

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“EXPECTATIVA DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES”**

Estudio descriptivo transversal realizado por medio de la utilización del índice de Charlson, en pacientes que asistieron a las consultas externas de reumatología de los Centros de Atención Médica Integral del Pensionado: CAMIP II Barranquilla zona 5, CAMIP III Zunil zona 7, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía zona 9 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS-

abril-junio 2016

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Mery Claudeth Hernández Gamarro
Héctor Rigoberto de Paz Estrada
Kenneth Geovany Chacón García
Emilio José Castillo González
Adriana Elizabeth Gramajo Castillo**

Médico y Cirujano

Guatemala, junio de 2016

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Mery Claudeth Hernández Gamarro	200910592
Héctor Rigoberto de Paz Estrada	200916891
Kenneth Geovany Chacón García	201010076
Emilio José Castillo González	201010155
Adriana Elizabeth Gramajo Castillo	201010255

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"EXPECTATIVA DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES"

Estudio descriptivo transversal realizado por medio de la utilización del índice de Charlson, en pacientes que asistieron a las consultas externas de reumatología de los Centros de Atención Médica Integral del Pensionado: CAMIP II Barranquilla zona 5, CAMIP III Zunil zona 7, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía zona 9 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

abril-junio 2016

Trabajo asesorado por el Dr. Gonzalo Cabrera Ramírez, co-asesorado por los Drs. Nilmo Noel Chávez Pérez, Hugo Fernando Morales Villatoro, Oliver Josué Aroche Álvarez y Adrián Alfredo Montenegro Paiz y revisado por el Dr. César Oswaldo García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, veintiuno de junio del dos mil dieciséis



DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO

El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que las estudiantes:

Mery Claudeth Hernández Gamarro	200910592
Héctor Rigoberto de Paz Estrada	200916891
Kenneth Geovany Chacón García	201010076
Emilio José Castillo González	201010155
Adriana Elizabeth Gramajo Castillo	201010255

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

"EXPECTATIVA DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES"

Estudio descriptivo transversal realizado por medio de la utilización del índice de Charlson, en pacientes que asistieron a las consultas externas de reumatología de los Centros de Atención Médica Integral del Pensionado: CAMIP II Barranquilla zona 5, CAMIP III Zunil zona 7, consulta externa de especialidades médicas Geróna zona 1 y Autonomía zona 9 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

abril-junio 2016

El cual fue revisado por el Dr. César Oswaldo García García y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se les autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el veintiuno de junio del dos mil dieciséis.

"DID Y ENSEÑAD A TODOS"

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



USAC

TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

Mery Claudeth Hernández Gamarro

Héctor Rigoberto de Paz Estrada

Kenneth Geovany Chacón García

Emilio José Castillo González

Adriana Elizabeth Gramajo Castillo

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

"EXPECTATIVA DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES"

Estudio descriptivo transversal realizado por medio de la utilización del índice de Charlson, en pacientes que asistieron a las consultas externas de reumatología de los Centros de Atención Médica Integral del Pensionado: CAMIP II Barranquilla zona 5, CAMIP III Zunil zona 7, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía zona 9 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

abril-junio 2016

Del cual el asesor, co-asesores y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones.

Dr. Gonzalo Cabrera Ramírez
Medicina interna - Reumatólogo
Colegiado 3.519

Dr. Hugo Fernando Morales Villatoro
REUMATOLOGO
COL. 6696

Asesor: Dr. Gonzalo Cabrera Ramírez

Co-asesores: Dr. Nilmo Noel Chávez Pérez

Dr. Hugo Fernando Morales Villatoro

Dr. Oliver Josué Aroche Álvarez

Dr. Adrián Alfredo Montenegro Paiz

Nilmo N. Chávez
REUMATOLOGIA, MEDICINA INTERNA
COLEGIADO 9.988
Médico y Cirujano
Col. 14,382

Dr. Adrián Alfredo Montenegro P.
Colegiado 2034

Revisor: Dr. César Oswaldo García García

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

Reg. de personal 970248

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

Objetivos: Estimar la expectativa de vida a diez años utilizando el índice de Charlson, e identificar las características biológicas y sociales, de pacientes con enfermedad autoinmune reumatológica que tienen seguimiento en consultas externas de reumatología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de abril, mayo y junio de 2016. **Población y métodos:** Estudio de tipo descriptivo transversal realizado mediante la aplicación de una encuesta, a 262 pacientes. **Resultados:** El 88.2% (231) era del sexo femenino (relación 7:1). La edad promedio fue de 55 años. La etnia ladina fue la más frecuente (95%), seguido por la indígena (4%). El 37.78% cursó nivel diversificado, y 25.17% el nivel universitario. La mayoría de pacientes procedía (52%) y residía (89.4%) en el departamento de Guatemala. La enfermedad reumatológica autoinmune más frecuente fue la artritis reumatoide (69.8% o 183 pacientes), siendo el sexo femenino el más afectado (163 pacientes). Las comorbilidades más frecuentes fueron la úlcera duodenal (29.77%) y la diabetes (11.23%). El 40.45% de los pacientes obtuvieron una puntuación de 3-4 en el índice de Charlson (48% de expectativa de vida a diez años). **Conclusiones:** El perfil del paciente con enfermedad autoinmune reumatológica de los lugares incluidos en el estudio es: sexo femenino, residente y procedente del departamento de Guatemala, de etnia ladina, edad promedio de 55 años. La enfermedad más frecuente es la artritis reumatoide, y la comorbilidad más frecuente es la úlcera gastroduodenal. Cuatro de cada diez pacientes tuvieron una expectativa de vida de 48% a diez años.

Palabras clave: enfermedad reumatológica autoinmune, índice de Charlson, expectativa de vida.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	OBJETIVOS	3
3.	MARCO TEÓRICO	5
3.1.	Enfermedades autoinmunes reumatológicas	5
3.1.1.	Enfermedades autoinmunes y su impacto en la actualidad.....	5
3.1.2.	Lupus eritematoso sistémico	6
3.1.3.	Síndrome de Sjogren.....	9
3.1.4.	Artritis reumatoidea.....	11
3.1.5.	Dermatomiositis.....	14
3.1.6.	Artritis psoriásica	17
3.1.7.	Enfermedad mixta del tejido conectivo.....	19
3.1.8.	Esclerosis sistémica (esclerodermia).....	20
3.1.9.	Síndromes vasculíticos.....	22
3.2.	Enfermedad autoinmune y comorbilidad.....	25
3.3.	Índice de comorbilidad de Charlson.....	26
3.3.1.	Índice de Charlson ajustado para la edad.....	27
3.3.2.	Proceso de validación.....	28
3.3.3.	Utilidad clínica	30
3.4.	Comorbilidades del índice de Charlson.....	31
3.4.1.	Infarto agudo del miocardio	31
3.4.2.	Insuficiencia cardíaca congestiva.....	33
3.4.3.	Enfermedad vascular periférica	35
3.4.4.	Enfermedad cerebro vascular	36
3.4.5.	Demencia	38
3.4.6.	Enfermedad pulmonar crónica (Asma y EPOC).....	40
3.4.7.	Patología del tejido conectivo	42
3.4.8.	Enfermedad ulcerosa.....	43
3.4.9.	Enfermedad hepática leve	46
3.4.10.	Enfermedad hepática crónica moderada o grave.....	49
3.4.11.	Diabetes mellitus tipo 2.....	50
3.4.12.	Hemiplejía.....	53
3.4.13.	Enfermedad renal crónica.....	53
3.4.14.	Tumor o neoplasia sólida.....	56

3.4.15. Leucemias	64
3.4.16. Linfomas.....	68
3.4.17. Metástasis sólida	70
3.4.18. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).....	72
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	77
4.1. Tipo y diseño del estudio	77
4.2. Unidad de análisis	77
4.2.1. Unidad primaria de muestreo.....	77
4.2.2. Unidad de análisis	77
4.2.3. Unidad de información.....	77
4.3. Población y muestra	77
4.3.1. Población.....	77
4.3.2. Muestra	77
4.4. Selección de los sujetos a estudio	80
4.4.1. Criterios de inclusión	80
4.4.2. Criterios de exclusión	80
4.5. Medición de variables	81
4.6. Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.....	84
4.6.1. Técnicas de recolección de datos.....	84
4.6.2. Procesos	84
4.6.3. Instrumentos de medición.....	85
4.7. Procesamiento y análisis de datos.....	85
4.7.1. Procesamiento de datos	85
4.7.2. Análisis de datos	87
4.8. Límites de la investigación.....	87
4.8.1. Obstáculos	87
4.8.2. Alcances.....	87
4.9. Aspectos éticos de la investigación	88
4.9.1. Principios éticos generales	88
4.9.2. Categoría de Riesgo.....	88
4.9.3. Consentimiento informado	88
5. RESULTADOS	89
6. DISCUSIÓN.....	95
7. CONCLUSIONES	103

8.	RECOMENDACIONES.....	105
9.	APORTES	107
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
11.	ANEXOS	129
11.1.	Instrumento de medición	129
11.2.	Consentimiento Informado	131

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad autoinmune es definida como el resultado final de la alteración de los mecanismos básicos que regulan la tolerancia inmunitaria.¹ Actualmente las enfermedades autoinmunes reumatológicas afectan aproximadamente al 5% de la población, sin embargo algunos autores afirman que este porcentaje puede aumentar hasta un 20%.²

A nivel mundial la prevalencia de Artritis Reumatoide es de 0.5-1.1%, para Lupus Eritematoso Sistémico es 0.02-0.07%, para Síndrome de Sjogren es 0.05-4.8% y, por último, para Dermatomiositis y Polimiositis es 0.02-0.04%. En Guatemala las enfermedades autoinmunes se presentan con mayor frecuencia en pacientes femeninas de etnia ladina, con una edad promedio de 43 años.^{3,4}

A pesar que las enfermedades autoinmunes por sí mismas pueden afectar negativamente la calidad de vida, se ha observado que la presencia concomitante de estas junto a enfermedades crónicas no autoinmunes en un mismo individuo puede aumentar el grado de discapacidad física y la probabilidad de fallecer por lesión directa o por toxicidad farmacológica, inherente a algunos tratamientos.^{3,5}

Existen herramientas clínicas para valorar la expectativa y calidad de vida en estos pacientes, una de ellas es el índice de comorbilidades de Charlson, creado en 1987 para medir expectativa de vida en los próximos diez años en pacientes con dos o más de 16 patologías incluidas. Al aplicar este índice en los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes se consigue medir su riesgo de mortalidad, y de esta forma priorizar la atención médica y optimizar el tratamiento médico quirúrgico y/o de rehabilitación en aquellos con menor probabilidad de supervivencia.⁵

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal, aplicando el índice mencionado a pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune que tienen seguimiento en la consulta externa de reumatología del IGSS. Se encontró que el perfil biológico y social de estos pacientes durante los meses de abril, mayo y junio del 2016 fue muy parecido al que se tiene para Guatemala. La mayor parte de los pacientes fueron mujeres, en la quinta década de la vida, ladinas. La enfermedad reumatológica autoinmune con mayor prevalencia fue artritis reumatoide.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Estimar la expectativa de vida de los pacientes adultos con enfermedad autoinmune reumatológica que tienen seguimiento en la consulta externa de reumatología de los Centros de Atención Médica Integral del Pensionado; CAMIP II Barranquilla zona 5, CAMIP III Zunil zona 7, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y consulta externa de especialidades médicas Autonomía zona 9 de la ciudad de Guatemala durante abril a junio de 2016.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Identificar las características biológicas y sociales de los pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune.

2.2.2. Identificar la enfermedad reumatológica autoinmune con mayor prevalencia y su distribución según el sexo.

2.2.3. Listar en orden de frecuencia las comorbilidades identificadas mediante el índice de Charlson.

2.2.4. Calcular la puntuación según la enfermedad autoinmune reumatológica que padezca el paciente.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Enfermedades autoinmunes reumatológicas

Se define así a un grupo heterogéneo de patologías que su característica en común es la producción de autoanticuerpos, los cuales destruyen el tejido conectivo.⁶ de los órganos a través del sistema inmune debido a la alteración de los mecanismos de tolerancia inmunológica.¹

3.1.1. Enfermedades autoinmunes y su impacto en la actualidad

Actualmente las enfermedades autoinmunes afectan a un gran porcentaje de la población mundial, y a pesar que no se tienen datos concretos, se estima que afecta aproximadamente al 20% de la población. Esta cifra podría ser mayor si se confirman las hipótesis que vinculan una etiología autoinmune en ciertas enfermedades con elevada prevalencia, como la arteriosclerosis y algunos trastornos psiquiátricos.²

Sin embargo, no todas las enfermedades tienen la misma prevalencia, pudiendo ser tan baja como 1 caso por cada 100,000 personas (Esclerodermia), o tan alta como 500 casos por cada 100,000 personas (Artritis Reumatoide). Independientemente de la prevalencia de este tipo de enfermedades, existe un alto índice de mortalidad, siendo una importante causa de muerte en mujeres jóvenes y jóvenes adultas, en Estados Unidos.⁷

Las enfermedades autoinmunes pueden lesionar cualquier órgano y, por tanto, causar diversidad de manifestaciones clínicas, haciendo necesario que su seguimiento y tratamiento sea por parte de diversas especialidades y subespecialidades.² Además, las enfermedades autoinmunes pueden causar limitaciones físicas importantes, como en el caso de la Artritis Reumatoide, en donde aproximadamente el 75% de los pacientes presentan erosiones articulares que desarrollan durante los primeros dos años de enfermedad, causando algún grado de discapacidad en el 90% al cabo de 20 años, afectando su desempeño en actividades tanto recreativas como laborales.^{2,8}

Las enfermedades autoinmunes tienen un alto impacto no sólo social sino también económico, tanto para el paciente como para el sistema de salud pública. Según el estudio LUCIE realizado en España sobre el costo económico en personas con LES, se determinó un gasto anual promedio de 6280 dólares estadounidenses por cada paciente.⁹

3.1.2. Lupus eritematoso sistémico

Dentro de las enfermedades englobadas en el grupo de trastornos autoinmunes, el lupus eritematoso sistémico es una de las entidades que merece especial atención debido a su frecuencia y severidad.¹⁰ Se define en forma general como una enfermedad de naturaleza autoinmune en la que intervienen anticuerpos y complejos inmunes, y en la cual sus manifestaciones clínicas son reflejo de los órganos y sistemas afectados.^{1, 11}

3.1.2.1. Epidemiología

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad ampliamente distribuida, llegando a mostrar una prevalencia que varía de 4 a 250 casos por cada 100,000 personas, dependiendo la región de estudio.¹⁰ Por otra parte, la incidencia de LES es generalmente desconocida, debido a que el diagnóstico oportuno de nuevos casos se dificulta por la especificidad clínica con la que se presenta en determinadas ocasiones.¹²

Aunque este cuadro puede desarrollarse en personas de cualquier edad, sexo o etnia, aproximadamente un 90% de los pacientes diagnosticados con LES son mujeres que se encuentran en edad reproductiva.^{1, 11} La proporción global de casos entre mujeres y hombres cambia de acuerdo al grupo etario que se estudie, siendo de 10:1 para mujeres frente a hombres con enfermedad clásica a los 30 años, y de 2:1 o 3:1 para ancianos y adolescentes.¹¹

La raza parece tener también importancia en la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, pues en diversos estudios realizados en Estados Unidos, la frecuencia se duplica o cuadriplica en mujeres negras a comparación de mujeres blancas.^{1, 11}

La supervivencia global a 15 años de pacientes con este cuadro es del 80%, sin embargo el pronóstico empeora si el diagnóstico se hace a una edad temprana, teniendo dos a seis veces más probabilidades de morir a los 35 años si el diagnóstico se realizó a los 20 años, a comparación de pacientes sin LES a la misma edad.¹³

De acuerdo a los resultados del estudio realizado en Guatemala titulado “caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con Lupus Eritematoso sistémico año 2011”, el cual estudió una población de 282 pacientes con diagnóstico de LES, 265 (93.97%) pacientes fueron mujeres, con una relación mujer a hombre de 15:1. El promedio de edad femenino fue de 40.12 ± 15.69 años y 35.47 ± 15.01 años en pacientes masculinos.

3.1.2.2. Etiopatogenia

La etiología exacta del LES se desconoce, sin embargo se han propuesto diversos modelos que lo identifican como un cuadro secundario a una serie de alteraciones en procesos y mecanismos de modulación que desembocan en una autoinmunidad latente y generalizada, cuyas manifestaciones clínicas varían según la severidad y distribución del daño ocasionado. En estas alteraciones participan genes de susceptibilidad, encargados de la síntesis de elementos implicados en la producción y regulación de complejos inmunes, en conjunto con factores ambientales interactuando entre sí en formas diversas, que finalmente provocan cambios en la tolerancia inmunitaria.^{1, 11}

Los modelos más aceptados para explicar la patogenia del LES toman como base dos factores principales que se ven afectados como parte de las alteraciones previamente mencionadas: la participación irregular de complejos inmunes y la actividad anormal de células B y T.^{1, 11, 14}

El depósito no controlado de complejos autoinmunes, secundario a la disfunción en la producción, eliminación y regulación de estos, explican el desarrollo de muchas fases de la enfermedad, a lo cual se añade una actividad aumentada de células B que contrasta con actividad reducida de células modificadoras CD4 y CD8.^{11, 14}

Los autoanticuerpos, complejos inmunitarios y las células del sistema inmune, que en este caso funcionan inadecuadamente, explican el estado pro-inflamatorio que se observa en la enfermedad.^{1, 11} Existen también casos en los cuales medicamentos o agentes virales provocan respuestas alteradas, induciendo así la autoinmunidad observada en LES.¹⁴

3.1.2.3. Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico puede ser variable y abarcar una amplia gama de sintomatología, siendo lo más común observar manifestaciones constitucionales (fatiga), mucocutáneas (alopecia, erupciones, lesiones secundarias), cardiopulmonares (derrames, pericarditis), gastrointestinales, renales, hematológicos y linforreticulares.^{1,11}

En un estudio realizado en Guatemala en 2011 por Chapas y colaboradores, los hallazgos más frecuentes fueron fiebre (47.16%), pérdida de peso (40.42%), cuadros oftalmológicos (26.24%), y hasta un 51.77% de los pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas. Un aspecto importante fue que 140 pacientes (49.65%) tuvieron afección renal, la cual es una de las principales causas de morbimortalidad secundaria a LES.

3.1.2.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico y clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico se han utilizado los criterios de la American Rheumatism Association, enfocados en afecciones constitucionales, mucocutáneas, musculoesqueléticas, cardiopulmonares, renales, neurológico, hematológico además de pruebas de laboratorio para Anticuerpos antinucleares, Anti-DNA de doble cadena, Anti-Smith y prueba de VDRL negativa.¹¹

3.1.2.5. Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades

La asociación de LES con otras enfermedades se ha estudiado a través de diversas investigaciones, como el realizado por Cortes y colaboradores en 2008, donde un 1.9% de los pacientes observados tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus.

En otro estudio realizado por Rhaman et al en 1998, se determinó que los pacientes con LES presentaban 7 veces más probabilidades de desarrollar una enfermedad coronaria o un evento cerebrovascular, comparados con la población sin LES con los mismos factores de riesgo tradicionales.

El impacto de las comorbilidades sobre el pronóstico de LES fue estudiado por Johnsen y colaboradores en 2011, a través de un estudio longitudinal utilizando dos poblaciones en distintos países, llegando a concluir que la edad del diagnóstico de LES, junto a la presencia de comorbilidades (valoradas con el índice de comorbilidades de Charlson), se asociaban directamente con la supervivencia de estos pacientes.

3.1.3. Síndrome de Sjogren

El Síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmune que afecta tanto a hombres como a mujeres, siendo las mujeres en período perimenopáusicas las más afectadas.¹⁵ Este cuadro se caracteriza por hiposecreción de las glándulas salivales y lacrimales, lo que resulta en resecaje de boca y ojos. Muchos pacientes sufren este síndrome como manifestación secundaria de otra enfermedad autoinmune reumática, generalmente artritis reumática o Lupus Eritematoso Sistémico.¹⁶

3.1.3.1. Epidemiología

Al igual que en otros cuadros autoinmunes, el síndrome de Sjogren se observa con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino, llegando a tener una proporción de 9 casos en mujeres por 1 caso en hombres.¹ Otros estudios describen una proporción mujeres/hombres de 20:1.¹⁷

El síndrome de Sjogren posee una prevalencia global aproximada de 0.6% a 3%.¹⁷⁻
¹⁹ Este cuadro se denomina primario cuando se presenta de forma aislada, y secundario cuando ocurre como consecuencia de otros trastornos autoinmunes.¹

3.1.3.2. Etiopatogenia

El síndrome de Sjogren es una exocrinopatía caracterizada por infiltración linfocitaria en glándulas exócrinas en múltiples sitios.²⁰ Su etiología exacta se desconoce, sin embargo se ha logrado dilucidar la participación de auto-

anticuerpos que podrían tener diversos papeles en el desarrollo de la enfermedad, como anticuerpos antinucleares, autoanticuerpos anti SSA/Ro y autoanticuerpos anti SS/La, que estarían implicados en la respuesta linfocitaria anormal que se observa en el tejido glandular de estos pacientes.¹⁷

3.1.3.3. Manifestaciones clínicas

Además de las alteraciones glandulares como xerostomía y xeroftalmia, las manifestaciones extraglandulares abarcan muchos sistemas y órganos, como parotidomegalia, síndrome febril, afectación articular, vasculitis cutánea, fibrosis pulmonar, neuropatía periférica, afectación de pares craneales y fenómeno de Raynaud, entre otros.^{1,21}

3.1.3.4. Diagnóstico

De acuerdo al consenso de expertos del American College of Rheumatology²², la definición de caso es aquella que cumple con 2 de los siguientes criterios:

- Prueba positiva en suero para anti-SSA y/o anti-SSB o factor reumatoideo y ANA positivo \geq 1:320.
- Score de tinción ocular \geq 3
- Presencia de sialoadenitis linfocítica focal con una puntuación de foco \geq 1 foco/4 mm² biopsias de glándulas salivares labiales.

3.1.3.5. Síndrome de Sjogren y otras enfermedades

Existen múltiples estudios que describen manifestaciones extraglandulares en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjogren, aunque su asociación causal no está determinada. Entre los primeros estudios realizados sobre el tema, se observó que había un aumento de casos de pacientes con Síndrome de Sjogren que desarrollaban linfomas, aunque no se estableció una relación entre el infiltrado linfocitario propio del síndrome y la linfoproliferación en los pacientes oncológicos.^{17,23,24,25}

Además, se han observado trastornos diversos como acidosis tubular renal, tiroiditis, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune que ocurren en conjunto con el síndrome de Sjogren, no obstante, la prevalencia es muy variable entre cohortes, por lo que su asociación con el síndrome no es totalmente clara.¹⁷

3.1.4. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica multiorgánica, progresiva y debilitante de causa desconocida. Se caracteriza por la inflamación progresiva, simétrica y persistente de la membrana sinovial, principalmente en las articulaciones periféricas, que produce destrucción del cartílago articular, erosión ósea y deformidad articular.^{1, 26, 27, 28}

3.1.4.1. Etiopatogenia

En la actualidad la etiología de la AR aún se desconoce, sin embargo en el 70% de los pacientes con esta patología presentan predisposición genética con expresión de la molécula HLA-DR4, encargada de reconocer y presentar antígenos.²⁶ Se ha sugerido una relación con ciertos agentes infecciosos como Virus Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y rubéola, quienes pudieran causar sinovitis crónica y exponerla a péptidos antigénicos, o bien, a través de una reacción cruzada por mimetismo molecular entre componentes del agente infeccioso y la membrana sinovial.^{1, 26}

La AR se caracteriza por ser un proceso inflamatorio crónico con participación principalmente de linfocitos TCD4⁺, macrófagos, células plasmáticas y citocinas (Interleucinas 1, 2, 6 y 8, factor estimulante de granulocitos y macrófagos, TGF- β , IGF y TNF- α) activadoras de linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos. La IL1 y el TNF- α en el tejido sinovial inducen la activación de metaloproteasas y osteoclastos causando destrucción del hueso y tejido blando.^{1, 26} Además existe hiperplasia e hipertrofia de la membrana sinovial con formación de tejido de granulación, numerosos vasos y células inflamatorias conocido como pannus.^{26, 27}

Como se mencionó anteriormente, los linfocitos T CD4⁺ tienen una gran participación en el proceso autoinmune, estos se dividen en T_{H1} (productor de INF- γ) y T_{H2} (productor de la citocina antiinflamatoria IL4). En la AR existe producción mantenida de INF- γ sin una correcta contraregulación por parte de la IL4, causando la activación de los macrófagos con liberación de IL1 y TNF- α , incrementando la producción de moléculas HLA.¹

Además de los cambios inmunológicos descritos, en el 80-85% de los pacientes con AR hay producción temprana del factor reumatoide (FR). El FR es una inmunoglobulina policlonal principalmente IgM, aunque puede ser IgG o IgA; con respuesta auto anticuerpo dirigida a la fracción constante (Fc) de la molécula IgG, formando complejos inmunes, su concentración se relaciona proporcionalmente a la gravedad del padecimiento, manifestaciones extraarticulares y la presencia de nódulos subcutáneos.^{26,27} Hallazgos recientes sugieren que los anticuerpos a polipéptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) contribuyen a la presencia de sinovitis.¹

3.1.4.2. Epidemiología

La AR afecta aproximadamente al 1% de la población adulta.²⁷ Suele presentarse por primera vez entre los 40 y 50 años, afectando principalmente al sexo femenino con una frecuencia casi tres veces mayor que en el sexo masculino.^{1, 26,27} Esta enfermedad se observa en todo el mundo, afectando a todas las razas por igual, sin embargo su gravedad es mínima en personas de raza negra. Datos recientes indican que en la actualidad la incidencia y gravedad de la AR está disminuyendo.¹

3.1.4.3. Manifestaciones clínicas

Se presenta como una poliartritis crónica y simétrica.^{1, 28} No obstante, antes de cursar con artritis, dos tercios de los pacientes presentan síntomas generales como: fatiga, anorexia, artralgiás y mialgiás, que pueden durar semanas y meses antes de presentar sinovitis.^{1, 26}

La artritis inicia gradualmente afectando principalmente manos, muñecas, rodillas y pies. A pesar que la afección es simétrica en la mayoría de casos, algunos pacientes pueden presentar afección asimétrica.¹

La manifestación más frecuente es el dolor en las articulaciones comprometidas, debido a la gran inervación de fibras dolorosas sensibles a la distensión y estiramiento en la capsula articular. El dolor se acompaña de rigidez al iniciar la marcha o mover las manos, su duración e intensidad varía según la actividad de la enfermedad, y a pesar que puede presentarse en otros tipos de artritis, su duración es mayor en la AR.^{1,26}

El hallazgo más frecuente al examen físico es la sinovitis, causando edema, hipersensibilidad y limitación de los movimientos. Puede haber hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión de las interfalángicas distales (dedos en cuello de cisne), o flexión de las interfalángicas proximales con extensión de las distales (dedos de Butoniére).^{1, 26}

Al tratarse de una patología multiorgánica, podemos encontrar manifestaciones extraarticulares hasta en el 40% de estos pacientes; entre ellas se encuentran los nódulos reumatoides, presentes en pacientes con patología de larga duración y que se relacionan a mal pronóstico. También puede presentarse el síndrome de Felty, caracterizado por AR, elevación del FR, neutropenia y esplenomegalia.^{1, 26} Además del 15-20% de los pacientes puede cursar con síndrome de Sjogren.¹

3.1.4.4. Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en la clínica, y debe sospecharse de AR en todo paciente mayor de 16 años con inflamación articular en tres o más articulaciones, por más de seis semanas.²⁸ Sin embargo, existen criterios diagnósticos propuestos por el American College of Rheumatology en 1987, de los cuales, si el paciente presenta cuatro criterios se establece el diagnóstico de AR.^{1, 26, 28}

Rigidez articular matutina de al menos una hora de duración, por más de seis semanas.

Edema de tres o más articulaciones, por más de seis semanas.

