J., Wu, C.-Y., Shen, J.-L., Chen, T.-T., & Chang, Y.-T. (2013). Association between traditional systemic antipsoriatic drugs and tuberculosis risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: results of a nationwide cohort study from Taiwan. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(1), 25-33. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.966
- Cheng, M. P., Abou Chakra, C. N., Yansouni, C. P., Cnossen, S., Shrier, I., Menzies, D., & Greenaway, C. (2017). Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(5), 635-644. doi:10.1093/cid/ciw838
- Chiriac, A., Solovan, C., Pinteala, T., Chiriac, A. E., Brzezinski, P., & Foia, L. (2014). The Relationship Between Psoriasis and Specific Professional Activities or Occupation-Induced Skin Diseases. *Shiraz E-Medical Journal*, 15(2). Recuperado de https://www.academia.edu/7636347/The_Relationship_Between_Psoriasis_and_Specific_Professional_Activities_or_Occupation-Induced_Skin_Diseases
- Contreras, R. (2019). Incidencia de tuberculosis en pacientes con psoriasis que reciben terapias anti- TNF- alfa en Latinoamérica: Revisión sistemática y metaanálisis. *Anales de la Facultad de Medicina*, 80(1), 73-78. doi:10.15381/anales.v80i1.15623
- Deeks, J., & Higgins, J. (2007). *Statistical Algorithms in Review Manager 5*. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/252093205_Statistical_Algorithms_in_Review_Manager_5
- Deng, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016). The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 50(3), 377-389. doi:10.1007/s12016-016-8535-x
- Dirección General de Epidemiología. (2014). Epidemiología del consumo de tabaco en el Perú. *Boletín epidemiológico (Lima)*, 23(2). Recuperado de: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjMwf6T8IHfAhVutlkKHVmsAhsQFj>

AAegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fwww.dge.gov.pe%2Fportal%2Fdocs%2Fvigilancia%2Fboletines%2F2014%2F02.pdf&usg=AOvVaw3zCLBi59VqAZPspIQ0-rSz

- Dixon, W. G., Hyrich, K. L., Watson, K. D., Lunt, M., Galloway, J., Ustianowski, A., & Symmons, D. P. M. (2009). Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(3), 522-528. doi:10.1136/ard.2009.118935
- Doherty, S. D., Van Voorhees, A., Lebwohl, M. G., Korman, N. J., Young, M. S., Hsu, S., & National Psoriasis Foundation. (2008). National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(2), 209-217. doi:10.1016/j.jaad.2008.03.023
- El-Domyati, M., Moftah, N. H., Nasif, G. A., Abdel-Wahab, H. M., Barakat, M. T., & Abdel-Aziz, R. T. (2013). Evaluation of apoptosis regulatory proteins in response to PUVA therapy for psoriasis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 29(1), 18-26. doi:10.1111/phpp.12012
- Ergun, T., Seckin, D., Baskan Bulbul, E., Onsun, N., Ozgen, Z., Unalan, P., ... Karakurt, S. (2015). The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *International Journal of Dermatology*, 54(5), 594-599. doi:10.1111/ijd.12628
- Fallahi-Sichani, M., Flynn, J. L., Linderman, J. J., & Kirschner, D. E. (2012). Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 188(7), 3169-3178. doi:10.4049/jimmunol.1103298
- Fotiadou, C., Lazaridou, E., Sotiriou, E., & Ioannides, D. (2012). Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 26(10), 1298-1303. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04290.x

- Furuhashi, T., Saito, C., Torii, K., Nishida, E., Yamazaki, S., & Morita, A. (2013). Photo(chemo)therapy Reduces Circulating Th17 Cells and Restores Circulating Regulatory T Cells in Psoriasis. *PLoS ONE*, 8(1). doi:10.1371/journal.pone.0054895
- Garcia-Doval, I., Cohen, A. D., Cazzaniga, S., Feldhamer, I., Addis, A., Carretero, G., ... Psonet Network. (2017). Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(2), 299-308.e16. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.039
- Gaspari, A. A., & Tying, S. (2015). New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatologic Therapy*, 28(4), 179-193. doi:10.1111/dth.12251
- Girolomoni, G., Altomare, G., Ayala, F., Berardesca, E., Calzavara-Pinton, P., Chimenti, S., ... Vena, G. A. (2012). Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 34(4), 548-560. doi:10.3109/08923973.2011.653646
- Gisoni, P., Cazzaniga, S., Chimenti, S., Maccarone, M., Picardo, M., Girolomoni, G., ... Psocare Study Group. (2015). Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *The British Journal of Dermatology*, 172(6), 1613-1620. doi:10.1111/bjd.13539
- Gomez-Reino, J. J., & Carmona, L. (2006). Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Research & Therapy*, 8(1), R29. doi:10.1186/ar1881
- Gómez-Reino, J. J., Carmona, L., Descalzo, M. A., & Biobadaser Group. (2007). Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis and Rheumatism*, 57(5), 756-761. doi:10.1002/art.22768
- Gordon, K., Papp, K., Poulin, Y., Gu, Y., Rozzo, S., & Sasso, E. H. (2012). Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label

- extension study for patients from REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(2), 241-251. doi:10.1016/j.jaad.2010.12.005
- Gupta, R., Debbaneh, M. G., & Liao, W. (2014). Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Current Dermatology Reports*, 3(1), 61-78. doi:10.1007/s13671-013-0066-6
- Hägg, D., Eriksson, M., Sundström, A., & Schmitt-Egenolf, M. (2013). The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PloS One*, 8(5), e63619. doi:10.1371/journal.pone.0063619
- International Psoriasis Council. (2009). Revisión del IPC sobre psoriasis (IPC, Vol.5, N°3). Recuperado de: http://www.psoriasis-council.org/docs/ipcpsoriasisreview_dec_2009_spanish.pdf?LanguageID=EN-US
- Kalb, R. E., Fiorentino, D. F., Lebwohl, M. G., Toole, J., Poulin, Y., Cohen, A. D., ... Leonardi, C. L. (2015). Risk of Serious Infection with Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatology*, 151(9), 961-969. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0718
- Kimball, A. B., Rothman, K. J., Kricorian, G., Pariser, D., Yamauchi, P. S., Menter, A., ... Gelfand, J. M. (2015). OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(1), 115-122. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.050
- Lai, S.-W., Lin, C.-L., & Liao, K.-F. (2017). Head and neck cancer associated with increased rate of pulmonary tuberculosis in a population-based cohort study. *Medicine*, 96(43), e8366. doi:10.1097/MD.00000000000008366
- Latorre, I., Mínguez, S., Carrascosa, J.-M., Naves, J., Villar-Hernández, R., Muriel, B., ... Domínguez, J. (2017). Immune-mediated inflammatory diseases differently affect IGRAs' accuracy for latent tuberculosis infection diagnosis in clinical practice. *PloS One*, 12(12), e0189202. doi:10.1371/journal.pone.0189202
- Lee, E. B., Amin, M., Man, J., Egeberg, A., & Wu, J. J. (2018). Rates of latent tuberculosis infection in patients treated with TNF inhibitors for psoriasis:

