

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 33

Nº 4

2017

## CONTENIDO

### EDITORIAL

Maritza Durán..... 195

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

#### Disfunción tiroidea subclínica

Marcos Palacio Rojas, Roberto Añez, Trina Núñez Nava, Erick Mejía Fernández,  
Ruddy Alcivar Banguera, Rosalimary Rojas Páez, Santiago Maldonado Parra..... 197

#### Embolía pulmonar en el embarazo y puerperio: una patología mortal

Alida Navas, Alba E. Pérez..... 208

### GALERÍA DE IMÁGENES

#### Pielonefritis enfisematosa en paciente diabética

Alida Navas, Yamir Brazon..... 215

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

#### Educación médica en Venezuela: visión diacrónica

Mario J. Patiño Torres..... 216

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

#### Sarampión: una enfermedad reemergente en Venezuela

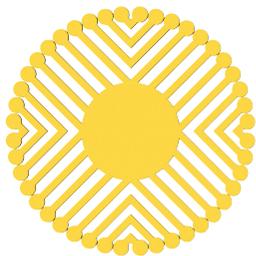
Ana Carvajal, José Félix Oletta L, Alejandro Rísquez ..... 224

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

#### Manifestación inusual de carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas

Diana C. De Oliveira Gomes, Rocío Iglesias Fortes, Fátima K. Piñero Gutiérrez,  
Katherine A. Rosales Pereira, Leidy C. de Jesús Henriques, Erik L. Dávila Alcalá,  
Fabian J. Zanella C..... 110

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES..... II



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2015 - 2017

**Presidente**  
MARITZA DURÁN CASTILLO

**Vicepresidente**  
VIRGINIA SALAZAR

**Secretario General**  
ERIK DÁVILA

**Secretario de Actas**  
RAMEZ CONSTANTINO CHACÍN

**Tesorera**  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

**Bibliotecaria**  
MARIFLOR VERA

**Vocales**  
YEMINA FIGUERA  
VICTORIA STEPENKA  
GUSTAVO VILLASMIL  
YAREMI HERNÁNDEZ  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
TRINA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO TORRES  
JOSÉ A. PAREJO A  
MARÍA INÉS MARULANDA  
VIRGINIA SALAZAR  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
EDGAR HERNÁNDEZ  
MARIFLOR VERA

**Consejo consultivo permanente**  
**Presidentes de los capítulos**

Sociedad Venezolana de Medicina Interna  
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene  
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4  
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)  
Caracas 1010 - Venezuela  
e-mail: medicinainterna@cantv.net  
www.svmi.web.ve

Administración y Edición  
JAI 18 EDITORIAL, C.A.  
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23  
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos  
LILACS  
Miembro de ASEREME  
Depósito legal: ppi201502DC4593;  
pp198502DF405  
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

# Medicina Interna

**Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Fundada en Abril de 1985

**Volumen 33**

**Nº 4**

**2017**

## **C O N T E N I D O**

### **EDITORIAL**

Maritza Durán .....195

### **ARTÍCULO DE REVISIÓN**

#### **Disfunción tiroidea subclínica**

Marcos Palacio Rojas, Roberto Añez, Trina Núñez Nava, Erick Mejía  
Fernández, Ruddy Alcivar Banguera, Rosalismay Rojas Páez,  
Santiago Maldonado Parra .....197

#### **Embolia pulmonar en el embarazo y puerperio: una patología mortal**

Alida Navas, Alba E. Pérez .....208

### **GALERÍA DE IMÁGENES**

#### **Pielonefritis enfisematosa en paciente diabética**

Alida Navas, Yamir Brazon.....215

### **MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD**

#### **Educación médica en Venezuela: visión diacrónica**

Mario J. Patiño Torres.....216

### **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA**

#### **Sarampión: una enfermedad reemergente en Venezuela**

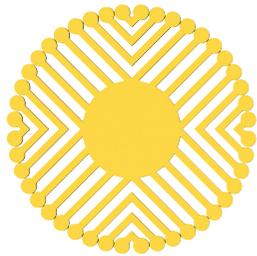
Ana Carvajal, José Félix Oletta L, Alejandro Rísquez .....224

### **PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS**

#### **Manifestación inusual de carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas**

Diana C. De Oliveira Gomes, Rocío Iglesias Fortes, Fátima K. Piñero  
Gutiérrez, Katherine A. Rosales Pereira, Leidy C. de Jesús Henriques,  
Erik L. Dávila Alcalá, Fabian J. Zanella C .....244

**INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES**.....II



# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

**Sociedad**  
**Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2015 - 2017

**Presidente**  
MARITZA DURÁN CASTILLO

**Vicepresidente**  
VIRGINIA SALAZAR

**Secretario General**  
ERIK DÁVILA

**Secretario de Actas**  
RAMEZ CONSTANTINO CHACÍN

**Tesorera**  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

**Bibliotecaria**  
MARIFLOR VERA

**Vocales**  
YEMINA FIGUERA  
VICTORIA STEPENKA  
GUSTAVO VILLASMIL  
YAREMI HERNÁNDEZ  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
TRINA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO TORRES  
JOSÉ A. PAREJO A  
MARÍA INÉS MARULANDA  
VIRGINIA SALAZAR  
MARÍA EVELYN MONSALVE  
EDGAR HERNÁNDEZ  
MARIFLOR VERA

**Consejo consultivo permanente**  
**Presidentes de los capítulos**

Sociedad Venezolana de Medicina Interna  
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene  
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4  
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)  
Caracas 1010 - Venezuela  
e-mail: medicinainterna@cantv.net  
www.svmi.web.ve

Administración y Edición  
JAI 18 EDITORIAL, C.A.  
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23  
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos  
LILACS  
Miembro de ASEREME  
Depósito legal: ppi201502DC4593;  
pp198502DF405  
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

Established April 1985

**Volume 33**                      **Number 4**                      **2017**  
**CONTENTS**

## **EDITORIAL**

Maritza Durán.....195

## **REVIEW ARTICLE**

### **Subclinical thyroid dysfunction**

Marcos Palacio Rojas, Roberto Añez, Trina Núñez Nava,  
Erick Mejía Fernández, Ruddy Alcivar Banguera,  
Rosalismy Rojas Páez, Santiago Maldonado Parra.....197

### **Pulmonary embolism in pregnancy and puerperium: a deadly combination**

Alida Navas, Alba E. Pérez.....208

## **CLINICAL IMAGES**

### **Emphysematous pyelonephritis in a diabetic patient**

Alida Navas, Yamir Brazon.....215

## **INTERNAL MEDICINE, MEDICAL EDUCATION AND COMMUNITY**

### **Medical education in Venezuela: a diachronic vision**

Mario J. Patiño Torres.....216

## **EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF INTERNAL MEDICINE IN VENEZUELA**

### **Measles: a reemerging disease**

Ana Carvajal, José Félix Oletta L, Alejandro Rísquez.....224

## **CLINICAL CASE PRESENTATION**

### **Unusual clinical presentation of a neuroendocrine carcinoma of non-small cells**

Diana C. De Oliveira Gomes, Rocío Iglesias Fortes, Fátima K. Piñero  
Gutiérrez, Katherine A. Rosales Pereira, Leidy C. de Jesús Henriques,  
Erik L. Dávila Alcalá, Fabian J. Zanella C .....244

**INFORMATION FOR AUTHORS** .....II

---

# Medicina Interna

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

### 1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal pp. 198502DF405, ISSN 0798-0418. Está indexada en el Index Medicus Latinoamericano (IMLA) y registrada en la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil) y en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Es una publicación biomédica periódica que edita cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité Editorial está constituido por el editor y un número de miembros seleccionados por la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tiene un Consejo Consultivo Permanente integrado por los Presidentes de los Capítulos y un Comité asesor integrado por personalidades que fungen de árbitros que son seleccionados por el Comité de Editorial.

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos, pero de preferencia entregados al Comité Editorial de la revista.

Deben ser trabajos inéditos; esto es, que no han sido publicados, ni se encuentran en proceso de selección o publicación por otra revista médica, bien sea en forma parcial o total. Los autores solicitarán la publicación por medio de una carta dirigida al Comité Editorial de la revista Medicina Interna, firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables de la investigación, acompañada del trabajo impreso. En dicha carta, el solicitante ha entregado una carta-acuerdo, donde reconoce el carácter inédito del manuscrito y acepta las condiciones de publicación de la revista Medicina Interna; y la misma debe ser firmada por un representante del Comité Editorial de la Revista Medicina Interna, donde este comité se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del documento sometido a consideración. En caso de ser aceptado, en la carta-respuesta se le especificará al autor, el volumen y el número donde el artículo será publicado. El Comité Editorial al aceptar el trabajo, no se hace responsable del contenido expresado en el mismo.

Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas y que sean rechazados por alguna de las siguientes instancias o razones: el Comité Editorial, dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y/o contenido, no cumplimiento de los requisitos y/o las instrucciones que se mencionan a continuación, no se publicarán y en consecuencia serán devueltos a los autores en conjunto con una comunicación por escrito.

### 2. Manuscritos para la publicación

**2.1. Tipo de artículo:** La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, trabajos de investigación o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, imágenes clínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, etc.. Todo ello sin el compromiso de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones rígidamente.

El Comité Editorial, una vez recibido el trabajo, tiene la potestad y la responsabilidad de editarlo para adecuarlo a aquellas normas de la Revista que no se hayan cumplido a cabalidad, sin cambiar el contenido esencial del mismo.

#### 2.2. Instrucciones a los autores

**2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos):** Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato: en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 m.m.. Debe enviarse por triplicado en impreso con un máximo de 15 páginas, en formato word acompañado de la versión electrónica del Artículo en un CD para todos los artículos. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

#### Se aconseja el siguiente orden:

**Título:** Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquéllos que han participado activamente en la ejecución del trabajo, tanto en lo intelectual como en lo material): nombre, inicial del segundo nombre y apellidos. Nombres de los servicios, cátedras, departamentos e instituciones que participaron en la realización del estudio. Especificar jornada o congreso, nacional o internacional, donde el trabajo haya sido presentado.

**Resumen y palabras clave:** El resumen no debe tener más de 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

**Abstract:** Debe ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del abstract deben colocarse las key words (palabras clave en inglés).

**Introducción:** Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

**Métodos:** Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

**Resultados:** Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los Gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa.

Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas.

Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se imprimirá queda a discreción del Comité Editorial.

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 tablas, ilustraciones o fotografías.

**Discusión:** Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

**Agradecimiento:** A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio.

**Dirección:** Para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

**Referencias:** Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto, según las normas de Vancouver. Para estilo de la cita ver ms adelante.

### 2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 palabras o menos)

Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de Artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

### 2.2.3. Los artículos de revisión (6000 palabras o menos):

Los trabajos podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el Comité Editorial lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de pági-

nas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el (los) autor(es).

## 3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

### 3.1. International Committee of Medical Journals Editors:

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Inter Med 1997; 126:36-47 y REQUISITOS DE UNIFORMIDAD PARA MANUSCRITOS PRESENTADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. Normas de Vancouver, en <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

### 3.2. Patrias K. National Library of Medicine y

<http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>  
Recommended formats for bibliographic citation. Supplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.

**3.3. Cómo citar recursos electrónicos:** (Consulta 30 de mayo de 1997). <http://www.ub.es/biblio/citae-ctm>  
A. Estival iEstivill(g).fbd.ub.es) y C. Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

## 4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia:

### 4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatache LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la nefropatía y variables funcionales renales. Med Interna (Caracas) 2002; 18(1):23-34.
- Con más de seis autores: Coppo R, Poircellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Pefuzzi I, Amore A, et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. Clin Nephrol 1993;40(6):299-307.