Artritis en articulaciones de las manos

Artritis simétrica

Nódulos reumatoides

FR positivo

Alteraciones radiológicas

Existen exámenes de laboratorio que ayudan al diagnóstico (FR, proteína C reactiva, VS y anti-CCP), no obstante, su positividad por si solos no confirma el diagnóstico, principalmente en personas de edad avanzada con historia de artritis.¹

La detección de anti-CCP puede ayudar al diagnóstico temprano, siendo más específica que el FR y con mejor predicción de enfermedad erosiva.²⁷

3.1.4.5. Artritis Reumatoide y otras enfermedades

Los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo aumentado de sufrir aterosclerosis acelerada, y por lo tanto, de sufrir un infarto agudo de miocardio, siendo este riesgo 7 veces más alto en el sexo femenino.²⁶ Además del daño microvascular que sufre la mayoría de estos pacientes, el uso de medicamentos como AINEs y glucocorticoides puede causar repercusiones negativas en el sistema cardiovascular.²⁹

3.1.5. Dermatomiositis

La Dermatomiositis (DM), junto a la polimiositis (PM) y miositis de cuerpos de inclusión (MCI), forman parte de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Las MII son un grupo de enfermedades autoinmunes que afectan principalmente la piel y/o el músculo esquelético, causando inflamación cutánea y dolor asociado a debilidad muscular severa secundaria a inflamación y necrosis muscular difusa.^{26,}

^{30,31}

3.1.5.1. Etiopatogenia

Su causa aun es desconocida.²⁶ Sin embargo, la teoría más aceptada actualmente es que la DM es una enfermedad genética (por su asociación al incremento de antígenos HLA-B8 y HLA-B14), causada por una respuesta autoinmune exagerada a agentes ambientales. Esta teoría se apoya en la presencia de diversos autoanticuerpos y su asociación a otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Graves, LES, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, vitíligo y diabetes mellitus juvenil), agentes infecciosos (Influenza A o B, hepatitis B, virus de leucemia T y Coxackie B) y en ocasiones a neoplasias internas.^{26, 30,32}

Los principales mecanismos patogénicos son: lesión capilar y citotoxicidad directa mediada por linfocitos T, macrófagos y el complejo de ataque de membrana.^{26, 32}

Una de las principales complicaciones son las lesiones vasculares, principalmente en personas con afección cutánea y miositis asociada a neumopatía intersticial y neoplasia. Estas lesiones son causadas por el depósito del complejo de ataque de membrana (C5b9), causando destrucción capilar con isquemia y necrosis muscular. Por otro lado, las personas que únicamente cursan con afección muscular, el principal mecanismo es la citotoxicidad directa ocasionada por linfocitos T y macrófagos.²⁶

3.1.5.2. Epidemiología

Su incidencia a nivel mundial es muy baja, siendo de 0.5-9 casos por millón de personas y su prevalencia de 10-60 casos por millón. Es más frecuente en el sexo femenino, afectando a todas las edades, sin embargo es más frecuente entre los 10-15 años y los 45-60 años.^{26, 30,31} Existe una mayor incidencia en la raza negra.^{30,}

³²

3.1.5.3. Manifestaciones clínicas

Los pacientes con DM idiopática del adulto cursan con dolor muscular a la palpación y al movimiento, asociado a debilidad proximal simétrica de las regiones pélvica, escapular y cervical a lo largo de semanas, meses o años, de intensidad y progresión variable. En algunos casos la debilidad muscular grave puede afectar el proceso respiratorio, requiriendo el uso de ventilación mecánica.^{26, 30}

Existen manifestaciones dermatológicas como el exantema heliotropo, caracterizado por lesiones violáceas alrededor de los ojos de forma bilateral y simétrica acompañada de edema leve y prominencias óseas.^{26, 30,31} Además, se puede observar eritema en “alas de mariposa” cuando el rostro es expuesto a la luz solar.²⁶ En las manos puede haber afección de la región periungueal con engrosamiento, presencia de atelectasias y microinfartos hemorrágicos.^{30, 31}

A pesar de la presencia de diversas manifestaciones dermatológicas, existe un grupo de lesiones cutáneas patognomónicas. Entre ellas podemos encontrar las pápulas de Gottron de color violáceo, ubicadas en el dorso de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas; y el signo de Gottron con presencia de máculas o placas hiperqueratósicas y violáceas, acompañadas de descamación leve en el dorso de las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas, codos y rodillas.^{26, 30,31}

3.1.5.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de DM se utilizan criterios clínicos y exámenes de laboratorio como:^{26, 32}

-Debilidad muscular proximal simétrica.

- Biopsia muscular anormal.
- Aumento de enzimas séricas musculo específicas.
- Electromiografía anormal.
- Erupción cutánea típica.

Se puede encontrar elevación de enzimas musculares, que reflejan el daño muscular secundario: creatinfosfoquinasa (CPK), transaminasas (ALT y AST), lactato deshidrogenasa y la aldolasa.³²

Los autoanticuerpos de las MII se clasifican en específicos (anti-Mi, anti-Mi2, anti-PM-Scl y anti-Ku) e inespecíficos (antimiosina, anti-U1-RNPn, anti-Ro y anti-La). Existen anticuerpos específicos de miositis, como el anti-Jo1, que reacciona con sintetasas de aminoacil del ARNt, encontrándose en hasta el 50% de los pacientes con miositis.²⁶

3.1.5.5. Dermatomiositis y otras enfermedades

En los pacientes con DM, la musculatura y vasculatura gastrointestinal pueden verse comprometidas, ocasionando alteraciones de la motilidad como disfagia, reflujo y dismotilidad intestinal, incontinencia rectal y perforación secundaria a vasculopatía.^{26, 30,31}

Además, en el 50% de los pacientes puede presentarse enfermedad pulmonar intersticial tipo bronquiolitis, neumonía y daño alveolar difuso, y hasta en el 40% de los pacientes pueden desarrollarse trastornos de la conducción cardiaca, causando arritmias, miocarditis e insuficiencia cardiaca congestiva.^{26, 30}

Como se mencionó anteriormente, la DM está relacionada en algunos casos a procesos neoplásicos. Algunos estudios informan una incidencia del 10-40%, pero en estudios de casos y controles los resultados indican una incidencia igual a la población promedio. Sin embargo, la relación de DM y neoplasias es más frecuente cuando existe afección cutánea y los pacientes tienen más de 40 años; las más comunes son: carcinomas de mama, pulmón, ovario, útero, colon y estómago.²⁶

3.1.6.Artritis psoriásica

La psoriasis es una dermatosis crónica intermitente, caracterizada por una proliferación de los queratinocitos con cambios arquitecturales en dermis y epidermis debido a una respuesta inmunológica desordenada. Las lesiones características son placas rojas, escamosas, induradas y bien delimitadas en regiones extensoras y cuero cabelludo.³³

Es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta los tejidos blandos peri articulares de personas que padecen psoriasis. Fue definida inicialmente como espondilitis y/o artritis periférica con serología negativa para factor reumatoide.³³

3.1.6.1. Etiopatogenia

La psoriasis y la artritis psoriásica comparten mecanismos patogénicos. Se ha demostrado que ambas enfermedades se desarrollan debido a la interacción de factores genéticos y ambientales, aunque esta relación no ha sido descrita con detalle. Estrés, traumatismos, infecciones y drogas son algunos de los factores desencadenantes descritos para estas patologías autoinmunes.^{34, 35}

Numerosas evidencias sugieren que la respuesta inmunitaria citotóxica de los linfocitos Th1 y Th17 participa en el desencadenamiento y perpetuación de la artritis psoriásica. El factor de necrosis tumoral alfa TNF- α también desempeña un papel en la patogenia de la enfermedad. La secreción crónica de esta citocina debido a la activación crónica de los macrófagos por los linfocitos Th1 perpetúa la respuesta inflamatoria.^{34, 35}

Además, se han descrito diversas alteraciones en la interleucina-12B y en el receptor de interleucina-23. La IL-23 favorece la supervivencia y proliferación de linfocitos Th17, implicados en la respuesta inflamatoria de tipo autoinmune. Se plantea que existe una correlación directa entre la superproducción de IL-23, la psoriasis activa y la artritis psoriásica.^{34, 35}

3.1.6.2. Epidemiología

Se manifiesta en alrededor de 15% de los pacientes con dicha dermatosis. Suele aparecer entre los 30 y 50 años de edad, afectando a ambos sexos por igual. En algunos casos se manifiesta en la infancia. Los niños con artritis psoriásica presentan riesgo de desarrollar uveítis. ³³

3.1.6.3. Manifestaciones clínicas

Las lesiones de psoriasis pueden afectar piel, mucosas y faneras. La forma más común de presentación es en placas características, cubiertas por una escama de color blanco-nacarado. ³⁵

En pacientes con artritis psoriásica, además de las lesiones características descritas, se presenta dolor, enrojecimiento y entumecimiento de las articulaciones. Se han establecido cinco formas de aparición que pueden superponerse según el individuo: artritis simétrica (misma forma de aparición que artritis reumatoide), artritis que afecta la columna y articulaciones de la pelvis, artritis oligoarticular asimétrica, artritis mutilante y artritis que afecta las articulaciones interfalángicas distales de las manos. ³³

3.1.6.4. Artritis psoriásica y otras enfermedades

Como ya se mencionó, la psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades autoinmunes originadas por mecanismos parecidos. En el fluido sinovial y las entesis de los enfermos con AP se han encontrado linfocitos T CD8 activados, los cuales también predominan en la epidermis de la lesión psoriásica. Aparte de compartir un origen inmunológico, la psoriasis conlleva características que pueden ser fácilmente confundidas con algunas formas de LES o manifestaciones específicas de Dermatomiositis. De la misma manera, se ha estudiado la relación de la misma con esclerodermia y artritis reumatoide. ^{34, 35}

Existen varios estudios que demuestran que la psoriasis y la artritis psoriásica se relacionan con un riesgo aumentado de padecer diabetes, insulinoresistencia, dislipidemias y, por lo tanto, mayor riesgo de eventos cardiovasculares. ^{36, 37}

3.1.7. Enfermedad mixta del tejido conectivo

Patología del tejido conectivo caracterizada por presentar manifestaciones clínicas de otras enfermedades autoinmunes, incluyendo LES, polimiositis, esclerodermia y artritis reumatoide. Se diferencia de estas por la presencia de títulos altos de anticuerpos anti-ribonucleasa (anti U1-RNP), que le confieren características clínicas específicas.^{38, 39}

3.1.7.1. Etiopatogenia

Ensayos recientes han demostrado alteraciones genéticas en el complejo mayor de histocompatibilidad D4 y DR2. Además de la presencia de anti U1-RNP, anticuerpos anti 73 kda, anticuerpos anti caseína-quinasa II y anticuerpos anti células endoteliales han sido utilizados como marcadores serológicos de EMTC.³⁹

3.1.7.2. Epidemiología

Se ha descrito principalmente en mujeres (relación 16:1). La edad de inicio es en la cuarta década de la vida, aunque en niños puede iniciar desde los 10 años. Algunos estudios han mostrado asociación de la misma con agentes ambientales tales como cloruro de vinilo y sílice.³⁸⁻⁴⁰

3.1.7.3. Diagnóstico

Debido a la gran constelación de síntomas que pueden presentarse, se han descrito varios criterios para concretar una EMTC establecida. Los criterios de Sharp, Alarcón y Kasukawa incluyen tanto criterios serológicos como clínicos. Una titulación de positividad mayor de 1:1600 para anticuerpos anti U1-RNP y al menos tres criterios clínicos (edema de manos, fenómeno de Raynaud,acroesclerosis, sinovitis y miositis) confirman el diagnostico según Alarcón y Villareal (especificidad de 63%).^{39, 41}

3.1.7.4. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones articulares, mucocutáneas, cardiovasculares y pleuropulmonares pueden desarrollarse en estos pacientes. El fenómeno de Raynaud asociado a edema de manos es encontrado hasta en un 90% de ellos. Artritis más agresiva que en LES puede encontrarse en al menos el 60%. También son comunes las alteraciones en la movilidad del tracto gastrointestinal superior.³⁸

Puede aparecer esclerodactilia, calcinosis y telangiectasia cutánea.¹ Hipertensión arterial pulmonar no relacionada a fibrosis pulmonar constituye una de las principales causas de mortalidad en esta patología. La fiebre puede ser una manifestación inicial, asociada o no a miositis, meningitis aséptica, serositis, linfadenopatías o infección.^{39, 40,42}

3.1.7.5. Enfermedad mixta del tejido conectivo y otras enfermedades

La glomerulonefritis proliferativa, la psicosis y los ictus, aunque poco frecuentes, pueden presentarse tanto en enfermos con EMTC, así como en pacientes con LES. En estos últimos son causa importante de mortalidad. La artritis y las afectaciones cutáneas pueden implantar duda al momento del diagnóstico, ya que algunas manifestaciones se asemejan a las de Esclerodermia y otras a las del LES.³⁸

Debido a la amplia gama de síntomas que se presentan en la EMTC, ha existido controversia al momento de diagnosticarla como una entidad separada. En caso de existir multimorbilidad, el diagnóstico debe ser guiado por pruebas serológicas.⁴⁰

Los términos conectivopatía indiferenciada y síndrome de solapamiento han sido acuñados para describir casos de pacientes con síntomas muy parecidos a los enfermos con EMTC. El primer término hace referencia a un paciente con síntomas propios de una enfermedad reumática del tejido conectivo que no llena criterios para ninguna conectivopatía establecida. El segundo describe a un paciente que presenta dos enfermedades autoinmunes al mismo tiempo.³⁸

3.1.8. Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Es una enfermedad del tejido conectivo con manifestaciones clínicas heterogéneas y diversas, cuya única característica en común es la presencia de fibrosis en los órganos afectados, principalmente pulmones, sistema digestivo, corazón y riñones.¹ Lo que diferencia este cuadro de las demás conjuntivopatías es el engrosamiento cutáneo. Aun no se conoce su causa específica, pero se cree que está implicada la producción de autoanticuerpos dirigidos al núcleo de la célula en su desarrollo.⁴³

3.1.8.1. Epidemiología

Esta enfermedad tiene distribución mundial; se estima que en Estados Unidos se detectan 19 casos por cada millón de personas al año. Al igual que las otras enfermedades de tejido conectivo, su distribución es mayor en mujeres, afectándolas a cualquier edad pero con especial frecuencia de los 30 a los 50 años; también existe una predisposición mayor en la raza negra, en la que inicia a una edad más temprana.¹

En Guatemala se ha descrito que el 1% de los pacientes con enfermedad autoinmune que asiste a las consultas externas de diversas subespecialidades de medicina interna en el hospital Roosevelt, son pacientes que padecen esclerodermia, las cuales tienen un rango de edad de 16 a 65 años con una media de 36 años.⁴

3.1.8.2. Etiopatogenia

Al inicio de la enfermedad hay lesión difusa en los lechos vasculares pequeños, mediada por factores como el complemento, factores citotóxicos vasculares, virus, autoanticuerpos o radicales libres, lo que produce el reclutamiento de macrófagos y linfocitos T que posteriormente se convierten en linfocitos TH2 que secretan IL-4 e IL-13, promoviendo la síntesis de TGF-B, encargado de incrementar el colágeno y regular positivamente la cascada de síntesis. El círculo vicioso de producción se intensifica por la fibrosis y lesión vascular secundaria.¹

Aunque se sabe que este es el mecanismo básico por el que se produce el daño tisular, no se ha establecido la causa específica de la autoinmunidad observada, pero se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra topoisomerasa I, el centrómero, la fibrilina, las ARN polimerasa y anticuerpos contra citomegalovirus y parvovirus B19 en el plasma de los pacientes.^{1,43}

3.1.8.3. Manifestaciones clínicas

Existen dos grandes variantes de la enfermedad, las cuales son:

-Variedad cutánea limitada, en la que los síntomas y signos son moderados con mejor pronóstico,

-Variedad cutánea difusa, en la cual los signos y síntomas son de evolución rápida y peor pronóstico.

Algunas manifestaciones son compartidas por ambas variedades, como la fibrosis de la piel, limitada a cara y regiones distales a los codos y rodillas en la variedad cutánea limitada, y sin predominio de localización en la variante cutánea difusa. Así mismo, ambas presentan fenómeno de Raynaud, artralgias, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, crisis renal y calcinosis de la piel.¹

Además, se ha observado una tercera variedad, denominada esclerosis sistémica sin esclerodermia, la cual se caracteriza por lesiones a órganos con presencia de autoanticuerpos propios de la enfermedad.⁶

3.1.8.4. Diagnóstico

Al inicio de la enfermedad las manifestaciones clínicas son inespecíficas, por lo que generalmente el diagnóstico se realiza cuando la entidad está ya establecida. Aunque para el especialista puede ser un reto diagnóstico, éste se puede realizar sólo de manera clínica. Los estudios que pueden ayudar de forma complementaria al clínico para confirmar su diagnóstico son: capilaroscopia del pliegue ungueal, biopsia de piel, anticuerpos anticentromero para la variedad cutánea limitada, y anticuerpos antitopoisomerasa para la variedad cutánea difusa.

3.1.8.5. Esclerosis sistémica y otras enfermedades

Se ha demostrado que existe cierta tendencia a padecer esclerosis sistémica asociada a alguna otra comorbilidad, como: insuficiencia cardíaca (15%), hipertensión pulmonar (16%), enfermedad renal (19%), disfunción eréctil en los hombres y cáncer (4%), entre los que destacan los de pulmón, mamas y de lengua.^{1,44}

3.1.9. Síndromes vasculíticos

La definición de síndromes vasculíticos engloba un gran grupo de entidades clínicas, en las cuales puede existir lesión a pequeños, medianos o grandes vasos. Este grupo de enfermedades se pueden clasificar de acuerdo a su etiología, siendo las primarias aquellas en la que la principal causa de la enfermedad es la vasculitis

propriadamente dicha, y como secundarias aquellas que son consecuencia de otro cuadro principal. Dentro de los trastornos primarios se pueden mencionar la enfermedad de Wegener, el síndrome de Churg-Strass, la panarteritis nudosa, la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, la Purpura de Henoch-Schonlein, la vasculitis cutánea idiopática, la vasculitis crioglobulinémica, el síndrome de Behcet, la vasculitis aislada al sistema nervioso central, el síndrome de Cogan y la enfermedad de Kawasaki. Por otra parte, los trastornos secundarios abarcan entidades como la vasculitis farmacológica, la enfermedad del suero y aquellas asociadas a otras enfermedades, como cáncer o infección.^{1, 6, 45}

3.1.9.1. Epidemiología

A diferencia de otras enfermedades en la que la distribución es mundial, estos síndromes tienen diferente prevalencia según la región que se estudie. Esta distribución heterogénea es notable especialmente al observar la frecuencia de la arteritis de células gigantes, la cual tiene mayor incidencia en Estados Unidos (160,000 más casos por año respecto a otros países), en contraposición de la arteritis de Takayasu, con sólo 3 casos por millón de habitantes cada año en Estados Unidos, a pesar de significar la principal causa de estenosis de la arteria renal en India.⁴⁵ En cuanto a su distribución por edad, sexo y etnia, la arteritis de células gigantes tiene una edad media de aparición a los 50 años, y es más frecuente en mujeres europeas y estadounidenses; la arteritis de Takayasu tiene una edad media de aparición a los 40 años, y con mayor incidencia en mujeres asiáticas. Por otra parte, la poliarterítis nodosa tiene un ligero predominio en hombres de 40 años de edad. La púrpura de Henoch-Schonlein y la enfermedad de Kawaki tienen especial predilección por desarrollarse en la población infantil.⁴⁶

En lo que respecta a Guatemala, en un estudio realizado por García y colaboradores, se concluyó que 1% de los pacientes con enfermedad autoinmune que asiste a las consultas externas de diversas subespecialidades de medicina interna, padece algunos de los síndromes anteriormente listados, y que este grupo de pacientes se encuentran dentro del rango de 22 a 58 años de edad, con una media de 50 años.⁴

3.1.9.2. Etiopatogenia

En todos los cuadros antes mencionados se describe un mismo mecanismo de lesión, el cual consiste en la agregación de complejos inmunes a las paredes de los vasos, activando el sistema inmune y provocando hidrólisis de los factores del complemento, con un subsecuente aumento en la producción de C5a, el cual es un agente quimiotáctico con especial afinidad para los neutrófilos, quienes finalmente son los responsables de la lesión al liberar enzimas que destruyen el endotelio. No se ha establecido la relación directa con el antígeno que provoca la formación de complejos inmunes, a excepción de la polioarteritis nodosa y la vasculitis crioglobulinémica en donde se han demostrado antígenos para el virus de la hepatitis B y viriones del virus de la hepatitis C respectivamente.^{1,45}

3.1.9.3. Manifestaciones clínicas

Dentro de la amplia gama de entidades englobadas en las vasculitis, los signos y síntomas que se pueden observar dependen del calibre del vaso afectado y la región anatómica dañada.

-Piel: se puede encontrar exantema, nódulos, petequias, vesículas, pero las lesiones predominantes son maculas o pápulas purpúricas.

-Sistema musculoesquelético: los pacientes refieren debilidad muscular, que es secundaria a mialgias y artralgias.

-Sistema respiratorio: los pacientes pueden desarrollar sinusitis, otitis, mastoiditis, alteración de las cuerdas vocales, mientras que a nivel pulmonar pueden desarrollarse nódulos y cavitaciones, lo que a veces produce hemoptisis.

-Riñón: puede haber hematuria microscópica, aunque generalmente los pacientes debutan con algún tipo de Glomerulonefritis.

-Neurológico: el daño se puede manifestar como neuropatía periférica, frecuentemente como mononeuritis múltiple, aunque también puede presentarse como polineuropatía.

Puede haber afectaciones en otros órganos como el corazón, por lo cual al realizar un electrocardiograma es posible evidenciar isquemia. A nivel intestinal puede producirse una hemorragia oculta en heces, y a nivel oftálmico, puede desarrollarse uveítis y amaurosis.¹

3.1.9.4. Diagnóstico

La sospecha debe iniciarse en todo paciente con enfermedad sistémica inexplicable, al cual se le han descartado otras enfermedades más comunes. El estándar de oro es la biopsia del tejido afectado, la cual se debe realizar después de demostrarse lesión del órgano mediante algún examen de laboratorio. Además de esto, se pueden solicitar pruebas serológicas para virus de la hepatitis B y C. También es posible realizar angiografía, aunque no de forma rutinaria.¹

3.1.9.5. Síndromes vasculíticos y otras enfermedades

Dependiendo del territorio vascular afectado, el paciente tendrá vulnerabilidad para desarrollar otra comorbilidad, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal crónica secundaria a glomerulonefritis, hepatopatía crónica por lesión vascular, o también por infección crónica con virus de la hepatitis B y C, y en cuanto al sistema neurológico puede manifestarse como mononeurítis múltiple.^{1,4}

3.2. Enfermedad autoinmune y comorbilidad

Las enfermedades autoinmunes aisladas tienen el impacto potencial de generar discapacidad, muerte y reducción de la calidad de vida por sí solas. Cuando estas se asocian a otros cuadros, el pronóstico de estos pacientes empeora notablemente.^{47,}

48

Se han estudiado previamente las asociaciones de diversas comorbilidades en los pacientes con una enfermedad autoinmune de base⁴⁹, aunque por lo general estos estudios han sido enfocados a la presencia de dos o más enfermedades autoinmunes en un mismo paciente.^{50,51} Se ha sugerido que existe una especial vulnerabilidad por parte de un paciente con una enfermedad autoinmune de desarrollar una segunda enfermedad autoinmune durante su tiempo de vida, aunque los resultados no permiten llegar a conclusiones totalmente claras. En un estudio realizado en Italia en 2012, se observó que en una población de 1300 personas con enfermedades autoinmunes, el 4.4% presentaba una enfermedad autoinmune asociada al cuadro principal.⁵²

Por otra parte, los estudios que intentan determinar el impacto de las enfermedades autoinmunes cuando se presentan junto a cuadros no autoinmunes, lo hacen desde un punto de vista más específico, como el realizado por Levi y colaboradores que describieron la coexistencia de enfermedad cardíaca isquémica en pacientes con artritis reumatoide, determinando que la prevalencia de la enfermedad cardíaca isquémica era mayor que en grupos control.⁵³ Otros estudios, de similar naturaleza, han concluido que casi tres cuartos de los pacientes con artritis inflamatorias tienen un cuadro crónico asociado, y que esto no sólo empeora el pronóstico, sino que también modifica la terapéutica.⁵⁴

Los estudios sobre la asociación de enfermedades autoinmunes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la comorbilidad de enfermedades autoinmunes en pacientes con esclerosis múltiple, o bien, aquellas investigaciones que miden el impacto directo de las comorbilidades en pacientes con enfermedades autoinmunes, dejan en claro el papel que las enfermedades asociadas al cuadro autoinmune principal tienen sobre el pronóstico y la sobrevida de estos pacientes.⁵⁵⁻⁵⁷

3.3. Índice de comorbilidad de Charlson

Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los días años, según la edad y comorbilidades del paciente. Incluye 19 comorbilidades que influyen en la esperanza de vida del individuo que las presenta, según se ha comprobado. Cada ítem o comorbilidad le asigna una puntuación diferente al test que, al ser sumadas, colocan al paciente en una de las categorías del mismo.

COMORBILIDAD	P
1. INFARTO AL MIOCARDIO: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG ¹ .	1
2. INSUFICIENCIA CARDIACA: debe existir historia de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos, o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero se pueda constatar que hubo mejoría de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.	1
3. ENFERMEDAD ARTERIAL PÉRFERICA: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda, y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de 6 cm de diámetro.	1
4. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC ² transitorio.	1
	1

5. DEMENCIA: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.	
6. ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en la exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC ³ y asma.	1
7. ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO: incluye lupus, polimiositis, enf. Mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.	1
8. ÚLCERA GASTRODUODENAL: incluye aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y los que tuvieron sangrado por úlceras.	1
9. HEPATOPATÍA CRÓNICA LEVE: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
10. DIABETES: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta.	1
11. HEMIPLEJIA: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición.	2
12. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA MODERADA/SEVERA: incluye pacientes en diálisis o bien creatinina > 3mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida.	2
13. DIABETES CON LESIÓN EN ORGANOS DIANA: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.	2
14. TUMOR O NEOPLASIA SÓLIDA: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.	2
15. LEUCEMIA: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.	2
16. LINFOMA: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma.	2
17. HEPATOPATÍA CRÓNICA MODERADA/SEVERA: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas, o encefalopatía).	3
18. TUMOR O NEOPLASIA SÓLIDA CON METÁSTASIS	6
19. SIDA DEFINIDO: no incluye portadores asintomáticos.	6

Comentarios: P se refiere a la puntuación, en general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%).⁵⁸

3.3.1. Índice de Charlson ajustado para la edad

En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.⁵⁸

3.3.2. Proceso de validación

Desde la publicación de Charlson et al. En 1987, el papel ha sido citado casi 5.500 veces, y el índice de comorbilidad ha demostrado su capacidad para predecir la mortalidad en varios subgrupos de enfermedades, incluyendo el cáncer, la enfermedad renal, accidente cerebrovascular, cuidados intensivos, y enfermedad hepática. Estos estudios demuestran consistentemente que el índice de Charlson es un indicador pronóstico válido para la mortalidad.⁵⁹

El índice de Charlson fue propuesto por Mary Charlson y colaboradores en 1987. Creado con el propósito de desarrollar un método para medir de forma prospectiva el pronóstico de comorbilidades que, individualmente o en combinación, pudieran incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios longitudinales, y así evitar su exclusión.⁶⁰⁻⁶²

Este índice se elaboró considerando las siguientes patologías: angina, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, valvulopatías, enfermedad vascular periférica, hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular, hemiplejia, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus (distinguiendo entre con y sin repercusión sobre órgano diana), enfermedad renal crónica, hepatopatía, enfermedad intestinal inflamatoria, úlcera péptica, hemorragia digestiva, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), linfomas, leucemias, neoplasias localizadas vs metastatizada, enfermedades reumatológicas y coagulopatías. Siendo obtenida dicha información mediante expedientes clínicos, bases de datos médicos-administrativos y entrevista clínica detallada, la puntuación total era la sumatoria de todas las entidades clínicas presentadas por el paciente evaluado, lo que daba como resultado el riesgo relativo de mortalidad.^{60,61}

Este índice fue el primero elaborado a partir de una muestra de enfermos, y que disponía de una validación realizada sobre otra muestra distinta. En 1984, Charlson y colaboradores, definieron las condiciones clínicas que debía incluirse en el índice, después de una revisión de 559 historias clínicas de los pacientes que ingresaron a lo largo de un mes del año 1984 en el Hospital Cornell de Nueva York, por cualquier motivo médico. Se realizó seguimiento a lo largo de un año a partir del ingreso y se recogió la información de forma prospectiva. Luego evaluaron la asociación de

estas comorbilidades con 1 año de la mortalidad por todas las causas. Entre muchas variables de comorbilidad potenciales evaluadas, se encontraron 17 que se asocian con la mortalidad a 1 año. Para medir la carga de la enfermedad, Charlson y colaboradores asignaron una puntuación ponderada para cada condición comórbida, basado en el riesgo relativo de mortalidad a 1 año.

Su validación fue elaborada sobre una muestra de 685 pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y que recibieron tratamiento para éste, entre enero de 1962 y diciembre de 1969 en el Hospital New Heaven de Yale. A este grupo de pacientes se realizó un seguimiento a lo largo de 10 años a partir del momento en que iniciaban tratamiento antineoplásico, y los datos fueron recopilados de forma retrospectiva.^{59, 60,62} De acuerdo a los resultados en la cohorte de derivación, se dividieron a los pacientes en 4 grupos de riesgo según su puntuación total: aquéllos con una puntuación de 0, los que tenían entre 1 y 2 puntos, los que recibían entre 3 y 4 y los que tenían una puntuación mayor o igual de 5. Teniendo en cuenta estos grupos, se observó que la probabilidad de supervivencia a un año en la muestra de derivación era de:⁶⁰

- Pacientes con 0 puntos (181/559 pacientes): supervivencia de 88%.
- Pacientes con 1 a 2 puntos (225/559 pacientes): supervivencia del 74%.
- Pacientes con 3 ó 4 puntos (71/559 pacientes): supervivencia del 48%.
- Pacientes con 5 o más puntos (82/559 pacientes): supervivencia del 15%.

Posteriormente, los resultados obtenidos en la muestra de validación fueron:

- Pacientes con 0 puntos (588/685 pacientes): supervivencia de 92%.
- Pacientes con 1 punto (54/685 pacientes): supervivencia del 75%.
- Pacientes con 2 puntos (25/685 pacientes): supervivencia del 52%.
- Pacientes con 3 o más puntos (18/685 pacientes): supervivencia del 41%.