a retrospective chart review. *The Journal of Dermatological Treatment*, 1-5. doi:10.1080/09546634.2018.1443198

- Lee, S. J., Lee, S. H., Kim, Y. E., Cho, Y. J., Jeong, Y. Y., Kim, H. C., ... Menzies, D. (2014). Risk factors for latent tuberculosis infection in close contacts of active tuberculosis patients in South Korea: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 14, 566. doi:10.1186/s12879-014-0566-4
- Leonardi, C., Papp, K., Strober, B., Reich, K., Asahina, A., Gu, Y., ... Tying, S. (2011). The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis: a comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials. *American Journal of Clinical Dermatology*, 12(5), 321-337. doi:10.2165/11587890-000000000-00000
- Lin, Y.-T., Wu, P.-H., Lin, C.-Y., Lin, M.-Y., Chuang, H.-Y., Huang, J.-F., ... Chuang, W.-L. (2014). Cirrhosis as a Risk Factor for Tuberculosis Infection—A Nationwide Longitudinal Study in Taiwan. *American Journal of Epidemiology*, 180(1), 103-110. doi:10.1093/aje/kwu095
- Lorenzetti, R., Zullo, A., Ridola, L., Diamanti, A. P., Laganà, B., Gatta, L., ... Bruzzese, V. (2014). Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*, 46(7), 547-554. doi:10.3109/07853890.2014.941919
- Maccubbin, A. E., Przybyszewski, J., Evans, M. S., Budzinski, E. E., Patryc, H. B., Kulesz-Martin, M., & Box, H. C. (1995). DNA damage in UVB-irradiated keratinocytes. *Carcinogenesis*, 16(7), 1659-1660.
- Medina-Gil, C., Dehesa, L., Vega, A., & Kerdel, F. (2015). Prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe psoriasis taking biologic therapies in a dermatologic private practice in Miami, Florida. *International Journal of Dermatology*, 54(7), 846-852. doi:10.1111/ijd.12679
- Menter, A., Feldman, S. R., Weinstein, G. D., Papp, K., Evans, R., Guzzo, C., ... Gottlieb, A. B. (2007). A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(1), 31.e1-15. doi:10.1016/j.jaad.2006.07.017

- Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *58*(5), 826-850. doi:10.1016/j.jaad.2008.02.039
- Mercer, L. K., Lunt, M., Low, A. L. S., Dixon, W. G., Watson, K. D., Symmons, D. P. M., & Hyrich, K. L. (2015). Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *74*(6), 1087-1093. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204851
- Ministerio de Salud del Perú. (2013). Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Recuperado de: http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/Archivos/norma_tecnica.pdf
- Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E. M., Nast, A., ... Yawalkar, N. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*, *303*(1), 1-10. doi:10.1007/s00403-010-1080-1
- Nair, R. P., Duffin, K. C., Helms, C., Ding, J., Stuart, P. E., Goldgar, D., ... Abecasis, G. R. (2009). Genomewide Scan Reveals Association of Psoriasis with IL-23 and NF- κ B Pathways. *Nature genetics*, *41*(2), 199-204. doi:10.1038/ng.311
- Ogawa, E., Sato, Y., Minagawa, A., & Okuyama, R. (2017). Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *The Journal of Dermatology*, *45*(3), 264-272. doi:10.1111/1346-8138.14139
- Ormerod, A. D., Augustin, M., Baker, C., Chosidow, O., Cohen, A. D., Dam, T. N., ... Naldi, L. (2012). Challenges for synthesising data in a network of registries for systemic psoriasis therapies. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *224*(3), 236-243. doi:10.1159/000338572
- Papp, K. A., Poulin, Y., Bissonnette, R., Bourcier, M., Toth, D., Rosoph, L., ... Syrotuik, J. (2012). Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *Journal of*

the American Academy of Dermatology, 66(2), e33-45.
doi:10.1016/j.jaad.2010.07.026

- Pilkington, T., & Brogden, R. N. (1992). Acitretin: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs*, 43(4), 597-627. doi:10.2165/00003495-199243040-00010
- Ponce- Rodríguez, M., y Mendoza, R. (2012). Características clínico-epidemiológicas de pacientes con psoriasis en un hospital nacional. *Dermatología Peruana*, 22(3), 144-150.
- Puig, L., Camacho Martínez, F. M., Gimeno Carpio, E., López-Ávila, A., & García-Calvo, C. (2012). Efficacy and safety of clinical use of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain: results of a multicentric prospective study at 12 months follow-up. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 225(3), 220-230. doi:10.1159/000343605
- Puzenat, E., Bronsard, V., Prey, S., Gourraud, P.-A., Aractingi, S., Bagot, M., ... Aubin, F. (2010). What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 24 Suppl 2, 10-16. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03562.x
- Racz, E., & Prens, E. P. (2015). Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatologic Clinics*, 33(1), 79-89. doi:10.1016/j.det.2014.09.007
- Reich, K., Nestle, F. O., Papp, K., Ortonne, J.-P., Evans, R., Guzzo, C., ... EXPRESS study investigators. (2005). Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet (London, England)*, 366(9494), 1367-1374. doi:10.1016/S0140-6736(05)67566-6
- Richer, V., Roubille, C., Fleming, P., Starnino, T., McCourt, C., McFarlane, A., ... Bissonnette, R. (2016). Psoriasis and Smoking: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis With Qualitative Analysis of Effect of Smoking on Psoriasis Severity. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 20(3), 221-227. doi:10.1177/1203475415616073
- Rojas, K., y Ramos, W. (2016). Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis atendidos en un hospital nacional de Lima- Perú. *Dermatología Peruana* 26(2), 70-74.