### 4.2. Referencias de libros

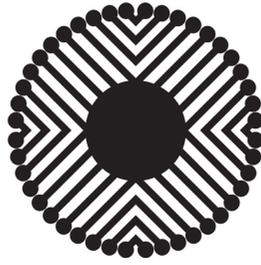
- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Willey; 1987. p.65-79.

### 4.3. Referencias electrónicas

- Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; URL:<http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias.

### Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: [medicinainterna@cantv.net](mailto:medicinainterna@cantv.net) - [socvmi@cantv.net](mailto:socvmi@cantv.net)



## Medicina Interna

# DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DÍA 18 DE ABRIL, COMO DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevó a una excepcional pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de abril de 1956, efeméride trascendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha y día de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo convirtiéndola en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural, el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyó el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se ha plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

*“La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población”.*

Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como **“DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA”**.

*Maritza Duran\**

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, fiel a su Contrato Social con la salud de nuestra población, expuesto en la “Declaración de Maracaibo”, orientado por un imperativo de justicia social que ha sido ancestralmente el norte de nuestra profesión, herencia virtuosa de nuestros maestros, para atender sin exclusión ni distingo las necesidades y demandas crecientes de salud de la población, llama la atención una vez más, sobre la grave situación que atraviesa el sistema de salud venezolano, en esta oportunidad señalando el aumento de la incidencia de ciertas enfermedades en las últimas dos décadas (enfermedades emergentes) y el resurgimiento de otras que ya habían sido erradicadas o cuya incidencia había disminuido (enfermedades reemergentes).

En los últimos años como ciudadanos y profesionales de la salud, hemos sido impedidos del derecho a tener acceso a la información epidemiológica, continua e ininterrumpida, de datos de interés público, sobre más de 72 enfermedades de notificación obligatoria y otros eventos de salud. Al salir a la luz pública en mayo de 2017 el Boletín Epidemiológico del Ministerio del Poder Popular para la Salud del año 2016, se evidencia, además del aumento de la mortalidad materna e infantil, que enfermedades como la malaria y el dengue mostraron un aumento de 76,4% de casos con respecto al año anterior; en lo que respecta a la malaria se observa su expansión a 16 entidades federales del país.

Junto a esto se reportaron 342 casos de difteria, enfermedad que había sido erradicada hace más 20 años, poniendo en evidencia las fallas de los programas de vacunación. El brote actual que padece Venezuela, comenzó en junio de 2016 en el Estado Bolívar y de acuerdo a la actualización epidemiológica de la OPS con fecha de 22 de agosto de 2017, en Venezuela, entre la semana epidemiológica 28 de 2016 y la 24 de 2017, se notificaron 447 casos sospechosos de difteria (324 en 2016 y 123 en 2017), de los cuales se han confirmado por laboratorio 51 casos, incluidas 7 defunciones en Anzoátegui, Bolívar, Monagas y Sucre, con una tasa de letalidad acumulada entre los casos confirmados del 20%. Se han notificado casos de Difteria en 17 entidades federales del país. 78% de los casos confirmados, tenía esquema incompleto, 15% no estaban vacunados y en 7% no sabían. Vemos entonces que, lejos de controlarse esta enfermedad, continúa diseminándose a lo largo y ancho del país. La difteria es una enfermedad rápida y letal, el número de casos va en constante aumento cada semana y ya en Caracas se han notificado casos en varios hospitales de la ciudad.

En respuesta a esta situación, la SVMI creó la “Iniciativa Difteria”, un espacio destinado a facilitar la interpretación clínica de la enfermedad, ya que es una afección sobre la cual no se cuenta con experiencia, particularmente entre las generaciones médicas más jóvenes. Su objetivo es poner a disposición del personal médico, sea cual sea su especialidad, la experiencia nacional que se obtenga del brote que sufre actualmente nuestro país. En el número 3 de la revista Medicina Interna, publicamos un caso de Difteria cutánea con compromiso mucoso y síndrome del vértex orbitario y evolución

---

\* Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

fatal, que está, además, disponible en nuestra página web.

Otro caso de enfermedad prevenible por vacunas, altamente contagiosa y de la cual se ha observado un brote desde finales de agosto de este año 2017, es el Sarampión. Este brote tiene sus orígenes en el municipio Caroní, Ciudad Guayana, del estado Bolívar y para el 19 de septiembre ya había 88 casos sospechosos y 38 confirmados. A la fecha la enfermedad se ha diseminado a varias parroquias de la ciudad. En este número presentamos en la sección Aspectos epidemiológicos de la Medicina Interna en Venezuela, un excelente artículo de los doctores: Ana Carvajal, José Félix Oletta y Alejandro Rísquez titulado, Sarampión: enfermedad reemergente en Venezuela; en el mismo se recalcan aspectos epidemiológicos, clíni-

cos, sobre tratamiento, prevención y vigilancia epidemiológica de esta enfermedad.

El surgimiento de estas epidemias, es consecuencia de niveles subóptimos de cobertura vacunal (en el caso de la difteria y sarampión) y de la alta movilidad de la población. Es necesario recuperar y mantener los programas de vigilancia epidemiológica, con el objetivo de instaurar las medidas necesarias que permitan el control e impidan el resurgimiento de enfermedades previamente erradicadas.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, como representante de la especialidad en el país, ofrece toda su disposición y recursos, para aportar el asesoramiento científico e institucional necesario orientado a superar esta crisis que vive en los actuales momentos Venezuela.

## Disfunción tiroidea subclínica\*

Marcos Palacio Rojas, Roberto Añez, Trina Núñez Nava, Erick Mejía Fernández, Ruddy Alcivar Banguera, Rosalismay Rojas Páez, Santiago Maldonado Parra

### Resumen

La disfunción tiroidea subclínica es una alteración funcional de alta prevalencia en las consultas médicas de los centros de salud, observable solo mediante la realización de pruebas complementarias de laboratorios, caracterizadas por una elevación de la TSH mayor a 4.0mU/L ó menor a 0.4mU/L con valores normales de T3 y T4 libres, aunque existe la tendencia actual a la disminución de estos rangos de referencia según estudios epidemiológicos en cada población en particular; su tratamiento y control por el especialista son mandatorios en aquellos individuos con valores séricos de TSH superiores a 10mU/L ó menores de 0.1mU/L. La presente revisión bibliográfica tiene como propósito resumir los conocimientos actuales con relación a la prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico, clasificación, tratamiento y seguimiento de las patologías incluidas en la disfunción tiroidea subclínica (hipotiroidismo e hipertiroidismo) y sus consecuencias sistémicas.

**Palabras clave:** disfunción tiroidea; enfermedad tiroidea; hipotiroidismo subclínico; hipertiroidismo subclínico.

### Subclinical Thyroid Dysfunction

#### Abstract

Thyroid dysfunction is highly prevalent in the health consultation and it is only proven by laboratory essays, were TSH is higher than 4 mU/L, with a normal T3 and free T4; although there is a current tendency to take in account lower values depending of the epidemiological studies of each population. The diagnosis and treatment are mandatory in subjects with a TSH higher than 10 mU/L or lower than 0,1mU/L. This review has the purpose of summarizing the current knowledge of prevalence, risk factors, diagnosis, treatment and follow-up of hypo and hyperthyroidism, as well as their systemic consequences.

**Key words:** thyroid dysfunction; thyroid disease; subclinical hypothyroidism; subclinical hyperthyroidism.

### Introducción

La disfunción tiroidea subclínica (DTS) es un trastorno funcional de la glándula tiroidea de alta prevalencia, asintomática y solo detectable mediante exámenes hormonales de laboratorio, la cual puede corresponder a una enfermedad tiroidea en su etapa inicial, especialmente en individuos de mediana y avanzada edad, manifestándose por concentraciones alteradas de hormona estimulante de tiroidea (TSH) y concentraciones séricas normales de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) libres<sup>(1,2,3,4)</sup>.

Sin embargo, los pacientes con hiper o hipotiroidismo subclínico pueden presentar síntomas inespecíficos que frecuentemente aparecen en el hiper o hipotiroidismo clínico; en cualquier caso la

---

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez"  
Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela; Hospital Básico de Paute. Ministerio de Salud Pública. Paute. República del Ecuador. Unidad Operativa de Bulan. Ministerio de Salud Pública. Paute. República del Ecuador. Universidad de los Andes. Facultad de Medicina. Mérida. Estado Mérida. Venezuela. Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cuenca. Provincia de Azuay, Ecuador.

presencia de estos síntomas no debe tenerse en cuenta en su definición<sup>(5)</sup>.

Se define como hipotiroidismo subclínico (HipoSC) el estado asintomático en el cual la reducción en la actividad de la glándula tiroidea se ve compensada por una elevación de la TSH<sup>(4)</sup>; mientras que el hipertiroidismo subclínico (HiperSC) es el estado donde la hormona TSH se encuentra disminuida ó suprimida para compensar una glándula tiroidea con actividad aumentada<sup>(3)</sup>; en ambos casos, los niveles de T4 y T3 libres se mantienen dentro de los intervalos de referencia del laboratorio<sup>(1)</sup>.

Tenemos a nuestra disposición diversos análisis de laboratorio que permiten evaluar el estado morfofuncional de la glándula tiroides, así como de la posible coexistencia de autoinmunidad. Los retos en el análisis clínico surgen cuando los pacientes con disfunción tiroidea presentan signos y síntomas inespecíficos o, incluso, a pesar de tener alguna anomalía en el funcionamiento de la glándula, no se detectan síntomas. Los métodos actuales, de cuarta generación, utilizan ensayos inmunométricos capaces de detectar concentraciones de TSH hasta de 0.001mU/L. Estos ensayos aún más sensibles, han permitido distinguir individuos con hipotiroidismo e hipertiroidismo clínico y subclínico. La DTS es un diagnóstico que se hace con base en los estudios de laboratorio (diagnóstico bioquímico) y se aplica en los casos con concentraciones sanguíneas anormales de TSH, sin que aparentemente existan signos o síntomas clínicos específicos de enfermedad tiroidea, ni tampoco el antecedente de tratamiento con hormonas tiroideas<sup>(6)</sup>.

Debido a la frecuente controversia de tratar o no a pacientes con DTS y sus complicaciones asociadas, así como la falta de consenso actual con relación a los valores normales de TSH, T3 y T4 libres, se plantea la realización de la presente revisión bibliográfica que tiene como objetivo aportar nuevos conocimientos científicos con relación al tema que ayuden al profesional de la salud en una correcta toma de decisión diagnóstica y terapéutica.

### **Prevalencia**

Las enfermedades que afectan a la glándula tiroides son frecuentes en todas las poblaciones del mundo. Representan entre el 30 al 40% de los pacientes que son atendidos en una consulta especializada de endocrinología clínica; estas enfermedades tienen una base genética en la mayoría de los casos, pero en su presentación juegan un papel importante los factores ambientales como es el consumo de yodo de la población<sup>(7)</sup>.

En Latinoamérica, en un estudio publicado por el laboratorio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se analizaron 7.627 muestras de exámenes de personas sin antecedentes previos de enfermedad tiroidea y encontraron que el 1.6% de las TSH eran menores o iguales a 0.5mU/L y un 3.4% entre 5-10mU/L<sup>(8)</sup>.

En el HipoSC, según la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la frecuencia varía entre 5 a 17%, alcanzando hasta 24% en individuos mayores de 60 años de edad. Más del 75% de estos pacientes tiene un incremento moderado de TSH (5-10mU/L), y en 50 a 80% también se detectan anticuerpos contra peroxidasa tiroidea (antiTPO)<sup>(5,6)</sup>. Se observa una mayor prevalencia en países con una ingesta elevada de yodo, que llega a afectar al 4-9.5% de la población adulta<sup>(9)</sup>. Esta cifra aumenta en la población de adultos mayores de 65 años reportándose cifras de 8.2% en hombres y 16.9% en mujeres<sup>(10)</sup>, tal como se encontró en un estudio realizado en Costa Rica donde se reportó una prevalencia de HipoSC de 11.8% en este grupo etario<sup>(11)</sup>.