En esta muestra se añadió la edad como un factor pronóstico, y se realizó un seguimiento a largo plazo (10 años). Es remarcable que la cohorte de validación, a pesar de tratarse de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, tenía una menor comorbilidad que la cohorte de derivación. En cuanto a la edad, en la cohorte de derivación no había resultado un factor predictor de mortalidad independiente de la comorbilidad, debido a que esta cohorte sólo tuvo seguimiento por un año. No

obstante, en la cohorte de validación sí que resultó un importante predictor de mortalidad que debía añadirse a la comorbilidad del enfermo. Es por esto que en la actualidad, por cada década por encima de los 50 años se suma un punto al riesgo del paciente: el grupo con menos de 50 años recibe 0 puntos, entre 50 y 59 puntúa 1, la edad entre 60 y 69 años puntúa 2 y los mayores de 70 años reciben 3 puntos.⁶⁰

En 1994 Charlson y colaboradores validaron el uso combinado de comorbilidad y edad, en base a una cohorte de pacientes con hipertensión o diabetes sometida a cirugía electiva de julio de 1982 a septiembre de 1985. En los resultados se encontró que el riesgo relativo de muerte para cada década de edad era 1.42, y para cada categoría de comorbilidad fue de 1.46. Cuando la edad y la comorbilidad se conformaron como una puntuación de edad-comorbilidad combinada, el riesgo relativo estimado para cada unidad de edad-comorbilidad combinada fue 1,45. Por lo que, el riesgo relativo estimado de muerte por un incremento de uno en la puntuación de comorbilidad, probó ser aproximadamente igual a la de una década adicional de edad.⁶¹

3.3.3.Utilidad clínica

El progresivo envejecimiento de la población se asocia a una alta prevalencia de enfermedades crónicas y comorbilidad, lo que implica una mayor necesidad de ingresos hospitalarios en el grupo de población de edad avanzada por reagudización de sus enfermedades. Es necesario disponer de buenas herramientas diagnósticas y pronósticas que ayuden a ajustar las intervenciones médicas en estos pacientes. Los índices pronósticos se utilizan mayoritariamente en estudios de investigación clínica y en revisiones de calidad, pero, a pesar de su utilidad, no se emplean de forma sistemática en la práctica clínica diaria.

El índice de Charlson es el índice de comorbilidad más ampliamente estudiado y utilizado en estudios clínicos. Ha demostrado su capacidad para predecir la mortalidad. Además, ha probado su utilidad pronóstica en pacientes que han sufrido un ictus y en quienes han presentado un infarto agudo de miocardio, así como ha mostrado gran valor en la detección de pacientes de bajo riesgo de muerte, siendo una herramienta útil para auditar los resultados operatorios.^{59, 63}

3.4. Comorbilidades del índice de Charlson

3.4.1. Infarto agudo del miocardio

De forma general, la cardiopatía isquémica es clasificada en dos grupos: pacientes con arteriopatía coronaria crónica (siendo el cuadro más frecuente la angina estable), y los pacientes con síndromes coronarios agudos. Estos a su vez se subdividen en aquellos pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), y aquellos con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o con angina inestable.¹ Es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, y su distribución es amplia en todas las regiones.⁶⁴

3.4.1.1. Epidemiología

A nivel mundial, las enfermedades coronarias constituyen la mayor causa de muertes cada año, representando entre 15 a 30% de todas las muertes en el mundo, y significan aproximadamente un 10% de la morbilidad global.^{65,66} En estudios realizados en Norteamérica y Europa, a principios del milenio la incidencia de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST disminuyó, mientras que la incidencia de infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST presentó un aumento significativo. La mortalidad de estos pacientes se ve afectada por diversos factores, como las comorbilidades, hallazgos clínicos asociados, edad, el momento en que se inició el tratamiento y otros antecedentes médicos.^{65,}

67, 68

3.4.1.2. Etiopatogenia

La arteriopatía coronaria aguda ocurre como consecuencia del suministro insuficiente o demanda aumentada de oxígeno por parte del miocárdico, el cual puede ser secundario a una obstrucción arterial coronaria.¹ El tejido miocárdico depende por completo del oxígeno para la producción de ATP a partir de la oxidación de Acetil Coenzima A. Cualquier evento que impida satisfacer la demanda de oxígeno, inicia de forma inmediata un proceso de necrosis y daño celular que modifica la función de bomba del corazón.^{1, 69}

El evento inicial que desencadena la perfusión inadecuada generalmente es una obstrucción provocada por una placa aterotrombótica coronaria, por lo que el Infarto agudo al miocardio se asocia comúnmente con antecedentes de distintos trastornos metabólicos.¹

3.4.1.3. Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica común es dolor retroesternal que aparece durante el reposo y dura más de 10 minutos, su intensidad es significativa y aumenta con el paso del tiempo.¹ De acuerdo a los registros de RENASICA I y II, la disnea y la diaforesis se relacionan más a los casos que terminan siendo clasificados como Infarto agudo al miocardio con elevación del ST, los cuales muestran una necrosis del tejido cardíaco de mayor magnitud.⁷⁰

3.4.1.4. Diagnóstico

Debido a la importancia del inicio de tratamiento temprano, el diagnóstico debe realizarse de manera inmediata y precisa cuando el paciente asiste al centro asistencial:⁶⁵

- Es imperativo realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones en menos de 10 minutos desde que el paciente tiene el primer contacto con el personal médico. Además, debe continuar bajo observación y monitorización electrocardiográfica constante mientras exista sospecha de infarto agudo al miocardio.
- La realización de exámenes de laboratorio para determinar marcadores séricos en fase aguda (troponina I, CPK-MB) debe ser rutinaria, pero no retrasar la terapéutica establecida para el paciente.

3.4.1.5. Infarto agudo del miocardio y otras enfermedades

Las enfermedades cardiovasculares raramente ocurren de forma aislada, y es común encontrar varias comorbilidades en estos pacientes, principalmente en aquellos que pertenecen a la tercera edad.⁷¹ Se han estudiado las asociaciones de las enfermedades cardiovasculares con cuadros metabólicos, pulmonares y reumatológicos.⁷²⁻⁷⁴

Sin embargo, en un meta-análisis realizado en la universidad estatal de Pensilvania, se determinó que la mayor parte de estudios existentes que intentaban medir el impacto de la comorbilidad en el pronóstico de estos pacientes, tenían limitaciones metodológicas que no permitían analizar el cuadro global.⁷¹

En una publicación realizada por Misra y Shenoy en 2016, se revisó la frecuencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con vasculitis sistémicas primarias, y concluyeron que la asociación común que se observa entre estos cuadros podría ser secundario al efecto directo de las vasculitis sobre el sistema cardiovascular, o bien, constituir un efecto adverso de los medicamentos que se utilizan en los esquemas terapéuticos.⁷⁵

3.4.2. Insuficiencia cardíaca congestiva

A lo largo de los años han surgido diversas definiciones de insuficiencia cardíaca, las cuales utilizan diversos criterios como parámetros hemodinámicos, el consumo de oxígeno o la capacidad de esfuerzo para poder clasificarla.⁷⁶ No obstante, la insuficiencia cardíaca es entendida generalmente como una incapacidad del corazón de bombear adecuadamente un volumen suficiente de sangre para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos. Este cuadro puede ser secundario a enfermedades hereditarias, reumáticas, metabólicas o infecciosas.⁷⁷

3.4.2.1. Epidemiología

A nivel mundial, la prevalencia de la insuficiencia cardíaca congestiva es de aproximadamente 23 millones, y continúa en aumento. 1 de cada 5 personas tiene riesgo de desarrollar este cuadro durante el tiempo de vida. (78) La población más susceptible es aquella formada por personas mayores de 65 años, y significa el motivo de ingreso hospitalario de casi 1 millón de pacientes cada año.⁷⁹

En Latinoamérica, la prevalencia de este cuadro se observa en grupos más jóvenes que en el resto del mundo, y aunque las cifras exactas se desconocen, su alta frecuencia se explica en parte por la persistencia de enfermedad de Chagas y cardiopatía reumática, junto a la presencia de otros factores de riesgo en la población.⁸⁰

3.4.2.2. Etiopatogenia

La etiología de la insuficiencia cardíaca congestiva es variada, pudiendo mencionarse las cardiomiopatías dilatadas, familiares, tóxicas, secundarias a infecciones, cuadros endócrino-metabólicos, inducidos por inflamación y otras de diversa naturaleza.⁸¹

La insuficiencia cardíaca puede ocurrir por disfunción sistólica o diastólica. En la primera, la cantidad de miocitos o la función contráctil de estos puede estar disminuida. En la segunda, el miocardio no puede relajarse adecuadamente, lo que no permite un llenado ventricular normal.^{1, 69, 82}

3.4.2.3. Manifestaciones clínicas

La insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a una cardiopatía hipertensiva, normalmente genera una sintomatología por disfunción diastólica, mostrando disnea de esfuerzo y provocando una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Por otra parte, los pacientes que presentan una insuficiencia cardíaca secundaria a isquemia o miocardiopatía idiopática, desarrollan una disfunción sistólica, y los estudios correspondientes muestran un ventrículo izquierdo dilatado.⁸²

Otros síntomas y signos que se pueden presentar son: debilidad, edemas, derrame pleural, anasarca, hepatomegalia, ingurgitación yugular, taquicardia, galope por tercer ruido, estertores finos basales y choque de punta desplazado.⁸³

3.4.2.4. Diagnóstico

Las principales herramientas para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva son la anamnesis, el examen físico, la electrocardiografía, radiografías de tórax, ecocardiograma y pruebas funcionales. Para su clasificación generalmente se determina la capacidad funcional clínica, y se realizan ecocardiografías para evaluar la fracción de eyección ventricular.^{1, 83}

3.4.2.5. Insuficiencia cardíaca y otras enfermedades

Muchas comorbilidades se asocian al riesgo aumentado de problemas estructurales del corazón, y su identificación y tratamiento pueden mejorar

significativamente el pronóstico de estos pacientes. Las principales comorbilidades observadas en las personas con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico y aterosclerosis.^{69, 81}

3.4.3. Enfermedad vascular periférica

La definición de enfermedad arterial periférica abarca aquellas condiciones provocadas por obstrucción del flujo sanguíneo arterial, exceptuando las acontecidas por obstrucción de vasos coronarios o intracraneales. Generalmente se refiere a los problemas en la circulación de los miembros inferiores, aunque no es exclusiva de estos lechos vasculares.⁸⁴

3.4.3.1. Epidemiología

Tanto hombres como mujeres se ven afectados por la enfermedad vascular periférica, sin embargo, la raza y etnia parecen estar implicadas, pues las personas negras y de origen hispánico presentan una frecuencia mayor de casos.⁸⁵

No existen suficientes datos epidemiológicos en Latinoamérica sobre la frecuencia de estos cuadros, sin embargo, en un estudio realizado en Costa Rica en 2011 se encontró una prevalencia de 0.02% en pacientes menores de 50 años.⁸⁶ La mortalidad (principalmente en población masculina) representó un 0.6 por cada 100,000 habitantes. En un estudio realizado en Guatemala en 2013, se determinó que la proporción hombres/mujeres que presentaban estos casos era de 2:1, y que la población más afectada fue aquella formada por personas mayores de 70 años.⁸⁷

La diabetes mellitus, las dislipidemias, el consumo de tabaco, ser de sexo masculino, la edad y la hipertensión constituyen los principales factores de riesgo para desarrollar este cuadro.^{84, 88}

3.4.3.2. Etiopatogenia

La obstrucción por lo general es secundaria a un proceso aterosclerótico, el cual es un evento de lenta progresión y de distribución diversa. Su etiología no es clara, aunque normalmente le antecede una compleja cascada de reacciones que

provocan depósito de lípidos en la pared arterial y un estado pro-inflamatorio local.⁸⁴

3.4.3.3. Manifestaciones clínicas

Aproximadamente un tercio de los pacientes refieren claudicación típica, definida como dolor en una o ambas piernas al caminar, principalmente afectando la pantorrilla, y que sólo desaparece al detenerse. Menos del 5 al 10 por ciento de los pacientes tienen isquemia crítica (dolor isquémico en la región distal del pie, ulceración o gangrena), pero el riesgo de amputación es substancial en todos los pacientes.⁸⁸

3.4.3.4. Diagnóstico

El diagnóstico se realiza de forma general a través de la anamnesis, examen clínico, índice de presión tobillo-brazo, pulso-oximetría y otros estudios especializados.⁸⁹

3.4.3.5. Enfermedad vascular periférica y otras enfermedades

La presencia de trastornos metabólicos y cardiovasculares no sólo aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad vascular periférica, sino también empeoran el pronóstico del mismo. El enfoque terapéutico debe enfocarse también a las comorbilidades para mejorar la evolución de la enfermedad, y reducir la sintomatología.⁸⁸

3.4.4. Enfermedad cerebro vascular

El término enfermedad cerebrovascular (ECV) hace referencia a la alteración, ya sea transitoria o permanente, del funcionamiento focal o global del encéfalo como consecuencia de un trastorno de la circulación cerebral.^{90, 91} Según su naturaleza se divide en dos grandes grupos: isquémica (por falta de aporte sanguíneo) y hemorrágica (por extravasación de sangre por la ruptura de un vaso).^{1, 26,90}

3.4.4.1. Etiopatogenia

Las ECV se dividen según el mecanismo que las produjo. Existen factores de riesgo para las ECV, como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, hiperhomocistinemia, consumo de tabaco y alcohol, uso de anticonceptivos orales,

y enfermedades autoinmunes como LES y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.^{1, 26, 90,91}

El proceso patogénico inicia con la interrupción abrupta del flujo sanguíneo, lo cual da origen a una zona de infarto debido a la suspensión del aporte de oxígeno y glucosa, causando una reducción rápida de los compuestos de alta energía. Esta zona de necrosis se encuentra rodeada por una zona de penumbra isquémica que permanece viable pero puede verse afectada según la duración del evento. Según el área afectada se divide en focal o global, siendo la más frecuente la isquemia cerebral focal. Cuando su duración es menor de 24 horas y no deja secuelas, recibe el nombre de Isquemia cerebral transitoria.^{1, 26,91}

Por otra parte, en las ECV de origen hemorrágico el proceso patogénico consiste en la extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal debido a la ruptura de un vaso sanguíneo, ya sea arterial o venoso. La extravasación de los componentes sanguíneos, como proteínas y fibrina, causa edema vasogénico y citotóxico, lesionando las neuronas circundantes. Según la localización de la hemorragia se subdivide en: intracerebral, profunda, lobar, cerebelosa, del tronco cerebral, intraventricular o subaracnoidea.^{26, 90}

3.4.4.2. Epidemiología

Las ECV son unos de los principales problemas de salud, causando la muerte en el 25-30% de los individuos afectados, situándose como la segunda causa de muerte a nivel mundial; además, es una importante causa de incapacidad en más de la mitad de los pacientes que logran sobrevivir. El 70-80% de las ECV son de origen isquémico, mientras que en el 10-20% tienen origen hemorrágico.^{1, 26, 90,91}

La edad media de apareamiento es 60-75 años en el sexo masculino y 66-78 en el sexo femenino, su frecuencia aumenta con la edad a partir de los 55 años, teniendo su máxima incidencia en pacientes mayores de 75 años.^{26,91}

3.4.4.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden variar según el lugar afectado, la extensión de la lesión y el tiempo que transcurre entre el momento del evento y el abordaje terapéutico. Entre los hallazgos clínicos se encuentran: cefalea, hemiparesia

motora pura, hemiparesia atáxica, accidente sensitivo, amaurosis fugaz, hemianopsia, afasia, dislexia, disgrafía, alteraciones extrapiramidales (hemibalismo, hemicorea y hemidistonia), entre otras.^{1, 26,91}

3.4.4.4. Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico se debe realizar una historia clínica y examen neurológico detallado, acompañadas de una tomografía axial computarizada. Estos estudios en conjunto permiten realizar un diagnóstico acertado, además de determinar el área de la lesión y el mecanismo desencadenante.^{1, 26, 90,91}

3.4.4.5. Enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades

Las ECV isquémicas se relacionan, en algunas ocasiones, con enfermedades autoinmunes, como el caso del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que al formar trombos venosos y/o arteriales pueden causar obstrucción de la circulación cerebral. En estos pacientes existe una prevalencia del 32-38% de lesiones valvulares, principalmente la válvula mitral, las cuales favorecen la formación de trombos que luego migran a la circulación cerebral.⁹²

Por otra parte existe relación entre LES y las ECV, probablemente debido al estado protrombótico, a la acentuación de cambios ateromatosos y la presencia de angiopatía de pequeños vasos cerebrales.⁹³

3.4.5. Demencia

Etimológicamente la palabra demencia está compuesta por el prefijo de (ausencia), la palabra mente (mente) y el sufijo ia (condición). Es un síndrome caracterizado por la presencia del deterioro cognitivo con pérdida aguda, subaguda o crónica de dos o más funciones mentales superiores, que puede cursar con alteraciones emocionales muy diversas interfiriendo con la capacidad del individuo para llevar a cabo sus actividades profesionales o sociales. Generalmente es causada por una enfermedad que afecta al sistema nervioso central.^{26, 94}

3.4.5.1. Etiopatogenia

Puede ser causada por procesos infecciosos, autoinmunes, secundaria a procesos vasculares o debido a alteraciones metabólicas.⁹⁴ La mayoría de las alteraciones se debe a disfunción cortical, en las regiones frontales y sus conexiones con zonas

del neocortex, en donde radican las funciones intelectuales más elevadas. Esta puede acompañarse de disfunción en otras regiones, como la occipito-temporo-parietal, causando alteraciones en el proceso de integración sensorial.²⁶

3.4.5.2. Epidemiología

Su incidencia es mayor durante la edad madura y la vejez, llegando a diagnosticarse en el 4-10% de los pacientes mayores de 65 años y su prevalencia se duplica cada 5 años.^{26, 94} Sin embargo, puede presentarse en jóvenes secundario a ciertas enfermedades infecciosas, traumáticas o secundarias al abuso de drogas.²⁶

Según la OMS, en el mundo hay 47.5 millones de personas que la padecen y cada año se suman 7.7 millones de casos nuevos. El Alzheimer es la causa más común de demencia, presentándose en el 60-70% de los casos.⁹⁵

3.4.5.3. Manifestaciones clínicas

Según el área afectada, los síntomas y las manifestaciones clínicas pueden variar. Si el daño es a nivel frontal, las manifestaciones serán de tipo intelectual, como la memoria, la capacidad de juicio, el razonamiento abstracto, el criterio moral, la capacidad de introspección y las motivaciones. Si la región afectada es la occipito-temporal, se producirá afasia, apraxia y agnosia.

Además de las demencias corticales, existen las demencias subcorticales que afectan áreas del tálamo, núcleo estriado, y el resto de sustancia blanca subcortical causando apatía, bradipsiquia, aplanamiento afectivo, llantos o risas fáciles y trastornos motores marcados.²⁶

3.4.5.4. Diagnóstico

El médico debe sospechar el diagnóstico de demencia en presencia de los síntomas mencionados, a fin de indagar y obtener un diagnóstico preciso. Debido a la diversidad de etiologías, se debe tratar de identificar la causa que la origina.²⁶ Para realizar el diagnóstico se utilizan los criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, evaluando en primer lugar el déficit cognitivo, el cual debe comprometer significativamente las actividades sociales y

laborales del individuo. Además, deben existir alteraciones de la memoria y de las funciones cognitivas importantes (afasia, apraxia, agnosia, función ejecutiva).⁹⁴

3.4.5.5. Demencia y otras enfermedades

Se debe sospechar demencia en casos de condiciones autoinmunes en aquellos pacientes con una instalación subaguda y un cuadro de evolución rápida, en presencia de marcadores inflamatorios en el LCR o del autoanticuerpo específico neuronal. Las enfermedades autoinmunes e inflamatorias causan el 20% de los cuadros de demencia en pacientes menores de 45 años, y según su causa pueden clasificarse en encefalopatías vasculíticas (la angiítis primaria del SNC es la causa más común) y no vasculíticas.^{95, 96}

3.4.6. Enfermedad pulmonar crónica (Asma y EPOC)

El asma bronquial se define como la inflamación y obstrucción reversible de las vías aéreas, a consecuencia de una respuesta bronquial excesiva a diferentes estímulos, manifestándose con paroxismos de disnea, sibilancias y tos.²⁶

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso patológico caracterizado por la obstrucción crónica y progresiva al flujo de aire, no completamente reversible, la cual se acompaña de alteración inflamatoria de los pulmones producida por la inhalación prolongada de humo de cigarrillo u otros gases.⁹⁷

3.4.6.1. Epidemiología

El asma bronquial es una de las principales enfermedades no transmisibles, observándose aproximadamente a nivel mundial 235 millones de personas que la padecen.⁹⁸ Su mayor incidencia ocurre en menores de 10 años de edad (50%), seguido de pacientes menores de 40 años (33%) y por último en pacientes mayores de 40 años (17%). Este cuadro es más frecuente en el sexo masculino durante la infancia, para luego igualarse con el sexo femenino a partir de los 30 años.²⁶

La EPOC afecta más frecuentemente a la población mayor de 40 años, aumentando su prevalencia con la edad, afecta a hombres y mujeres casi por igual. En el año 2012 causó la muerte de más de 3 millones de personas, siendo el 6% de todas las muertes para ese periodo. Más del 90% de las muertes ocurre en países en vías de desarrollo, siendo la población pobre la más afectada.^{97, 99}

3.4.6.2. Etiopatogenia

El principal factor de riesgo para padecer asma es la inhalación de partículas presentes en el aire, viviendas o humo del tabaco y contaminación atmosférica con el potencial de desencadenar reacciones alérgicas.⁹⁸

El principal causante de EPOC es el humo de tabaco, sin embargo en países como Guatemala, el uso de leña dentro de las viviendas es una causa importante de esta enfermedad.⁹⁷ Las sustancias del humo tienen capacidad oxidativa causando inflamación localizada con infiltración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T CD8⁺ en las vías, parénquima y vascularización pulmonar.⁹⁹ La inflamación favorece la liberación de elastasas que destruyen las fibras elásticas del esqueleto pulmonar.²⁶

3.4.6.3. Manifestaciones clínicas

En el paciente asmático el cuadro cursa con disnea y taquipnea durante las crisis, acompañadas de sibilancias inspiratorias o incluso silencio total a la auscultación en casos severos de obstrucción. Algunos pacientes pueden presentar pulso paradójico por alteraciones del llenado ventricular durante la inspiración.

Las exacerbaciones por lo general ocurren durante la noche y su intensidad puede ser variable. La EPOC causa manifestaciones clínicas en fases avanzadas, cuando la lesión ya ha sido establecida, entre las cuales se encuentran tos, expectoración y disnea de esfuerzo de evolución crónica. Dentro de los signos de estrechamiento de la luz bronquial se encuentran las sibilancias y prolongación del tiempo espiratorio con una disminución del Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁).^{26, 100}

3.4.6.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de asma se debe correlacionar la clínica con otros hallazgos, además de tomar en cuenta la presencia de antecedentes familiares. Ningún

síntoma o signo es específico, y su ausencia tampoco excluye la enfermedad. El FEV₁ ayuda a determinar el grado de severidad y a evaluar la respuesta al tratamiento; la oximetría de pulso y arterial también pueden ser útiles para evaluar la necesidad de administrar oxígeno al paciente.¹⁰⁰ Existen exámenes complementarios que pueden ayudar a determinar el antígeno causante y elevación de IgE plasmático.²⁶

El diagnóstico de EPOC se basa en la historia de síntomas respiratorios crónicos, recurrentes y lentamente progresivos. Al examen físico se encuentran signos de obstrucción asociados a valores anormales en la espirometría, en los pacientes con EPOC la relación FEV₁/CVF es menor del 70% y el FEV₁ post broncodilatador menor del 80%.⁹⁹

3.4.6.5. Enfermedad pulmonar crónica y otras enfermedades

En EPOC existe una respuesta inflamatoria exagerada e imparable hacia componentes del humo, principalmente debido a la activación de linfocitos T. Es importante destacar que la EPOC comparte características clínicas y fisiopatológicas con varias enfermedades autoinmunes, como en el caso de la AR, ya que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para ambas patologías. Además, al igual que en la AR, en la EPOC la respuesta inflamatoria se autoperpetúa y progresa aun cuando el paciente ha dejado de fumar; por último, existen similitudes entre las células inflamatorias y citocinas implicadas en ambos eventos.¹⁰¹

3.4.7. Patología del tejido conectivo

Son enfermedades de baja prevalencia que comprometen el tejido mesenquimatoso. Se caracterizan por su naturaleza inflamatoria y autoinmune. Las más comunes son: Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjogren, Esclerosis Sistémica, Polimiositis, Dermatomiositis y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo. El Índice de Charlson también incluye Artritis de Células Gigantes y Polimiositis Reumática como comorbilidades. Algunas de estas patologías fueron expuestas previamente, por lo que serán tratadas en forma general.^{102, 103}

3.4.7.1. Manifestaciones clínicas

Pocas enfermedades del tejido conectivo se presentan de forma independiente. Muchos de los signos y síntomas son intercambiables entre una y otra patología. Los síntomas más frecuentemente referidos son: dolor y rigidez articular, aumento de volumen articular, debilidad generalizada y fatiga.^{102,103}

La aparición, duración y distribución del dolor, así como el número de articulaciones afectadas, permiten distinguir entre una enfermedad y otra, según el patrón que se está presentando. La debilidad generalizada puede deberse a compromiso muscular o neurológico. La fatiga es frecuente en pacientes con ETC. Otros síntomas y signos como sequedad de mucosas, alopecia difusa, foto sensibilidad, úlceras bucales y eritema en el rostro deben ser evaluados de forma dirigida. Pericarditis, fibrosis pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar, fenómeno de Raynaud, trastornos de la movilidad esofágica y vasculitis sistémica, son algunos de los signos que deben ser valorados al momento de diagnóstico, junto a pruebas serológicas.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Las pruebas serológicas utilizadas más a menudo son: velocidad de sedimentación, factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti péptido citrulinados cíclicos (anti-PCC), anticuerpos anti-Ro y anti-La, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpo anti-Sm, Complemento, entre otros.¹⁰²⁻¹⁰⁴

3.4.8. Enfermedad ulcerosa

Úlcera se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno, seguida de inflamación activa que produce excavación. La úlcera péptica comprende úlceras en la región gástrica y en el duodeno. Ambas comparten rasgos patógenos, diagnósticos y terapéuticos.^{1, 105,106}

3.4.8.1. Etiopatogenia

La infección por *H. pylori* y el uso de anti inflamatorios no esteroideos explican casi todos los casos de úlceras duodenales. En individuos con este tipo de úlceras se ha encontrado que la secreción de bicarbonato esta reducida.¹

Aún no se ha esclarecido el motivo por el cual se desarrolla úlcera duodenal a partir de la infección por *H. pylori*, sin embargo se ha establecido que existen características específicas de la bacteria y del hospedador implicadas en la patogenia. Los factores de virulencia Cag A, Vac A y pic B de la bacteria dañan la mucosa al tener como destinatarias a las células inmunitarias del hospedador. Conjuntamente, estos mismos producen activación de vías celulares que producen citosinas tales como IL-2, 6 y 8, FNT alfa e interferón gamma. La ureasa permite que las bacterias vivan en el estómago ácido, además de generar amonio que es nocivo para las células epiteliales. De esta manera, la respuesta inflamatoria a *H. pylori* deteriora la mucosa duodenal por medio de acciones directas e indirectas.^{1,}

105,107

El uso de AINES es otro motivo por el cual se desarrolla esta patología. Al suprimir las prostaglandinas gástricas se reduce la producción de moco epitelial. Además, la supresión de prostaglandinas produce disminución de secreción de bicarbonato y una proliferación epitelial reducida; por último, estos medicamentos poseen toxicidad directa debido a su propiedad de captación iónica. Todos estos mecanismos producen lesión en la mucosa gástrica.^{105, 107}

Las úlceras gástricas se clasifican según su ubicación: las de tipo I aparecen en el cuerpo gástrico y tienden a acompañarse de una producción reducida de ácido gástrico; las tipo II aparecen en el antro y la cantidad de ácido gástrico es reducida o normal; las tipo III aparecen a 3 cm del píloro y suelen acompañarse de úlceras duodenales y una producción anormal o excesiva de ácido gástrico, asimismo, las tipo IV aparecen en el cardias y se acompañan de hipoproducción de ácido gástrico.¹

3.4.8.2. Epidemiología

La infección por *H. pylori* afecta aproximadamente el 50% de la población mundial, y especialmente en países subdesarrollados posee un gran impacto al alcanzar una prevalencia hasta del 90% en la población adulta.¹⁰⁷ Solo en Estados Unidos, esta patología afecta a 4 millones de personas; se presenta en el 12% de hombres y en el 10% de mujeres. Las úlceras pépticas se presentan en cualquier década de la vida adulta, aunque específicamente las úlceras gástricas aparecen más tarde en la vida, a partir del sexto decenio. Más de la mitad de los afectados son hombres.¹ Estudios recientes han demostrado apareamiento de enfermedad ulcerosa en ausencia de infección por *H. pylori* o uso de AINES. Esto se explica por los cambios ambientales y causas psicógenas en países desarrollados.^{108, 109}

3.4.8.3. Manifestaciones clínicas

El dolor epigástrico urente es característico. El dolor de la úlcera duodenal aparece de una a tres horas antes de una comida y alivia con los alimentos. El paciente refiere despertar por la noche debido al dolor. Por otra parte, el dolor de la úlcera gástrica se desencadena con la ingestión de alimentos. La presencia de síntomas acompañantes como náusea, vómito, hematemesis y melena pueden ser indicios de complicaciones como perforación o hemorragia. El diagnóstico es clínico, aunque puede ser necesaria la realización de un estudio con bario o endoscopia.¹

3.4.8.4. Enfermedad ulcerosa y otras enfermedades

Constantemente se relaciona la enfermedad ulcerosa con estrés psicológico, sin embargo, los estudios considerados presentan resultados contradictorios. Si bien ciertas acciones que predisponen al desarrollo de úlceras, como el alcoholismo, el tabaquismo y el consumo de café pueden deberse a problemas psiquiátricos, los estudios realizados no han llegado a conclusiones claras.¹