- Rosette, C., & Karin, M. (1996). Ultraviolet light and osmotic stress: activation of the JNK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5290), 1194-1197.
- Rutanga, C., Lowrance, D. W., Oeltmann, J. E., Mutembayire, G., Willis, M., Uwizeye, C. B., ... Gasana, M. (2015). Latent Tuberculosis Infection and Associated Factors among Health Care Workers in Kigali, Rwanda. *PLoS One*, 10(4), e0124485. doi:10.1371/journal.pone.0124485
- Ryan, C., Amor, K. T., & Menter, A. (2010). The use of cyclosporine in dermatology: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(6), 949-972; quiz 973-974. doi:10.1016/j.jaad.2010.02.062
- Ryan, C., Leonardi, C. L., Krueger, J. G., Kimball, A. B., Strober, B. E., Gordon, K. B., ... Menter, A. (2011). Association Between Biologic Therapies for Chronic Plaque Psoriasis and Cardiovascular Events: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*, 306(8), 864-871. doi:10.1001/jama.2011.1211
- Saad, A. A., Ashcroft, D. M., Watson, K. D., Hyrich, K. L., Noyce, P. R., & Symmons, D. P. (2009). Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Research & Therapy*, 11(2), R52. doi:10.1186/ar2670
- Samarasekera, E. J., Sawyer, L., Wonderling, D., Tucker, R., & Smith, C. H. (2013). Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *The British Journal of Dermatology*, 168(5), 954-967. doi:10.1111/bjd.12276
- Sánchez-Moya, A. I., & Dauden, E. (2011). Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 25(6), 730-733. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03836.x
- Sánchez-Moya, A. I., García-Doval, I., Carretero, G., Sánchez-Carazo, J., Ferrandiz, C., Herrera Ceballos, E., ... BIOBADADERM Study Group. (2013). Latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with psoriasis: a study on the incidence of tuberculosis and the prevalence of latent tuberculosis disease in patients with moderate-severe psoriasis in

- Spain. BIOBADADERM registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 27(11), 1366-1374. doi:10.1111/jdv.12011
- Schade, N., Esser, C., & Krutmann, J. (2005). Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 4(9), 699-708. doi:10.1039/b418378a
- Shear, N. H., Hartmann, M., Toledo-Bahena, M., Katsambas, A., Connors, L., Chang, Q., ... REALITY investigators. (2014). Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. *The British Journal of Dermatology*, 171(3), 631-641. doi:10.1111/bjd.13004
- Signorovitch, J. E., Betts, K. A., Yan, Y. S., LeReun, C., Sundaram, M., Wu, E. Q., & Mulani, P. (2015). Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *The British Journal of Dermatology*, 172(2), 504-512. doi:10.1111/bjd.13437
- Silva, D. A. A. da, Silva, M. V. da, Barros, C. C. O., Alexandre, P. B. D., Timóteo, R. P., Catarino, J. S., ... Rodrigues, V. (2018). TNF- α blockade impairs in vitro tuberculous granuloma formation and down modulate Th1, Th17 and Treg cytokines. *PloS One*, 13(3), e0194430. doi:10.1371/journal.pone.0194430
- Singh, J. A., Wells, G. A., Christensen, R., Tanjong Ghogomu, E., Maxwell, L., Macdonald, J. K., ... Buchbinder, R. (2011). Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD008794. doi:10.1002/14651858.CD008794.pub2
- Smith, C. H., Jackson, K., Bashir, S. J., Perez, A., Chew, A. L., Powell, A. M., ... Barker, J. N. W. N. (2006). Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *The British Journal of Dermatology*, 155(1), 160-169. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07316.x
- Smith, J. D., & Knox, J. M. (1971). Psoriasis, methotrexate and tuberculosis. *The British Journal of Dermatology*, 84(6), 590-593.

- Tomlinson, G. S., Cashmore, T. J., Elkington, P. T. G., Yates, J., Lehloenya, R. J., Tsang, J., ... Noursadeghi, M. (2011). Transcriptional profiling of innate and adaptive human immune responses to mycobacteria in the tuberculin skin test. *European Journal of Immunology*, *41*(11), 3253-3260. doi:10.1002/eji.201141841
- Tsoi, L. C., Spain, S. L., Ellinghaus, E., Stuart, P. E., Capon, F., Knight, J., ... Elder, J. T. (2015). Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nature communications*, *6*, 7001. doi:10.1038/ncomms8001
- Tyring, S., Gordon, K. B., Poulin, Y., Langley, R. G., Gottlieb, A. B., Dunn, M., & Jahreis, A. (2007). Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Archives of Dermatology*, *143*(6), 719-726. doi:10.1001/archderm.143.6.719
- Valenzuela, F., de la Cruz Fernandez, C., Galimberti, R. L., Gürbüz, S., McKean-Matthews, M., Goncalves, L., & Romiti, R. (2017). Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis: Subgroup analysis of Latin American patients in the phase 3 randomized UNCOVER-3 study. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, *108*(6), 550-563. doi:10.1016/j.ad.2017.02.005
- Van de Kerkhof, P. C., & Nestlé, F. O. (2018). Psoriasis. In J. L. Bolognia, J. L. Schaffer J. V., & Cerroni L. (Eds.), *Dermatology* (pp. 138-159). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Wallis, R. S., Broder, M., Wong, J., & Beenhouwer, D. (2004). Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *39*(8), 1254-1255. doi:10.1086/424455
- Warren, E., Teskey, G., & Venketaraman, V. (2017). Effector Mechanisms of Neutrophils within the Innate Immune System in Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Journal of Clinical Medicine*, *6*(2). doi:10.3390/jcm6020015
- Warren, R. B., & Griffiths, C. E. M. (2008). Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clinics in Dermatology*, *26*(5), 438-447. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.11.006