Con relación al HiperSC, la prevalencia varía de 0.1-6%<sup>(5,6)</sup>, en el Estudio de Salud Nacional y Encuesta de Salud Nutricional de Estados Unidos (NHANES III) se reportó una TSH < 0.4mU/L en el 1.8% de los casos. De este grupo solo el 0.7% presentaba niveles < 0.1mU/L (TSH severamente suprimida); esto permite concluir que aproximadamente el 75% de los pacientes con HiperSC tienen niveles de TSH entre 0.1-0.4mU/L<sup>(4, 11)</sup>.

En Argentina, con relación a la disfunción tiroidea, se halló una prevalencia de HipoSC en el 6,25%, el HiperSC se observó en el 0,7% y la existencia de

## DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

autoinmunidad en el 11% de los sujetos evaluados<sup>(12)</sup>. En Venezuela, la prevalencia de HipoSC en una población de 425 individuos del Municipio Maracaibo fue del 9,6% siendo esta directamente proporcional a la edad y asociado significativamente con la presencia de anticuerpos antitiroideos<sup>(13)</sup>. La prevalencia de DTS en el Ecuador aun no ha sido estudiada. Es importante el diagnóstico y seguimiento tempranos, ya que ambas formas subclínicas pueden acompañarse de diversas complicaciones cardiovasculares, esqueléticas y cognitivas, pudiendo evolucionar en un período variable (meses o años) y llegar a constituirse en una enfermedad tiroidea definitiva.

### Diagnóstico

Los niveles séricos de TSH son más sensibles que los niveles de hormonas tiroideas (T3 y T4) para evaluar el grado de función de la glándula<sup>(2,5)</sup>. La interpretación de la concentración de TSH para considerar un valor levemente alto o muy bajo, varía según la literatura. En algunos reportes, el rango “normal” de referencia es de 0.3-5.1mU/L, en otros de 0.1-4.5mU/L, e incluso, los Servicios Preventivos de Estados Unidos consideran un rango entre 0.1-6.5mU/L<sup>(6)</sup>. Cualquier variación por arriba o abajo de los límites de referencia para cada institución, permite considerar el diagnóstico de disfunción tiroidea subclínica.

Algunos datos clínicos poco específicos como fatiga, alteraciones menstruales, dificultad para bajar de peso o disminución de peso sin razón aparente, trastornos de la memoria o de tipo afectivo, taquicardia o arritmias, constipación entre otros<sup>(6)</sup>; pueden sugerir una DTS, aunque siempre debe comprobarse mediante la determinación de los niveles séricos hormonales, debido a que dichas manifestaciones pueden ser causa de una larga lista de enfermedades.

### Factores de riesgo

La patología morfológica de la glándula tiroides constituye una problemática frecuente; los factores que se relacionan con el aumento en la frecuencia son la edad avanzada, el sexo femenino<sup>(14)</sup>, la deficiencia de yodo<sup>(15)</sup>, la historia de irradiación de cabeza y cuello<sup>(12)</sup>. Así como las personas mayores

de 65 años<sup>(16)</sup>, mujeres con antecedentes de infertilidad, aborto del primer trimestre o en periodo posparto<sup>(17)</sup>, individuos con exposición a dosis altas de radiación (> 20mGy)<sup>(18)</sup>, pacientes con síndrome de Down<sup>(19)</sup>, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1)<sup>(20)</sup>, personas con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea<sup>(14)</sup>, vitiligo e insuficiencia suprarrenal<sup>(6)</sup>. También en individuos que padecen enfermedad autoinmunes<sup>(6)</sup> como: síndrome de Sjögren primario, lupus eritematoso sistémica y artritis reumatoide, con una prevalencia de 24, 13 y 6%, respectivamente.

### Alteraciones de estudios de rutina

La hipercolesterolemia<sup>(21)</sup>, hiponatremia<sup>(22)</sup>, anemia<sup>(23)</sup>, elevación de las enzimas creatinfosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (DHL)<sup>(24)</sup>, así como la presencia de hiperprolactinemia<sup>(25)</sup>, sugieren la existencia de hipotiroidismo. De igual forma, puede sospecharse hipertiroidismo en individuos con hipercalcemia<sup>(21)</sup>, incremento de la fosfatasa alcalina<sup>(22)</sup> o de las transaminasas hepáticas<sup>(23)</sup>, más aún si ocurren en combinación, si están presentes durante dos semanas o más y si no existe una explicación evidente<sup>(26)</sup>. La glándula no muestra alteración ultrasonográfica mientras el límite superior de TSH se encuentre con un valor máximo entre 3.35-3.77mU/L<sup>(6)</sup>.

### Rango de normalidad de la TSH

Según Liberman G, algunos autores reportan que el rango normal de TSH está situado entre 0.5-4.5mU/L, correspondiendo este valor a los encontrados en el 95% de la población general, sin que ello signifique que el 5% restante tenga un trastorno o anormalidad tiroidea. Estudios actuales sugieren que el rango entre 0.1-0.4mU/L puede representar un exceso de hormonas tiroideas y predisponer a eventos adversos a largo plazo, particularmente en pacientes ancianos<sup>(27)</sup>. Por lo que se ha demostrado que un valor de TSH por arriba de 2.0 mU/L o menor a 0.5 mU/L expone, a la población estudiada, a distintos eventos adversos en su salud<sup>(6)</sup>. Por ejemplo, en pacientes con resultados de TSH dentro del rango considerado como “normal” o en el límite superior alto, se ha documentado mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, particularmente si se detectan anticuerpos antitiroideos (riesgo de 4.3%

por año), pero también en quienes los anticuerpos están negativos (riesgo de 2.6% anual)<sup>(28)</sup>, así como otras formas de enfermedad tiroidea, fibrilación auricular<sup>(29)</sup>, enfermedad cardiovascular<sup>(30)</sup>, dislipidemia<sup>(31)</sup>, hipertensión arterial<sup>(32)</sup>, enfermedad vascular cerebral o demencia<sup>(33)</sup>.

En jóvenes con HiperSC, se ha encontrado desarrollo de insuficiencia cardíaca prematura, con disminución en la calidad de vida como la infertilidad asociada a la presencia de disfunción ovárica con irregularidad menstrual; en los adultos jóvenes se ha relacionado con fatiga crónica o depresión; en la mujer embarazada con HipoSC, se ha encontrado un deficiente desarrollo neuropsicológico del feto con aumento de la mortalidad fetal<sup>(6)</sup>.

Considerando los resultados de Whickham y en el estudio HUNT (HealthStudy of Nord-Trondelag), al igual que en otros reportes, pareciera que un límite superior de normalidad para la TSH, establecido en 4.0, 5.0 o 6.5 mU/L, es demasiado alto. Es posible que en estos estudios se estén considerando como sanos a individuos con disfunción tiroidea, especialmente un HipoSC<sup>(6)</sup>.

En el estudio epidemiológico NHANES III, se encuentra una clara tendencia a concentraciones menores en los resultados de la medición de TSH, para la población libre de enfermedad (sin enfermedad tiroidea, bocio o terapia con hormonas tiroideas), siendo la mediana de TSH de 1.49mU/L (con percentiles 2.5 y 97.5 de 0.44 y 5.52mU/L). En la población México-Americana tuvo una mediana de 1.40mU/L (con percentiles 2.5 y 97.5 de 0.41 y 5.30mU/L). Por otra parte, cuando además se excluyeron los factores que consideraron de riesgo (embarazo, uso de estrógenos o bien andrógenos o litio, anticuerpos antitiroideos y evidencia bioquímica de hipertiroidismo o hipotiroidismo), la mediana de TSH y percentiles 2.5 y 97.5 de toda la población y aquella México-Americana fueron de: 1.39mU/L (0.45 y 4.12mU/L) y 1.36 mU/L (0.43 y 3.91 mU/L), respectivamente<sup>(6)</sup>.

Aún hay muchas controversias en el diagnóstico y manejo de estas condiciones. Sin embargo, se han planteado algunas recomendaciones diagnósti-

cas y terapéuticas válidas para ciertos grupos poblacionales. Observándose que los pacientes con HiperSC tienen niveles de TSH menores de 0.5mU/L y en el HipoSC los niveles de TSH estarían entre 4.5-10mU/L<sup>(2)</sup>.

Por todo lo anterior, es esperable que en el futuro los rangos de referencia para las hormonas tiroideas sean más estrechos e, incluso, el límite superior de TSH considerado como normal disminuya paulatinamente, posiblemente hasta 2.5mU/L. Sin embargo aún falta mayor cantidad de estudios que den soporte a estas hipótesis, y en la actualidad resulta importante determinar un corte inferior no menor a 0.4mU/L y un corte superior no mayor a 3.5mU/L, como límites de normalidad para la tirotrópina<sup>(6)</sup>.

#### **Hipotiroidismo subclínico**

Las causas del HipoSC son las mismas que las del hipotiroidismo clínico o manifiesto. Las más comunes son la tiroiditis autoinmunitaria crónica, el tratamiento ablativo tiroideo y el seguimiento incorrecto del tratamiento sustitutivo con levotiroxina<sup>(6)</sup>. Esta condición es considerada asintomática por la mayor parte de los autores y algunos estudios le han atribuido alteraciones clínicas como astenia, hipoacusia, dislipidemia y/o depresión.

Es significativo mencionar que en la población de mexicanos residentes en los Estados Unidos, la frecuencia de resultados anormales de tirotrópina es más alta en relación a los propios estadounidenses, lo que sugiere que tanto aspectos genéticos como ambientales están asociados a dichas patologías<sup>(6)</sup>.

La historia natural del HipoSC en el adulto mayor ha sido recientemente analizada en el Estudio de Salud Cardiovascular de Estados Unidos, donde los autores evaluaron 459 adultos mayores de 65 años con HipoSC, y los siguieron durante cuatro años. La función tiroidea fue evaluada a los 2 y 4 años, observándose que un 56% de los pacientes seguía con valores altos de TSH después de cuatro años de seguimiento. La normalización del examen ocurrió en el 46% de los pacientes con TSH basal entre 4.5 y 6.9mU/L, en el 10% con valores entre 7 y 9.9mU/L y el 7% cuando la TSH era mayor de 10mU/L<sup>(34)</sup>.

---

## DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

Se ha demostrado una asociación entre la presencia de HipoSC y alteraciones tanto en algunos sistemas corporales como en la mayor prevalencia de patologías médicas, entre los cuales están:

### Efectos Cardiovasculares

El HipoSC se asocia a trastornos cardíacos e incremento de la aterosclerosis; las hormonas tiroideas activan sitios específicos del ADN nuclear estimulando la síntesis de ARN y de proteínas específicas del músculo cardíaco, observándose que la disminución de las concentraciones de hormonas tiroideas puede alterar la función cardíaca normal y asociándose además con un deterioro de los parámetros elásticos aórticos, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular; siendo la rigidez aórtica, la proteína C reactiva, la tensión aórtica y la presión arterial sistólica predictores independientes del HipoSC mediante análisis de regresión logística multivariante ( $p < 0.05$ )<sup>(35)</sup>.