En pacientes ancianos, la presencia de enfermedades cardiovasculares y osteomioarticulares condicionan la ingesta de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, lo cual predispone al desarrollo de úlcera péptica como comorbilidad.¹¹⁰

La enfermedad ulcerosa se ha vinculado con otras enfermedades tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, cirrosis y nefrolitiasis. Incluso nuevos estudios han relacionado la positividad de *H. pylori* con hepatocarcinoma, pancreatitis aguda, cáncer pancreático, diabetes mellitus y síndrome metabólico.¹¹¹

3.4.9. Enfermedad hepática leve

Existen muchas causas de hepatopatía, las cuales pueden ser agrupadas según el patrón que presenten: hepatocelulares, colestásicos (obstructivos) y mixtos. En las enfermedades hepatocelulares predominan lesión, inflamación y necrosis hepática. En las enfermedades colestásicas predominan las características de obstrucción del flujo biliar. En la forma mixta se observan signos de ambas lesiones.¹

La valoración del paciente con hepatopatía tiene varios objetivos: establecer el diagnóstico etiológico, determinar el grado de la enfermedad y establecer su estadio. El grado de la enfermedad puede ser clasificado como activa o inactiva leve, moderada o grave. La biopsia hepática es el método más exacto para valorar la gravedad, sobre todo en hepatopatías crónicas. Sin embargo, los valores séricos de aminotransferasas son utilizados como una forma conveniente de vigilar la enfermedad.¹

3.4.9.1. Hepatitis crónica

Se define como toda aquella inflamación del hígado que persiste por lo menos seis meses. Se incluyen en este concepto la hepatitis crónica vírica, la hepatitis autoinmune y la provocada por fármacos.¹

3.4.9.2. Hepatitis viral

Los agentes productores de hepatitis viral son capaces de establecer infecciones crónicas, en las cuales el agente viral permanece de manera latente en el hepatocito. Todos los virus hepatotrópos pueden causar hepatitis aguda, sin embargo, solo el virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) pueden desarrollar hepatitis crónica. La cronicidad varía desde 1-2% para el VHB, hasta 60-70% para el VHC.^{1, 112}

3.4.9.3. Epidemiología

En la actualidad, hay más de 400 millones de portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg).¹ Se estima que solo en Estados Unidos hay 1.2 millones de personas con infección crónica por VHB y 3.2 millones con infección crónica por VHC.¹¹³

Para la VHB, la vía percutánea es la forma más importante de transmisión, sin embargo, la transmisión sexual y perinatal también es común. Hijos de madres portadoras, cónyuges de personas infectadas, personas promiscuas, homosexuales y personal dedicado a la atención de la salud son los grupos con tasas más altas de infección.^{1, 113}

Por otro lado, la hepatitis C se contagia por transfusiones sanguíneas y otras vías percutáneas, como uso de drogas por vía intravenosa. Pacientes infectados por VIH, hemofílicos tratados con concentrados de factor de coagulación antes de 1987, pacientes que recibieron transfusión o trasplante antes de 1992 y pacientes en hemodiálisis son los grupos de alto riesgo para padecer la misma.^{1,113}

3.4.9.4. Fisiopatogenia

El desarrollo de hepatitis crónica es un proceso dinámico resultante de la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmune del hospedero. Para la hepatitis B crónica se reconocen cinco fases de evolución, que van desde la tolerancia inmune, en donde el individuo es altamente contagioso por presentar altos títulos de HBeAg y ADN-VHB, pasando por la fase de actividad inmune y de portador activo, en donde títulos de HBeAg empiezan a desaparecer, hasta la fase de hepatitis crónica, en donde el HBeAg se ha negativizado y el antígeno anti-eAg es detectable. En esta fase los títulos de transaminasas son fluctuantes. La remisión es la última fase de la enfermedad.¹

La progresión de la infección por hepatitis C a enfermedad crónica es influida por diversos factores agravantes, como el genotipo del virus, periodo de contagio, duración de la infección aguda, inmunodepresión, consumo excesivo de bebidas alcohólicas como trastorno coexistente e infección por VIH.¹

3.4.9.5. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La hepatitis crónica se caracteriza por la presencia de síntomas completamente inespecíficos como fatiga y dolor corporal intermitente. Algunas veces puede presentarse náusea, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal.¹¹² Los datos clínicos que sugieren cronicidad muchas veces son inespecíficos. La presencia de necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia hepática coincide con una hepatitis prolongada. La ausencia de normalización de aminotransferasas, bilirrubina y globulinas y la presencia mantenida de antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) en los 6 a 12 meses después de la infección aguda son datos que sugieren progresión de afección aguda a crónica.¹

3.4.9.6. Hepatitis autoinmune

Hepatopatía mediada por reacción inmune celular frente a autoantígenos hepatocitarios. Dicha reacción se desencadena por agentes ambientales y sustancias químicas en sujetos genéticamente predispuestos. El diagnóstico se basa en cambios histológicos hepáticos compatibles, sobre todo hepatitis periportal, manifestaciones clínicas y bioquímicas características, autoanticuerpos circulantes y niveles séricos aumentados de gammaglobulinas.¹¹⁴

La frecuencia de comorbilidades autoinmunitarias (tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis proliferativa, diabetes mellitus 1 y síndrome de Sjogren) en estos pacientes respalda la patogenia autoinmunitaria de la hepatopatía.¹¹⁵

3.4.9.7. Hepatitis inducida por fármacos

El consumo de muchos fármacos y productos químicos por cualquier vía (inhalada, oral, parenteral) puede causar lesión hepática. Los productos hepatotóxicos dañan al hepatocito de manera directa, a través de un radical libre o un producto intermedio del metabolismo que causa peroxidación de los lípidos de la membrana y daña la célula. Pueden también bloquear vías bioquímicas o alterar la integridad celular.¹

3.4.9.8. Hepatopatía alcohólica

Conjunto de lesiones provocadas en el hígado por el etanol. En este concepto se incluyen tres síndromes evolutivos: la esteatosis hepática alcohólica (EHA), la hepatitis alcohólica (HA) y la cirrosis hepática alcohólica (CHA). Se trata de tres

entidades que constituyen diferentes etapas de la misma enfermedad. La EHA representa la fase inicial, mientras que la HA y la CHA constituyen etapas más graves de hepatopatía.¹¹⁶

3.4.10. Enfermedad hepática crónica moderada o grave

El daño hepático prolongado producido por factores nocivos como alcohol, virus, autoanticuerpos, fármacos, o bien, por agregación de proteínas y elementos como hierro o cobre, desencadena un daño irreversible que se traduce en fibrosis del parénquima hepático, que puede ser demostrada por ultrasonido o mediante biopsia.¹

3.4.10.1. Hipertensión portal

Es la elevación del gradiente de presión de la vena hepática mayor a 5mmHg, que es causada por dos mecanismos: la fibrosis del hígado enfermo (que aumenta la resistencia al flujo sanguíneo) y el aumento del flujo de la circulación esplácnica.¹

117

3.4.10.1.1. Diagnóstico

En la exploración física el clínico puede evidenciar la presencia de circulación colateral en el abdomen (signo de Cullen), hematemesis secundaria a ruptura de varices esofágicas y ascitis. El facultativo puede solicitar adicional tomografía axial computarizada con el objetivo de evaluar las estructuras.¹

117

3.4.10.1.2. Encefalopatía hepática

Se clasifica así al deterioro mental y cognitivo secundario a la patología hepática subyacente. Se produce por la translocación hacia el sistema nervioso de toxinas debido a cortocircuitos venosos y disminución del parénquima hepático, que regularmente se encarga de su eliminación.^{1, 117}

3.4.10.1.3. Diagnostico

Es puramente clínico con la demostración de alteraciones conductuales, de la memoria, del estado de alerta o asterixis. De forma rutinaria se puede solicitar niveles de amonio en sangre pero éste resultado no tiene resultado con la severidad del cuadro.^{1, 117}

3.4.10.1.4. Hepatopatía crónica severa y otras enfermedades

En un estudio de Iglesia y colaboradores en la ciudad de Galicia, enfocado en la relación de EPOC y otras comorbilidades, se demostró que el 2.3% de la población estudiada tenía asociada hepatopatía crónica severa. ¹¹⁸

En otro estudio realizado en Sevilla por Nieto y colaboradores, se demostró que en el paciente con multimorbilidad la incidencia de hepatopatía crónica severa era de 6.5%, y la media de su puntaje del índice de Charlson fue de 3 puntos. ¹¹⁹

3.4.11. Diabetes mellitus tipo 2

Enfermedad metabólica caracteriza por mantener niveles altos de glicemia secundaria a la menor síntesis de insulina y resistencia a la misma. ^{1, 120, 121}

3.4.11.1. Epidemiología

Se estima que de los 500 millones de personas que viven en Latinoamérica, 15 millones de personas padecen diabetes, la cual tiene una prevalencia de 8% en áreas urbanas y 2% en áreas rurales. ¹²⁰ En Guatemala el estudio CAMDI, en el cual se pretendía demostrar la prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, determinó que la prevalencia de diabetes era de 8.4% y que 23.6% tenían algún grado de alteración de la glucosa, con una relación hombres/mujeres de 1 a 1. En este mismo estudio se demostró que el perfil epidemiológico del guatemalteco diabético era el de una persona de cualquier sexo, con edad media de diagnóstico de 37 años, mestizo, con educación primaria, desempleado, que padecía de sobrepeso y obesidad. ¹²²

3.4.11.2. Etiopatogenia

Aun no se conoce el mecanismo exacto por el cual los tejidos aumentan la resistencia a la insulina, pero se ha establecido la asociación entre bases genéticas y la obesidad como factores fundamentales. La obesidad aumenta la resistencia a la insulina de los órganos sensibles a esta hormona, quienes como respuesta dirigen señales al hígado, y junto a la acción de hormonas contrarreguladoras, provocan un aumento de la síntesis de glucosa que se traduce en hiperglicemia. ¹

¹²⁰

3.4.11.3. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas propios de la enfermedad son resultado de la hiperglicemia sostenida. La polidipsia y la poliuria son producidas por un aumento de la osmolalidad del plasma por la hiperglicemia; la polifagia y pérdida de peso son producto de la resistencia a la insulina, ya que las células activan mecanismos para mantener sus niveles de glucosa mediante catabolismo o aumento de ingesta calórica.

3.4.11.4. Diagnóstico

Se realiza cuando los resultados de glucosa sérica sean: ≥ 126 mg/dl preprandial, ≥ 200 mg/dl dos horas después a la prueba de tolerancia oral con 75g de glucosa, ≥ 200 mg/dl en una prueba al azar con los síntomas antes mencionados.

La cuarta prueba es la hemoglobina glicosilada (A1C), la cual tiene que ser mayor a 6.5% para hacer diagnóstico.¹²³

3.4.11.5. Cetoacidosis diabética

Complicación aguda que se caracteriza por la presencia de glicemia mayor a 250mg/dl, pH menor a 7.3, bicarbonato menor a 15meq/L, anión GAP elevado, presencia de cetonas en plasma y orina y osmolalidad sérica de 300 a 320. Se produce cuando existe una ausencia total o relativa de insulina, y un exceso de glucagón, adrenalina, cortisol y hormona del crecimiento, que funcionan como hormonas contrarreguladoras que promueven la glucogenólisis, la lipólisis y la formación de cuerpos cetónicos por parte del hígado; esto se desencadena ya sea por mala administración de insulina, infecciones, infartos, drogas o embarazo. El paciente a la evaluación puede presentar: náusea, vómito, sed, poliuria, dolor abdominal, taquicardia, deshidratación, taquipnea y alteración del estado de alerta.¹

3.4.11.6. Estado hiperosmolar hiperglicémico

Entidad caracterizada por la presencia de glicemia mayor a 600mg/dl, pH mayor a 7.3 dentro de rangos normales, bicarbonato normal, anión GAP normal, sin presencia de cetona en plasma u orina, y osmolalidad de 330 a 380. En esta entidad la deficiencia relativa de insulina fomenta la gluconeogénesis y glucogenólisis, lo que resulta en una elevación de los niveles de glucosa sérica,

aumentando el filtrado glomerular y disminuyendo el volumen intravascular. Finalmente se produce un incremento de la osmolalidad plasmática. Los factores desencadenantes son los mismos que en la cetoacidosis.¹

La alteración del estado de alerta y la ausencia de síntomas gastrointestinales de la cetoacidosis son los principales datos clínicos que deben hacer sospechar que un paciente está padeciendo esta complicación. Secundario a la pérdida de líquidos, durante el examen físico también se puede evidenciar taquicardia, hipotensión y deshidratación.¹

3.4.11.7.Nefropatía diabética

Se describe como la primera causa de enfermedad renal crónica, y ocurre en 20 a 40% de pacientes que padecen diabetes. La hiperglicemia sostenida provoca alteraciones microdinámicas en la circulación renal y alteraciones en el glomérulo, por lo que el paciente diabético debe tener seguimiento para detectar el comienzo de la lesión renal, mediante la relación de albumina/creatinina, la cual tiene que ser mayor o igual de 30mg/gCr, o con un filtrado glomerular menor a 90ml/min/1.72m².¹²³

3.4.11.8.Retinopatía diabética

Es la primera causa de ceguera en pacientes comprendidos entre las edades de 20 a 74 años. Es consecuencia de microaneurismas vasculares retinianos, manchas hemorrágicas y exudados que producen hipoxia, que a su vez fomenta la formación de nuevos vasos sanguíneos que surgen en el nervio óptico o en la macula, produciendo fibrosis, hemorragia y en última instancia, desprendimiento de la retina. El paciente con evidencia lesiones en la retina debe ser referido inmediatamente al oftalmólogo para su seguimiento.¹²³

3.4.11.9.Neuropatía diabética

Esta entidad debe diagnosticarse como tal al excluir neuropatías de origen no-diabético. Se puede manifestar en forma de polineuropatía-mononeuropatía, como neuropatía autonómica o ambas. Se desarrolla al perderse las fibras mielínicas y

amielínicas.¹Los exámenes diagnósticos de neuropatía se deben de realizar al momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2. Para evaluar la neuropatía periférica debe realizarse: sensación a la temperatura, 10-g monofilamento y reflejos rotulianos; y la neuropatía autonómica debe sospecharse en la presencia de hipoglicemias sin explicación, gastroparesis, hipotensión ortostática, constipación, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurogénica, y alteraciones en la sudoración.¹²³

3.4.11.10. Diabetes mellitus y otras enfermedades

En el estudio realizado en Sevilla por Nieto y colaboradores, se demostró que en el paciente con multimorbilidad la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 era de 28.4%, y la media de su puntaje del índice de Charlson era de 3 puntos.¹¹⁹

3.4.12. Hemiplejía

Es una parálisis de índole flácida o espástica que se limita al eje sagital del cuerpo del paciente. Dentro de sus causas están la enfermedad vascular cerebral, el trauma, las neoplasias, la hipoxia e infecciones que causa lesiones en la vía piramidal.

En un estudio de pacientes con multimorbilidades y EPOC, se demostró el 19% de los pacientes había tenido un evento cerebro vascular, y de esos, 4% tenían hemiplejía o paraplejía, y que la discapacidad más que un factor para aumentar la mortalidad, era un factor protector para la sobrevida de los pacientes.¹²⁴

3.4.13. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) engloba una gran variedad de problemas que evolucionan hacia una pérdida de la función renal. La ERC se define según las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012*, como la disminución de la función renal, expresada por una Tasa de filtrado glomerular (TFG) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o lesión renal progresiva, independiente de la causa, durante al menos 3 meses. Manifestada en forma directa a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal, o indirecta por la presencia de albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o a través de técnicas de imagen.^{1, 125-27}

La clasificación de la ERC se basa en el grado de disminución de la función renal valorada por la TFG. Esta constituye el mejor método para medir la función renal en personas sanas y enfermas, varía de acuerdo a la edad, sexo y tamaño corporal.¹

Clasificación en grados de la enfermedad renal crónica		
Categoría	FG(ml/min/1.73 m²)	Descripción
G1	>90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal

Fuente: Gorostidi M, et al: Guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. 34(3): 302-316, 2014. ¹²⁸

3.4.13.1.Etiopatogenia

La fisiopatología de la enfermedad renal crónica comprende dos conjuntos amplios de mecanismos lesivos: 1) mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal (como serían complejos inmunitarios y mediadores de inflamación en algunos tipos de Glomerulonefritis o exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales renales) 2) un grupo de mecanismos progresivos que incluyen hiperfiltración e hipertrofia de nefronas viables restantes, que son consecuencia frecuente de la disminución permanente de la masa renal, independientemente de la causa fundamental.¹ Entre las principales causas de esta patología se encuentran la glomerulopatía diabética, Glomerulonefritis, nefropatía hipertensiva, poliquistosis renal autosómica dominante y otras nefropatías quísticas o tubulointersticiales.¹²⁵

3.4.13.2.Epidemiología

La Enfermedad Renal Crónica ha cobrado gran importancia en las últimas décadas. Se le ha denominado una epidemia silenciosa. La enfermedad renal crónica afecta a cerca del 10% de la población mundial. Según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), en América Latina un promedio de 613 pacientes por millón de habitantes tuvieron acceso en 2011 a alguna de las alternativas de tratamiento para la sustitución de la función renal: hemodiálisis, diálisis peritoneal y el trasplante de riñón. En Guatemala, la mortalidad de enfermos renales crónicos en el 2008 fue estimada de 13.8 por 100,000 habitantes.^{129, 130}

Los pacientes con mayor riesgo de progresión a ERC, son los que presentan morbilidades como: hipertensión, diabetes o enfermedad cardiovascular. Otros factores epidemiológicos que han sido identificados como riesgo para la progresión a ERC son el consumo de tabaco, la albuminuria, la obesidad y la hiperlipidemia.¹²⁵

3.4.13.3. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de esta patología tienen una naturaleza inespecífica., debido a que la uremia causa perturbaciones en la función de todos los órganos y sistemas del cuerpo.¹

Existen síndromes específicos producidos por la lesión crónica renal. Los síntomas individuales no son específicos, aunque cuando se agrupan todos, la uremia puede ser reconocida fácilmente. Tan pronto como en la IRC llega al estadio 3, los pacientes desarrollan numerosas alteraciones en los valores bioquímicos, como anemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia. Entre los síntomas se incluyen fatiga, anorexia, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), prurito y pérdida de masa muscular; en ocasiones hay dolor torácico por una pericarditis, y pueden ser evidentes la neuropatía periférica y la disminución de la agudeza mental. Los pacientes con uremia avanzada pueden desarrollar un olor amoniacal e invariablemente presentan anemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia o hipoalbuminemia.¹²⁵

3.4.13.4. Diagnóstico

En la evaluación inicial es importante determinar el momento de aparición de la enfermedad renal, excluyendo de esta manera la enfermedad renal aguda o subaguda, y descartar antecedentes como hipertensión arterial, diabetes mellitus, uso de fármacos o drogas. Entre los métodos de laboratorio útiles para la valoración de lesión renal, orientando el diagnóstico, están: Niveles séricos y en orina de creatinina, electrolitos y proteínas. Estudios imagenológicos como la ecografía renal.^{1, 127}

3.4.13.5. Enfermedad Renal Crónica y otras enfermedades

En diversos estudios se ha encontrado una estrecha relación entre la diabetes Mellitus y la ERC. El riesgo relativo de insuficiencia renal en pacientes diabéticos es de 25 veces superior que en los no diabéticos, constituyendo una importante comorbilidad para la ERC (30.4%). La hipertensión arterial es la segunda comorbilidad principalmente asociada a ERC (10.2%).^{131, 132} En un programa de salud Renal en Uruguay se encontró que al momento del ingreso el 92,9% de los pacientes ingresados eran hipertensos, lo que demostró una fuerte asociación entre la ERC y la Hipertensión Arterial.^{133, 134}

De igual importancia, se describe la nefritis lúpica que afecta a más de la mitad de pacientes con LES. Se conoce que hasta el 5-15% de los pacientes han desarrollado ERC con necesidad de tratamiento sustitutivo.¹³⁵⁻¹³⁷

3.4.14. Tumor o neoplasia sólida

El término neoplasia define a un proceso alterado de proliferación y diferenciación celular, que se expresa con la formación de una masa o tumor. Siendo este un trastorno del crecimiento y el comportamiento celular, su causa final debe definirse a nivel celular y subcelular. Se denomina como cáncer a toda neoplasia maligna.¹³⁸ Este tipo de patologías representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. De los datos presentados en el informe mundial sobre el cáncer, del año 2012 ocurrieron 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Surgiendo con mayor frecuencia el cáncer de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado en hombres; mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago en las mujeres.¹³⁹

3.4.14.1. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico es el término utilizado para designar tumores que nacen del epitelio de las vías respiratorias (bronquios, bronquiolos y alvéolos). Se dividen en dos grandes grupos: carcinoma de células no pequeñas (85%) y carcinoma de células pequeñas del pulmón (15%). El cáncer de pulmón de células no pequeñas se puede dividir en tres grandes subtipos histológicos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, y el cáncer de pulmón de células grandes.^{1, 125, 140}

3.4.14.1.1. Epidemiología

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos y en todo el mundo. La edad de aparición usualmente se encuentra entre los 40 a 80 años. El principal factor de riesgo de los cánceres de pulmón es el tabaquismo, sin embargo se encuentra mayormente relacionado con el cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoma de células escamosas. El adenocarcinoma es el tipo más común en pacientes que nunca han fumado.^{1, 125,140}

3.4.14.1.2. Etiopatogenia

Los orígenes moleculares del cáncer de pulmón se encuentran en las complejas interacciones entre el medio ambiente y la susceptibilidad genética. En la patogenia del cáncer de pulmón, se describen mutaciones que codifican proteínas de señalización, como por ejemplo el receptor del factor de crecimiento epidérmico que pertenece a la familia de protooncogenes ERBB (HER) y que incluye EGFR (ERBB1), Her2/neu (ERBB2), HER3 (ERBB3) Y HER4 (ERBB4).^{1, 140}

3.4.14.1.3. Manifestaciones clínicas

Hasta un 15% de los pacientes no tienen síntomas iniciales, en los cuales generalmente el cuadro inicial se presenta en etapas más avanzadas del cáncer.¹²⁵ El cuadro inicial puede incluir tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea. Entre los síntomas generales o inespecíficos se pueden presentar anorexia, pérdida de peso, debilidad, fiebre y sudores nocturnos.¹

3.4.14.1.4. Diagnóstico

Se realiza mediante la obtención de muestras de tejido neoplásico que pueden ser obtenidos con técnicas de invasión mínima, como la toma de material bronquial o transbronquial durante fibrobroncoscopia, por aspiración con aguja fina, biopsia percutánea guiada por imágenes y la citología de esputo.

El índice de confirmación diagnóstica de la biopsia depende de factores como la localización del tumor, tamaño, tipo de masa tumoral, experiencia del broncoscopista y del patólogo.^{1, 125}

3.4.14.1.5. Cáncer de pulmón y otras enfermedades

El tabaquismo está asociado con el 90% de los casos de cáncer pulmonar. Es también importante factor de riesgo para otras patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En un estudio prospectivo realizado en pacientes con cáncer de pulmón se concluyó que la principal comorbilidad asociada al cáncer, era la enfermedad pulmonar obstructiva crónica representado el 39.8% de los casos. También destaca la enfermedad cardiovascular 19.2%, e hipertensión arterial con un 17.2%.¹⁴¹

3.4.14.2. Cáncer de próstata

El carcinoma de próstata es una neoplasia que se presenta predominantemente en hombres de edad avanzada. La mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas con un patrón de crecimiento lento y buena respuesta al tratamiento.¹⁴²

3.4.14.2.1. Etiopatogenia

Se ha estudiado varios factores que participan en el desarrollo del cáncer de próstata, como la edad, raza, antecedentes familiares, influencias ambientales y concentraciones hormonales. Entre los aspectos genéticos se ha descrito un locus de susceptibilidad en el cromosoma 1, banda q24, relacionado a la presencia del tumor en edades tempranas (<10%). Varios estudios han demostrado la importancia de la relación de altas concentraciones de andrógenos y el crecimiento, progresión y desarrollo del cáncer de próstata.^{125, 143}

3.4.14.2.2. Epidemiología

En 2010 en Estados Unidos se diagnosticaron unos 217 730 casos de cáncer de próstata y por esa neoplasia fallecieron 32 050 varones. El riesgo de diagnosticar cáncer de próstata en un hombre, es 2 a 3 veces mayor, que el esperado para su edad, etnia y localización geográfica, si tiene antecedentes familiares del mismo.¹⁴⁴ Otros factores de riesgo incluidos son el envejecimiento, la raza afroamericana. Factores dietéticos como lo son la escasa ingesta de grasa, aumento del consumo de proteína de soja,

licopenos y vitamina E, pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo del cáncer.¹²⁵

3.4.14.2.3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas usualmente presentes son secundarios a obstrucción del orificio de salida (cuello vesical), y estos son: continencia, potencia o cambios en el perfil eyaculatorio, (Harrison) chorro urinario intermitente, hematuria, hematospermia.¹²⁵

3.4.14.2.4. Diagnóstico

La sospecha clínica del cáncer de próstata se basa en el tacto rectal, ya que muchas neoplasias parecen en la zona periférica de la próstata y se pueden palpar al examen físico, hasta el 20 a 25% de pacientes con anomalías en el tacto rectal tiene cáncer.¹

Los carcinomas son duros, nodulares e irregulares. Y en las cifras elevadas de PSA, pero el diagnóstico requiere de confirmación histológica mediante biopsia guiada por ecografía transrectal. Este enfoque diagnóstico, sin embargo, presenta sus limitaciones, ya que existe un elevado porcentaje de tumores clínicamente significativos que no son identificados (falsos negativos) por la ETR. Además, la frecuente elevación de las cifras del PSA en la hipertrofia benigna de próstata o en otras situaciones (como, por ejemplo, en la prostatitis) conduce a la práctica innecesaria de biopsias.^{142,}

145

3.4.14.2.5. Cáncer de próstata y otras enfermedades

Se han realizado diversos estudios epidemiológicos, tanto de casos-controles como de cohortes, para valorar el impacto de la hipertensión arterial (HTA) en el cáncer de próstata. Aunque la mayoría de autores afirman que incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad, otros no documentan dicha asociación. En un estudio epidemiológico de cohortes en la población noruega encuentra que la HTA se asociaba a un incremento del riesgo de cáncer prostático, especialmente en aquellos de alto grado histológico. Además se describió una asociación inversa entre la diabetes tipo 2 y el riesgo de presentar cáncer de próstata, por lo que se puede decir

que la diabetes mellitus tipo 2 representa el único factor de riesgo constitucional que actúa como preventivo, disminuyendo el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.¹⁴⁴

3.4.14.3. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos. La mayor parte de los cánceres colorrectales, sea cual sea su causa, derivan de pólipos adenomatosos.^{1, 146}

3.4.14.3.1. Etiopatogenia

Hasta el 25% de los casos de cáncer colorrectal tienen un antecedente familiar, lo que sugiere una predisposición genética. Se pueden distinguir en dos grupos principales: los síndromes de poliposis, poco frecuentes, y los síndromes sin poliposis, más frecuentes.¹

3.4.14.3.2. Epidemiología

En Estados Unidos en el 2010 hubo una frecuencia de 142,570 casos nuevos y 51,370 muertes por cáncer colorrectal. Existe una correlación entre el riesgo de desarrollo de cáncer y el consumo de carne roja, la obesidad, el tabaquismo y una relación inversa con la ingesta de calcio y ácido fólico. Aspectos como la actividad física se relacionan con una reducción del riesgo de cáncer de colon del 30 a 50%.¹²⁵

3.4.14.3.3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas varían según la ubicación anatómica del tumor. Las neoplasias de ciego y colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, causando una estenosis de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones importantes de los hábitos intestinales. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse y provocar hemorragia crónica e insidiosa sin modificar el aspecto de las heces. Los pacientes con tumores del colon ascendente en general manifiestan fatiga, palpitations e incluso angina de pecho y anemia microcítica e hipocrómica. Las neoplasias en el recto y sigmoides se acompañan con frecuencia de hematoquezia, tenesmo y reducción del diámetro de las heces.¹

3.4.14.3.4. Diagnóstico

La detección selectiva de cáncer colorrectal puede reducir tanto la incidencia como la mortalidad del mismo. Por lo que es importante realizarla en hombres y mujeres mayores de 50 años. Implementado una prueba anual de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible cada 5 a 10 años.^{125, 147}

Si se opta por la colonoscopia cada 10 años o enema de bario cada 5 a 10 años. Se debe tener en cuenta que la colonoscopia es la prueba más sensible, pero conlleva mayores costes y riesgos. Y todavía no existen estudios suficientes para aprobar nuevos recursos como la colografía tomográfica computarizada.^{125, 146,147}

3.4.14.3.5. Cáncer de Colon y otras enfermedades

Algunos estudios han demostrado una correlación del riesgo de aparición de pólipos premalignos y de cáncer de colon en pacientes con acromegalia.¹²⁵ En un estudio prospectivo en el que se les dio seguimiento a pacientes con diabetes, se determinó que además de las enfermedades vasculares, la diabetes se asocia con la muerte prematura por varios tipos de cáncer, entre ellos el cáncer colorrectal.¹⁴⁸

3.4.14.4. Cáncer de mama

Esta patología corresponde a la principal causa de tumor malignos en la mujer.¹ Es un tumor maligno que se origina a partir de las células del seno, ocurre principalmente en mujeres, pero los hombres también son susceptibles.¹²⁵

3.4.14.4.1. Etiopatogenia

El cáncer de mama es una enfermedad clonal; una célula individual transformada acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. Solo el 10% de los casos de cáncer de mama guardan relación directa con mutaciones de la línea germinal. Entre las mutaciones en genes descritas se encuentran: el gen supresor p53, gen PTEN, gen supresor de tumores BRCA-1 y BRCA-2, que en condiciones fisiológicas inhiben el crecimiento de células tumorales. Además, se describe un oncogén dominante implicado en 25% de los casos. El producto de este gen,

un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico denominado erbB2 (HER/2 neu), se hiperexpresa, lo que contribuye a la transformación del epitelio mamario de la mujer.^{1, 149-151}

3.4.14.4.2. Epidemiología

En el año 2010, en Estados Unidos se detectaron aproximadamente 180,00 casos de carcinoma infiltrante de mama y se informaron 40,000 muertes por tal causa.¹ La edad y el sexo, son dos de los principales factores de riesgo presente en cáncer de mama. El 50% de las pacientes con cáncer de mama tiene 60 años o más. El riesgo de cáncer de mamá es mayor en mujeres con obesidad, menarquía temprana, menopausia tardía, nuliparidad, lo cual está relacionado al incremento de la exposición a estrógenos.^{1, 152} Datos epidemiológicos asocian el alcohol como un factor de riesgo, en especial en mujeres con ingesta baja de ácido fólico.^{1, 125,151}

3.4.14.4.3. Manifestaciones clínicas

Los hallazgos tempranos del cáncer de mama son: dolor descrito en el 10% de los casos, se asocia por lo general a una masa palpable; telorrea, retracciones de la piel o de los pezones; linfadenopatía axilar; alargamiento de las mamas, enrojecimiento, edema, fijación de la masa a la piel o a la pared del pecho. Estos hallazgos generalmente son detectados por la paciente.^{1, 125}

3.4.14.4.4. Diagnóstico

Esta patología se suele diagnosticar como una masa o una alteración mamográfica. Se conoce que hasta el 15-25% de los canceres de mama palpables no se visualizan en la mamografía.^{125, 153} Importante el hecho de no pasar por alto el interrogatorio y la exploración física.¹⁵¹

3.4.14.4.5. Cáncer de mama y otras enfermedades

En un estudio se ha relacionado la diabetes con la mortalidad prematura cuando está asociada a distintos tipos de cáncer entre ellos el cáncer de mama.¹⁴⁸

3.4.14.5. Cáncer de cérvix

El cáncer de cuello uterino es el segundo tumor más común en mujeres alrededor del mundo, probablemente debido a la extendida infección con cepas del virus de papiloma humano (HPV).^{1, 154}

3.4.14.5.1. Etiopatogenia

El cáncer cervical está íntimamente relacionado con HPV con riesgo oncogénico alto (16 y 18). Este virus infecta las células escamosas inmaduras, se replica en las células maduras y promueve en las mismas una proliferación anormal. Los efectos oncogénicos del HPV se deben principalmente a la expresión de las proteínas víricas E6 y E7.