- Wcisło-Dziadecka, D., Zbiciak-Nylec, M., Brzezińska-Wcisło, L., & Mazurek, U. (2016). TNF- α in a molecularly targeted therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1085), 172-178. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133419
- Winthrop, K. L., Baxter, R., Liu, L., Varley, C. D., Curtis, J. R., Baddley, J. W., ... Herrinton, L. J. (2013). Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(1), 37-42. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200690
- Wolfe, F., & Michaud, K. (2007). Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis and Rheumatism*, 56(9), 2886-2895. doi:10.1002/art.22864
- World Health Organization. (2018a). Global Tuberculosis Report. Recuperado de: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- World Health Organization. (2018b). Tuberculosis: country profiles. Recuperado de: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/es/>
- Wu, J. J., & Poon, K.-Y. T. (2014). Tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or both. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 13(8), 932-934.
- Yang, H.-Z., Wang, K., Jin, H.-Z., Gao, T.-W., Xiao, S.-X., Xu, J.-H., ... Zhu, X.-J. (2012). Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chinese Medical Journal*, 125(11), 1845-1851. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.11.001
- Yap, P., Tan, K. H. X., Lim, W. Y., Barkham, T., Tan, L. W. L., I-Cheng, M. C., ... Chee, C. B. E. (2018). Prevalence of and risk factors associated with latent tuberculosis in Singapore: a cross-sectional survey. *International Journal of Infectious Diseases*, 72, 55-62. doi:10.1016/j.ijid.2018.05.004

ANEXO N°2: CUESTIONARIO PARA LOS EXPERTOS

I. En su condición de EXPERTO, marque con un aspa (X), aquel ítem que considere incorrecto o innecesario

ITEM	Incorrecto/ innecesario	OBSERVA- CIONES
1		NOMBRE
2		N ° HC (número de historia clínica)
3		EDAD
4		SEXO
5		IMC (índice de masa corporal) inicial
6		TIEMPO DE ENFERMEDAD
7		FECHA DE INICIO DE SEGUIMIENTO
8		PASI (Índice de severidad del área de psoriasis)
9		MEDICACIÓN RECIBIDA EN LAS CUATRO semanas previas al inicio (del estudio)
10		TERAPIA BIOLÓGICA PREVIA
11		DIABETES
12		TUBERCULOSIS ACTIVA Y/O LATENTE PREVIA
13		ERC (enfermedad renal crónica) en diálisis
14		SILICOSIS
15		CÁNCER (especificar tipo)
16		CIRROSIS
17		ABUSO DE ALCOHOL
18		ABUSO DE DROGAS
19		TRABAJADOR DE SALUD
20		TABAQUISMO
21		ENFERMEDAD FIBRONODULAR EN RADIOGRAFÍA DE TÓRAX
22		TRASPLANTE DE ÓRGANOS
23		CONTACTO DE CASO DE TUBERCULOSIS
24		GASTRECTOMÍA Y/O BYPASS YEYUNO- ILEAL
25		BAJOS INGRESOS
26		OTRAS ENFERMEDADES
27		PPD (Derivado proteico purificado) inicial
28		QUANTIFERÓN- TB inicial
29		RADIOGRAFÍA DE TÓRAX inicial
30		TUBERCULOSIS LATENTE AL INICIO
31		TUBERCULOSIS ACTIVA DURANTE EL SEGUIMIENTO

II. Haciendo un análisis global del formulario, califique los siguientes criterios:

Escala de calificación del Juez Experto

N°	CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIONES
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2	El instrumento propuesto responde al (los) objetivo (s) de estudio.			
3	La estructura del instrumento es adecuada.			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros y entendibles.			
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

FIRMA DEL EXPERTO

ANEXO N°3: VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

2.1. Juicio de expertos

A fin de valorar que los datos que se obtengan en la hoja de recolección de datos sean los adecuados y suficientes para satisfacer la solución de la pregunta de investigación y los objetivos del estudio, se decidió realizar un juicio de expertos, con el apoyo de seis médicos con conocimiento sobre el tema de tesis, especialmente con el manejo de biológicos. Tras la respuesta a las preguntas planteadas (ver Anexo 2), se realizó el cálculo de la distribución binomial para los hallazgos en el el paquete estadístico de Excel 2016 (no se pudo realizar el test de kappa de Fleiss para múltiples evaluadores dado que los valores en los seis expertos fueron iguales y al efectuar los cálculos en algunos casos el denominador fue 0). Se consideró que hubo diferencia significativa si los valores p fueran inferiores a 0.05.

Expertos:

1. Dr. Juan Alberto Cavero Guardamino

Médico dermatólogo del servicio de dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

2. Dra. Rosa Bertha Yataco Tasayco

Médica dermatóloga del servicio de dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

3. Dr. Gadwyn Sánchez Félix

Médico dermatólogo del servicio de dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

4. Dra. Adeliza Mariely Manrique Vera

Médica internista y dermatóloga, del servicio de dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

5. Dr. Jhon García Pinto

Médico dermatólogo del servicio de dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

6. Dr. Edward Freddy Alca Villarroel

Médico dermatólogo del servicio de dermatología del Hospital Nacional
Guillermo Almenara Irigoyen

Tras aplicar la fórmula:

$$P(B = k) = \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k}$$

Donde:

-n es el tamaño de muestra

-k es el número de éxitos

-p es la probabilidad de éxito de un intento o la proporción hipotetizada en la población (que para el estudio se asumió que fue 0.5)

Se obtuvo los valores p para cada una de las preguntas formuladas a los expertos:

Respuestas de los expertos:

N°	PREGUNTAS	EXPERTOS						Prueba binomial: p valor
		1	2	3	4	5	6	
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	1	1	1	1	1	1	0.02
2	El instrumento propuesto responde al (los) objetivo (s) de estudio.	1	1	1	1	1	1	0.02
3	La estructura del instrumento es adecuada.	1	1	1	1	1	1	0.02
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	1	1	1	1	1	1	0.02
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	1	1	1	1	1	1	0.02
6	Los ítems son claros y entendibles.	1	1	1	1	1	1	0.02
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	1	1	1	1	1	1	0.02

Nota. Categorías: De acuerdo=1, en desacuerdo=0.