Las hormonas tiroideas también estimulan el sistema adrenérgico vascular a través de vías alternativas a las génicas; se han reportado efectos de estas hormonas en la adaptación a la isquemia cardíaca y en el proceso de remodelación post infarto. Esto puede explicar la mayor mortalidad que presentan los pacientes infartados cuando tienen niveles altos de TSH. En estudios experimentales se ha demostrado que la administración de T3 aumenta la expresión de genes relacionados con los canales de calcio, eleva la captación de O<sub>2</sub> y disminuye la resistencia vascular periférica<sup>(2)</sup>.

Un reporte reciente sugiere que el tratamiento del HipoSC fue beneficioso en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes de 40-70 años, siendo favorable la normalización de los niveles de TSH en este grupo etario<sup>(36)</sup>. Sin embargo no está clara la posible asociación del HipoSC con el incremento del riesgo de enfermedad cerebrovascular<sup>(37)</sup>.

### Efectos sobre los Lípidos

Los niveles séricos de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), frecuentemente están elevadas<sup>(38)</sup>, siendo evidente en un estudio epidemiológico no sólo una elevación de CT y LDL-C, sino también una elevación de los triacil-

glicéridos (TAG) en los individuos con HipoSC comparado con los eutiroideos<sup>(39)</sup>.

### Síndrome de Ovario Poliquístico

En un estudio retrospectivo que evaluó a 197 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), se informó una alta prevalencia de HipoSC y autoinmunidad tiroidea (AIT), con frecuencias de 26.3 y 20.3% respectivamente, siendo este valor, aun mayor en otras investigaciones donde reportan trastornos tiroideos en el 36.6% de las mujeres con SOP en comparación con el 13.5% del grupo control de mujeres de edad similar<sup>(40)</sup>.

Un meta-análisis reciente indica que la prevalencia de AIT y los niveles plasmáticos de TSH en pacientes con SOP son significativamente superiores a los de los grupos control<sup>(41)</sup>, lo cual coincide con los obtenidos por el departamento de obstetricia de Yantai (China) donde, en 100 pacientes diagnosticadas con SOP, presentaron una mayor prevalencia de HipoSC ( $p = 0.0002$ ), tiroiditis autoinmune ( $p < 0.001$ ) y bocio ( $p = 0.02$ ) al compararlos con el grupo control<sup>(42)</sup>.

En un meta-análisis publicado por la Escuela de Medicina de Atenas encontró que la presencia de HipoSC en mujeres con SOP afecta significativamente el LDL-C, los niveles séricos de TAG y el HOMA-IR. Sin embargo, los niveles séricos de HDL-C, de glucosa en ayunas y glicemia a las 2 horas post carga no fueron afectados de manera significativa. De igual forma la prolactina, FSH, LH, la razón LH/FSH y las globulinas transportadora de hormonas sexuales no se alteraron en pacientes con SOP, concluyendo de esta forma que la presencia de dicha DTS no influyó en el perfil hormonal de las mujeres con SOP, mientras que puede resultar en una alteración moderada del metabolismo<sup>(43)</sup>.

### Diabetes Mellitus

Se ha encontrado la presencia de HipoSC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en un 9.45%, siendo esta mayor en mujeres con más de 50 años de edad<sup>(44)</sup>. A pesar que al estudiar la relación de DTS con obesidad, principal factor de riesgo de la DM2, se ha encontrado que la mayoría de

los pacientes tienen una función tiroidea normal (63%). Por ello, encontrar una TSH elevada en el paciente con obesidad severa, no siempre reflejará un trastorno tiroideo de base, sino un defecto de la homeostasis, que se corregirá al presentar una disminución del 10% del peso corporal<sup>(45)</sup>. En el estudio NHANES III se demostró que la prevalencia de pruebas positivas para anticuerpos tiroideos y niveles séricos normales de TSH, no difiere en pacientes con obesidad mórbida y en la población general<sup>(11)</sup>.

### Hipertiroidismo subclínico

Habitualmente estos pacientes no presentan síntomas ni signos de hipertiroidismo, aunque en algunos pueden detectarse aumentos de frecuencia cardíaca promedio en mediciones de 24 horas. Según sus causas se distinguen dos tipos<sup>(2)</sup>:

1. **Exógeno:** causado por administración excesiva de levotiroxina sódica en casos de tratamiento para bocio, supresión de TSH en el post operado de cáncer tiroideo o dosis de sustitución mayores a las requeridas en casos de hipotiroidismo clínico.
2. **Endógeno:** causado por las mismas condiciones que originan el hipertiroidismo clínico, es decir, la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico, entre otros.

De acuerdo a la concentración sérica de TSH, el HiperSC puede dividirse en dos categorías: grado 1, aquella que tiene niveles bajos pero detectables de TSH (0.1-0.39mU/L) y grado 2, en la cual, existe una supresión de los niveles de TSH (<0.1mU/L), evolucionando a hipertiroidismo manifiesto en un 0.5-0.7% y 5-8% respectivamente<sup>(3)</sup>. Dependiendo de estos niveles de supresión, encontramos algunas de las asociaciones entre el HiperSC y el aumento de efectos corporales sistémicos como son:

### Efectos Cardiovasculares

Las hormonas tiroideas aumentan la frecuencia cardíaca, la fuerza de eyección y la relajación ventricular diastólica, manifestaciones que pueden estar presentes en el HiperSC, aunque en menor grado que en el hipertiroidismo definitivo<sup>(3)</sup>. También se ha reportado aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascu-

lar; en general los estudios demuestran mayor frecuencia de taquicardia, extrasístoles auriculares y ventriculares<sup>(4)</sup>. Se ha reportado mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica, así como alta hipercoagulabilidad, tendencia a la trombosis y aumento del grosor de la capa íntima-media de la carótida<sup>(2)</sup>. Un estudio reciente reportó aumento de la mortalidad en pacientes con HiperSC describiéndose mayor riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa o por enfermedad cardiovascular en 1.3 (95% IC; 1.02-1.66) y 1.68 (1.02-2.76) respectivamente<sup>(4,46)</sup>.

Los adultos mayores (>65 años), además presentan mayor prevalencia de arritmias cardíacas y tienen mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular o de morir por esta causa. Es probable que la presencia de una cardiopatía asociada, aumente aún más el riesgo de morbilidad y mortalidad en esta población<sup>(2,4)</sup>.

### Efectos Óseos

En mujeres postmenopáusicas con HiperSC endógeno, se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), especialmente a nivel del hueso cortical (región distal del radio); sin embargo, esto no se ha objetivado en el hombre ni en mujeres premenopáusicas<sup>(4)</sup>. Al parecer, el efecto reabsortivo de las hormonas tiroideas se hace más evidente después de los 65 años. En una cohorte seguida por cuatro años, se observó un riesgo de fractura de cadera tres veces mayor y de fractura vertebral cuatro veces mayor cuando TSH estaba en rango <0.1mU/L<sup>(2)</sup>.

### Funcionamiento Físico

En un estudio realizado en adultos mayores masculinos, al evaluar cinco dominios de fragilidad (sarcopenia, debilidad, lentitud, agotamiento y baja actividad física) se evidenció que al comparar con los individuos eutiroideos, los hombres con HiperSC tenían probabilidad de mayor estado de fragilidad (OR: 2.48 IC 95%: 1.15-5.34), particularmente en menores de 74 años (OR: 3.63 IC 95%: 1.21-10.88), evidenciándose que al final del seguimiento de 5 años el HiperSC pero no el HipoSC, se asocia con una mayor prevalencia de fragilidad<sup>(4,47)</sup>.

## DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

### Diagnóstico diferencial

Tomando en cuenta estas manifestaciones sistémicas asociadas a disfunción tiroidea subclínica (HipoSC e HiperSC), debemos realizar el diagnóstico diferencial con otras condiciones ó patologías médicas<sup>(2-4)</sup> (ver **Tabla 1**).

**Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de la Disfunción Tiroidea subclínica**

TSH Elevada (HipoSC)	TSH Baja (HiperSC)
Fase posterior a enfermedad no tiroidea severa	Enfermedad no tiroidea severa
Elevación nocturna de TSH	Hipotiroidismo central
Error de laboratorio	Fármacos (dopamina)
Anticuerpos heterófilos	Supresión post tratamiento de hipertiroidismo
Fármacos (metoclopramida, domperidona)	Interferencia de HCG en altas concentraciones
Resistencia a las hormonas tiroideas	Tiroiditis subaguda o silente
Obesidad severa	Tratamiento con dosis altas de glucocorticoides

### Evolución a enfermedad tiroidea manifiesta

Con relación al HipoSC, la TSH sérica mayor de 2.5mU/L y la presencia de AIT son predictores de riesgo de hipotiroidismo a largo plazo, siendo la tasa anual de progresión a la enfermedad manifiesta alrededor del 4% en mujeres con TSH aumentada y anticuerpos antitiroideos positivos, 2-4% en aquellos con aumento de las concentraciones séricas de TSH y del 1 al 3% con sólo anticuerpos antitiroideos presentes<sup>(28)</sup>. Sin embargo, en otra población de 422.242 pacientes, la progresión desde aumento ligero de la TSH sérica (5.5-10mU/L) a niveles altos la TSH (>10mU/L) ocurrió en sólo 2.9% de los casos durante 5 años de seguimiento<sup>(48)</sup>.

En un estudio publicado por Diez e Iglesias en el 2009, la tasa de incidencia de hipertiroidismo manifiesto fue de 9.69 casos por 100 pacientes por año en toda la población estudiada, siendo de 4.12, 7.41 y 29.63 casos por cada 100 pacientes por año en sujetos con valores iniciales de TSH de 0.30-0.49, 0.10-0.29 y menor de 0.10mU/L respectivamente<sup>(49)</sup>.

Tomando en cuenta la disfunción tiroidea subclínica primaria HipoSC o HiperSC y el grado de severidad observado en los parámetros bioquímicos, se ha encontrado una evolución desde la DTS a una patología clínicamente manifiesta (enfermedad tiroidea definitiva), siendo evidente que la mayor supresión ó incremento de la TSH sérica traen como consecuencia un aumento de la tasa de evolución definitiva para hipertiroidismo e hipotiroidismo clínico respectivamente (Ver **Tabla 2**).

**Tabla 2. Evolución a Enfermedad Tiroidea Definitiva**

Enfermedad Tiroidea	Rango de TSH (mU/L)	Anormalidad de la TSH	Enfermedad Tiroidea Definitiva
HiperSC leve	0.10 - 0.40	Supresión moderada	4.1-7.4 casos x 100 pacientes año
HiperSC severo	0.09 - 0.01	Supresión severa	29.6 casos x 100 pacientes año
HipoSC leve	4.5 - 9.9	Elevación moderada	Con Anti TPO(+): 2.6% por año Con Anti TPO (-): 4.3% por año
HipoSC severo	10 - 20	Elevación severa	17.3-26.2% (en mayores de 55años)

### Consideraciones terapéuticas Hipotiroidismo Subclínico

En la actualidad existe controversia acerca del tratamiento del HipoSC, así como tampoco existe un acuerdo preciso acerca de cuál sería la concentración de TSH que deberá considerarse como anormal, y que sirva como guía para que se inicie la sustitución hormonal tiroidea<sup>(6)</sup>. El punto de corte sugerido para iniciar tratamiento sustitutivo es un nivel de TSH igual o mayor a 10mU/L, aunque en el consenso de expertos de las sociedades tanto de Endocrinología como de Tiroides y Endocrinología Clínica, consideran que si la concentración de TSH se encuentra entre 4.5 y 10mU/L, la mayor parte de los pacientes deben tratarse, en especial si además coexisten: síntomas sugestivos de hipotiroidismo, bocio, dislipidemia con predominio de elevación de LDL-C, disfunción ovárica ovulatoria, infertilidad,

embarazo, antecedente de aborto y en pacientes con anticuerpos antiTPO positivos<sup>(2,50)</sup>.