Estas proteínas median la transformación neoplásica a través de la degradación o inactivación celular del supresor de tumores p53 proteína y la proteína del retinoblastoma, respectivamente. Resumiendo, el VPH de alto riesgo expresa proteínas oncógenas que inactivan supresores tumorales, activas ciclinas, inhiben la apoptosis y se oponen a la senescencia celular.^{1, 125, 138, 155}

3.4.14.5.2. Epidemiología

Anualmente se esperan cerca de 500,000 casos de cáncer cervical alrededor del mundo, con una aproximación de 240,000 muertes.¹ En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 12,000 casos cada año.¹⁵⁵ La incidencia de cáncer es alta en mujeres que viven en América Central, Suramérica, el Caribe y el sur y este de África. Un gran número de parejas sexuales, edad de la primera relación sexual, antecedente de enfermedad venérea constituyen factores de riesgo para esta patología. El tabaquismo es un cofactor, ya que se conoce que las fumadoras tienen un riesgo más alto de displasia con la infección de HPV.^{1, 125}

3.4.14.5.3. Manifestaciones clínicas

La mayoría de mujeres con diagnóstico de cáncer cervicouterino se encuentran asintomáticas. No obstante, en los casos que se presenten síntomas, el cáncer puede causar secreción vaginal acuosa teñida con sangre, hemorragia vaginal intermitente luego del coito. Con la invasión

parametrial y la extensión a la pared lateral de la pelvis, el tumor comprime órganos adyacentes y causa síntomas como edema de miembros inferiores y dolor lumbar. Si existe obstrucción ureteral, puede haber hidronefrosis y uremia.¹⁵⁴

3.4.14.5.4. Diagnóstico

El frotis de Papanicolau es la herramienta más utilizada, su principal función es la detección de displasia cervical pre invasiva asintomática. Si se obtiene resultados anormales en el frotis de Papanicolau se realiza una colposcopia, para identificar la zona de transformación completa y obtención de biopsias cervicouterinas para valorar la invasión del cáncer.¹⁵⁴

3.4.14.5.5. Cáncer de cérvix y otras enfermedades

Numerosos estudios han demostrado que la detección de la neoplasia cervical intraepitelial y de lesiones multifocales relacionadas con el VPH ocurre con mayor frecuencia en mujeres infectadas por el VIH que en mujeres sin la infección por el VIH. La relación entre el cáncer invasivo de cérvix y el VIH es compleja, ya que el desarrollo del cáncer puede ser debido a la inmunosupresión o a características vinculadas con la adquisición de la infección.^{1, 156,157}

3.4.15. Leucemias

3.4.15.1. Leucemia mieloide aguda

Es una forma de cáncer que se caracteriza por la infiltración de la médula ósea, la sangre y otros tejidos por células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, proliferativas, clonales, anormalmente diferenciadas, y en ocasiones poco diferenciados del sistema hematopoyético.¹⁵⁸ La leucemia mieloblástica aguda puede clasificarse morfológicamente con histoquímica y por citometría de flujo. Y se reconocen los ocho grupos clásicos de la clasificación franco-américo-británica (FAB) que van del M0 a M7.^{1, 125,159}

3.4.15.1.1. Etiopatogenia

En el desarrollo de la leucemia mieloide aguda, intervienen factores como la herencia, radiación, exposiciones químicas o laborales y fármacos. La LMA afecta los blastos que se están transformando en glóbulos blancos llamados

granulocitos. En los pacientes con LMA, los blastos no maduran y se vuelven demasiado numerosos. Estas células blásticas inmaduras se encuentran entonces en la sangre y la médula ósea.

Se desconoce el fenómeno molecular preciso o las alteraciones que se originan la transformación leucémica, sin embargo, el resultado final es la proliferación inexorable de células hematopoyéticas inmaduras que han perdido su capacidad para diferenciarse en forma normal. El desarrollo de la leucemia puede ser un proceso de múltiples etapas, según lo demuestra el hecho de que en muchos casos se presenta leucemia aguda en pacientes con un trastorno mielodisplásico preexistente.^{1, 160}

3.4.15.1.2. Epidemiología

En Estados Unidos, la incidencia de leucemia mieloide es de 17,200 casos nuevos. La incidencia de leucemia mieloide aguda se aproxima a 3.5 casos por 100,00 habitantes cada año, y su incidencia ajustada según la edad es mayor en varones que en mujeres.¹

3.4.15.1.3. Manifestaciones clínicas

Los primeros síntomas de la LMA son, en la mayoría de veces, inespecíficos e inician de forma gradual o abrupta, consecuencia de anemia, leucocitosis, leucopenia o disfunción leucocítica, trombocitopenia. La fatiga o debilidad es el síntoma referido por la mayoría como primer síntoma.¹ Fiebre, pérdida de peso, anorexia, disnea, petequias, dolor en las articulaciones y en los huesos, son algunos de las posibles manifestaciones de la LMA.¹⁶⁰

3.4.15.1.4. Diagnóstico

Se realiza mediante un análisis de sangre común en el que aparecen muy aumentados los leucocitos y si esto se confirma se realiza una biopsia de médula ósea para ver el grado de afectación.¹⁶⁰ El diagnóstico requiere la presencia de más de un 20% de blastos en la MO o alteraciones citogenéticas-moleculares definitorias. Además, se pueden realizar estudios genéticos y moleculares que aportan valiosa información pronóstica e identifican subtipos leucémicos.^{1, 125}

3.4.15.1.5. Leucemia mieloidea aguda y otras enfermedades

Se ha descrito asociación entre diabetes insípida central y leucemia mieloide aguda, sin embargo ésta es poco frecuente, suponiendo menos del 2% del total de pacientes con DI y menos del 1% de los pacientes con LMA. Presentándose, la diabetes insípida central con un orden de aparición variable, precediendo, de manera concomitante o posteriormente a la evidencia clínica de la enfermedad hematológica.¹⁶¹

3.4.15.2. Leucemia mieloide crónica

Neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizado por aumento de glóbulos blancos de la serie granulocítica. Se establece cuando se identifica una expansión clónica de una célula madre hematopoyética que cuenta con una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22.^{1, 160}

3.4.15.2.1. Etiopatogenia

El único factor etiológico conocido es la exposición a la radiación ionizante. Como resultado de la translocación de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 se conforma el cromosoma Philadelphia (Ph), se unen los genes BCR y ABL1 y se forma el gen mutado BCR-ABL1. Su producto es la proteína bcr-abl, que produce una activación permanente de la tirosinacinasas, que causa el aumento de la capacidad proliferativa del clon de células madre de la médula ósea, la inhibición de la apoptosis y las alteraciones de la adherencia de las células leucémicas al estroma medular.¹

3.4.15.2.2. Epidemiología

En Europa la incidencia es de 3.5 por 100,000 habitantes por año, mientras que en Estados Unidos es aproximadamente de 2,3 casos por 100,000 personas por año y la incidencia ajustada según la edad es mayor en varones que en mujeres (1.9 contra 1.1).¹ Representa hasta un 9% del total de casos nuevos de leucemia.¹⁶⁰

3.4.15.2.3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales en la fase crónica suelen ser graduales, por lo que algunos pacientes pueden ser asintomáticos. Los síntomas se relacionan con

una alta leucocitosis y pueden manifestar fatiga, malestar general, pérdida de peso, alteraciones visuales, cefalea, priapismo. En pacientes con esplenomegalia suelen aparecer dolor en hipocondrio izquierdo y sensación de saciedad temprana.^{1, 125,160}

3.4.15.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico debe estar basado en una buena historia clínica y buen examen físico, y debe ser corroborado con pruebas como: detección del cromosoma Ph en el estudio citogenético o del gen BCR-ABL1 en el estudio molecular. La OMS establece criterios diagnósticos para cada etapa en la que pueda cursar la enfermedad. Los siguientes criterios de la fase de aceleración (presencia de > o igual a 1 síntoma): porcentaje de blastos en sangre periférica o en medula entre 10-19%, basofilia > 20%, trombocitopenia mantenida <100,00/ μ , evolución clonal citogenética durante el tratamiento. Criterios de la crisis blástica: porcentaje de blastos en sangre periférica o medula >20%, infiltrados leucémicos extramedulares, concentraciones gigantes o clastos de blastos en el examen de medula ósea.^{1, 160}

3.4.15.3. Leucemia linfocítica crónica

La leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC-B) es la neoplasia más frecuente en la población occidental. Es una neoplasia mieloproliferativa que se distingue por la expansión de linfocitos B, en la sangre periférica, medula ósea, ganglios linfáticos y bazo.^{125,162}

3.4.15.3.1. Etiopatogenia

Las variables celulares propias de las células de la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B pueden clasificarse en alteraciones celulares en la interacción con las células de su microambiente, anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas, epigenéticas y proteómicas.

Su principal característica es la acumulación de linfocitos B monoclonales que expresan CD5, CD19, CD20 y CD23, mismos que crecen sin control en la médula ósea desplazando a las células sanguíneas normales y frecuentemente infiltran a los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado.^{1,125,162}

La causa de la leucemia linfocítica crónica B sigue siendo desconocida, sin embargo, diferentes condiciones se han identificado como factores de riesgo de padecerla, entre ellas el antecedente familiar de cáncer y neoplasias hematológicas, de inmunodeficiencias, de exposición al agente naranja, la edad avanzada y algunas alteraciones cromosómicas específicas.¹⁶²

3.4.15.3.2. Epidemiología

En estados Unidos la incidencia es adultos mayores de 65 años es de 13 por cada 100,000 por año. En una proporción de 1.5:2.1 hombres: mujeres, la edad media de aparición es 65 a 72 años, la incidencia aumenta con la edad. Se estima que en Estados Unidos ocurren alrededor 15,000 casos nuevos anualmente y 4,500 muertes se asocian a la misma. En los países latinoamericanos la incidencia es baja, en comparación a la de Estados Unidos y países de Europa debido a factores genéticos y epigenéticos.¹⁶²

3.4.15.3.3. Manifestaciones clínicas

Aproximadamente la mitad de los pacientes son asintomáticos. La mayor parte de las veces se presentan un curso clínico variable por lo que los síntomas son inespecíficos como fatiga, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, crecimientos ganglionares y persistencia o infecciones severas; además pueden presentar hepatoesplenomegalia.^{162, 163}

3.4.15.3.4. Diagnóstico

El criterio para el establecimiento del diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica B recomendado por el Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL) es la identificación de linfocitosis de más de 5 x 10⁹ /L en sangre periférica, que contengan prolinfocitos en menos de 55%, persistente durante más de tres meses.^{125, 162}

3.4.16. Linfomas

Los linfomas se pueden clasificar en dos grandes grupos, linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo de neoplasias de origen linfocitario, con expansión monoclonal de linfocitos B o T, causando alteraciones del sistema inmunitario. Dentro de este grupo se encuentra la macroglobulinemia de

Waldernstrom (MW), un síndrome linfoproliferativo con infiltración medular, crónico y raro de fenotipo B.^{26, 164,165}

El linfoma Hodgkin es una neoplasia de origen linfocitario, al igual que los LNH, sin embargo, se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg al análisis microscópico. Según su comportamiento y propagación, se divide en enfermedad de Hodgkin clásica y con predominio linfocitario nodular.¹⁶⁶

3.4.16.1.Etiopatogenia

La etiología del LNH es múltiple y se ha vinculado con el virus de Epstein-Barr (linfoma de Burkitt), HTLV-1 (linfoma de células T), virus de hepatitis C e inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas. También se ha relacionado a algunas enfermedades autoinmunes y exposición a fármacos.²⁶

En la enfermedad de Hodgkin, al igual que el LNH, existe participación del virus de Epstein-Barr hasta en el 80% de los casos en los países subdesarrollados.²⁶

3.4.16.2.Epidemiología

El LNH ocupa el quinto lugar de incidencia de todas las neoplasias en Europa y Estados Unidos, representando alrededor del 4% de todos los cánceres. Afecta entre 12-15 personas por cada 100,000 habitantes. Más del 95% de los casos ocurre en adultos, con mayor incidencia en el sexo masculino y mayores de 66 años.^{1, 165} Por otra parte la MW es más frecuente en pacientes masculinos mayores de 65 años, sin embargo tiene una supervivencia de aproximadamente 5 años.¹⁶⁴

La enfermedad de Hodgkin tiene mayor incidencia en el sexo masculino, afecta a personas de cualquier edad, pero su mayor incidencia ocurre en la edad adulta temprana (15-40 años) y tarde en la edad adulta (luego de los 55 años).¹⁶⁶

3.4.16.3.Manifestaciones clínicas

Más del 80% de pacientes que con LNH presentan, como primera manifestación, adenopatías periféricas, indoloras, elásticas, móviles y no confluentes.^{26,165} Cuando existe afección del anillo de Waldeyer se debe sospechar el diagnóstico de LNH.²⁶ La mayoría de casos suelen ser asintomáticos, sin embargo algunos pacientes presentan signos y síntomas variables según su localización, causando

inflamación de los ganglios linfáticos, dolor o presión en el pecho, fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos.¹⁶⁵ En la enfermedad de Hodgkin, el 90% de los pacientes presentan adenopatías superficiales no dolorosas, siendo la adenopatía cervical la primera en aparecer en hasta el 75% de los casos. Existen síntomas no específicos como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, prurito, cansancio y anorexia; en ocasiones puede afectar los ganglios linfáticos del mediastino causando compresión traqueal con disnea y tos.¹⁶⁶

3.4.16.4. Diagnóstico

Tanto para el diagnóstico de LNH como la enfermedad de Hodgkin, se debe realizar un examen físico minucioso con especial atención en los ganglios linfáticos en búsqueda de adenopatías periféricas, y se deben correlacionar estos hallazgos con la presencia de síntomas. Es necesario realizar exámenes de laboratorio como hemograma y perfil lipídico, y estudios de gabinete como radiografía torácica, tomografía axial computarizada abdominal y pélvica. Por último, se debe realizar una biopsia con identificación de las células de Reed-Sternberg para el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin.^{26, 165, 166}

3.4.16.5. Linfomas y otras enfermedades

Se ha observado una mayor incidencia de LNH en pacientes con enfermedades autoinmunes, como AR, LES, Síndrome de Sjogren y esprúe celiaco. Esto puede deberse a la hiperactividad del sistema inmune con crecimiento acelerado y división celular en las personas que cursan con este tipo de enfermedades.^{26, 165}

3.4.17. Metástasis sólida

La diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra es llamada metástasis. El cáncer metastásico recibe nombre según el origen de las células que lo componen.¹⁶⁷

3.4.17.1. Etiopatogenia

La metástasis de células cancerosas comprende los siguientes pasos:¹⁶⁷

- Invasión local: Las células cancerosas invaden el tejido sano próximo.
- Intravasación: Las células invaden y penetran paredes de ganglios linfáticos o vasos sanguíneos cercanos.

- **Circulación:** A través del sistema linfático y vasos sanguíneos, las células se mueven a otras partes del cuerpo.
- **Paro y extravasación:** Las células alcanzan los capilares de órganos distantes e invaden las paredes de los mismos.
- **Proliferación:** Multiplicación de las células en el órgano distante (micrometástasis).
- **Angiogénesis:** Las micrometástasis estimulan el crecimiento de vasos sanguíneos.

Para llegar a los vasos sanguíneos o linfáticos, un carcinoma primero debe romper la membrana basal subyacente y luego atravesar el tejido conjuntivo intersticial para finalmente obtener acceso a la circulación. La invasión de la MEC consta de diferentes pasos: cambios en las interacciones célula-célula del tumor (disociación), degradación de la MEC, fijación a proteínas de la MEC y locomoción a través de la matriz.¹³⁸

El asentamiento de las células tumorales potencialmente metastásicas en un órgano específico, lleva implícito la continua evasión de las defensas del huésped. El carcinoma metastásico es capaz de secretar diversas citocinas que afectan a diferentes células del huésped y a la matriz extracelular, las cuales, a su vez, secretan diversos factores que recíprocamente afectan a las células metastásicas.

El resultado de esta interacción bidireccional determinará la inhibición o el estímulo de la proliferación de las células tumorales y el desarrollo de la metástasis en un órgano específico.¹³⁸

Los huesos, pulmones, hígado y cerebro son los órganos donde las metástasis ocurren más a menudo. Todos los cánceres tienen diferente preferencia para hacer metástasis. El cáncer de mama puede propagarse a cuatro lugares: huesos, pulmones, hígado y cerebro, siendo los dos primeros los más frecuentemente afectados. Las metástasis del cáncer de pulmón ocurren preferentemente en cerebro, huesos y pulmón contiguo. Por lo contrario, las metástasis del cáncer de próstata ocurren principalmente en los huesos, las del sarcoma principalmente en el pulmón, y las del melanoma ocular en el hígado.¹⁶⁷

3.4.17.2. Metástasis sólida y otras enfermedades

Estudios demuestran que pacientes con Artritis Reumatoide tienen riesgo mayor de padecer ciertos tipos de linfoma y cáncer de pulmón que la población en general. Esto puede explicarse por diferentes mecanismos. Por una parte, los fármacos inmunosupresores pueden afectar la inmunovigilancia sobre células transformadas y aumentar la incidencia de cánceres clínicamente manifiestos; por otra parte, la propia actividad inflamatoria mantenida de la AR, que puede generar una desregulación inmunitaria que favorezca el desarrollo de cáncer. Una tercera explicación es que el cáncer y la AR pueden compartir factores causales comunes; ésta es probablemente la explicación de la asociación entre cáncer de pulmón y AR, al ser también el tabaco un factor de riesgo para el desarrollo de AR. Por último, puede darse la circunstancia de que determinados factores genéticos favorezcan a la vez el desarrollo de ciertos tipos de cáncer (particularmente del sistema inmunitario) y de AR.¹⁶⁸

También se ha demostrado que distintas miopatías y especialmente dermatomiositis, se relaciona a diferentes tipos de cáncer. En general las neoplasias asociadas con DM son las esperadas por la edad y el sexo, esto es, cáncer de pulmón, estómago y próstata en los varones, y cáncer de pulmón, mama y ginecológico en las mujeres.

Sin embargo, también se ha reportado asociación con neoplasias poco comunes y de muy diversos tipos (feocromocitoma maligno, mieloma múltiple, timoma, carcinoma papilar seroso, teratomas, sarcoma de Kaposi y melanoma, entre otros). En los pacientes con Polimiositis predominan los cánceres linfohematopoyéticos.

En muchos de los casos, la miopatía (sobre todo la DM) asociada con cáncer se comporta como un verdadero síndrome paraneoplásico, con una asociación temporal estrecha, mejorando la miopatía después del tratamiento del cáncer, e incluso con recurrencia de la miopatía al recaer la neoplasia.¹⁶⁹

3.4.18. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El SIDA es el estadio final o etapa crítica de una enfermedad crónica transmisible de tipo progresivo. Fue descrita por primera vez en Estados Unidos en 1981 cuando

aparecieron casos de neumonía inexplicada por *Pneumocystis jiroveci* en cinco varones homosexuales y casos de sarcoma de Kaposi. La definición de Sida es compleja y amplia y fue establecida con fines de vigilancia. Por lo que cualquier paciente con un recuento de linfocitos T CD4. <200/microlitros presenta SIDA con o sin enfermedades oportunistas presentes.^{1, 170,171}

3.4.18.1.Etiopatogenia

La etiología del SIDA está relacionada íntimamente con dos retrovirus el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es responsable de la mayoría de los casos de SIDA en el hemisferio occidental, Europa, Asia y África Central, del Sur y Oriental; el VIH-2 es el principal agente del SIDA en África Occidental y parece ser menos virulento que el VIH-1.^{1, 172,173}

La patogenia del VIH se debe a que infecta un subconjunto importante de linfocitos T, definidos desde el punto de vista fenotípico por la glucoproteína transmembrana T4 o CD4, y desde el punto de vista funcional por actuar como células colaboradoras/inductoras. Infecta también células no linfoides, como macrófagos, células microgliales y diversas células endoteliales y epiteliales. Las células dendríticas de los ganglios linfáticos pueden unir el VIH a su superficie celular, pero no son invadidas.

Como resultado de la infección por VIH, se alteran el número y las funciones de las células T, las células B, las células asesinas naturales y los monocitos-macrófagos. A pesar de las anomalías de células distintas de los linfocitos CD4⁺, gran parte de la disfunción inmunológica del SIDA se debe a pérdida de la función colaboradora de esos linfocitos, que es crítica para la inmunidad celular.^{1, 125,170}

3.4.18.2.Epidemiología

En 2009, las Naciones Unidas estimó que 33,2 millones de personas en todo el mundo vivían con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), y que 2,6 millones de personas habían sido recientemente infectadas, durante este mismo año. En Latinoamérica y el Caribe, casi 1.6 millones de personas viven con VIH/SIDA, siendo Brasil el país con el mayor número de personas infectadas con VIH de la región. En Guatemala se reportó una prevalencia de 4.3 casos por

100,000 en el 2009. Después del inicio de la pandemia, el total de muertes por SIDA en el mundo rebasa los 25 millones.^{1, 173,174}

3.4.18.3. Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico presenta síntomas muy variados, dichas manifestaciones del síndrome agudo se pueden dividir de la siguiente manera: generales (fiebre, faringitis, linfadenopatías, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida de peso); dermatológicos: erupción eritematosa maculopapular, urticaria difusa y alopecia; gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y ulceraciones mucocutáneas; neurológicos: cefalea, dolor retroorbitario, meningoencefalitis, neuropatía periférica, radiculitis y síndrome de Guillain-Barré.^{1,170}

Debido a que el espectro de la enfermedad varía de acuerdo al recuento de linfocitos T CD4+, las manifestaciones clínicas más graves se pueden presentar en la etapa C o SIDA, en el que figuran las enfermedades oportunistas y dependiendo de la enfermedad que se presente, ésta determinará el cuadro clínico a observarse.¹

De forma directa e indirecta, las infecciones oportunistas siguen siendo las responsables de la mayoría de las muertes de pacientes infectados por el VIH. Los patógenos oportunistas más comunes son: *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, Complejo *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida spp*, *Toxoplasma gondii*, *Histoplasma capsulatum*, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus varicela zóster y virus del herpes simple, hepatitis C y una variedad de patógenos bacterianos, hongos y protozoos.^{1, 125,172}

3.4.18.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos. Los anticuerpos suelen aparecer en la circulación entre dos y 12 semanas después de la infección. La prueba convencional de detección sistemática del VIH es la prueba de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), que combina la detección de anticuerpos contra VIH y la detección de antígeno p24 de VIH, esta prueba tiene una alta sensibilidad, pero una baja especificidad.

La prueba de confirmación más usada es la inmunotransferencia, análisis de bandas a pesos moleculares correspondientes a los productos génicos del VIH. Cuando un paciente tiene ELISA positivo o indeterminado y una inmunotransferencia negativa, se puede llegar con seguridad a la conclusión de que el resultado del EIA es un falso positivo. Cuando una inmunotrasferencia es indeterminada se debe repetir el estudio al mes para confirmar si el resultado es indeterminado o no.¹ Las prácticas óptimas aconsejan repetir las pruebas en todas las personas diagnosticadas como VIH-positivas antes de que empiecen a recibir atención o tratamiento, a fin de descartar posibles errores de las pruebas o de la notificación.¹⁷⁵

3.4.18.5.SIDA y otras enfermedades

Las enfermedades hepáticas constituyen las comorbilidades más importantes de la población VIH. La causa más frecuente de hepatopatía en este tipo de pacientes es la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC). Otros virus hepatotropos (hepatitis B, citomegalovirus) y el consumo de alcohol pueden causarla en menor proporción. La medicación antirretroviral puede producir o agravar una hepatopatía preexistente.¹

Además de las enfermedades clásicas que definen el Sida, los pacientes con VIH, han presentado comorbilidades graves del tipo cardiovascular, renal y hepático. En una serie la tasa general de infarto miocárdico (IM) fue 3.5/1,000 años-paciente, 28% de estos episodios fue letal y el (IM) fue la causa del 7% de las muertes en la cohorte. Este tipo de patologías puede vincularse a factores de riesgo como tabaquismo.^{1, 176}

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1. Tipo y diseño del estudio

Estudio descriptivo transversal

4.2. Unidad de análisis

4.2.1. Unidad primaria de muestreo

Pacientes adultos que asistieron a la consulta externa de reumatología del Centro de Atención Médica Integral para Pensionados (CAMIP) II y III, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y autonomía zona 9.

4.2.2. Unidad de análisis

Datos registrados en el instrumento de recolección de datos diseñado para el efecto.

4.2.3. Unidad de información

Pacientes adultos con las siguientes enfermedades reumatológicas: Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjogren, Dermatomiositis, Psoriasis, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Esclerodermia y Vasculitis, del CAMIP II, CAMIP III, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía Zona 9 del IGSS de la ciudad de Guatemala.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población

Pacientes adultos de cualquier sexo que asistieron durante los meses de abril a junio del 2016 a la consulta externa de Reumatología de los CAMIP II, CAMIP III, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía Zona 9 del IGSS de la ciudad de Guatemala

4.3.2. Muestra

No se contó con datos exactos por parte del departamento de estadística del IGSS sobre la población que asiste a las consultas externas de reumatología, ya que en el total de consultas se incluían reconsultas, por lo que un mismo sujeto aparecía dos o más veces dentro del total, aumentando así la población.

Debido a la ausencia de datos, el cálculo de la muestra se realizó a partir de una prueba piloto, a través de la cual se estimó la población de pacientes que consultan a los centros escogidos. En el estudio se incluyó la población de dos meses debido a que las citas para consultas en los centros asistenciales del IGSS se realizan de forma bimestral, por tanto, al realizar el trabajo de campo durante este período se tiene la certeza que se incluirá a cada paciente una sola vez, y no se repetirá ningún sujeto dentro de la población.

La prueba piloto se llevó a cabo durante dos semanas (13 al 26 de abril) con todos los pacientes que asistieron a su consulta y que cumplieron los criterios de inclusión del estudio, siendo 184 pacientes en total. De estos pacientes, 37 tuvieron diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico, 4 pacientes con Síndrome de Sjogren, 130 pacientes con Artritis reumatoide, 2 pacientes con Dermatomiositis, 5 pacientes con Artritis Psoriásica, 4 pacientes con Esclerodermia y 2 pacientes con Vasculitis. Se tomaron como base los datos observados para estimar la proporción de cada enfermedad en la muestra final, pues a excepción de Artritis reumatoide y Lupus eritematoso sistémico, no se conoce la prevalencia exacta de las demás enfermedades en la población de estudio o en poblaciones similares.

La población total estimada para los dos meses (calculada a partir de una regla de tres y tomando en cuenta que los dos meses de estudio equivalen a 9 semanas) fue de 828 pacientes.