En todos los casos los valores p obtenidos fueron inferiores al 0.05, por lo cual se concluye que habría concordancia entre los expertos para todos los criterios evaluados. Sin embargo, por sugerencias de algunos de los expertos, y ante la

imposibilidad de registrar fiablemente la variable interviniente bajos ingresos, dado que no se registra habitualmente en las historias clínicas, se optó por retirar dicho ítem del cuestionario (ver Anexos 1 y 2). Asimismo, se decidió agregar si se presentó o no tuberculosis latente durante el seguimiento y tipo de terapia biológica realizada (ver Anexo 1).

2.2. Prueba piloto

Con el propósito de evaluar la confiabilidad de la hoja de recolección de datos, se decidió efectuar una prueba piloto con pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, cuyo periodo de seguimiento se inició durante los años 2011 y 2012, y cuyo seguimiento se tomó en cuenta hasta un máximo del año 2017. Dichas unidades muestrales no fueron analizadas para el estudio final. Para elegir el tamaño de muestra se eligió un cálculo superior al 10% del número estimado para la población final. Tras efectuar la búsqueda, encontramos un total de diez historias clínicas de pacientes dentro de la cohorte expuesta a la terapia anti-TNF- α , y ocho historias clínicas de pacientes no expuestos a dicha terapia. Las principales características de los hallazgos descriptivos se presentan en los cuadros siguientes. Como se puede apreciar los hallazgos principales fueron un predominio del sexo masculino, 80% en la cohorte expuesta y 75% en la cohorte no expuesta, la edad promedio fue 49.2 años para la cohorte expuesta, y 58 años para la cohorte no expuesta. El periodo de seguimiento fue de 5.3 a 5.6 años, para las cohortes expuesta y no expuesta, respectivamente. El PASI inicial en ambas cohortes fue mayor a 10, por lo que el nivel de severidad fue moderado- severo, con una tendencia a ser mayor en la cohorte expuesta, aunque esta diferencia no fue significativa. Además, encontramos que la principal medicación inmunosupresora concomitante fue el metotrexato en ambas cohortes, siendo 50% en la expuesta, y 62.5% en la cohorte no expuesta. El principal anti-TNF- α usado fue el etanercept con un 60%, seguido del infliximab con un 40%. En cuanto a los factores de riesgo para tuberculosis activa, los más frecuentes en la cohorte expuesta fueron tuberculosis latente inicial con un 30%, seguido de tuberculosis latente previa y tabaquismo, con un 20% cada uno, en tanto que, en la cohorte no expuesta, el factor de riesgo más frecuente fue el de alcoholismo con un 38%, seguido por antecedente de diabetes, tuberculosis latente al inicio del estudio, tuberculosis activa y latente previas, así como tabaquismo, con un 25% cada uno.

Características demográficas de ambas cohortes.

CÓDIGO	EDAD (AÑOS)	SEXO	INICIO DE SEGUIMIENTO	PERIODO DE SEGUIMIENTO (P/A)	EXPUESTO A TERAPIA ANTI- TNF- α
1	48	M	18/10/2012	5.2	SÍ
2	37	M	01/01/2012	6.0	SÍ
3	29	F	07/03/2012	5.8	SÍ
7	61	M	18/10/2011	3.7	SÍ
8	53	M	22/06/2011	6.5	SÍ
9	59	F	05/07/2011	6.5	SÍ
11	57	M	21/06/2011	0.6	SÍ
12	59	M	19/11/2012	5.1	SÍ
14	33	M	27/09/2011	2.7	SÍ
15	56	M	18/04/2012	5.7	SÍ
4C	52	M	01/01/2012	6.0	NO
28C	57	M	04/01/2012	6.0	NO
29C	48	M	23/10/2012	5.2	NO
30C	28	F	23/01/2012	5.9	NO
31C	54	F	30/08/2012	5.4	NO
32C	82	M	01/01/2011	2.0	NO
36C	71	M	13/01/2011	7.0	NO
37C	72	M	12/02/2011	7.0	NO

Nota. M: masculino; F: femenino; (P/A): pacientes/ año

El mayor sub- registro en los factores de riesgo estuvo en el antecedente de alcoholismo, drogadicción y ser trabajador de salud con un 30% en la cohorte expuesta, en tanto que, en la cohorte no expuesta, los mayores sub- registros estuvieron con el antecedente de drogadicción con un 68%, seguido del de tuberculosis latente inicial con un 50%.

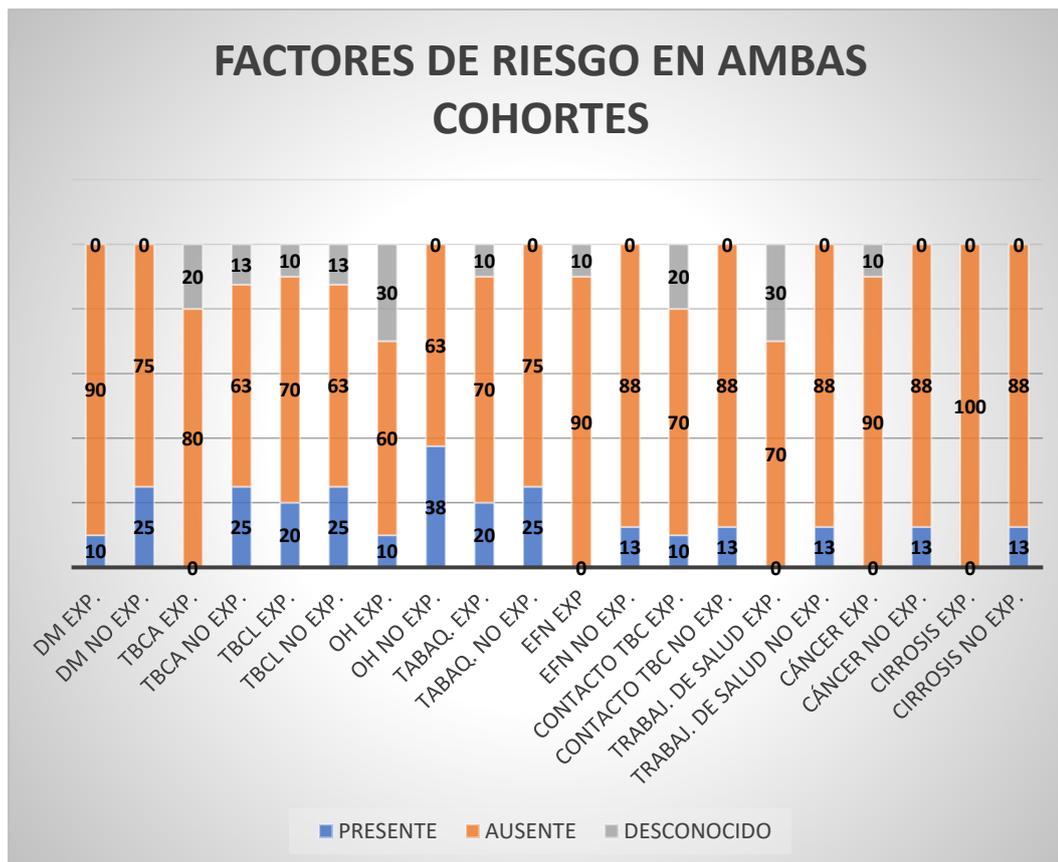
Al efectuar las pruebas del test exacto de Fisher, esta no fue significativa para ninguno de los factores de riesgo cuando se compararon las cohortes expuesta y no expuesta.