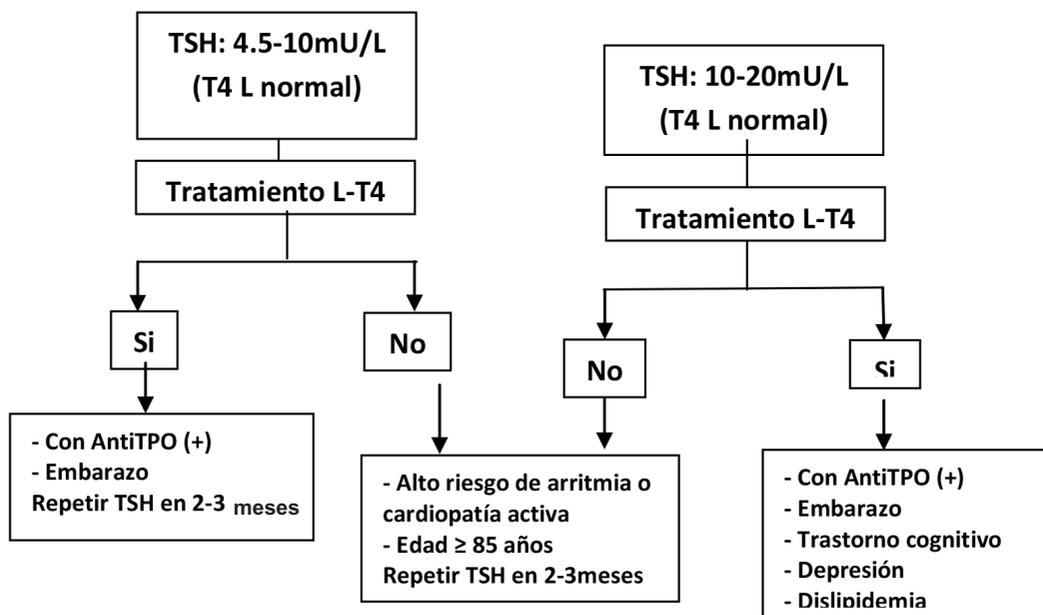
Existe aun controversia en indicar terapia en pacientes con depresión, ya que la literatura apoya el uso de hormona tiroidea para potenciar o acelerar el efecto de los fármacos antidepresivos, aunque en cuanto a síntomas neuropsicológicos inespecíficos que han sido asociados al HipoSC (Ej. alteraciones de memoria, concentración, ánimo) el tratamiento con levotiroxina no ha demostrado ser superior al placebo<sup>(51)</sup>.

Se sugiere iniciar terapia con levotiroxina en dosis bajas (12.5-25 mcg/día) para luego ajustarla

de acuerdo a la respuesta clínica y los valores obtenidos en los controles de la bioquímica sanguínea<sup>(36)</sup>. Por ello se plantea seguir el siguiente flujo-grama terapéutico (ver Figura 1).

Los principales efectos secundarios a largo plazo de una sobresustitución tiroidea son: fibrilación auricular, osteopenia o, incluso, osteoporosis. Estas consecuencias se evitan cuando la dosis se eleva paulatinamente hasta lograr mantener las concentraciones de TSH entre 0.5-2.0mU/L, rango que en la actualidad se considera la meta terapéutica en los pacientes que requieren sustitución hormonal.

Figura 1. Indicaciones de tratamiento en el Hipotiroidismo Subclínico



### Hipertiroidismo Subclínico

El manejo del HiperSC debe ser indicado por un equipo multidisciplinario. Este debe incluir un endocrinólogo, un médico de medicina nuclear (si se va a usar yodo 131) y otros especialistas que correspondan de acuerdo a las complicaciones presentadas por el paciente. Existe menos controversia para tomar la decisión de administrar tratamiento en el HiperSC, aunque deben considerarse aspectos como, el riesgo del paciente para presentar complicaciones óseas, osteoporosis en mujeres posmenopáusicas; el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular en pacientes mayores de 60 años de edad, o bien, habrá que considerar si el paciente tiene síntomas inespecíficos de hipertiroidismo, como apatía, pérdida de peso, insomnio, taquicardia en reposo, hiperdefecación, entre otros<sup>(6)</sup>.

En caso de llegar a un diagnóstico preciso se deberá administrar el tratamiento específico. Por ejemplo, en los casos con un adenoma tóxico, bocio nodular tóxico o enfermedad de Graves se utilizará los antitiroideos de síntesis (ATS) y en los pacientes que tienen un bocio de gran tamaño (> 50gr) o sospecha de neoplasia tiroidea deben ser tratados en conjunto con los servicios de cirugía<sup>(2)</sup>.

Hay estudios que sugieren que los betabloqueadores cardioselectivos o el tratamiento con ATS mejoran los síntomas, la frecuencia cardíaca y las arritmias supraventriculares en pacientes con HiperSC grado 2<sup>(3)</sup>.

El tratamiento de pacientes mayores de 65 años con HiperSC grado 1, sintomáticos o asintomáticos no es aconsejable, ya que aumenta el riesgo de fibrilación auricular; sin embargo se sugiere el tratamiento en aquellos pacientes que presenten TSH suprimida (< 0.01 UI/L)<sup>(3)</sup>. Si las hormonas libres son normales, los antiTPO (-) y la gammagrafía con yodo radiactivo no muestran anormalidades en la captación, entonces se recomendará la vigilancia clínica del paciente. Esta se hará mediante la realización de un perfil tiroideo cada tres a doce meses, o antes, si el paciente desarrolla síntomas<sup>(6)</sup>. Estas opciones deben ser evaluadas cuidadosamente de acuerdo los riesgos y beneficios involucrados en cada caso.

### Pesquisa de disfunción tiroidea subclínica

Actualmente se recomienda realizar una pesquisa selectiva para ciertos grupos específicos de pacientes, como por ejemplo: mujeres en edad reproductiva<sup>(52)</sup>, sujetos con antecedentes familiares de hipotiroidismo y portadores de enfermedades autoinmunes (DM1, vitiligo, enfermedad celíaca)<sup>(53)</sup>, pacientes con depresión y adultos mayores<sup>(26)</sup>. No se recomienda la realización de exámenes de rutina a todo paciente<sup>(5)</sup>.

### Conclusiones

La disfunción tiroidea es un evento continuo desde la enfermedad subclínica, pasando por la enfermedad clínicamente manifiesta, hasta las complicaciones agudas y crónicas. La enfermedad tiroidea subclínica es un trastorno común en la práctica diaria, donde resulta de vital importancia la evaluación integral e individual de cada paciente. El objetivo terapéutico es mejorar el estado físico y mental del enfermo, para prevenir complicaciones en el corto (hipotiroidismo, depresión, menor calidad de vida), mediano (arritmias, osteoporosis) o largo plazo (demencia, fracturas, evento vascular cerebral, infarto miocárdico), y con especial atención en mujeres embarazadas. Si bien no toda la evidencia disponible indica que los casos tratados por hipotiroidismo subclínico se benefician, tampoco existe evidencia contundente de que el tratamiento carezca de utilidad<sup>(6)</sup>.

Al llevar a cabo el estudio clínico y bioquímico de la función tiroidea en el paciente “asintomático”, es importante considerar lo siguiente: establecer un rango de TSH con el límite inferior no menor a 0.4mU/L y no mayor a 4.0mU/L; considerar los datos clínicos de hipo o hipertiroidismo, es indispensable estar al tanto de signos y síntomas inespecíficos de distiroidismo, de factores de alto riesgo en los individuos en estudio (particularmente la presencia o no de Anti-TPO) y de los posibles hallazgos de laboratorio. El perfil de riesgo cardiovascular en el paciente con hipotiroidismo, con la asociación de hipercolesterolemia y elevación de LDL-C, con aumento en los niveles de homocisteína y la asociación con hipertensión arterial, pareciera implicar mayor riesgo de infarto miocárdico.

Siendo estas repercusiones en la salud prevenibles, mejoradas o resueltas, con una dosis de sustitución hormonal tiroidea adecuada, no excesiva, con levotiroxina sola o en combinación con triyodotironina, con la intención de que los niveles de TSH se establezcan entre 0.5 a 2.0mU/L.

Se debe considerar con más frecuencia la presencia de disfunción tiroidea para explicar síntomas poco específicos (fatiga crónica, dificultad para perder peso, palpitaciones, etcétera). La detección oportuna de disfunción tiroidea clínica o “subclínica” permite administrar el tratamiento apropiado para prevenir complicaciones sustanciales de distintos aparatos y sistemas del organismo, e incluso, pareciera que con la adecuada sustitución hormonal se puede mejorar la respuesta global del paciente y reducir el riesgo cardiovascular<sup>(6)</sup>.

### Referencias

- Guevara-Sánchez O, Holst-Schumache I, Boza-Oreamuno S, Barrantes-Santamaría M, Chinchilla-Monge R, Alvarado-Ulate P. Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. *An Fac med.* 2015; 76(4): 333-338.
- Liberman C. Enfermedad Tiroidea Subclínica: Revisión y enfoque clínico. *Rev. Med. Clin. CONDES.* 2013; 24(5): 748-753.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper D, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly G. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal.* 2014; 4: 149-163.
- Ross D, Burch H, Cooper D, Greenlee M, Laurberg P, Maia A, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26 (10): 1343-1421.
- Corrales J, Pedrol N, Blanco A, Galofre J, Pérez A, Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(1): 44-52.
- Cuevas-Ramos D, Pérez-Enriquez B. Disfunción Tiroidea Subclínica. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Revista de Investigación Clínica.* 2006; 58(6): 608-616.
- García-Mayor RV, Ríos M, Galofré JC. Epidemiología de las enfermedades de la glándula tiroideas en Galicia. *Rev Med Univ Navarra.* 2006; 50(1): 11-16.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Lee GP. The thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol.* 2011; 96: 59-61.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 526-34.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA.* 2006; 295(9): 1033-1041.
- Hollowell JG, Staehling N, Flanders D, Hannon W, Gunter E, Spencer C, Braverman L. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002; 87(2): 489-499.
- Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC, Arevalo G, Schmidt A, Sala M, et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2016; 53(2): 67-72.
- Bermúdez V, Cabrera M, Chavez C, Gonzalez R, Salazar J, David A, et al. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo subclínico y su asociación con factores de riesgo cardiometabólicos en individuos adultos del Municipio Maracaibo, Venezuela. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2013; 8(1): 1-8.
- Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, Hercberg S. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical Endocrinology.* 2000; 52(3): 273-8.
- Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goiter. Influence of iodine intake. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014; 28: 465-79.
- Helfand M. Screening for Subclinical Thyroid Dysfunction in Nonpregnant Adults: A Summary of the evidence for the US Preventive Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 2004; 140(2): 128-127.
- Usadi R, Merriam K. Subclinical Hypothyroidism: Impact on Fertility, Obstetric, and Neonatal Outcomes. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2016; 34(6): 337-342.
- Ling S, Bhat A, Brown N, Nguyen Ph, Sipos J, Chakravarti A, Rong Y. Correlative study of dose to thyroid and incidence of subsequent dysfunction after head and neck radiation. *Head & Neck.* 2017; 39(3): 548-554.
- Shaw CK, Thapalial A, Nanda S, Shaw P. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Kathmandu University Medical Journal.* 2006; 4(2): 182-186.
- Nederstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016; 30(3): 420-5.
- Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. *British Medical Bulletin.* 2011; 99: 39-51.
- Wolf P, Beiglböck H, Smajjs S, Wrba T, Rockenschaub SR, Marculescu R, et al. Hypothyroidism and hyponatremia - rather co-incidence than causality. *Thyroid.* March 2017; ahead of print.
- Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med.* 2017.
- McGrowder DA, Fraser YP, Gordon L, Crawford TV, Rawlins JM. Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase activities in patients with thyroid disorders. *Niger J Clin Pract.* 2017; 14(4): 454-9.
- Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med.* 2016; 35: 106-110.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos Th, Levy E, et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1573-6.
- Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year study. *Lancet.* 2001; 358: 861-65.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology.* 1995; 43: 55-68.
- Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001; 142(5): 838-42.
- Hank AE, Pols H, Visser Th, Drexhage HA, Hofman A, Witteman J. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine.* 2000; 132(4): 270-278.