A partir de la población estimada, se calculó la muestra con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Npqz^2}{d^2(N - 1) + (z^2pq)}$$

Z= 1.96 nivel de confianza del 95%

p= 0.5 proporción de individuos en la población general con enfermedades reumatológicas; se desconoce la proporción en la población de estudio o poblaciones similares, por lo que se utilizó el criterio de p=50% y q=50%.

q= 0.5 proporción de individuos que no tienen enfermedades reumatológicas autoinmunes.

d= error del 5%

N= Tamaño de la población por grupos

La muestra total estimada a partir de la proyección de la población (828) fue $n=262$
La muestra estimada de cada una de las enfermedades a partir de los datos de la prueba piloto, fue de:

n1: Lupus eritematoso sistémico, 53 pacientes

n2: Síndrome de Sjogren, 6 pacientes

n3: Artritis reumatoide, 185 pacientes

n4: Dermatomiositis, 3 pacientes

n5: Artritis psoriásica, 7 pacientes

n6: Esclerodermia, 6 pacientes

n7: Vasculitis, 3 pacientes

Además, se tomó en cuenta la diferencia en la cantidad de consultas entre cada centro asistencial incluido en el estudio, pues en la prueba piloto los pacientes encuestados fueron 27 de la consulta externa del IGSS de Barranquilla (mañana), 31 pacientes de la consulta externa del IGSS de Barranquilla (tarde), 21 pacientes del CAMIP III Zunil, 51 pacientes de Autonomía Zona 9 y 54 pacientes de Gerona zona 1. En la muestra estimada de 262 pacientes, 39 pacientes debían ser de la consulta externa del IGSS de Barranquilla (mañana), 44 pacientes de la consulta externa del IGSS de Barranquilla (tarde), 30 pacientes del CAMIP III Zunil, 73 pacientes de Autonomía Zona 9 y 77 pacientes de Gerona zona 1. Esto con el fin de tener una muestra acorde a la población de cada uno de los centros asistenciales.

Para asegurar que el estudio fuera aleatorio, cada investigador solamente tomó en cuenta una cantidad específica de pacientes por día, para que todos los días de los dos meses de trabajo de campo fueran equitativos, y que todos los pacientes que consultaran durante el tiempo de investigación tuvieran la misma oportunidad de ser incluidos dentro del estudio. Se extrajo de manera aleatoria, el número de pacientes observados durante las dos semanas de la prueba piloto que debían participar en la muestra, el resto de pacientes fueron retirados del estudio.

4.4. Selección de los sujetos a estudio

4.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con enfermedad autoinmune que asistieron a la consulta externa de reumatología de los CAMIP II, CAMIP III, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía Zona 9 del IGSS de la ciudad de Guatemala.
- Pacientes de ambos sexos que aceptaron formar parte del estudio y lo expresaron a través del consentimiento informado.

4.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con deterioro neuro-cognitivo que les impedía proporcionar información a los investigadores.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes no reumatológicas.
- Extranjeros.
- Pacientes con edad menor a 18 años.

4.5. Medición de variables

Operacionalización de Variables						
Macro variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Criterios de clasificación
Características biológicas y sociales	Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Número de años cumplidos desde su nacimiento hasta la fecha presente que esté en el registro médico.	Cuantitativa Discreta	De razón	Años
	Sexo	Condición orgánica femenina, masculina de una persona.	Condición orgánica que distingue a una persona en femenino y masculino.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
	Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas y culturales.	Autopercepción de la persona para agruparse a una cultura, durante la entrevista.	Cualitativa Politómica	Nominal	Indígena Ladino Xinca Garífuna
	Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Nivel de educación aprobado, que indique la persona al momento de la entrevista.	Cualitativa Politómica	Nominal	Ninguna Primaria Básica Diversificada Universitaria
	Ocupación	Trabajo, empleo u oficio por el que se obtiene remuneración económica.	Empleo que la persona desarrollo y por el cual se jubiló, que indique la persona a la entrevista.	Cualitativa Politómica	Nominal	Profesionales científicos Técnicos y nivel medio Empleados de oficina Trabajadores de los servicios Agricultores Oficiales, artesanos y otros oficios.
	Procedencia	Origen, principio de donde se nace.	Lugar en donde nació la persona según indique en la entrevista.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Departamentos de Guatemala
	Residencia	Casa donde se vive.	Dirección que indique la persona al momento de la entrevista.	Cualitativa Politómica	Nominal	Departamentos

...Continuación

Características clínicas	Enfermedad reumatológica Autoinmune	Se define así a un grupo heterogéneo de patologías que su característica en común es la producción de autoanticuerpos, los cuales destruyen el tejido conectivo de los órganos a través del sistema inmune debido a la alteración de los mecanismos de tolerancia inmunológica.	Enfermedad del tejido conectivo por la cual la persona tenga seguimiento y este anotado en el historial clínico.	Cualitativa Politómica	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus eritematoso sistémico (LES) 2. Síndrome de Sjogren 3. Dermatomiositis 4. Psoriasis 5. Enfermedad mixta del tejido conectivo 6. (EMTC) 7. Esclerodermia 8. Vasculitis
	Edad de inicio de la enfermedad autoinmune reumatológica	Tiempo desde que la persona fue diagnosticada con enfermedad autoinmune reumatológica.	Tiempo en años desde el inicio de la enfermedad autoinmune reumatológica, que el paciente indique a la entrevista.	Cuantitativa Discreta	De razón	Años
Índice de comorbilidad de Charlson	Puntaje del Índice de comorbilidad de Charlson	Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, según la edad y comorbilidades del paciente.	Sistema de evaluación para pacientes con enfermedad autoinmune reumatológica de base, en el cual se obtiene un puntaje según el número de comorbilidades que tenga la persona y este anotado en el historial clínico.	Cuantitativa Discreta	De razón	<p>0 puntos</p> <p>1 – 2 puntos</p> <p>3 – 4 puntos</p> <p>5 o más puntos.</p>
	Comorbilidad	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.	Enfermedad asociada a la enfermedad autoinmune reumatológica, que se encuentre en el expediente de la persona entrevistada y que este clasificada dentro del índice de Charlson.	Cualitativa politómica	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infarto Agudo del Miocardio 2. Insuficiencia Cardíaca Congestiva 3. Enfermedad Vascular Periférica 4. Enfermedad cerebro vascular 5. Demencia 6. Enfermedad pulmonar crónica

...Continuación

						<ul style="list-style-type: none"> 7. Patología del tejido conectivo 8. Enfermedad ulcerosa 9. Enfermedad hepática leve 10. Enfermedad Hepática Crónica Grave 11. Diabetes 12. Diabetes con lesión a órgano. 13. Hemiplejia 14. Enfermedad renal crónica 15. Tumor o Neoplasia Sólida 16. Leucemias 17. Linfomas 18. Metástasis 19. SIDA
	Expectativa de vida	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada.	Probabilidad de muerte en un año para personas con enfermedad reumatológica de base asociada a otra comorbilidad, según índice de Charlson.	Cuantitativa Discreta	De razón	Porcentaje

4.6. Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1. Técnicas de recolección de datos

Se diseñó un instrumento de recolección de datos en el que se incluyeron los datos generales del paciente y las comorbilidades que forman parte del índice de Charlson. En la consulta externa de reumatología de los CAMIP II, CAMIP III, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía Zona 9 del IGSS de la ciudad de Guatemala, cada investigador encuestó a los pacientes que asistieron a la misma con el objetivo de obtener respuestas directamente de ellos, luego se corroboró la información con el expediente clínico correspondiente.

4.6.2. Procesos

a) Paso 1

Se presentó el protocolo aprobado y se solicitó la autorización para realizar el trabajo de campo en los CAMIP II, CAMIP III, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía Zona 9 del IGSS de la ciudad de Guatemala.

b) Paso 2

Se asignó una clínica de consulta externa a cada investigador.

c) Paso 3

Se realizó una prueba piloto para obtener la muestra.

d) Paso 4

Se definieron las fechas para iniciar el trabajo de campo, con los encargados de las diferentes consultas externas de Reumatología de los CAMIP II, CAMIP III, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía Zona 9 del IGSS de la ciudad de Guatemala basado en día y hora que se encuentran en función.

e) Paso 5

Cada investigador se presentó con el médico de la clínica a la cual fue asignado.

f) Paso 6

Se recolectaron los datos de la siguiente manera: cada investigador se presentó con el paciente e indicó el tema de investigación, se le explicó al paciente la importancia del estudio y posteriormente se le preguntó si deseaba participar.

Luego se le entregó el consentimiento informado y se dio un espacio para resolución de dudas. Por último llenó el instrumento de recolección de datos con la información brindada.

g) Paso 7

Se tabularon y analizaron los resultados obtenidos con el instrumento de recolección de datos.

4.6.3. Instrumentos de medición

El instrumento de recolección de datos diseñado por los investigadores consistió en una hoja de papel bond, tamaño carta, con impresión en ambos lados; al frente con los logotipos y el encabezado de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Un espacio con el número de expediente del paciente, y un código de identificación seguido de las iniciales de cada investigador. A continuación una pequeña introducción explicando brevemente la investigación y las instrucciones para el correcto llenado de la boleta. El instrumento contenía tres secciones, distribuidas de la siguiente manera:

- Sección I. Características clínicas
Se refería a la enfermedad autoinmune reumatológica que padece el paciente y la edad a la que fue diagnosticada.
- Sección II. Características biológicas y sociales
Se anotó el sexo, la edad, el grado académico y el puesto desempeñado (en caso de ser médico) o tipo de patología (en caso de ser paciente).
- Sección III. Índice de Charlson
Se respondió de acuerdo a los datos obtenidos del paciente y el expediente clínico.

4.7. Procesamiento y análisis de datos

4.7.1. Procesamiento de datos

Los datos obtenidos en cada institución a través del instrumento de recolección fueron tabulados en el programa Microsoft Excel versión 2013, formando la base de datos con la distribución de los sujetos acorde a su edad, sexo, enfermedad reumatológica autoinmune, etnia, escolaridad, ocupación, procedencia e índice de comorbilidad de Charlson. Este mismo programa se utilizó para crear las tablas de acuerdo a los objetivos planteados y presentar el análisis de la información.

a) Variables identificadas:

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Escolaridad
- Ocupación
- Procedencia
- Residencia
- Enfermedad reumatológica autoinmune
- Edad de inicio de la enfermedad reumatológica autoinmune
- Índice de comorbilidad de Charlson
- Comorbilidad
- Expectativa de vida

b) Variable Cruzadas:

- Edad y enfermedad reumatológica autoinmune
- Sexo y enfermedad reumatológica autoinmune
- Etnia y enfermedad reumatológica autoinmune
- Escolaridad y enfermedad reumatológica autoinmune
- Ocupación y enfermedad reumatológica autoinmune
- Procedencia y enfermedad reumatológica autoinmune
- Enfermedad autoinmune reumatológica e índice de comorbilidad de Charlson
- Edad de inicio de la enfermedad autoinmune reumatológica y mortalidad

c) Cuadros a presentar sobre las encuestas realizadas:

- Cuadro I: Características biológicas y sociales en pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune que asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS.
- Cuadro II: Frecuencia de las enfermedades autoinmunes reumatológicas según el sexo de los pacientes que asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS.
- Cuadro III: Frecuencia de comorbilidades identificadas mediante el índice de Charlson en los pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune que

asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS.

- Cuadro IV: Expectativa de vida según la enfermedad reumatológica autoinmune en pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune que asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS.

4.7.2. Análisis de datos

Utilizando los datos obtenidos por medio del instrumento, las variables cualitativas de la sección de datos generales y la sección del índice de Charlson se estudiaron por medio de distribución de frecuencias simples y porcentajes para describir cada variable. Mientras que las variables cuantitativas dentro de sección de datos generales y la sección del índice de Charlson se analizaron mediante distribución de frecuencias simples y medidas de tendencia central.

4.8. Límites de la investigación

4.8.1. Obstáculos

- Negación de los pacientes a ser parte del estudio.
- Cierres temporales imprevistos de las consultas externas, debido a situaciones administrativas y decisiones internas por parte de las autoridades del IGSS.

4.8.2. Alcances

- Se documentó la enfermedad reumatológica autoinmune de base y comorbilidades que presentaron los pacientes, determinando su expectativa de vida según la puntuación del índice de comorbilidades de Charlson, permitiendo observar que enfermedades (de base y comorbilidades) se relacionaron con un peor pronóstico.
- Se recopiló información sobre edad, sexo, etnia, escolaridad, ocupación, procedencia y residencia, y se realizó una caracterización epidemiológica de los sujetos a estudio, determinando la relación de estas variables con peores expectativas de vida.
- La investigación se realizó durante abril a junio en las clínicas de consulta externa de reumatología de los CAMIP II, CAMIP III, consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 y Autonomía Zona 9 del IGSS de la ciudad de Guatemala.

4.9. Aspectos éticos de la investigación

4.9.1. Principios éticos generales

- Se proporcionó un consentimiento informado a los pacientes incluidos dentro de la investigación, implementando el respeto por la autonomía.
- El principio beneficencia estuvo presente, ya que la información obtenida se presentó a los CAMIP II y III, Consulta externa de especialidades Gerona y a la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS con la finalidad de mejorar la atención interdisciplinaria en estos pacientes.
- La justicia distributiva equitativa se aplicó a todos los pacientes, considerando que tuvieron la misma probabilidad de participar en la investigación, debido a que se calculó una muestra representativa de la población a estudio. Se respetó la vulnerabilidad de los pacientes con alguna incapacidad para dar un consentimiento informado. Toda la información fue recogida y procesada de manera confidencial y los datos únicamente se utilizaron con fines de investigación, aplicando el principio de no maleficencia.
- En cuanto a la retribución de resultados, los datos obtenidos a partir del instrumento de recolección, fueron proporcionado al IGSS y médicos tratantes correspondientes, quienes dieron el uso adecuado a la información según su criterio.

4.9.2. Categoría de Riesgo

La investigación realizada se considera dentro de la categoría de riesgo I, ya que no hubo ninguna intervención o modificación del entorno biológico, psicológico y social de las personas que participaron en dicho estudio. Por lo que se puede concluir que el estudio no representó riesgo alguno para el paciente.

4.9.3. Consentimiento informado

“Ver anexo”

5. RESULTADOS

El presente estudio fue sobre expectativa de vida en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes. Se estudiaron 262 pacientes, la muestra fue obtenida de las consultas externas de reumatología de los Centros de Atención Médica Integral del Pensionado; CAMIP II Barranquilla zona 5 (83), CAMIP III Zunil zona 7 (30), consulta externa de especialidades médicas Gerona zona 1 (76) y consulta externa de especialidades médicas Autonomía zona 9 (73) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). (Tabla 5.1)

Dentro de las características de los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, se encontró que el 88.2% (231) eran pacientes de sexo femenino, dando una relación 7:1 respecto al sexo opuesto. Se determinó que la edad promedio en el sexo femenino era de 55.38 años y en el masculino de 55.03 años, sin embargo el rango de edad con mayor número de pacientes fue el de 60 a 69 años. Como era de esperarse, en los Centros de Atención Médica Integral del Pensionado se identificó un promedio de edad mayor que en los centros de consulta externa de zona 9 y zona 1. (Tabla 5.1)

La etnia más frecuente fue la ladina, con un 95% (250) pacientes, seguida por la indígena con un 4% (11). (Tabla 5.1)

Se presentó un nivel de escolaridad alto, considerando que la atención brindada en la institución es dirigida a la población trabajadora. Se encontró que la mayoría de pacientes habían cursado hasta el nivel diversificado (37.78%) y universitario (25.17%). El 29% de los pacientes fueron empleados de oficina en sus años laborales. (Tabla 5.1)

El lugar de procedencia más frecuente fue el departamento de Guatemala con un 52% (135), seguido de Escuintla con un 6.10% (16), y San Marcos y Santa Rosa cada uno con un 5% (13). La mayoría de pacientes residía en el departamento de Guatemala (89.3%). (Tabla 5.1)

Tabla 5.1
Características biológicas y sociales de los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes que asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS, durante abril-junio 2016, Guatemala.

CARACTERÍSTICAS	SEXO				TOTAL
	Femenino		Masculino		
	No. 231	% 88,17	No. 31	% 11,83	
EDAD (años)					
20-29	7	2.67	2	0.76	9
30-39	37	14.12	5	1.91	42
40-49	41	15.65	5	1.91	46
50-59	46	17.56	4	1.53	50
60-69	52	19.85	8	3.05	60
70-79	35	13.36	5	1.91	40
80-89	10	3.82	2	0.76	12
90-99	3	1.15	0	0	3
ETNIA					
Indígena	9	3.44	2	0.76	11
Ladina	221	84.35	29	11.07	250
Xinca	1	0.38	0	0	1
Garífuna	0	0	0	0	0
ESCOLARIDAD					
Ninguna	7	2.67	2	0.76	9
Primaria	49	18.70	5	1.91	54
Básica	30	11.45	4	1.53	34
Diversificada	90	34.35	9	3.44	99
Universitaria	55	20.99	11	4.20	66
OCUPACIÓN					
Profesional científico	31	11.83	4	1.53	35
Técnico y nivel medio	39	14.89	6	2.29	45
Agricultor	2	0.76	2	0.76	4
Empleado de oficina	69	26.34	7	2.67	76
Trabajador de los servicios	60	22.90	7	2.67	67
Oficial artesano u otro	30	11.45	5	1.91	35
PROCEDENCIA					
Guatemala	121	46.18	14	5.34	135
Escuintla	13	4.96	3	1.15	16
San Marcos	12	4.58	1	0.38	13
Santa Rosa	11	4.20	2	0.76	13

Continuación...

Quetzaltenango	8	3.05	0	0	8
RESIDENCIA					
Guatemala	210	80.15	24	9.16	234
Escuintla	6	2.29	1	0.38	7
Jalapa	2	0.76	1	0.38	3
Petén	1	0.38	2	0.76	3
Otros	12	4.58	3	1.15	15

De las enfermedades reumatológicas autoinmunes, el grupo más numeroso fue el de pacientes con artritis reumatoide con 69.8% (183), siendo el sexo femenino el más afectado (163), mientras que seis de las ocho enfermedades reumatológicas autoinmunes incluidas, representaron el 10% en conjunto. (Tabla 5.2)

Tabla 5.2
Frecuencia de enfermedades reumatológicas autoinmunes según el sexo de los pacientes que asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS, durante abril-junio 2016, Guatemala.

ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA AUTOINMUNE	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	No.	%	No.	%	No.	%
Artritis Reumatoide	163	62.21	20	7.63	183	69.85
LES	48	18.32	5	1.91	53	20.23
Artritis Psoriásica	4	1.53	3	1.15	7	2.67
Síndrome de Sjogren	6	2.29	0	0.00	6	2.29
Esclerodermia	6	2.29	0	0	6	2.29
Dermatomiositis	1	0.38	2	0.76	3	1.15
Vasculitis	2	0.76	1	0.38	3	1.15
EMTC	1	0.38	0	0	1	0.38

LES: Lupus eritematoso sistémico

EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo

De las comorbilidades incluidas en el Índice de Charlson, se encontró que la más frecuentes son la úlcera duodenal (29.77%) y la diabetes (11.23%). (Tabla 5.3)

De acuerdo a las comorbilidades y la edad de los pacientes, el 40.45% de los pacientes obtuvo 3 a 4 puntos en el índice de Charlson (48% de expectativa de vida a diez años). El 66% de los pacientes con esclerodermia presentaron 5 o más puntos, representando la peor expectativa de vida según enfermedad de base (15% de expectativa de vida a diez años). (Tabla 5.4)

Tabla 5.3
Frecuencia de comorbilidades en los pacientes que asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS, durante abril-junio 2016, Guatemala.

COMORBILIDADES	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Úlcera gastroduodenal	49	27.53	4	2.25	53	29.78
Diabetes	19	10.67	1	0.56	20	11.24
Enfermedad respiratoria crónica	16	8.99	0	0	16	8.99
Enfermedad cerebrovascular	14	7.87	1	0.56	15	8.43
Hepatopatía crónica leve	14	7.87	0	0	14	7.87
Tumor o neoplasia sólida	13	7.30	1	0.56	14	7.87
Diabetes con lesión en órganos diana	11	6.18	1	0.56	12	6.74
Insuficiencia renal crónica	8	4.49	3	1.69	11	6.18
Infarto agudo al miocardio	6	3.37	2	1.12	8	4.49
Insuficiencia cardiaca	8	4.49	0	0	8	4.49
Enfermedad arterial periférica	2	1.12	0	0	2	1.12
Hemiplejía	2	1.12	0	0	2	1.12
Linfoma	2	1.12	0	0	2	1.12
Demencia	0	0	1	0.56	1	0.56
Enfermedad del tejido conectivo	0	0	0	0	0	0
Leucemia	0	0	0	0	0	0
Hepatopatía crónica moderada/severa	0	0	0	0	0	0
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	0	0	0	0	0	0
Sida definido	0	0	0	0	0	0

Tabla 5.4

Expectativa de vida según la enfermedad reumatológica autoinmune en pacientes que asistieron al CAMIP II, III, Consulta externa de especialidades Gerona y en la Consulta externa Autonomía zona 9 del IGSS, durante abril-junio 2016, Guatemala.

EXPECTATIVA DE VIDA	ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA AUTOINMUNE																TOTAL	
	LES		Síndrome de Sjogren		Artritis Reumatoide		Dermato-miositis		Artritis Psoriásica		EMTC		Esclero-dermia		Vasculitis			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Índice 0 (88%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Índice 1-2 (74%)	27	50.94	4	66.67	56	30.60	3	100	5	71.43	1	100	2	33.33	3	100	101	
Índice 3-4 (48%)	26	49.06	1	16.67	79	43.17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106	
Índice ≥5 (15%)	0	0	1	16.67	48	26.23	0	0	2	28.57	0	0	4	66.67	0	0	55	

LES: Lupus eritematoso sistémico

EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo

6. DISCUSIÓN

De los 262 pacientes incluidos dentro del estudio, se encontró una relación de 7:1 mujeres a hombres. Este dato concuerda con el estudio realizado acerca de Enfermedad Autoinmune Múltiple en el que se reporta una relación de 10:1 mujeres a hombres. Según reportes de la literatura, las enfermedades autoinmunes afectan tres veces más a las mujeres que a los hombres.³ Es por esto que se han realizado distintos estudios acerca de este patrón epidemiológico, y se ha intentado atribuir un papel importante a las hormonas femeninas como responsables en el desarrollo de la enfermedad, así como la asociación del componente genético, atribuyendo a las hormonas masculinas y el cromosoma "Y" un efecto protector.¹³ En este contexto se ha demostrado que los estrógenos pueden promover la maduración de los linfocitos T ayudadores, potenciar la actividad fagocítica y de presentación de antígeno de los macrófagos, y activar a los linfocitos B, procesos que favorecen la aparición de enfermedades dependientes de la inmunidad celular.¹⁷⁷

La mayor parte de los pacientes evaluados se encontraron en torno a la sexta década de la vida, representando el 22.9%, en contraste con investigaciones previas en las que se reporta una edad media menor, como en el estudio de Enfermedad autoinmune múltiple realizado en el año 2015, en el que se reportó una edad promedio de 43.74. Por tanto, esta discrepancia de resultados, se puede atribuir a que en las instituciones utilizadas como objeto de estudio, se atiende principalmente a la población trabajadora y en esta investigación se tomó en cuenta la población pensionada.³

La etnia más frecuentemente observada fue la ladina, seguida por la indígena. Esto concuerda con el conocimiento previo respecto a que los diferentes grupos étnicos son más susceptibles a ciertas enfermedades autoinmunes. En un estudio realizado en Guatemala, titulado caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el año 2011, se reportaron datos similares, sin embargo, no existen estudios epidemiológicos en Guatemala que determinen el grupo étnico más afectado por las enfermedades reumatológicas autoinmunes.^{3,178}

El lugar de procedencia representado con un porcentaje más elevado, fue el departamento de Guatemala, seguido de Escuintla, San Marcos y Santa Rosa. Otro aspecto importante determinado fue la residencia, en la que el departamento de Guatemala ocupó el primer lugar. Tales resultados coinciden parcialmente con estudios previos realizados en la región, en los que se estableció que la mayor cantidad de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, residían en los departamentos de Guatemala, Sacatepéquez y Escuintla.^{3,4}

Se determinó que la mayoría de pacientes habían cursado hasta el nivel diversificado y universitario. Esto demuestra un nivel de escolaridad alto, lo cual puede ser atribuido a que el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social brinda principalmente atención a la población que se desenvuelve en empleos formales, que generalmente son accesibles a personas con mayor nivel educativo.

Las ocupaciones más frecuentemente observadas, fueron los empleados de oficina, trabajadores de los servicios, artesanos y con menor proporción agricultores. Este es un dato importante, puesto que se conoce que existen factores ambientales relacionados a la ocupación de las personas, que influyen en la aparición de las enfermedades autoinmunes, como en el caso del Lupus eritematoso sistémico, en el que la radiación ultravioleta es el factor ambiental más relacionado¹³, por lo que pacientes con ocupaciones como agricultura podrían tener una mayor predilección a este tipo de enfermedades. También algunos estudios vinculan la exposición ocupacional a la sílice cristalina con enfermedades como Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico y Esclerodermia.^{3, 179} La sílice cristalina es un componente principal de la arena, granito, cuarcita, arcilla, por lo que pacientes con una ocupación como albañilería, artesanía pueden presentar un mayor riesgo de exposición.¹⁸⁰

A nivel mundial la prevalencia de Artritis Reumatoide es de 0.5-1.1%. Según el estudio COPCORD, realizado por Obregón y colaboradores en 2012, se conoce que la prevalencia de Artritis Reumatoide en Latinoamérica es 0.4% y en Guatemala 0.7%.^{3, 4} Afecta aproximadamente al 1% de la población adulta. Aqueja principalmente al sexo femenino con una frecuencia casi tres veces mayor que en el sexo masculino.^{1, 26,27} Estos datos coincidieron con los hallazgos de este estudio, identificando a la Artritis reumatoide como la enfermedad reumatológica autoinmune con mayor prevalencia entre las enfermedades estudiadas, afectando principalmente a el sexo femenino.

En orden de frecuencia de mayor a menor, la enfermedad de lupus eritematoso sistémico correspondió a la posición número dos, afectando principalmente al sexo femenino. Estos datos son similares a los hallazgos en estudios previos, pues se conoce que el Lupus eritematoso sistémico tiene una prevalencia que varía de 4 a 250 casos por cada 100,000 personas,¹⁰ presentándose reiteradamente en mujeres que se encuentran en edad reproductiva, siendo la relación 10:1 para mujeres frente a hombres.^{1, 11} En un estudio desarrollado en Guatemala, en el que se realizó una caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico, se encontró una relación de 15:1 mujeres a hombres.¹⁷⁸

Artritis psoriásica, Síndrome de Sjogren, Esclerodermia, Dermatomiositis, Vasculitis, Enfermedad mixta del tejido conectivo, representaron en conjunto tan solo el 10% del total de las enfermedades reumatológicas autoinmunes incluidas dentro de nuestro estudio. Esto puede atribuirse a que estas enfermedades aparecen a nivel mundial con una prevalencia muy baja, por ejemplo el Síndrome de Sjogren con 0.6-3%, Dermatomiositis de 0.02-0.04%.
3, 17, 19

Estudios previos acerca del impacto que poseen las comorbilidades sobre los pacientes con una enfermedad autoinmune de base han sido principalmente enfocados a la presencia de dos o más enfermedades autoinmunes en un mismo paciente, y no han tomado en cuenta cuadros crónicos no autoinmunes que por sí mismos pueden reducir drásticamente la calidad y expectativa de vida de las personas que las padecen.^{50, 51}

Dentro de los pacientes incluidos en el estudio, la comorbilidad que más frecuentemente se observó fue la úlcera gastroduodenal. Esto concuerda con el hecho que uno de los principales factores de riesgo para la aparición de enfermedad ulcerosa es la infección por *H. pylori*, la cual tiene una amplia prevalencia en la población mundial adulta (hasta 90% en algunos estudios).¹⁰⁷ A esto se añade el uso crónico de AINES, que es uno de los mayores factores de riesgo en las poblaciones de mayor edad.¹⁸¹

La segunda comorbilidad con más frecuencia fue la Diabetes Mellitus tipo II, pues se observó en 1 de cada 10 pacientes. Este hallazgo puede ser comparado con estudios previos realizados en Guatemala, como el estudio CAMDI en 2009 realizado por la OPS, en el cual se determinó que la prevalencia de Diabetes tipo 2 era de 8.4%.¹²² Por otro lado, el estudio CAMDI concluyó también que la distribución de la enfermedad era similar en hombres y mujeres, lo cual es distinto a lo observado en la presente investigación, en donde se determinó que de los 32 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II, 30 eran mujeres. Sin embargo, esto se explica de manera general por la mayor cantidad de pacientes de sexo femenino que consultan a los centros asistenciales, y no tanto por una distribución extraordinaria de la enfermedad en los pacientes estudiados. Los cuadros de lesión a órgano diana se observaron en 1 de cada 3 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II, y concuerda con estudios previos en los cuales las complicaciones como la retinopatía o el daño renal, se desarrollan en el 20-40% de los pacientes con esta enfermedad.¹

La enfermedad respiratoria crónica también tuvo una frecuencia notable. Este grupo de enfermedades tiene una amplia prevalencia en la población general, significando la causa de aproximadamente 3 millones de muertes anuales a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo.²⁶ Tanto su etiología, que en la mayoría de casos se relaciona con el cocinar con leña, así como el contexto socioeconómico en el que ocurren estas situaciones, hacen de Guatemala un país especialmente propenso a presentar estos cuadros con alta frecuencia. La ausencia de casos en pacientes masculinos en el estudio guarda relación con su etiología, como se describió previamente.