En cuanto a la tuberculosis latente inicial, los porcentajes fueron similares, 30% en la cohorte expuesta, y 25% en la cohorte no expuesta, obteniéndose diferencias no significativas. Sin embargo, como el sub- registro fue mucho mayor en la cohorte no expuesta (50%) como ya se mencionó, si se le compara con la cohorte expuesta (10%).

Características de la psoriasis, medicación recibida y comorbilidades en ambas cohortes.

CÓD.	TIEMPO DE ENF. (AÑOS)	PASI INICIAL	ANTI- TNF- α RECIBIDO	INMUNOSUPRESORES*	COMORBILIDADES**
1	15	35.4	IFX	MTX	AP, TOC
2	10	22.3	IFX	MTX	AP
3	10	11.7	IFX	MTX	AP, obesidad, SAD
7	15	12.4	ETN	Ninguna	Dislipidemia, EPID, diarrea crónica, SD. Ramsay Hunt
8	15	16.5	ETN	MTX, ciclosporina	Ninguna
9	14	13.5	ETN	Ninguna	Ninguna
11	37	14.9	IFX	Ninguna	HTA
12	32	12.2	ETN	Ninguna	HNP
14	12	23.7	ETN	MTX	AP, EA
15	26	11.1	ETN	Ninguna	Ninguna
4C	17	10.2	NINGUNO	MTX	AP, psoriasis eritrodérmica
28C	6	7.3	NINGUNO	Ninguna	Condiloma, NCM
29C	5	17.7	NINGUNO	MTX, ciclosporina	AP
30C	4	-	NINGUNO	MTX, CS	AP, EN
31C	0.17	18.7	NINGUNO	Ninguna	LNH, HTA, cataratas, tiroiditis
32C	44	5.6	NINGUNO	MTX, ciclosporina, CS	AP, cardiopatía isquémica, FARVC
36C	7	13.8	NINGUNO	Ninguna	HTA, HBP, SAD
37C	17	-	NINGUNO	MTX	AP, HTA

Nota. *: concomitantes al periodo de seguimiento; **: al inicio del periodo de seguimiento. CÓD.: código del paciente; ENF.: enfermedad; PASI: Índice de la severidad del área de psoriasis; TNF: factor de necrosis tumoral; IFX: infliximab; ETN: etanercept; MTX: metotrexato; CS: corticoides sistémicos; AP: artropatía psoriásica; TOC: trastorno obsesivo- compulsivo; SAD: síndrome ansioso- depresivo; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; SD.: Síndrome; HTA: hipertensión arterial; HNP: hernia del núcleo pulposo; EA: espondilitis anquilosante; NCM: neuropatía craneal múltiple; EN: eritema nodoso; LNH: linfoma no Hodking; FARVC: fibrilación auricular con respuesta ventricular controlada; HBP: hiperplasia benigna de próstata.



Factores de riesgo en la cohorte expuesta. Valores de las columnas expresados en porcentaje. DM: diabetes mellitus; EXP.: cohorte expuesta a anti- TNF- α ; NO EXP.: cohorte no expuesta a anti- TNF- α ; TBCA: tuberculosis activa; TBCL: tuberculosis latente; OH: alcoholismo; TABAQ.: tabaquismo; EFN: enfermedad fibronodular demostrada en la radiografía de tórax; TBC: tuberculosis; TRABAJ.: trabajador. Los demás factores de riesgo estuvieron ausentes o fueron desconocidos: enfermedad renal crónica en hemodiálisis (cohorte expuesta: ausente: 10/10; cohorte no expuesta: ausente: 8/8), silicosis (cohorte expuesta: ausente: 10/10; cohorte no expuesta: ausente: 8/8), drogas (cohorte expuesta: ausente: 7/10, desconocida: 3/10; cohorte no expuesta: ausente: 3/8, desconocida: 5/8), trasplante de órganos (cohorte expuesta: ausente: 10/10; cohorte no expuesta: ausente: 8/8), gastrectomía y/o bypass yeyuno- ileal (cohorte expuesta: ausente: 10/10; cohorte no expuesta: ausente: 8/8).

No se encontraron casos de tuberculosis latente ni activa en el seguimiento en ninguna de las dos cohortes, y consecuentemente no hubo diferencias significativas entre ambas cohortes. En el caso de la tuberculosis latente durante el seguimiento también hubo un sub- registro alto: 30% en la cohorte expuesta, y 62.5% en la cohorte no expuesta.

Frecuencias y promedios en las cohortes expuesta y no expuesta.