---

## DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA

31. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid*. 1999; 9(4): 365-8.
32. Ferreira MM, Teixeira P de F, Mansur VA, Reuters VS, Almeida CP, Vaisman M. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive patients with subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Jun;94(6):806-12.
33. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53(6): 733-7.
34. Somwaru L, Arnold A, Rariy Ch. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *JCEM*. 2012; 97(6): 1962-9.
35. Belen E. Evaluation of arterial elastic parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015; 43(8): 678-683.
36. Jonklaas J, Bianco A, Bauer A, Burman K, Cappola A, Celi F, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid*. 2014; 24(12): 1670-1751.
37. Chaker L, Baumgartner Ch, Ikram M, Dehghan A, Medici M, Visser W, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29(11): 791-800.
38. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2438-44.
39. Meng Zh, Xulei T, Tao Y, Bingchang Zh, Qingbo G, Shanshan Sh, et al. Lipotoxicity, a Potential Risk Factor for the Increasing Prevalence of Subclinical Hypothyroidism?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(5): 1887-1894.
40. Calvar C, Bengolea S, Deutsch S, Hermes R, Ramos G, Loyato M. Alta frecuencia de trastornos tiroideos en el síndrome de ovario poliquístico. *Medicina (Buenos Aires)*. 2015; 75: 213-217.
41. Du D y Xuelian L. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 6: 880-889.
42. Yu Qun y Wang Jin-Bei. Subclinical Hypothyroidism in PCOS: Impact on Presentation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk. *BioMed Research International*. 2016; 2016(1): 1-7.
43. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Prodromidou A, Florou V, Papantoniou N, Perrea D. The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017; 176(3): R159-R166.
44. Malvetti M, Báez S, Santa Cruz F. Disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ¿Una asociación frecuente?. *Rev Virtual Soc Parag Med Int*. 2016; 3(1): 33-41.
45. Montoya-Morales D, Tapia-González M, Alamilla-Lugo L, Sosa-Caballero A, Muñoz-Solís A, Jiménez-Sánchez M. Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53: 18-22.
46. Tseng, FY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risks for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardio*. 2012; 60(8): 730-737.
47. Virgini V, Rodondi N, Cawthon P, Litwack S, Hoffman A, Orwol E, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Frailty Among Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(12): 4524-4532.
48. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med*. 2007; 167(14): 1533-8.
49. Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci*. 2009; 337(4): 225-32.
50. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wemeau J. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*. 2013; 2: 215-228.
51. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(10): 1617-22.
52. Lazarus J, Brown R, Daumerie Ch, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*. 2014; 3: 76-94.
53. Surks M, Ortiz E, Daniels G, Sawin C, Col N, Cobin R, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291(2): 228-238.
54. Somwaru L, Arnold A, Rariy Ch. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 1962-1969.

Autor de Correspondencia:  
marcos.palacio@gmail.com

## Embolía pulmonar en el embarazo y puerperio: una patología mortal

Alida Navas\*, Alba E. Pérez\*\*

### Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) en el embarazo y puerperio continúa siendo una de las primeras causas de muerte materna en los países desarrollados; su incidencia es 5 a 10 veces mayor en comparación con mujeres no embarazadas, debido a las modificaciones que el propio embarazo produce tanto en el sistema de la coagulación, como en el sistema venoso por el útero gestante. El riesgo se distribuye a lo largo de todo el embarazo, siendo el periodo de mayor riesgo las primeras 6 semanas post parto donde se incrementa 20 veces (el 80% de los eventos sucede en las primeras 3 semanas); se suman factores de riesgo como edad, multiparidad, enfermedades del colágeno, trombofilias o TEV previo, se facilita aún más la presencia de ésta. La prevención, diagnóstico y manejo terapéutico del embolismo pulmonar (TEP) en las embarazadas se ve complicado por pocos abordajes validados en esta población particular. Sin embargo, la sospecha clínica y el examen físico son de vital importancia. El valor predictivo negativo del dímero D, la angiotomografía pulmonar helicoidal con su alta sensibilidad y especificidad y el estándar de oro, la arteriografía pulmonar, son útiles para el diagnóstico definitivo. El tratamiento oportuno con heparina no fraccionada así como las de bajo peso molecular, son los medicamentos de elección sobre los antagonistas

de la vitamina K, debido a sus bajos efectos adversos, vida media corta y la no circulación a la barrera feto placentaria.

**Palabras clave:** Tromboembolismo pulmonar; embolismo pulmonar; embarazo; puerperio; enfermedad tromboembólica venosa; trombosis venosa profunda.

### Pulmonary embolism in pregnancy: a deadly pathology

#### Abstract

Venous thromboembolic disease (VTD) in pregnancy continues to be one of the leading causes of maternal death in developed countries; its incidence is 5 to 10 times compared to non-pregnant women; this is due to the modifications that pregnancy itself produces in both the coagulation system, as well as the changes produced in the venous system by the pregnant uterus. The risk is distributed throughout the pregnancy, being the period of greatest risk the first 6 weeks postpartum where it increases 20 times (80% of events occur in the first 3 weeks) and if additional factors such as age, multiparity, collagen diseases, thrombophilia or prior VTD, even more complicates the presence of this entity. The prevention, diagnosis and therapeutic management of pulmonary embolism (PE) in pregnant women are complicated by the scarcity of validated approaches in this particular population. However clinical suspicion, physical examination is of vital importance. The negative predictive value of D dimer, helical pulmonary angiotomography with its high sensitivity and specificity, and the gold standard pulmonary: arteriography are useful for definitive diagnosis. Timely treatment

\* Medicina Interna. Hospital Ruiz y Páez. Estado Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela

---

## EMBOLÍA PULMONAR EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO: UNA PATOLOGÍA MORTAL

*with unfractionated heparin as well as low-molecular-weight heparin are the drugs of choice for vitamin K antagonists because of their low adverse effects, short half-life, and no circulation to the fetal-placental barrier.*

**Key words:** *Pulmonary thromboembolism; pulmonary embolism; pregnancy; puerperium; venous thromboembolic disease; deep venous thrombosis.*

### Introducción

Cada año muere más de medio millón de mujeres en el mundo por complicaciones obstétricas<sup>(1)</sup>. Las principales causas de muerte materna en países desarrollados son: la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo (16,1%), la tromboembolia pulmonar (TEP) (14,9%) y la hemorragia obstétrica (13,4%)<sup>(2)</sup>.

La tasa informada de tromboembolismo venoso (TEV) en el embarazo, en 15 estudios epidemiológicos, oscila entre 0,61 a 2,22 por 1000 embarazos, lo que representa un aumento alrededor de 5 a 10 veces, en comparación con la tasa en no embarazadas de la misma edad. En los estudios, un promedio de 23,5% de los eventos se diagnostican como TEP, de los cuales hasta 1 de cada 30 son mortales<sup>(3)</sup>. Todos los componentes de la "tríada de Virchow" están presentes en el embarazo: el estasis venoso, inducido por dilatación y obstrucción al retorno venoso; aumento de factores procoagulantes y anticoagulantes naturales; la lesión de la pared vascular que ocurre, durante el trabajo de parto, y después de la cesárea. El embarazo es también un estado proinflamatorio con la activación de células endoteliales y factores maternos inherentes que aumentan el riesgo de TEV en el embarazo.

Decidir quién se beneficiaría de la tromboprolifaxis requiere una comprensión de cuándo es probable que los eventos tromboembólicos ocurran y la identificación del riesgo de desarrollar esta complicación. La relativa baja frecuencia de esta patología y la falta de reporte de casos en nuestro país, significa que la mayoría de los clínicos tienen experiencia limitada, y los datos de los ensayos clínicos son insuficientes para informar sobre mejo-

res prácticas<sup>(4)</sup>. Por ello se realiza esta revisión bibliográfica donde se analiza el abordaje diagnóstico, tratamiento oportuno y recomendaciones.

### Fisiología cardiovascular y del sistema hematopoyético en el embarazo

El embarazo, parto y puerperio, constituyen un estado de hipercoagulabilidad donde se encuentran todos los componentes de la "tríada de Virchow" y cambios importantes cardiovasculares como: incremento del volumen sanguíneo de 45 a 50 % atribuibles, en parte, a una estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es mediado por estrógenos, resultando en un aumento en la reabsorción de sodio y agua por el riñón. Se incrementa el gasto cardíaco de 30-50% por modificación del volumen sistólico. La presión arterial tiende a descender conforme progresa el embarazo dada la influencia y aumento del factor natriurético auricular y las prostaglandinas, que a su vez condicionan vasodilatación sistémica<sup>(5)</sup>. Los leucocitos pueden incrementarse hasta alcanzar cifras de 25000 x mm<sup>3</sup> con un incremento medio de 14000 a 16000 xmm<sup>3</sup>; se desconocen las causas de este incremento. Sin embargo, en comparación con el resto de los elementos formes de la sangre, este parámetro aumenta, aunque con menor intensidad.

Durante el embarazo también se producen ciertos cambios en el mecanismo de la coagulación: incremento del fibrinógeno en 50% con rango de 300 a 600 mg/dl; los factores procoagulantes como el factor de Von Willebrand, V, VII, IX, X, XII y fibrinógeno, así como de la resistencia adquirida al anticoagulante endógeno, proteína C activada; además se describe disminución en la proteína S, cofactor de la proteína C, decreciendo los factores XI y XIII. Por su parte, las plaquetas bajan gradualmente en el curso del embarazo y de esta misma forma se acorta el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina. La actividad fibrinolítica decrece rápidamente hasta que apenas es detectable durante el último mes del embarazo; pero al suceder el parto se desarrolla incremento súbito de la actividad fibrinolítica con aumento de los productos de degradación de la fibrina<sup>(6)</sup>.

Este sistema de freno y equilibrio constituye probablemente, la mejor protección que posee la embarazada contra los efectos de la coagulación intravascular diseminada y de la enfermedad tromboembólica. El daño endotelial en los vasos pélvicos secundario a la compresión de la vena cava inferior y las venas ilíacas por el útero grávido, resulta a su vez en estasis venoso por compresión y mayor frecuencia de trombosis venosa profunda (TVP) de la extremidad inferior izquierda (80%) debido, en parte, a la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha en el sitio de su nacimiento en la aorta<sup>(7)</sup>. Así, cada criterio referido por Virchow como generador de trombosis participa como riesgo para desarrollar TEP durante el embarazo y el puerperio.

Durante el parto se activa la cascada de la coagulación, así como el consumo plaquetario de factores de coagulación y sus inhibidores, que regulan el proceso de la hemostasia. El sistema de la coagulación se normaliza entre las 4-6 semanas posteriores al parto.

### Factores de riesgo

Estos constituyen en la historia clínica una valiosa información en cuanto a la fácil asociación de algunos de ellos con los mecanismos fisiopatológicos como es el caso de las trombofilias, pero otros factores de riesgo intrínsecos maternos que se deben identificar en el proceso de atención se describen en la (tabla 1)<sup>(8-11)</sup>.