El diagnóstico de enfermedad cerebrovascular se pudo observar en 1 de cada 10 pacientes. Esto no concuerda con estudios realizados en diversas partes de Latinoamérica, en los cuales se observaron prevalencias entre 1.74 y 6.51 por cada 1000 pacientes.¹⁸² No obstante, en estos estudios la prevalencia fue determinada en poblaciones generales sin tomar en cuenta la edad, mientras que en el presente estudio la mayoría de pacientes (62.98%) eran mayores de 50 años y todos tenían una enfermedad reumatológica de base.

La hepatopatía crónica leve tuvo una frecuencia significativa, la cual podría ser explicada por los medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes

reumatológicas, como los AINEs, la azatioprina y el metotrexate, entre otros, los cuales pueden producir esteatosis y daño hepático en distintos grados.¹

El antecedente de tumor o neoplasia sólida, que representa una puntuación de 2 en el índice de Charlson, estuvo presente en el 7.87% de los pacientes incluidos en el estudio. Según el National Cancer Institute de Estados Unidos, mediante análisis estadístico de casos durante los años de 2007 a 2009, y tras la aplicación del programa de software llamado “DevCan Probability of Developing or Dying of Cancer Software” versión 6.6.1, la probabilidad de padecer cualquier tipo de cáncer en el grupo etario de 40 a 59 años es de 6.06% en hombres y 7.56% en mujeres, y para el grupo etario de 60 a 69 años es de 12.11% en hombres y 8.38% en mujeres. Esta probabilidad calculada por el NCI es similar a los hallazgos del presente estudio, a lo cual se debe añadir que la utilización de fármacos como la Azatioprina y diversos medicamentos biológicos como Etarnecept (para el tratamiento de la artritis reumatoide y psoriásica), incrementa el riesgo de aparición de cáncer.^{183, 184}

Los cuadros cardiológicos tuvieron una frecuencia idéntica, pues tanto el infarto agudo al miocardio como la insuficiencia cardiaca estuvieron presentes en 1 de cada 20 pacientes estudiados. Estudios previos han demostrado que los pacientes con artritis reumatoide son más propensos a sufrir un infarto agudo al miocardio, y tanto el infarto como la insuficiencia cardiaca son cuadros más frecuentes en pacientes de mayor edad.^{1, 26}

Es notable la ausencia de la hipertensión dentro del índice, pues es una de las enfermedades con mayor prevalencia en el mundo, y una de las que más muertes provoca.¹ Se han realizado estudios previos donde se asocia la puntuación del índice y la presencia de hipertensión arterial para calcular el coste de tratamiento en la atención primaria, y otros estudios se han enfocado en el impacto independiente de la hipertensión cuando se presenta asociada a otras enfermedades,^{185, 186} sin embargo no se ha realizado ningún estudio en el que se intente integrar completamente ambos elementos.

Según el índice de Charlson, las comorbilidades con mayor puntuación, y por tanto las que más impacto generan en la sobrevivencia de los pacientes, son la hepatopatía crónica severa (3 puntos), tumor o neoplasia con metástasis (6 puntos) y SIDA (6 puntos). Estas tres

comorbilidades estuvieron ausentes en el presente estudio, por lo que la mayoría de puntuaciones altas fueron dadas por la presencia de múltiples comorbilidades o edades avanzadas. Por otra parte, ningún paciente puntuó 0, pues la presencia misma de la enfermedad reumatológica autoinmune añade 1 punto al total. Cuatro de cada diez pacientes tuvieron una expectativa de vida de 48%.

De acuerdo a las puntuaciones según las enfermedades reumatológicas autoinmunes de base, dos tercios de los pacientes con esclerodermia tuvieron una puntuación mayor a 5, representando la enfermedad de base con peor pronóstico dentro del estudio. La edad de aparición de la esclerodermia es entre los 30 y 50 años, por lo cual los pacientes con este diagnóstico tienden a ser de mayor edad, y por tanto, con mayores puntuaciones en el índice corregido.¹ Además, algunos estudios han demostrado la asociación de la esclerodermia con algunas comorbilidades, como insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad renal y cáncer.^{1, 44}

Un cuarto de los pacientes con artritis psoriásica, y una cantidad similar de los pacientes con artritis reumatoide, tuvieron puntuación mayor de 5. Ambos cuadros son más comunes en la mediana edad, por lo que la mayoría de pacientes crónicos con seguimiento tienen más de 50 años y utilizan AINES (que pueden provocar comorbilidades), lo que aumenta la puntuación del índice.

Los pacientes con Lupus eritematoso sistémico tuvieron puntuaciones más bajas, principalmente porque esta enfermedad tiene mayor prevalencia en grupos etarios más jóvenes. En un estudio longitudinal realizado en Montreal y en el sur de Suecia, en el cual dieron seguimiento a 669 pacientes desde 1978 a 2006, determinaron que el índice de Charlson servía como predictor de mortalidad en estos pacientes, el cual era independiente del índice de daño y actividad de la enfermedad.¹⁸⁷ En Montreal, el 56% de los pacientes tuvieron una puntuación de 1, mientras que en Suecia fue el 49%; esto es similar al presente estudio, en el cual la mayoría de pacientes tuvieron puntuación de 1-2.

A pesar de su utilidad, es importante remarcar que este índice no toma en cuenta la evolución que tiene cada enfermedad, pues diversos factores como el tratamiento adecuado y las diferencias individuales, influyen directamente en el pronóstico y el impacto de éstas. Otros índices, como el de comorbilidad y polifarmacia¹⁸⁸, o el de DRG (diagnosis-

related group),¹⁸⁹ basan también su funcionalidad en sumatorias y promedios, sin tomar en cuenta la variabilidad de cada enfermedad, y están enfocados principalmente en la reducción de costes intra-hospitalarios mediante priorización de pacientes. El método de comorbilidades de Elixhauser reduce este sesgo, pues no simplifican las enfermedades a través de un índice estandarizado, y su metodología es más extensa, por lo cual en estudios específicos ha demostrado una precisión mayor que el índice de Charlson, aunque la diferencia es pequeña.¹⁹⁰

Finalmente, el índice de Charlson continúa siendo uno de los más importantes instrumentos para evaluar el impacto de las comorbilidades, pues su precisión es alta y comparable a la de métodos complejos como el de Elixhauser, siendo un instrumento fácil de aplicar e interpretar.¹⁹⁰

7. CONCLUSIONES

- 7.1. El perfil biológico y social del paciente que asiste a las consultas externas del IGSS con enfermedad autoinmune reumatológica, es el siguiente: sexo femenino, edad promedio de 55 años, etnia ladina, escolaridad diversificada, ocupación durante sus años laborales como empleado de oficina, procedente y residente del departamento de Guatemala.
- 7.2. La enfermedad reumatológica autoinmune con mayor prevalencia fue artritis reumatoide, con una distribución de 183 casos (70%), siendo el 89% de los pacientes del sexo femenino.
- 7.3. Las comorbilidades que afectan a los pacientes con enfermedad autoinmune reumatológica incluidos en el estudio, según orden de frecuencia, son: úlcera gastroduodenal, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cerebrovascular.
- 7.4. Cuatro de cada diez pacientes tiene un puntaje de 3 a 4 según el índice comorbilidades de Charlson, lo cual se traduce en una expectativa de vida de 48% a diez años.

8. RECOMENDACIONES

8.1. Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

- A la jefatura de consulta externa considerar la implementación de un índice de comorbilidad, entre ellos el índice de Charlson, ya que principalmente las enfermedades autoinmunes tienden a asociarse con diversas comorbilidades.
- A los médicos especialistas dar a conocer la expectativa de vida a sus pacientes, así mismo brindar consejería y seguimiento priorizado a este tipo de pacientes según las comorbilidades de posean.

8.2. A facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

- Continuar las investigaciones sobre el impacto que generan las enfermedades autoinmunes en el pronóstico del paciente, tomando en cuenta al mismo tiempo las comorbilidades con las que comúnmente se asocian.
- Evaluar la realización de futuras investigaciones considerando el impacto de la hipertensión arterial como comorbilidad en pacientes con enfermedades autoinmunes, pues dicho cuadro no está incluido dentro del Índice de comorbilidades de Charlson.

9. APORTES

Al instituto Guatemalteco de Seguridad social se le proporcionará un informe en el que se describirá el puntaje recibido mediante la utilización del índice de Charlson, midiendo su mortalidad y expectativa de vida de cada uno de los pacientes incluidos dentro del estudio, sirviendo éste como referencia para mejorar el abordaje del paciente de acuerdo al criterio utilizado en cada institución involucrada. Dicho informe a su vez puede ayudar a mejorar o fortalecer los programas que apoyan a los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.

A la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos, los datos presentados por medio de nuestra investigación de Tesis, podrán ser utilizados como referencias en futuras investigaciones, debido a que este tipo de estudio no se ha realizado previamente en Guatemala.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol. 2. 18 ed. México: Mc Graw Hill; 2012.
2. Cervera R. Epidemiología y significado de las enfermedades autoinmunes en medicina. Rev Med Integral [en línea] 2001 [consultado 22 Feb 2016]; 38(3): 93-4. Disponible en: <http://goo.gl/3SmK0d>
3. García García C, Yupe Ramírez L, Vaquias Xajil I, Xinico Yos G. Enfermedad autoinmune múltiple. Rev Med Interna (Guatem) [en línea] 2015 [consultado 13 Feb 2016]; 19(2): 7-16. Disponible en: <http://goo.gl/zhdCMj>
4. Cabrera Martinez KM, Xinico Yos GJ, Yupe Ramirez LO, Vaquias Xajil IP. Enfermedad autoinmune múltiple [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2014.
5. Hincapié Zapata M, Suárez Escudero J, Pineda Tamayo R, Anaya J. Calidad de vida en esclerosis múltiple y otras enfermedades crónicas autoinmunes y no autoinmunes. Rev Neurol [en línea] 2009 [consultado 13 Feb 2016]; 48(5): 225-30. Disponible en: <http://goo.gl/xGvLIM>
6. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. [en línea]. Madrid: Elsevier; 2014 [consultado 17 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/Ss8owK>
7. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmun Rev [en línea] 2003 [consultado 22 Feb 2016]; 2(3): 119-25. Disponible en: <http://goo.gl/Sruhvu>
8. Molina Restrepo J. El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes. Medicina & Laboratorio [en línea] 2007 [consultado 22 Feb 2016]; 13(2): 11-33. Disponible en: <http://goo.gl/ICT1Mc>
9. Cervera R, Rúa Figueroa I, Gil Aguado A, Sabio JM, Pallarés L, Hernández Pastor L, et al. Coste económico directo del control y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico activo y sus brotes en España: estudio LUCIE. Rev Clin Esp [en línea] 2013 [consultado 22 Feb 2016]; 213(3): 127-37. Disponible en: <http://goo.gl/KS7RDi>
10. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin diseases. Handout on health: systemic lupus erythematosus. [en línea]. Maryland: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin diseases; 2015 [consultado 22 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/KJIsA9>

11. Kelley NK. Medicina interna. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1993.
12. Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud. Lupus eritematoso sistémico (LES) [en línea]. Atlanta: CDC; 2011 [actualizado 1 Sep 2011; consultado 16 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/p8eB8W>
13. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Rev Med Inv [en línea] 2013 [consultado 16 Feb 2016]; 1(1): 8-16. Disponible en: <http://goo.gl/zlC2jy>
14. Tsokos CG. Systemic lupus erythematosus, mechanisms of disease. N Engl J Med [en línea] 2011 [consultado 16 Feb 2016]; 365(22): 2110-21 Disponible en: <http://goo.gl/1pbWYp>
15. Sjogren's Syndrome Foundation. The new Sjogren's syndrome handbook. 3 ed. Sjogren's Syndrome Foundation. Oxford: Oxford university press; 2004.
16. Ashton Acton Q. Dry eye syndromes: advances in research and treatment. [en línea] 2011 ed. Atlanta: Scholarly Editions; 2011 [consultado 16 Feb 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/vmvZIN>
17. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjogren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjogren's syndrome registry. Arthritis Care Res [en línea] 2012 [consultado 16 Feb 2016]; 64(6): 911-8. Disponible en: <http://goo.gl/zAGtnH>
18. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the united states. Arthritis Rheum [en línea] 2008 [consultado 16 Feb 2016]; 58(1): 15-25. Disponible en: <http://goo.gl/RV8suD>
19. Sociedad Española de Reumatología [en línea]. Madrid: SER; 2014 [actualizado Dic 2015; consultado 16 Feb 2016]. Síndrome de Sjogren; [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/Z3qh6u>
20. Ngo JD, Thomson MW, Nolan A, Ferguson S. The lived experience of Sjögren's syndrome. BMC Oral Health [en línea] 2016 [consultado 16 Feb 2016]; 16(7): 1-11. Disponible en: <http://goo.gl/MD0NAj>
21. Morcillo M. Síndrome de Sjögren. Medicine [en línea] 2009 [consultado 17 Feb 2016]; 10(29): 1942-8. Disponible en: <http://goo.gl/oMLOQW>
22. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American college of rheumatology classification criteria for sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sicca cohort. Arthritis Care Res [en

- línea] 2012 [consultado 17 Feb 2016]; 64(4): 475-87 Disponible en: <http://goo.gl/iwjavq>
23. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* [en línea] 1964 [consultado 17 Feb 2016]; 36(4): 529-40. Disponible en: <http://goo.gl/T9k2jT>
 24. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberl R, Budman D, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* [en línea] 1978 [consultado 17 Feb 2016]; 89(6): 888-92. Disponible en: <http://goo.gl/2mMvfR>
 25. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* [en línea] 2002 [consultado 17 Feb 2016]; 46(3): 741-7 Disponible en: <http://goo.gl/Zocs61>
 26. Ramiro M, Lifshitz A, Halabe Cherem J, Frati Munari A. *El internista, medicina interna para internistas*. 3 ed. México: Grupo ART GRAPH; 2008.
 27. Acón Ramírez D, Zapata Aguilar N, Méndez Rodríguez A. Artritis reumatoide. *Rev Méd Costa Rica Centroam* [en línea] 2012 [consultado 18 Feb 2016]; 69(602): 299-307. Disponible en: <http://goo.gl/vdjlvr>
 28. Freire González M, Graña Gil J, Galdo Fernández F, Atanes Sandoval A, Blanco García FJ, Fernández Sueiro L, et al. Artritis reumatoide. *Guías clínicas* [en línea] 2004 [consultado 18 Feb 2016]; 4(39): 1-6. Disponible en: <http://goo.gl/OoTyy>
 29. Francis M, Varghese J, Mathew J, Sushma K, Scaife S, Whitney E, et al. Outcomes in patients with rheumatoid arthritis and myocardial infarction. *Am J Med* [en línea] 2010 [consultado 14 Feb 2016]; 123(10): 922-8. Disponible en: <http://goo.gl/d6AqXZ>
 30. López L, Martínez V, Ramos Garibay A, Arias Godínez A, Champet Lima A. Dermatomiositis clásica, presentación de dos casos clínicos. *Rev Cent Dermatol Pascua* [en línea] 2006 [consultado 18 Feb 2016]; 15(3): 209-16. Disponible en: <http://goo.gl/iOw14x>
 31. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. *Reumatol Clín (Barc)* [en línea] 2009 [consultado 18 Feb 2016]; 5(5): 216-22. Disponible en: <http://goo.gl/Oz51UQ>
 32. Arguello Ruiz D, Baumgartner Reyes M. Dermatomiositis. *Rev Méd Costa Rica Centroam* [en línea] 2007 [consultado 18 Feb 2016]; 64(578): 53-5. Disponible en: <http://goo.gl/9h3r0H>
 33. Martínez M, Levrero P, Carusso R, Morales C, Arretche V, Nicola A, et al. Psoriasis vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). *Arch*

- Med Int [en línea] 2013 [consultado 17 Feb 2016]; 35(3): 93-100. Disponible en: <http://goo.gl/q8sQtp>
34. Cuesta-Montero L, Belinchón I. Conectivopatías y psoriasis. Actas Dermosifiliogr [en línea] 2011 [consultado 17 Feb 2016]; 102(7): 487–97. Disponible en: <http://goo.gl/yH6IVw>
 35. González S, Querio R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. Reumatol Clin (Barc) [en línea] 2012 [consultado 17 Feb 2016]; 8(1): 1-6. Disponible en: <http://goo.gl/OLrtiL>
 36. Lustia M, Luna C, Nocito MJ, Castellanos ML, Marchesi C, Cañadas NG, et al. Psoriasis: comorbilidades en nuestra población. Dermatol Argent [en línea] 2009 [consultado 17 Feb 2016]; 15(5): 340-3. Disponible en: <http://goo.gl/HAXIvb>
 37. Sajid M, Wahid Z, Talat H, Mirza R, Saha N. Frequency of new onset diabetes mellitus type II in patients of psoriasis attending tertiary care hospital. J Liaquat Uni Med Health Sci [en línea] 2015 [consultado 17 Feb 2016]; 14(2): 83-85. Disponible en: <http://goo.gl/jKzXgq>
 38. Pascual E, Alegre Sancho JJ, Ybáñez García A, Robustillo Villarino M, Martínez Ferrer A, De la Morena I, et. al. Enfermedad mixta del tejido conectivo. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas C, editores. Enfermedades reumáticas-actualización SVR. [en línea] 2 ed. Valencia: SVR; 2013 [consultado 18 Feb 2016] Vol. 2 p: 343-52. Disponible en: <http://goo.gl/08TesY>
 39. Narsimulu G, Varaprasad IR. Mixed connective tissue disorders. [en línea]. India: Association of Physicians; 2010 [consultado 18 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/RmFKyQ>
 40. Mendoza Amatller A, Gorena Antezana S. Enfermedad mixta del tejido conectivo. Rev Bol Ped [en línea] 2005 [consultado 19 Feb 2016]; 44(2): 136-9. Disponible en: <http://goo.gl/DRo4Jq>
 41. Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. Intern Med [en línea] 1999 [consultado 19 Feb 2016]; 38(5): 386-93. Disponible en: <http://goo.gl/gTrj4W>
 42. Montufar R, Trejo Ayala R. Enfermedad mixta del tejido conectivo como causa de fiebre de origen por determinar. Rev Crea Ciencia. [en línea] 2013 [consultado 19 Feb 2016]; 8(2): 25-9. Disponible en: <http://goo.gl/GrqCAC>
 43. Garza Rodríguez V, Villarreal Alarcón MÁ, Ocampo Candiani J. Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia: conceptos actuales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [en línea] 2013 [consultado 18 Feb 2016]; 51(1): 50-7. Disponible en: <http://goo.gl/H7Gixm>

44. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano ZM, Lopez Cabreja G, Hernandez Deviret C, Macias Alvarez R, Martinez Larrarte JP, et al. Esclerosis sistémica, evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba. *Rev Cuba Reumatol* [en línea] 2014 [consultado 18 Feb 2016]; 16(1): 346-55. Disponible en: <http://goo.gl/89QEzs>
45. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sergent JS, Sledge CB. *Tratado de reumatología*. [en línea] 7 ed. Madrid: Elsevier; 2006 [citado 19 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/Edk52k>
46. Lane SE, Watts R, Scott D. Epidemiology of sistemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. [en línea] 2005 [consultado 19 Feb 2016]; 7(4): 270-5. Disponible en: <http://goo.gl/jhHkXk>
47. American Autoimmune Related Diseases Association. The cost burden of autoimmune disease: the latest front in the war on healthcare spending. [en línea]. Michigan: AARDA; 2011 [consultado 18 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/Kal3YD>
48. Smileck DE, Ehlers MR, Nepom GT. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease. *Dis Model Mech* [en línea] 2014 [consultado 17 Feb 2016]; 7(5): 503-13. Disponible en: <https://goo.gl/B1UIJx>
49. Cooper SG, Bynum KM, Somers E. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmu* [en línea] 2009 [consultado 17 Feb 2016]; 33(3-4): 197-207. Disponible en: <http://goo.gl/yNSRbg>
50. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder?. *Am J Epidemiol* [en línea] 2009 [consultado 18 Feb 2016]; 169(6): 749-55 Disponible en: <http://goo.gl/KxdGVk>
51. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology*. [en línea] 2006 [consultado 18 Feb 2016]; 17(2): 202-17. Disponible en: <http://goo.gl/Sk8HjE>
52. Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu M, et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One* [en línea] 2012 [consultado 18 Feb 2016]; 7(3): 1-5. Disponible en: <http://goo.gl/q2O11z>

53. Hourí E, Wata A, Whitby A, Tiosano S, Comaneshter D, Cohen AD, et al. Coexistence of ischemic heart disease and rheumatoid arthritis patients: a case control study. *Autoimmun Rev* [en línea] 2016 [consultado 18 Feb 2016]; 15(4): 393-6. Disponible en: <http://goo.gl/6XUorN>
54. Ursum J, Korevaar JC, Twisk JW, Peter MJ, Schellevis FG, Nurmohamed MT, et al. Prevalence of chronic diseases at the onset of inflammatory arthritis: a population-based study. *Fam Pract* [en línea] 2013 [consultado 18 Feb 2016]; 30(6): 615-20. Disponible en: <http://goo.gl/yogXsd>
55. Villar GP, Centeno MF, Villar GR, Román DL, Sagrado GM. Descripción de las enfermedades autoinmunes acompañantes de la diabetes mellitus tipo 1 en un área sanitaria. *Av Diabetol* [en línea] 2015 [consultado 18 Feb 2016]; 31(1): 30-5. Disponible en: <http://goo.gl/s5Tsk8>
56. Farez MF, Balbuena Aguirre ME, Varela F, Köhler AA, Correale J. Autoimmune disease prevalence in a multiple sclerosis cohort in Argentina. *Mult Scler Int* [en línea] 2014 [consultado 19 Feb 2016]; 20: 1-3. Disponible en: <http://goo.gl/xqBrfs>
57. Jönsen A, Clarke AE, Joseph L, Belisle P, Bernatsky S, Nived O, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 63(9): 1233-7. Disponible en: <http://goo.gl/XJy208>
58. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* [en línea] 1987 [consultado 20 Feb 2016]; 40(5): 373-83. Disponible en: <http://goo.gl/p1SC0A>
59. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hilder P et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge. *Am J Epid* [en línea] 2010 [consultado 18 Feb 2016]; 173(6): 1-7. Disponible en: <https://goo.gl/qncvBf>
60. Rodríguez NM. Predicción de mortalidad en pacientes en hemodiálisis: diseño y validación de un índice pronóstico. [tesis Doctoral en línea] Madrid: Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina; 2012. [citado 18 Feb 2013]. Disponible en: <http://goo.gl/8zDLbL>
61. Carrasco OR, Flores EG, Carrera AM, Vásquez OE, Sáenz EP, Gutiérrez LM, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [en línea] 2011 [consultado 18 Feb 2016]; 49(2): 153-62. Disponible en: <http://goo.gl/vZ36Rx>

62. Bona JG, Sabaté A, Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria. *Cir Esp* [en línea] 2010 [consultado 18 Feb de 2016]; 88(3): 174-9. Disponible en: <http://goo.gl/NCc3A3>
63. Bocanegra MC, Villegas E, Guallar A, Rosado R, Barbea J, Tarres MV. Utilidad de nuevo índice pronóstico de mortalidad tras el alta hospitalaria en pacientes mayores de 70 años. *Med Clín* [en línea] 2006 [consultado 18 Feb 2016]; 127(13): 492-3. Disponible en: <http://goo.gl/CB3H72>
64. World Health Organization [en línea]. Ginebra, Suiza: WHO; 2014 [actualizado May 2014; consultado 19 Feb 2016] The top 10 causes of death [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/W8V1oO>
65. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2013 [consultado 18 Feb 2016]; 66(1): 1-46. Disponible en: <http://goo.gl/R0M1Be>
66. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahönen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* [en línea] 2011 [consultado 18 Feb 2016]; 40(1): 139-46. Disponible en: <http://goo.gl/6JluL7>
67. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients registry. *Int J Cardiol* [en línea] 2007 [consultado 19 Feb 2016]; 119(2): 212-9. Disponible en: <http://goo.gl/ZdV0ND>
68. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* [en línea] 2011 [consultado 19 Feb 2016]; 124: 40-7. Disponible en: <http://goo.gl/wlALDv>
69. Mira A, Radeschi G, Berta G, Rubulotta F. In-hospital cardiac arrest in piedmont (Italy): epidemiology and outcomes. *Intensive Care Med Exp* [en línea] 2015 [consultado 19 Feb 2016]; 3 Suppl 1: S197. Disponible en: <http://goo.gl/VdIUID>

70. García-Castillo A, Sánchez-Díaz C, Martínez C, Llamas G, Cardona Ernesto, Barragán R, et al. Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST: grupo de trabajo de la sociedad mexicana de cardiología y asociación nacional de cardiólogos de México. Arch Cardiol Méx [en línea] 2006 [consultado 19 Feb 2016]; 76(3): 12-120. Disponible en: <http://goo.gl/wfW98M>
71. Buck HG, Akbar JA, Zhang SJ, Prvu JA. Measuring comorbidity in cardiovascular research: a systematic review. Nurs Res Pract [en línea] 2013 [consultado 19 Feb 2016]; 13(1): 1-11. Disponible en: <http://goo.gl/tZSFgc>
72. Bursi F, Vassallo R, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. Am Heart J [en línea] 2010 [consultado 19 Feb 2016]; 160(1): 95-101. Disponible en: <http://goo.gl/kgY2Md>
73. Rae N, Finch S, Chalmers JD. Cardiovascular disease as a complication of community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med [en línea] 2016 Feb [consultado 20 Feb 2016]; 22(3): 212-8. Disponible en: <http://goo.gl/6bSjL3>
74. Kilic A, Cakmak S. Psoriasis and comorbidities. EMJ [en línea] 2013 [consultado 19 Feb 2016]; 1: 178-85. Disponible en: <http://goo.gl/WuLpWS>
75. Misra DP, Shenoy SN. Cardiac involvement in primary systemic vasculitis and potential drug therapies to reduce cardiovascular risk. Rheumatol Int [en línea] 2016 Feb [consultado 19 Feb 2016]; 34(1): 143-47. Disponible en: <http://goo.gl/x3JjxS>
76. Pinar E, Bardají A. Manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, guías de actuación clínica y el mundo real. Rev Esp Cardiol [en línea] 2009 [consultado 18 Feb 2016]; 9 Suppl 9: S71-8. Disponible en: <http://goo.gl/ggibL4>
77. Bonnow R, Libby P, Mann D, Zipes D, Braunwald E. Tratado de cardiología. 8 ed. Madrid: Elsevier Health Sciences; 2009
78. Bui AL, Horwich TB, Fonarow CF. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 8(1): 30-41. Disponible en: <http://goo.gl/rgzd1H>
79. Roger V. Epidemiology of heart failure. Circ Res [en línea] 2013 [consultado 20 Feb 2016]; 113(6): 646-59. Disponible en: <http://goo.gl/oxhaH8>
80. Hernández-Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. Rev Esp Cardiol [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 64(2): 34-43. Disponible en: <http://goo.gl/c10Bjh>

81. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guide. *J Am Coll Cardiol* [en línea] 2013 [consultado 20 Feb 2016]; 62(16): 147-239. Disponible en: <http://goo.gl/zvehg7>
82. Ulate Montero G, Ulate Campos A. Actualización en los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca. *Acta Méd Costarric* [en línea] 2008 [consultado 20 Feb 2016]; 50(1): 5-12. Disponible en: <http://goo.gl/aMdq3V>
83. Barisani JL, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierer J, Nul D, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Argent Cardiol* [en línea] 2010 [consultado 20 Feb 2016]; 78(2): 166-81 Disponible en: <https://goo.gl/ThNKIQ>
84. Lozano O, Miñana JC, Velasco CE. Patología vascular periférica. En: Abellán VG, Abizanda SP, Alastuey GC, Albó PA, Alfaro AA, Alinso AM, et al., editores. *Tratado de geriatría para residentes*. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2006. p. 355-6.
85. Center for Disease Control and Prevention. Division for Heart Disease and Stroke Prevention [en línea] Atlanta: CDC; 2014 [actualizado 22 Jun 2014; consultado 20 Feb 2016] Peripheral arterial disease (PAD) [aprox. 4 pant.] Disponible en: <http://goo.gl/fHnDHn>
86. Quiroz Meza G, Salazar Nassar J, Castillo Rivas J. Atención de los pacientes con enfermedad arterial periférica en los hospitales de la caja costarricense de seguro social. *Acta Méd Costarric* [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 53(4), 182-7. Disponible en: <http://goo.gl/TqmS2y>
87. Godínez Sagastume OR. Enfermedad arterial periférica crónica de miembros inferiores diagnosticada mediante índice tobillo-brazo y factores de riesgo asociados en el paciente diabético. [tesis Médico y Cirujano en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2013. [consultado 20 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/t66J1h>
88. Hiatt W, Wood AJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *N Engl J Med* [en línea] 2001 [consultado 20 Feb 2016]; 344(1): 1608-21 Disponible en: <http://goo.gl/fFUJyb>
89. Scottish Collegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of peripheral arterial disease - a national clinical guideline. [en línea]. Edinburgo: SIGN; 2006 [consultado 20 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/Q5vTle>