VARIABLE	COHORTE EXPUESTA	COHORTE NO EXPUESTA	α
SEXO (% MASCULINO; IC95%)	80.0; 44.4- 97.5%†	75.0; 36.3- 113.7%†	p>0.05††
EDAD (años) (μ ; IC95%)	49.2; 41.9- 55.5	58.0; 46.9- 68.5	p>0.05‡
TIEMPO DE ENFERMEDAD* (μ ; IC95%)	18.6; 13.3- 24.8	14.1; 4.0- 19.7	p>0.05‡‡
PASI INICIAL (μ ; IC95%)	17.4; 13.5- 22.4	12.2; 8.5- 16.0	p>0.05‡
PERIODO DE SGTO.** (μ ; IC95%)	5.3; 4.5- 6.0	5.6; 4.5- 6.4	p>0.05‡‡
DIABETES (%; IC95%)	10.0; 0.3- 44.5%†	25.0; 3.2- 65.1%†	p>0.05††
ANTEC. DE TB ACTIVA (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	25.0; 3.2- 65.1%†	p>0.05††
ANTEC. DE TB LATENTE (%; IC95%)	20.0; 2.5- 55.6%†	25.0; 3.2- 65.1%†	p>0.05††
ERC EN DIÁLISIS (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	0.0; 0.0- 36.9%†	p>0.05††
SILICOSIS (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	0.0; 0.0- 36.9%†	p>0.05††
CÁNCER (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	12.5; 0.3- 52.7%†	p>0.05††
CIRROSIS (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	12.5; 0.3- 52.7%†	p>0.05††
ALCOHOLISMO (%; IC95%)	10.0; 0.3- 44.5%†	37.5; 8.5- 75.5%†	p>0.05††
DROGADICCIÓN (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	0.0; 0.0- 36.9%†	p>0.05††
TABAQUISMO (%; IC95%)	20.0; 2.5- 55.6%†	25.0; 3.2- 65.1%†	p>0.05††
TRABAJADOR DE SALUD (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	12.5; 0.3- 52.7%†	p>0.05††
EFN POR RAD. DE TÓRAX (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	12.5; 0.3- 52.7%†	p>0.05††
TRASPLANTE (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	0.0; 0.0- 36.9%†	p>0.05††
CONTACTO TB (%; IC95%)	10.0; 0.3- 44.5%†	12.5; 0.3- 52.7%†	p>0.05††
GASTRECTOMÍA Y/O BY PASS YEYUNOILEAL (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	0.0; 0.0- 36.9%†	p>0.05††
TB LATENTE INICIAL (%; IC95%)	30.0; 6.7- 65.2%†	25.0; 3.2- 65.1%†	p>0.05††
TB LATENTE EN EL SGTO. (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	0.0; 0.0- 36.9%†	p>0.05††
TB ACTIVA EN EL SGTO. (%; IC95%)	0.0; 0.0- 30.8%†	0.0; 0.0- 36.9%†	p>0.05††

Nota. *en años; **en pacientes/ año; †cálculo del intervalo de confianza mediante el método de Clopper- Pearson; ††test exacto de Fisher; ‡T- de Student; ‡‡U de Mann- Whitney. PASI: Índice de la severidad del área de psoriasis; SGTO.: seguimiento; ANTEC.: antecedente; TB: tuberculosis; ERC: enfermedad renal crónica; α : nivel de significación.

Conclusiones de la prueba piloto:

- La frecuencia de varones en ambas cohortes es superior a la de mujeres.
- Los biológicos usados en la cohorte expuesta fueron el infliximab y el etanercept.
- Ambas cohortes tuvieron edad, PASI inicial, periodo de seguimiento y tiempo de enfermedad similares, así como los factores de riesgo para tuberculosis, aunque se

requiere una mayor muestra para detectar diferencias en caso de que estas se presenten.

-Hay frecuencias altas de sub- registro para la evaluación de la tuberculosis latente al inicio del periodo de seguimiento en la cohorte no expuesta, así como en el seguimiento en ambas cohortes, especialmente en el PPD o IGRA.

-No se encontraron casos nuevos de tuberculosis latente o activa en el periodo de seguimiento, aunque se requiere una mayor muestra para detectar nuevos casos.

Recomendaciones de la prueba piloto:

-No se debe excluir de la cohorte expuesta a los pacientes recibiendo terapia sistémica inmunosupresora concomitante a la terapia anti- TNF- α , dado la alta tasa de frecuencia de uso de dichas medicaciones.

-No se debe excluir de la cohorte no expuesta a los pacientes sin PPD o IGRA inicial, dado que son la mayoría de los pacientes de dicha cohorte, pudiendo aceptar que al menos tengan un examen clínico y radiológico normal al inicio del seguimiento.

-Se sugiere complementar la recolección de datos con las bases de datos de los laboratorios del HNGAI e INS, especialmente en relación a las pruebas para la detección de tuberculosis activa y latente.

ANEXO N°4: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE/ ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO/ TÉCNICA	DIMENSIÓN	INDICADOR	CRITERIOS DE MEDICIÓN	VALORES DE LA VARIABLE
Tuberculosis activa	Enfermedad pulmonar y/o extrapulmonar causada por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Persona a quién se diagnostica de tuberculosis, con demostración por baciloscopia, cultivo, y/o prueba molecular de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , o sin dichos estudios, a quién se le diagnostica por criterios clínicos, epidemiológicos y/o de imágenes, en la forma pulmonar; y ya sea por criterios de baciloscopia, cultivo, pruebas moleculares, histopatológicos; y sin estos, basado en criterios epidemiológicos, clínicos y/o de imagen, en la forma extrapulmonar; y que	Cualitativa/nominal	Hoja de recolección de datos/ análisis documental	Clínica Microbiológica	1. Criterio clínico 2. Criterio epidemiológico 3. Criterio de estudios de imagen 4. Criterio histopatológico 5. Baciloscopia 6. Cultivo 7. Prueba molecular	1. Con/ sin clínica compatible con tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar, y/o que recibe tratamiento para tuberculosis, registrada en la historia clínica 2. Contacto (expuesto a un caso de tuberculosis en los tres meses previos al diagnóstico), registrada en la historia clínica 3. Con /sin estudios de imagen compatibles con tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar registrada en la historia clínica, o el sistema de radiología del HNGAI 4. Con /sin estudios histopatológicos compatibles con tuberculosis extrapulmonar	Con/ sin tubéculosis activa, la cual puede ser pulmonar y/o extrapulmonar

		recibe tratamiento para tuberculosis (MINSA, 2013), debidamente registrado en la historia clínica, sistema de laboratorio, sistema de imágenes del HNGAI y/o sistema de laboratorio del Instituto Nacional de Salud (INS).					registrada en la historia clínica 5. Con/ sin estudio de baciloscopia registrado en la historia clínica, el sistema de laboratorio del HNGAI o del INS 6. Con/ sin estudio de cultivo registrado en la historia clínica, el sistema de laboratorio del HNGAI o del INS 7. Con/ sin estudio de prueba molecular registrado en la historia clínica, el sistema de laboratorio del HNGAI o del INS	
Terapia anti-TNF- α.	Pacientes con psoriasis moderada-severa recibiendo terapia anti-TNF- α .	Pacientes con psoriasis moderada- severa recibiendo terapia anti-TNF- α , ya sea infliximab, adalimumab o etanercept, debidamente registrado en la historia clínica.	Cualitativa/ nominal	Hoja de recolección de datos/ análisis documental	Clínica	Registro en la historia clínica de la medicación anti- TNF- α recibida	Registro en la historia clínica de la medicación anti- TNF- α recibida	-Con/ sin terapia anti- TNF- α

Nota. Adaptado de “Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis”, por MINSA, 2013.