Edad materna: La tasa de TEV fue 38% más en las mujeres mayores de 35 años (2,27 entre 1000 partos) en comparación con las mujeres más jóvenes (1,64 entre 1000 partos), con un aumento del riesgo de TEP por cada 10 años de edad materna.

### Índice de masa corporal aumentado

(IMC mayor de 25 kg m<sup>2</sup>), combinado con la inmovilidad, se asocia con un aumento importante en el riesgo; aunque el mecanismo de esta asociación no se conoce, podría estar relacionado con la concentración elevada de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1, o con las alteraciones del metabolismo de los lípidos y la glucosa que afectan la coagulación y la hemostasia.

**Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar TVP/TEP en el embarazo**

- Edad > 35 años
- Obesidad
- Multiparidad
- Fumar > 10 cigarrillos/día
- Embarazo Múltiple
- Reposo en cama > 1 semana preparto
- TVP/TEP previos
- Preeclampsia
- Hemorragia postparto > 1000 ml
- Infección postparto
- Daño endotelial secundario a parto o cesárea
- LES, Síndrome antifosfolípidos, Anemia falciforme, cardiopatía
- Uso de estrógenos
- Deficiencia de antitrombina III

La etnia está relacionada más con el estilo de vida y la dieta que con la condición genética de la misma. Se ha observado incremento en los casos de mujeres negras (26,4 de 10.000 partos) comparado con las asiáticas (10,7 de 10.000 partos). La TEV previa parece ser uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un nuevo evento, con una incidencia de 2 a 10%.

Trombofilia hereditaria: Existen diferencias raciales en las trombofilias, como el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina que se encuentran casi exclusivamente en personas blancas, la deficiencia de antitrombina, proteína C y S son relativamente raras. Los estudios han demostrado que la tasa de TEV en parientes que comparten trombofilia es tres a cinco veces mayor que en los familiares sin trombofilia. El TEP es cada vez más reconocido como una enfermedad multigénica y se ha demostrado que la historia familiar (uno o más parientes afectados de primer grado), aumenta el riesgo; siendo las parientes más jóvenes las afectadas.

Otros factores específicos son cesárea de emergencia, enfermedades del colágeno, tabaquismo,

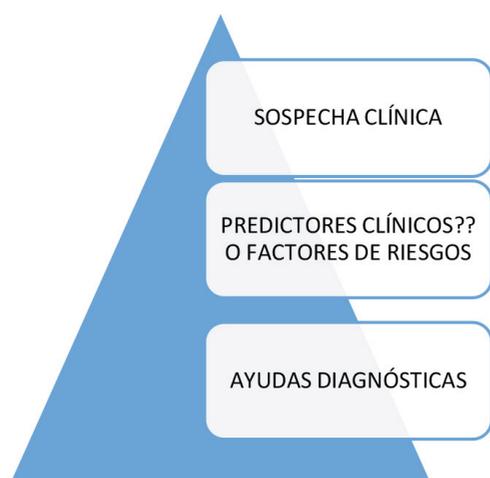
## EMBOLÍA PULMONAR EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO: UNA PATOLOGÍA MORTAL

embarazo múltiple, hemorragia postparto, infecciones, pre eclampsia y casos especiales como los episodios trombóticos que ocurren en mujeres que se someten a técnica de reproducción asistida.

### Diagnóstico

La preocupación debida a la falta de evidencia para el mejor abordaje del TEP en el embarazo y puerperio, se basa en el aumento de falsos negativos, la presencia de más de 30% de casos no diagnosticados, la ocurrencia de falsos positivos con prescripción de anticoagulación en mujeres sin indicación para ello, con la consecuente marcación errónea de este factor de riesgo en futuros embarazos. El abordaje diagnóstico debe conjugar la sospecha clínica, factores de riesgos y ayudas diagnósticas objetivas (**Figura 1**).

Figura 1.



Los signos y síntomas más frecuentes son: disnea (100%), dolor torácico (63,3%), taquicardia (93,3%) y taquipnea (93,3%)<sup>(12)</sup>.

En cuanto a los predictores clínicos, lamentablemente, no hay opciones comprobadas; el cuestionario de Wells requiere su validación específica en esta población de pacientes, algunos autores recomiendan utilizarlo para medir la probabilidad clínica del evento<sup>(16)</sup>. Ante la sospecha de TEP y hasta que se desarrollen tales métodos, los médicos deben utilizar su juicio clínico, asociar factores de riesgo y basarse en los estudios por imágenes.

El electrocardiograma y las mediciones de gases en sangre arterial son de valor limitado para el diagnóstico presuntivo de TEP, tanto en embarazadas como en no embarazadas. En el primero podemos encontrar taquicardia sinusal, inversión inespecífica de la onda T, depresión del segmento ST y bloqueo de rama derecha del Haz de His. El patrón electrocardiográfico S1, Q3, T3 es poco frecuente en TEP y embarazo; cuando se presenta es por cor pulmonale agudo asociado a hipertensión arterial pulmonar (HAP) y TEP mayor. Los gases arteriales muestran alcalosis respiratoria, hipoxemia moderada y gradiente alvéolo-arterial de oxígeno mayor a 20 mmHg, sin perder de vista hallazgos fisiológicos en el embarazo como el descenso de nivel de la PaCO<sub>2</sub> y la consecuente disminución del nivel de HCO<sub>3</sub> (3 mmol/L)<sup>(13-15)</sup>.

La radiografía de tórax es normal en 83 % de los casos de TEP y embarazo. Las anomalías más frecuentes en la radiografía de tórax son: hipertensión venocapilar (27,5%), consolidación pulmonar (17,2%), derrame pleural (13,7%), opacidades (10,3%) y atelectasia (3,4%). Esta permite determinar la presencia de otras complicaciones pleuropulmonares en las embarazadas.

En cuanto a los biomarcadores disponibles, el dímero D ha sido estudiado desde los años noventa, encontrando aumento durante todo el embarazo normal. Los intervalos de referencia aportados son variables 0,11-0,40 mg/L; 0,14 - 0,75 mg/L y 0,16-1,3 mg/L y 0,61mg/L para el primer, segundo y tercer trimestre y postparto respectivamente; manteniéndose elevado hasta la tercera semana postparto; mientras que otro estudio transversal que incluyó 1343 mujeres embarazadas chinas, los umbrales ajustados fueron de 0,66 mg/L; 2,29 mg/L y 3,12 mg/L durante el primer, segundo y tercer trimestre, lo que representa una amplia gama de umbrales de referencia y que hace compleja su interpretación<sup>(17)</sup>. En resumen, cuando la determinación de dímero-D es normal, puede descartarse el diagnóstico de TEP (valor predictivo negativo de 97%); la especificidad de la prueba disminuye considerablemente durante el embarazo incluso hasta 0% en el tercer trimestre, al aplicar los umbrales de diagnóstico, por lo que son necesarios otros estudios confirmatorios **Tabla 2**.

**Tabla 1. Dímero D**

ESTUDIO	ENSAYO DIMERO D	diseño del estudio	No de participantes el estudio	Umbral sugerido para la normalidad, D-dímero (mg/dl)		
				Primer trimestre	Segundo Trimestre	tercer trimestre
Kline 2005	Ensayo Inmunoturbidométrico MDA	D-dímero medido preconcepcionalmente, cada trimestre y 4 semanas después del parto	50	0,76	1,09	1,48
Kovac, 2010	Hemosil D-dímero HS (L)	D-dímero probado cada trimestre y 6-8 semanas Postparto	89	0,27	0,46	0,64
Wang, 2013	Inmunoturbidimetría basada en látex (Diagnostica Stago)	Medición de dímero D al azar, en cualquier momento de la gestación	1343	0,66	2,29	3,12
Ercan, 2015	AMAX AUTO D-dímer Kit	Medición de dímero D al azar, en cualquier momento de la gestación	416	0,4	0,75	1,3
Parrille, 2016	Desconocido	Prueba y diagnóstico de un solo D-dímer, imágenes (TC en espiral o V/Q)	45	0,95	1,29	1,7
Kappert, 2009	Prueba Hemosil D-Dímer HS 500	D-dímero probado en cada trimestre	50	no proporcional	no proporcional	no proporcional
Morse, 2004	D-dímero (L)	D-dímero probado cada trimestre	48	0,28	0,47	0,64

Para el diagnóstico de TEP aguda en el embarazo, la Sociedad Europea de Cardiología de 2014 y la Sociedad Alemana de Trombosis y Hemostasia recomiendan la medición del dímero D, indicando que los niveles normales del mismo excluyen el diagnóstico (Clase IIb, recomendación de nivel C); mientras que las directrices de la Sociedad Torácica Americana/ Sociedad de Radiología Torácica (2011) y el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (2015) recomienda que el dímero-D no debe utilizarse para excluir TEP durante el embarazo (Clase III / IV, recomendación de nivel C).

Otro marcador como el Péptido Natriurético (NT-proBNP), secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a la dilatación o aumento de la frecuencia intraventricular, resulta útil como valor pronóstico pero sin utilidad diagnóstica<sup>(18)</sup>.

El ecocardiograma doppler transtorácico permite identificar signos de hipertensión pulmonar o disfunción ventricular y es útil para determinar necesidad de trombolisis y/o embolización en pacientes con signos de colapso ventricular. Se han adelanta-

do múltiples estudios en búsqueda de herramientas no invasivas para la determinación diagnóstica de TEP; uno de ellos es el Artemis Study, se esperan sus resultados para el 2018 con algoritmos validados para el abordaje diagnóstico.

### Estudios por imágenes

La mejor prueba diagnóstica por imagen depende de su utilidad y la exposición del feto a la radiación ionizante. El uso de imágenes diagnósticas en embarazadas requiere una cuidadosa consideración oncogénica de la radiación. Todavía no se ha establecido cuál es la dosis mínima de radiación asociada con mayor riesgo de teratogénesis en los seres humanos debido a la escasez de datos de investigación de una respuesta dosis completa. El gammagrama pulmonar ventilación-perfusión (V/Q) tiene una sensibilidad para el diagnóstico de TEP de 89% y una especificidad de 92%, y sensibilidad de 83% y especificidad de 96%.

Estudios que evaluaron umbrales ajustados para los niveles normales de dímero-D en mujeres embarazadas durante los trimestres del embarazo. Modificado: L.M. Van der Pol et al. / Blood Reviews 31 (2017) 31–36.

La angiotomografía pulmonar helicoidal (ATAH) ha demostrado un valor predictivo positivo de 96% para este diagnóstico en mujeres no embarazadas. Sin embargo, la dosis de radiaciones que recibe un feto con un gammagrama pulmonar V/Q es de 100 µGy a 370 µGy, y con una ATAH, de 3.3 µGy a 130.0 µGy, lo que significa que la dosis de radiación al feto es tres veces mayor con el gammagrama V/Q que con la ATAH<sup>(19)</sup>. En la mujer embarazada, la ATAH es una prueba segura para el diagnóstico de TEP. La arteriografía pulmonar es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de TEP; pero, su uso es cada vez menor debido a que requiere de equipo y personal capacitado; dicho procedimiento se reserva para un pequeño subgrupo de pacientes en quienes el diagnóstico de TEP no puede establecerse por medios menos invasivos<sup>(20)</sup>. La exposición a radiación de este estudio es similar a la ATAH.

---

## EMBOLÍA PULMONAR EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO: UNA PATOLOGÍA MORTAL

La ecografía doppler de vasos de miembros inferiores siempre es útil cuando existen síntomas y signos de TVP en las embarazadas.