90. Martínez-Vila E, Murie Fernández M, Pagola I, Irimia P. Enfermedades cerebrovasculares. *Medicine* [en línea] 2011 [consultado 16 Feb 2016]; 10(72): 71-81. Disponible en: <http://goo.gl/VYOIFy>
91. Tapia J. Enfermedad cerebrovascular y trombofilia. *Rev Chil Neuro-psiquiatr* [en línea] 2002 [consultado 19 Feb 2016]; 40(2): 37-45. Disponible en: <http://goo.gl/xDSDkB>
92. González A, Vergara M, Heredia A, Llanos L, Araos F. Accidente cerebrovascular embólico por endocarditis de Libman-Sacks como manifestación inicial de síndrome antifosfolípidos primario en una paciente de 17 años. *Rev Med Chil* [en línea] 2013 [consultado 19 Feb 2016]; 141(9): 1206-10. Disponible en: <http://goo.gl/I9kyoX>
93. Conde Gómez A, Aristín Núñez J, Gómez Sánchez J. Ictus, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípídico. *Medicine* [en línea] 2007 [consultado 19 Feb 2016]; 7(3): 20-5. Disponible en: <http://goo.gl/MjIND9>
94. Nitrini R, Dozzi Brucki S. Demencia: definición y clasificación. *Rev Chil Neuro-psiquiatr* [en línea] 2012 [consultado 19 Feb 2016]; 12: 75-98. Disponible en: <http://goo.gl/Bm8RS5>
95. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra, Suiza: OMS; 2016 [actualizado Ene 2016; consultado 20 Feb 2016] Demencia, nota descriptiva. [aprox. 7 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/GxsTI0>
96. Flanagan E, McKeon A, Lennon V, Boeve B, Trenerry M, Tan M, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc* [en línea] 2010 [consultado 20 Feb 2016]; 85(10): 881-97. Disponible en: <http://goo.gl/RpQ9Fh>
97. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra, Suiza: OMS; 2016 [actualizado Ene 2015; consultado 20 Feb 2016]. EPOC. [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/XIIhXI>
98. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra, Suiza: OMS; 2016 [actualizado Nov 2013; consultado 20 Feb 2016]. Asma. [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/D19PjS>
99. Maldonado Gómez D, Bermúdez Gómez M, Caballero Arteaga A, Roa Buitrago J, Torres Duque C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC, diagnóstico y manejo integral. *Rev Colomb Neumol* [en línea] 2003 Jun [consultado 20 Feb 2016]; 15(1): 1-34. Disponible en: <http://goo.gl/WyaTou>

100. Jiménez González C, Torre Bouscoulet L. Diagnóstico y tratamiento de la crisis asmática en adultos. *Neumol Cir tórax* [en línea] 2009 [consultado 20 Feb 2016]; 68(2): 123-33. Disponible en: <http://goo.gl/FrrgSB>
101. Cosío BG, Agustí A. Autoinmunidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol* [en línea] 2005 [consultado 20 Feb 2016]; 41(5): 10-4. Disponible en: <http://goo.gl/plIfdw>
102. Abumohor G P. Enfermedades del tejido conectivo, importancia de su diagnóstico precoz. *Rev. Med. Clin. Condes.* [en línea] 2012 [consultado 20 Feb 2016]; 23(4): 391-400 Disponible en: <http://goo.gl/SjLzZQ>
103. Stachowiak A, Blasco F, Klocek Z, López A, Stachowiak A. Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y síndromes de superposición. [en línea]. Polonia: *Medycyna Praktyczna*; 2016 [consultado 18 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/dX7QGE>
104. Duró Pujol JC. *Reumatología clínica.* [en línea]. Madrid: Elsevier; 2010 [consultado 19 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/nHO2ib>
105. Garibaya RR, Villanueva MA, Reyes JM, Rojas JR, Córdoba RR. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por ulcera péptica. *Rev Gastroenterol* [en línea] 2009 [consultado 19 Feb 2016]; 74(2): 144-8. Disponible en: <http://goo.gl/TZkzvw>
106. Arias Amézquita F, Guzmán Gómez G. *Enfermedad ácido péptica, guía para manejo de urgencias.* [en línea] 3 ed. Colombia: Fepafem; 2009. [consultado 18 de Feb 2016]. Disponible en: <https://goo.gl/eNHQI6>
107. Carrillo Martínez DN, Atrisco Morales J, Hernandez Pano R, Navarrete Reyes S, Betancourt Linares R, Cruz del Carmen I, et. al. Diversidad de los genotipos vacA y cagA de *Helicobacter pylori* y expresión de interferón gamma en pacientes con gastritis crónica y cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea] 2014 [consultado 18 Feb 2016]; 79(4): 220-8. Disponible en: <http://goo.gl/jsGgMJ>
108. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Rev Gastroenterol Hepatol* [en línea] 2012 [consultado 19 Feb 2016]; 37(7): 512-28. Disponible en: <http://goo.gl/ycag7i>
109. Esquivel Ayanegui F. Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea] 2015 [consultado 18 Feb 2016]; 80(1): 58-60. Disponible en: <http://goo.gl/9Z10u3>

110. Rodríguez Fernández Z, Acosta González D, Fong Estrada J, Pagés Gómez O. Conducta ante la hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal en el anciano: consideraciones actuales. *Rev Cuba Cir [en línea]* 2010 [consultado 18 Feb 2016]; 49(1): 1-9. Disponible en: <http://goo.gl/JK9yWg>
111. Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol [en línea]* 2015 [consultado 18 Feb 2016]; 7(30): 2968-79. Disponible en: <http://doi.org/10.4254/wjh.v7.i30.2968>
112. Universidad Nacional Autónoma de México. Hepatitis [en línea]. México: Universidad Nacional Autónoma; 2011-2016 [actualizado 23 Sep 2015; consultado 19 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/3hY2k7>
113. Center for Disease Control and Prevention Department of Health & Human Service. Hepatitis B recursos y herramientas para profesionales [en línea]. Atlanta: CDC; 2015 [consultado 19 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/afkLC9>
114. Morillas R, Planas R. Hepatitis autoinmune. En: Montoro Huguet M, García Pagán JC, editores. *Gastroenterología y hepatología*. 2 ed. Barcelona: Jarpyo Editores; 2012: p. 747-58.
115. Hoffman E, Sierralta A. Hepatitis Crónica. En: Paredes A, Gallegos F, Gálvez V, editores. *Gastroenterología*. 3 ed. Chile: Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera; 2011: p. 141-3.
116. Carrearas Pérez M, Castellano G. *Gastroenterología y hepatología, problemas comunes en la práctica*. [en línea] 2 ed. Madrid: Jarpyo Editores; 2012. [consultado 19 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/U508b2>
117. Rodríguez MV, Rincon-Rodríguez D, Ripoll Noiseux C, Bañares-Cañizares R. Hipertensión portal. *Medicine [en línea]* 2012 [consultado 19 Feb 2016]; 11(11): 634-43. Disponible en: <http://goo.gl/MCAufp>
118. De la Iglesia Martínez F, Arreba JS, Santiago JM. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y comorbilidades. *Galicía Clín [en línea]* 2012 [consultado 19 Feb 2016]; 73(1): 30-6. Disponible en: <https://goo.gl/eFhSSF>
119. Martín MN, Wittel MB, de la Higuera Vila L, Rufete AM. Recalibración del palliative prognostic index en pacientes con enfermedades médicas avanzadas. *Rev Clin Esp [en línea]* 2013 [consultado 19 Feb 2016]; 213(7): 323-9. Disponible en: <https://goo.gl/6cK6wU>

120. Aschner P. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. [en línea]. Colombia: Asociación latinoamericana de diabetes; 2012. [consultado 20 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/hbxRw9>
121. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care [en línea] 2016 [consultado 20 Feb 2016]; 39(1): 1-11. Disponible en: <http://goo.gl/8iy46J>
122. Organización Panamericana de la Salud. Iniciativa centroamericana de diabetes (CAMDI): encuesta de diabetes, hipertensión y factores de riesgo de enfermedades crónicas de Honduras. [en línea]. Washington: OPS; 2010 [consultado 20 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/xXBeCH>
123. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes. Diabetes Care [en línea] 2015 [consultado 20 Feb 2016]; 38(1): 1-88. Disponible en: <http://goo.gl/ONhYzi>
124. Diez Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Escalera Zalvide A, Sanchez-Ledesma M, Mora-Rufete A, Nieto Martin D, et al. Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Clín Esp [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 211(10): 504-10. Disponible en: <http://goo.gl/tJngYz>
125. Goldman L, Ausiello D. Cecil tratado de medicina interna. 23 ed. Madrid: Elsevier; 2009.
126. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zuñiga C, et al. Enfermedad renal crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Rev Med Chile [en línea] 2009 [consultado 19 Feb 2016]; 137(1): 137-77. Disponible en: <http://goo.gl/r7uYk9>
127. Castela AM, Gorriz JL, Bover J, Morena JS, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Soc Esp Med Rural Gen [en línea] 2014 [consultado 18 Feb de 2016]; 40(8): 501-19. Disponible en: <http://goo.gl/teuy8d>
128. Gorostidi M, Santamaría R, Alcazar R, Fresnedo GF, Galceran JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología [en línea] 2014 [consultado 18 Feb 2016]; 34(3): 302-16. Disponible en <http://goo.gl/0luz56>
129. Flores JC. Enfermedad renal crónica: epidemiología y factores de riesgo. Rev Med Clin Condes [en línea] 2010 [consultado 19 Feb 2016]; 21(4): 502-7. Disponible en: <http://goo.gl/5jsSRZ>

130. Pan American Health Organization [en línea]. Washington: OPS; 2000-2009 [actualizado 2014; consultado 19 Feb 2016] Visualizing renal failure and chronic kidney diseases age-standardized mortality rate in countries of the Americas. [aprox 3 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/maqjBm>
131. Codoceo V. Diabetes mellitus en el paciente con enfermedad renal avanzada. Rev med Clin Condes [en línea] 2010 [consultado 19 Feb 2016]; 21(4): 585-94. Disponible en: <http://goo.gl/g47ILD>
132. Huelgas RG, Castelao AM, Artola S, Gorriz JL, Menendez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología [en línea] 2014 [consultado 19 Feb 2016]; 34(1): 34-45. Disponible en: <http://goo.gl/HWc9T1>
133. Noboa O, Boggia J, Luzardo L, Marquez M. Hipertensión arterial y riñón. Rev urug cardiol [en línea] 2012 [consultado 19 Feb 2016]; 27(3): 406-12. Disponible en: <http://goo.gl/gUXIMt>
134. Marin R, Gorostidi M, Navascués RA, Melendreras SG. Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica. Evidencias e implicaciones. Rev clin esp [en línea] 2009 [consultado 19 Feb 2016]; 132(1): 20-6. Disponible en: <http://goo.gl/OcDJ43>
135. Hernández DM, Reyes CC, Ángeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. Reumatol clin [en línea] 2014 [consultado 19 Feb 2016]; 10(3): 164-9. Disponible en: <http://goo.gl/6KZRH3>
136. Irastorza GR, Espinosa G, Frutos MA, Alonso JJ, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Nefrología [en línea] 2012 [consultado 19 Feb 2016]; 32(1): 1-35. Disponible en: <http://goo.gl/ALsxxA>
137. Fernandez LS, Sánchez JL, Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. Reumatol Clin [en línea] 2008 [consultado 19 Feb de 2016]; 4(4): 140-51. Disponible en: <http://goo.gl/AZstFa>
138. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. Robbins y Cotran patología estructural y funcional. 8 ed. Madrid: Elsevier; 2010.
139. World Health Organization [en línea]. Ginebra: WHO; 2015 [actualizado Feb 2015; consultado 19 Feb 2016]. Cancer [aprox. 9 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/kw3VX>
140. Herbst R, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med [en línea] 2008 [consultado 19 Feb 2016]; 359(1): 1367-80. Disponible en: <http://goo.gl/ePH8yJ>

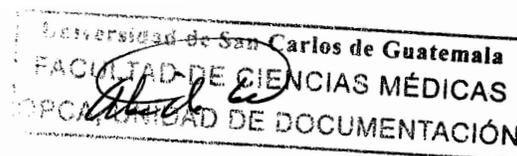
141. Arca JA, Lamelas IP, Ortega RA, Pérez JB, Navarro MT, Velásquez PM. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. Arch Bronconeumol [en línea] 2009 [consultado 19 Feb 2016]; 45(10): 502-7. Disponible en: <http://goo.gl/hoJwc0>
142. Vallejos J, Villaronga A, Alvarez C, Mariluis C, Paganini L, González C, et al. Actualización de la estadificación del cáncer de próstata. Rev argent radiol [en línea] 2013 [consultado 20 Feb 2016]; 77(4): 301-5. Disponible en: <http://goo.gl/Ltxeea>
143. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford D, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med [en línea] 2013 [consultado 20 Feb 2016]; 368(1): 1314-25. Disponible en: <http://goo.gl/1xA11>
144. Tortajada JF, Castell JG, Tornero OB, Garcia JA. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. Actas Urol Esp [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 35(5): 282-8. Disponible en: <http://goo.gl/8sjvcL>
145. Reis LO, Sasse AD, Matheus WE, Denardi F, Stopiglia RM, Da Silva M, et al. Cáncer de próstata: práctica clínica basada en la evidencia. Actas Urol Esp [en línea] 2009 [consultado 20 Feb 2016]; 33(4): 344-50. Disponible en: <http://goo.gl/WdK3jB>
146. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. N Engl J Med [en línea] 2014 [consultado 20 Feb 2016]; 370(1): 1298-306. Disponible en: <http://goo.gl/K3AqNV>
147. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med [en línea] 2012 [consultado 20 Feb 2016]; 366(1): 2345-57. Disponible en: <http://goo.gl/BQvZb>
148. The emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. N Engl J Med [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 364(1): 829-41. Disponible en: <http://goo.gl/KzNqz7>
149. World Health Organization. The breast cancer conundrum. Bull World Health Organ [en línea] 2013 [consultado 20 Feb 2016]; 91(9): 621-715. Disponible en: <http://goo.gl/StJZDV>
150. Gómez JA, Altagracia MA, Kravzov J, Cardenas RE, Poo CR. Cáncer de mama y las actuales alternativas de tratamiento. Rev Mex Cienc Farm [en línea] 2008 [consultado 20 Feb 2016]; 39(3): 58-70. Disponible en: <http://goo.gl/ZjUj7>
151. Brunicardi FC, Andersen DK, Hunter JG, Billiar TR, Dunn DL, Matthews JB, et al. Schwartz principios de cirugía. 9 ed. México: McGraw-Hill; 2011.

152. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* [en línea] 2015 [consultado 20 Feb 2016]; 372(23): 2243-57. Disponible en: <http://goo.gl/Amfg9t>
153. Warner E. Breast cancer screening. *N Engl J Med* [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 365(11): 1025-32. Disponible en: <http://goo.gl/mESTTn>
154. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw K, Cunningham FG. *Williams ginecología*. México: McGraw-Hill; 2009.
155. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Juang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* [en línea] 2014 [consultado 20 Feb 2016]; 370(8): 734-43. Disponible en: <http://goo.gl/1USVyZ>
156. Ceballos CW, Moreno RH, Petersen M, Tovar SL, Duarte RC, Gutiérrez MC. Control del cáncer cervicouterino en Colombia: la perspectiva de los actores de salud. *Rev Panam Salud Públ* [en línea] 2009 [consultado 20 Feb 2016]; 25(1): 1-8. Disponible en: <http://goo.gl/rdgzFu>
157. Villaseñor EA, Parrab PA, Ortizb EN, Castroc JA, Orozco JS, Gonzalez NC. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico patológicas. *Gac Mex Oncol* [en línea] 2014 [consultado 20 Feb 2016]; 13(1): 12-25. Disponible en: <http://goo.gl/2vYz8W>
158. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* [en línea] 2015 [consultado 20 Feb 2016]; 373(12): 1136-52. Disponible en: <http://goo.gl/bfD9Ae>
159. Almaguer DG, Jiménez JA, Rodríguez OC, Aguirre CG. Utilidad del trasplante de células hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex* [en línea] 2012 [consultado 20 Feb 2016]; 13(2): 74-9. Disponible en: <http://goo.gl/FRR7bS>
160. Flores EB. Leucemia mieloide. *Rev Act Clín Med* [en línea] 2011 [consultado 20 Feb 2016]; 1(4): 173-8. Disponible en: <http://goo.gl/BcSK4S>
161. Portela M, Pinal L, Salamero O, Dalama B. Diabetes insípida como forma de presentación atípica de leucemia mieloide aguda. *Endocrinol Nutr* [en línea] 2012 [consultado 20 Feb de 2016]; 59(8): 516-9. Disponible en: <http://goo.gl/oBoVHM>
162. Gómez VV. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular. *Rev Hematol Mex* [en línea] 2014 [consultado 20 Feb de 2016]; 15(3): 103-21. Disponible en: <http://goo.gl/Jo4wtR>

163. Hernández JA, Gonzalez M, Hernández JM. Leucemia linfática crónica. *Med Clín Barc* [en línea] 2010 [consultado 20 Feb 2016]; 135(4): 172-8. Disponible en: <http://goo.gl/79Dwxa>
164. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda A, Muñoz de la Espada V. Macroglobulinemia de Waldenström. *An Med Interna Barc*. [en línea] 2006 [consultado 21 Feb 2016]; 23(6): 291-3. Disponible en: <http://goo.gl/Fe0jWT>
165. American Cancer Society. Linfoma no Hodgkin. [en línea]. Atlanta: ACS; 2014 [consultado 21 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/Wo6s3>
166. American Cancer Society. Enfermedad de Hodgkin. [en línea]. Atlanta: ACS; 2014 [consultado 21 Feb 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/467Zn5>
167. Instituto Nacional de Cáncer [en línea]. Maryland: INC; 2013 [actualizado 28 Mar 2013; consultado 19 Feb 2016]. Cáncer metastásico; [aprox. 11 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/dUysjc>
168. Andreu J, Oton T, Sanz J. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes con artritis reumatoide: cáncer. *Reumatol Clín* [en línea] 2009 [consultado 21 feb 2016]; 5 Suppl 1: S44-7. Disponible en: <http://goo.gl/G5tnFZ>
169. Ortega Andrade L. Miopatías y relación con el cáncer. *Reumatol Clín* [en línea] 2009. [consultado 21 feb 2016]; 5 Suppl 3: S28-31. Disponible en: <http://goo.gl/SC5s5k>
170. Lamotte JC. Infección por VIH/SIDA en el mundo actual. *Medisan* [en línea] 2014 [consultado 21 Feb 2016]; 18(7): 993-1013. Disponible en: <http://goo.gl/ml1sWi>
171. Rodríguez EC, Castillo RM. Revisión bibliográfica sobre VIH/SIDA. *Multimed Granma* [en línea] 2013 [consultado 21 Feb 2016]; 17(4): 1-25. Disponible en: <http://goo.gl/j1t5Hr>
172. Mora MS; Nuccio LD, Mosqueda R, Valenzuela F. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en servicios de medicina. *Rev Soc Venez Microbiol* [en línea] 2008 [consultado 21 Feb 2016]; 28(1): 116-20. Disponible en: <http://goo.gl/IRA7O7>
173. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med* [en línea] 2011 [consultado 21 Feb 2016]; 364(20): 1943-54. Disponible en: <http://goo.gl/nxL5VU>
174. Teva I, Bermudez MP, Ramiro TM, Casal GB. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en latinoamérica en la primera década del siglo XXI: análisis de las diferencias entre países. *Rev Med Chile* [en línea] 2012 [consultado 21 Feb 2016]; 140(1): 50-8. Disponible en: <http://goo.gl/FjxX0h>

175. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. VIH/SIDA [en línea] Ginebra: OMS; 2015 [consultado 21 Feb 2016]; (Nota descriptiva No. 360). Disponible en: <http://goo.gl/DbdTjZ>
176. Botet JP. Infección por el VIH, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Clín Invest Arterioscl* [en línea] 2009 [consultado 21 Feb 2016]; 21(2): 68-70. Disponible en: <http://goo.gl/xyfFoq>
177. Zuvic D, Pastene C, Menéndez M, Zajec C. Anticoncepción hormonal en mujeres jóvenes con enfermedades reumatológicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en línea] 2014 [consultado 12 Jun 2016]; 79(6): 459-65. Disponible en: <http://goo.gl/PdLtVj>
178. Cifuentes M, Citalán JE, Chapas RR, Salvado M, Estrada CP, Menéndez DR, et al. Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. [tesis Médico y Cirujano en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2011. [consultado 12 Jun 2016]. Disponible en <http://goo.gl/tChZYD>
179. Vega J, Pinto L, Márquez J, Velásquez C. Poliangítis microscópica secundaria a exposición a sílice. *Reumatol Clín* [en línea] 2014 [consultado 18 Jun 2016]; 10(3): 180-2. Disponible en: <http://goo.gl/jAeQvp>
180. Martínez C, Prieto A, García L, Quero A, González S, Casan P. Silicosis, una enfermedad con presente activo. *Arch Bronconeumol* [en línea] 2010 [consultado 18 Jun 2016]; 46(2): 97-100. Disponible en: <http://goo.gl/386oFQ>
181. Sung JJ, Kupers Ej, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* [en línea] 2009 [consultado 3 Jun 2016]; 29(9): 938-46. Disponible en: <http://goo.gl/ZwkXXa>
182. Silva F, Quintero C, Zarruk J. Enfermedad cerebrovascular. [en línea]. Colombia: Fundacion Cardiovascular; 2013 [consultado 3 Jun 2016]. Disponible en: <http://goo.gl/9oEMJ>
183. Food and Drug Administration [en línea]. Maryland: FDA; 2014 [actualizado 9 Sep 2014; consultado 17 Jun 2016]. Imuran (azathioprine) tablets and injection; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/AH676k>
184. Food and Drug Administration [en línea]. Maryland: FDA; 2014 [actualizado 1 Abr 2014; consultado 17 Jun 2016]. Enbrel (Etanercept) approval information; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <http://goo.gl/HRmNkc>
185. Sicras A, Navarro R. Coste de la hipertensión arterial según grados de morbilidad en atención primaria. *Med Clín Barc* [en línea] 2009 [consultado 17 Jun 2016]; 133(8): 290-5. Disponible en: <http://goo.gl/ft85iO>

186. Braithwaite D, Tammemagi M, More D, Ozanne E, Hiatt R, Belkora J, et al. Hypertension is an independent predictor of survival disparity between african-american and white breast cancer patients. Int J Cancer [en línea] 2009 [consultado 17 Jun 2016]; 124(5): 1213-9. Disponible en: <http://goo.gl/nSQ59a>
187. Jönson A, Clarke AE, Joseph L, Belisle P, bernatsky S, Nived O, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res [en línea] 2011 [consultado 17 Jun 2016]; 63(9): 1233-7. Disponible en: <http://goo.gl/QvzkKr>
188. Stawicki S, Kaira S, Jones C, Justiniano C, Papadimos T, Galwankar S, et al. Comorbidity polypharmacy score and its clinical utility: a pragmatic practitioner's perspective. J Emerg Trauma Shock [en línea] 2015 [consultado 17 Jun 2016]; 199(1): 237-43. Disponible en: <http://goo.gl/GN3CpC>
189. Mathauer I, Wittenbecher F. Hospital payment systems based on diagnosis-related groups: experiences in low- and middle-income countries. Bull World Health Organ [en línea] 2013 [consultado 17 Jun 2016]; 91(1): 746-56. Disponible en: <http://goo.gl/r4TaAc>
190. Menendez ME, Neuhaus V, van Dijk CN, Ring D. The Elixhauser comorbidity method outperforms the Charlson index in predicting patient death after orthopaedic surgery. Clin Orthop Relat Res [en línea] 2014 [consultado 17 Jun 2016]; 472(9): 2878-86. Disponible en: <http://goo.gl/ihyDNN>



11. ANEXOS

11.1. Instrumento de medición



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Unidad de Trabajos de Graduación



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente:

--	--	--	--	--	--	--	--

Código:

				-				-	
--	--	--	--	---	--	--	--	---	--

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades autoinmunes reumatológicas generalmente están asociadas a otras comorbilidades, siendo estas agravantes para supervivencia del afectado, Charlson diseñó un índice basado en puntaje el cual pronostica la mortalidad al año. El objetivo de esta investigación es identificar las comorbilidades que padecen los pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas y su asociación con mortalidad a través del índice de Charlson, lo que fomentaría la atención priorizada a estos pacientes para disminuir su riesgo de mortalidad.

INSTRUCCIONES: el presente instrumento deberá ser llenado de la siguiente manera: expediente se refiere al número de historia clínica asignado por el IGSS y código corresponde al número correlativo de la boleta seguido de las iniciales del investigador y por ultimo II, III según corresponda al CAMIP asignado o A para Autonomía y G para Gerona. La parte que corresponde a las características clínicas, biológicas y sociales se deberá colocar "X" en los apartados, excepto en edad la cual deberá ser colocada en años y tanto en procedencia como residencia deberá colocar el departamento según corresponda. El índice de Charlson deberá ser llenado con "X" a la par del número que corresponda a la comorbilidad que se presente, al finalizar deberá asignar el total del índice y su mortalidad.

Características clínicas

- Enfermedad reumatológica:** Lupus eritematoso sistémico____
Síndrome de Sjogren____ Artritis reumatoide____ Dermatomiositis____
Artritis psoriásica____ Enfermedad mixta del tejido conectivo____ Esclerodermia____
Vasculitis____
- Edad de diagnóstico:**_____

Características biológicas y sociales

- Edad:** _____
- Sexo:** Femenino____ Masculino____
- Etnia:** Indígena____ Ladino____ Xinca____ Garífuna____
- Escolaridad:** Ninguna____ Primaria____ Básica____ Diversificada____ Universitaria____
- Ocupación durante sus años laborales:**
Profesionales científico____ técnicos y nivel medio____ agricultores____
Empleado de oficina____ trabajadores de los servicios____ oficiales artesanos u otros____
- Procedencia:** _____
- Residencia:** _____

ÍNDICE DE CHARLSON

COMORBILIDAD	PUNTAJE
10. INFARTO AL MIOCARDIO: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG ¹ .	1
11. INSUFICIENCIA CARDIACA: debe existir historia de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos, o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero se pueda constatar que hubo mejoría de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.	1
12. ENFERMEDAD ARTERIAL PÉRIFÉRICA: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda, y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de 6 cm de diámetro.	1
13. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC ² transitorio.	1
14. DEMENCIA: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.	1
15. ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en la exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC ³ y asma.	1
16. ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO: incluye lupus, polimiositis, enf. Mixta, polimialgia, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.	1
17. ÚLCERA GASTRODUODENAL: incluye aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y los que tuvieron sangrado por úlceras.	1
18. HEPATOPATÍA CRÓNICA LEVE: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
19. DIABETES: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratamientos con dieta.	1
20. HEMIPLEJIA: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición.	2
21. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA MODERADA/SEVERA: incluye pacientes en diálisis o bien creatinina > 3mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida.	2
22. DIABETES CON LESIÓN EN ORGANOS DIANA: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.	2
23. TUMOR O NEOPLASIA SÓLIDA: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.	2
24. LEUCEMIA: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.	2
25. LINFOMA: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma.	2
26. HEPATOPATÍA CRÓNICA MODERADA/SEVERA: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas, o encefalopatía).	3
27. TUMOR O NEOPLASIA SÓLIDA CON METÁSTASIS	6
28. SIDA DEFINIDO: no incluye portadores asintomáticos.	6

¹electrocardiograma ²accidente vascular cerebral ³enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Puntaje total _____ Mortalidad _____ Expectativa de vida _____



11.2. Consentimiento Informado
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIDAD DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
2016



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título:Expectativa de vida en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.

Nombre del Investigador: _____

Número de Teléfono: _____

Dirección del Sitio de Investigación: _____

Presentación: Somos estudiantes del séptimo año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Estamos realizando una investigación acerca de las enfermedades que se presentan simultáneamente en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas. Las enfermedades reumatológicas impiden el desarrollo total de las personas que las padecen debido al dolor crónico que provocan. Tienen alto impacto social, laboral y económico debido a que afectan el desempeño laboral de quienes las sobrellevan e incluso pueden afectar su sobrevida.

Propósito: A través de este documento queremos hacer la invitación a los pacientes de la consulta externa de Reumatología CAMIP II Barranquilla zona 5, CAMIP III Zunil zona 7, consulta externa de especialidades Gerona zona 1 y consulta externa de especialidades Autonomía zona 9 de la Ciudad de Guatemala a participar voluntariamente en la investigación sobre expectativa de vida según índice de Charlson en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Antes de que usted acepte participar, le presentamos este documento con el fin de informarle sobre el proceso al cual se le está invitando a formar parte. Se le explican los posibles riesgos y beneficios, para que usted pueda tomar una decisión informada. Es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de resolver participar. Si usted lo desea, puede comentarlo con alguien de confianza. Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de participar o abandonar el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones, sin que esto signifique algún tipo de repercusión en su persona.

El procedimiento que se llevará a cabo es el siguiente:

1. Se utilizará un instrumento de recolección de datos para recolectar información sobre usted, específicamente sus datos generales y enfermedades que padece. Además de

- realizarle algunas preguntas orales, se tomará información de su historia clínica. Esto para conocer sus antecedentes médicos.
2. La información recolectada se tabulará y con ella se realizará un informe, el cual se proporcionará al CAMIP II Barranquilla zona 5, CAMIP III Zunil zona 7, consulta externa de especialidades Gerona zona 1 y consulta externa de especialidades Autonomía zona 9.
 3. NO se llevará a cabo ninguna prueba física en su persona (toma de muestra de sangre, medición de peso o talla).

He sido invitado (a) a participar en la investigación “Expectativa de vida en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas”.

Comprendo que se me realizarán preguntas sobre las enfermedades que padezco.

He sido informado (a) que no hay riesgos en dicha investigación y tampoco se me realizará ningún tipo de prueba.

Es posible que existan beneficios para mi persona si el estudio resulta tener un impacto positivo.

Si deseo conocer los resultados de la presente investigación, puedo avocarme a mi médico tratante en la institución correspondiente.

Se me ha proporcionado el nombre, teléfono y dirección de un investigador que puede ser fácilmente contactado.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Doy mi consentimiento voluntario de participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera.

Nombre del participante _____

Firma del participante _____

Nombre del testigo _____

Fecha _____