ANEXO N°5: MATRIZ DE CONSISTENCIA.

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS
<p>1. Problema general ¿Cuál es la relación entre tuberculosis activa y las terapias anti- TNF- α, en pacientes con psoriasis en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), Lima, 2013-2017?</p>	<p>1. Objetivo general Determinar cuál es la relación entre tuberculosis activa y las terapias anti- TNF- α en pacientes con psoriasis en el HNGAI, Lima, 2013-2017.</p>	<p>1. Hipótesis general Existe una relación directa entre la tuberculosis activa y las terapias anti- TNF- α en pacientes con psoriasis en el HNGAI, Lima, 2013-2017.</p>	<p>Variable independiente: Terapia anti- TNF- α</p> <p>Variable dependiente: Tuberculosis activa</p> <p>Variables intervinientes: -Tuberculosis latente al inicio del seguimiento -Enfermedades crónicas: -Diabetes, -enfermedad renal crónica en diálisis, -trasplante de órganos, -silicosis, -cáncer hematológico y/o de órganos sólidos -cirrosis -Enfermedad fibronodular demostrada por radiografía de tórax -Historia de contacto cercano con tuberculosis -Trabajador de salud -Personas que abusan del alcohol</p>	<p>-Técnica de recolección de datos: análisis documental</p> <p>-Instrumento de recolección de datos: hoja de recolección de datos</p> <p>-Unidad de análisis: paciente con psoriasis en placas en el servicio de dermatología del HNGAI.</p>
<p>2. Problemas específicos</p> <p>- ¿Cuál es la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α en el HNGAI, Lima, 2013- 2017?</p> <p>- ¿Cuál es la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas no expuestos a terapia biológica anti- TNF- α, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017?</p>	<p>2. Objetivos específicos</p> <p>-Determinar la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.</p> <p>-Determinar la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas no expuestos a terapia biológica anti- TNF- α, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.</p>	<p>2. Hipótesis específicas</p> <p>-La frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α en el HNGAI, Lima, 2013-2017, es alta.</p> <p>-La frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas no expuestos a terapia biológica anti- TNF- α, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017, es baja.</p>		

- ¿Cuál es la relación entre la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α respecto a los no expuestos, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017?

-Comparar la frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α respecto a los no expuestos, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.

-La frecuencia de tuberculosis activa en pacientes con psoriasis en placas moderada- severa que recibieron terapia biológica anti- TNF- α es mayor respecto a los no expuestos, en el HNGAI, Lima, 2013- 2017.

-Personas que abusan de drogas
-Tabaquismo
-Desnutrición
-Gastrectomía y/o bypass yeyuno- ileal
-Bajos ingresos
-Tipo de terapia biológica recibida
-Antecedente personal de tuberculosis latente y/o activa

ANEXO N°6: FRECUENCIAS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS ACTIVA, ASÍ COMO TUBERCULOSIS LATENTE Y ACTIVA DURANTE EL SEGUIMIENTO.

ÍTEM	PRESENTE	AUSENTE	DESCONOCIDO
DIABETES EXP.	6	22	1
DIABETES NO EXP.	5	22	0
TB ACTIVA PREVIA EXP.	1	25	3
TB ACTIVA PREVIA NO EXP.	5	20	2
TB LATENTE PREVIA EXP.	2	23	4
TB LATENTE PREVIA NO EXP.	0	20	7
ERC EN DIÁLISIS EXP.	1	28	0
ERC EN DIÁLISIS NO EXP.	1	26	0
SILICOSIS EXP.	0	27	2
SILICOSIS NO EXP.	0	26	1
CÁNCER EXP.	0	27	2
CÁNCER NO EXP.	0	25	2
CIRROSIS EXP.	0	29	0
CIRROSIS NO EXP.	2	25	0
ALCOHOLISMO EXP.	1	14	14
ALCOHOLISMO NO EXP.	3	15	9
DROGADICCIÓN EXP.	0	11	18
DROGADICCIÓN NO EXP.	0	16	11
TABAQUISMO EXP.	4	12	13
TABAQUISMO NO EXP.	3	16	8
TRABAJADOR DE SALUD EXP.	6	17	6
TRABAJADOR DE SALUD NO EXP.	3	24	0
ENF. POR RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EXP.	1	26	2
ENF. POR RADIOGRAFÍA DE TÓRAX NO EXP.	5	21	1
TRASPLANTE DE ÓRGANOS EXP.	0	28	1
TRASPLANTE DE ÓRGANOS NO EXP.	0	27	0
CONTACTO TB EXP.	1	19	9
CONTACTO TB NO EXP.	6	20	1
GASTRECTOMÍA Y/O BY PASS YEYUNOILEAL EXP.	0	28	1
GASTRECTOMÍA Y/O BY PASS YEYUNOILEAL NO EXP.	0	27	0
TB LATENTE INICIAL EXP.	9	7	13
TB LATENTE INICIAL NO EXP.	5	4	18
TB LATENTE EN EL SGTO. EXP.	0	9	20
TB LATENTE EN EL SGTO. NO EXP.	1	5	21
TB ACTIVA EN EL SGTO. EXP.	0	29	0
TB ACTIVA EN EL SGTO. NO EXP.	0	27	0

Nota. EXP. = en expuestos; NO EXP. = en no expuestos; TB = tuberculosis; ERC = enfermedad renal crónica; EFN = enfermedad fibronodular.