### Tratamiento

El TEP constituye una verdadera emergencia obstétrica en el que se requiere de un equipo multidisciplinario y monitoreo en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento de elección es la heparina no fraccionada (HNF) a dosis de carga de 100-120 U/kg intravenosa, seguida por una infusión continua de 1000 U/h o de 15 a 20 U/kg/h para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada entre 1,5 y 2 veces el nivel normal<sup>(21)</sup>. Si la paciente viene recibiendo heparina de bajo peso (HBPM), se recomienda cambio a HNF a las 36 o 37 semanas de gestación. En caso de cesárea de emergencia, la técnica anestésica recomendada es la epidural, así mismo, suspender la anticoagulación con HNF 6 horas previas al procedimiento y 12 horas previas en caso de recibir HBPM. La anticoagulación terapéutica debe reiniciarse 12 horas después del parto y mantenerse por 6 semanas a 6 meses siempre que se evalúe el riesgo de trombosis. En estos casos se recomienda el uso de HBPM o warfarina. En casos de inestabilidad hemodinámica y disfunción del ventrículo derecho está indicada la fibrinólisis o embolectomía percutánea, cuando la terapia convencional ha fallado<sup>(22)</sup>.

### Tromboprofilaxis en el embarazo

Las mujeres embarazadas con factores de riesgo merecerían tromboprofilaxis prenatal, postparto, o ambas; esto resulta ser un desafío por la falta de datos clínicos que apoyen el beneficio<sup>(23)</sup>. Recientemente el Colegio Americano del Tórax apoya que la decisión debe mostrar un equilibrio entre los riesgos y beneficios. En la tromboprofilaxis se indica HBPM preferible a la HNF y la medición de los niveles de anti-Xa no es necesaria. Las HBPM son generalmente bien toleradas, no atraviesan la barrera fetoplacentaria, no se han descrito embriopatías y, a dosis profilácticas, no parecen aumentar el riesgo de hemorragia. La dosis profiláctica de HBPM no se asocia con reducciones en la densidad mineral ósea, osteoporosis ni trombocitopenia inducida por heparina. Ahora bien, los antagonistas de la vitamina K, que siguen siendo

los medicamentos de elección en caso de portadoras de válvulas cardíacas, fibrilación auricular o trombofilias, se deben contraindicar en el primer trimestre del embarazo dada su asociación con embriopatías (hipoplasia nasal, epífisis punteadas, anomalías del sistema nervioso o anomalías oculares) y pérdidas fetales cuando se usa antes de las 20 semanas de gestación. Luego podrían iniciarse y reemplazarse por HBPM 2 semanas previas al parto.

El uso de ácido acetilsalicílico en dosis de 75 a 162 mg/día es considerado seguro en el embarazo. Se recomienda agregar al régimen en pacientes con prótesis valvular de alto riesgo y en pacientes con síndrome antifosfolípido.

Los nuevos anticoagulantes orales no tienen recomendaciones aprobadas para su uso en el embarazo. Otras medidas no farmacológicas profilácticas incluyen uso de medias elásticas compresivas y la compresión neumática intermitente, útiles en el manejo en las embarazadas tanto de bajo como alto riesgo tromboembólico<sup>(24)</sup>.

### Conclusiones

El tromboembolismo pulmonar en el embarazo constituye un desafío diagnóstico en nuestro medio, dada la falta de estudios y recomendaciones basadas en la evidencia, que permitan orientarnos. Sin embargo la sospecha clínica, los elementos diagnósticos tempranos y bien interpretados, son herramientas que llevarán a disminuir la morbimortalidad de esta población. La angiotomografía helicoidal es la prueba más útil en el diagnóstico de TEP en el embarazo. Ante la duda diagnóstica se debe iniciar un tratamiento oportuno y secuencial; la heparina de bajo peso molecular y la no fraccionada, gracias a su farmacodinamia y pocos efectos adversos al feto y a la madre, son el tratamiento de elección. La warfarina está contraindicada (especialmente en primer trimestre) por sus efectos teratogénicos conocidos, así como los nuevos anticoagulantes orales, por la falta de evidencia científica durante el embarazo.

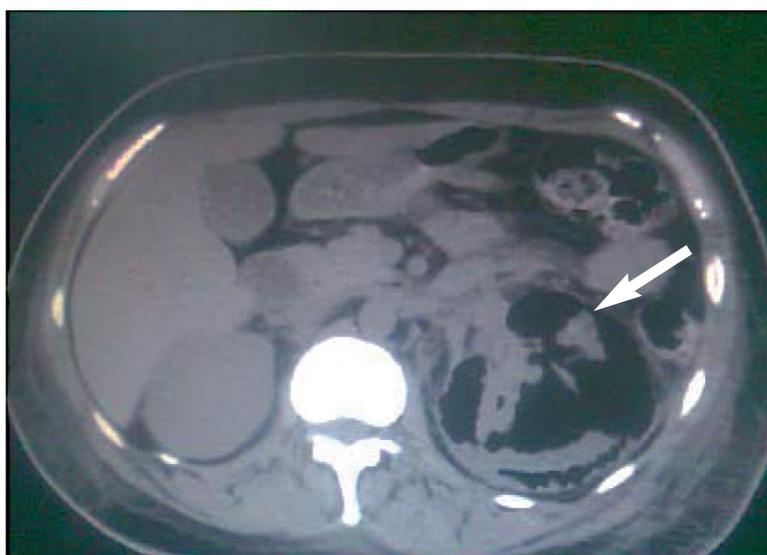
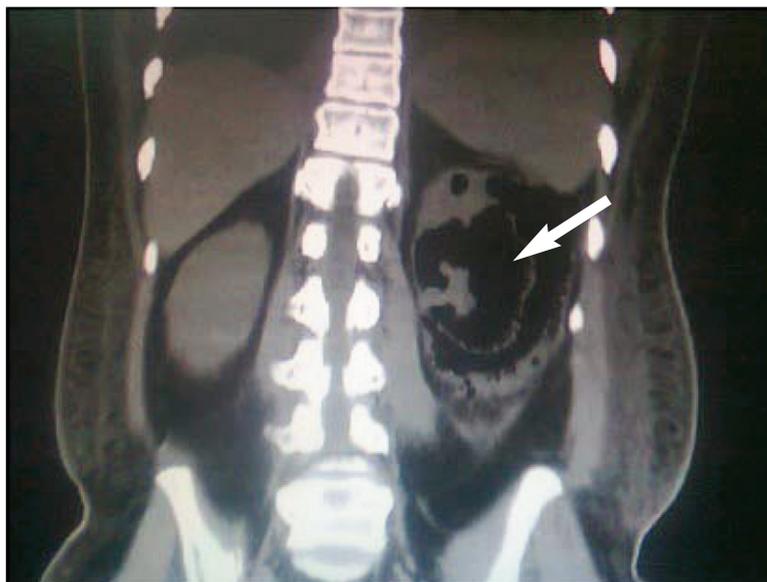
### Referencias

1. Angulo-Vázquez J, Cortés Sanabria L, Torres-Gómez LG, Aguayo Alcázar G, Hernández Higuera S, Ávalos Nuño J.

- Analysis of maternal mortality during three periods at Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:384-393.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoğlu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-1074. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *NEJM*. 2008;359:2025.
  3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999;353:1258.
  4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
  5. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S294-S300.
  6. Refuerzo JS, Hechtman JL, Redman ME, Whitty JE. Venous thromboembolism during pregnancy. Clinical suspicion warrants evaluation. *J Reprod Med* 2003; 48:767-770.
  7. Angulo-Vázquez J, Ramírez-García A, Torres-Gómez LG, Vargas González A, Cortes Sanabria L. Pulmonary thromboembolism in obstetrics. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72:400-406.
  8. RCOG. Guideline No. 37. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
  9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl. 2):e691S-736S.
  10. James AH, Bulletin AP. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:718-29.
  11. McLintock C, Brighton T, Chuniyal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:3-13.
  12. Parrila B et al. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: Are biomarkers and clinical predictive models useful?. *American Journal of Perinatology Reports*. 2016;e160.
  13. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-512.
  14. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-1175.
  15. Santos-Martinez LE, Murillo C, Rodriguez A, et al. Medical reflections on a case of pulmonary thromboembolism in pregnancy. *Arch Cardiol Mex* 2010;80:255-260.
  16. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
  17. L.M. Van der Pol a,b, A.T.A. Mairuhu b, C. Tromeur c, F. Couturaudc, M.V. Huismana, F.A. Kloka,\* Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism 2017.
  18. Franz MB, Guenther-Biller MM, Kainer F, Schiessl B. Pro-B-type natriuretic peptide as a marker of pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:439-40.
  19. Matthews S. Short communication: Imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol? *Br J Radiol* 2006;79:441-444.
  20. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S294-S300.
  21. National Women's Health, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves 2016
  22. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schlewssner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21:271-276.
  23. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;1:1564-5.
  24. Richter C, Sitzmann J, Lang P, et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:708-10.

## Pielonefritis Enfisematosa en una paciente con Diabetes Mellitus tipo 2

*Alida Navas, Yamir Brazon\**



---

\* Servicio de Medicina Interna, Hospital Ruíz y Páez, Ciudad Bolívar, Venezuela.

## Educación médica en Venezuela: visión diacrónica.

Mario J. Patiño Torres\*

### **Resumen**

*Los estudios médicos en Venezuela comienzan en 1763, siendo la Universidad Central de Venezuela (UCV), sede de la primera facultad de medicina. En la actualidad en el país existen nueve Escuelas de Medicina en ocho Universidades nacionales públicas: 6 autónomas con currículos disímiles. Se otorga el grado de Médico Cirujano, y todas ellas tienen como meta formar un médico acorde a los requerimientos de los sistemas de salud: el Médico General. En el año 2005 se inicia en el país, la enseñanza de la medicina fuera de las escuelas universitarias formales, con el Programa Nacional de Formación (PNF) “Medicina integral comunitaria” producto del acuerdo Sandino entre Venezuela y Cuba. El título a otorgar sería el de Médico Integral Comunitario (MIC), con sus consecuencias para el sistema sanitario y para la salud de la población. El número de Cursos de Especialización, así como las Maestrías se han incrementado, de manera que para el año 2012, habían 171 Cursos de Postgrado funcionando cabalmente en la Facultad de Medicina de la UCV y en total existen 351 Cursos de Especialización, Maestrías y Doctorados en las Escuelas de Medicina de las Universidades Venezolanas. El ingreso a los postgrados se hace a través de pruebas de admisión organizadas por las Comisiones de Estudios de Postgrados de las respectivas*

*Facultades de Medicina. El cursante recibe durante los años de formación una beca salario de parte de la institución sede del postgrado. Finalizada la residencia de postgrado y luego de la defensa de un Trabajo Especial de Grado (TEG), el título universitario es conferido por la universidad correspondiente. En los últimos años una grave situación que ha aparecido, en lo atinente a los Cursos de Especialización que es la marcada disminución de la demanda anual por dichos cursos, fenómeno que ha afectado a la mayoría de ellos, con sus evidentes repercusiones en el número de residentes de postgrado en los hospitales. Las investigaciones señalan entre los factores que están produciendo este problema los siguientes: el evidente fenómeno de migración médica que está ocurriendo en Venezuela, la escasa remuneración, la continua descalificación gubernamental hacia el gremio médico nacional y la preferencia dada a médicos extranjeros, la inseguridad personal, la actitud positiva de otras naciones ante la posibilidad de contar con médicos venezolanos bien formados, la sobrecarga asistencial, y el deterioro de la infraestructura de nuestros centros de salud. Se elabora una propuesta para la transformación de la educación médica en Venezuela: construir una metodológica amigable y transferible para el diseño de Currículos por Competencia Profesional con el objetivo de orientar el proceso de transformación curricular de los estudios médicos en pre grado y postgrado en el país. Existen muchas barreras, pero hemos asumido el reto y aprovecharemos los recursos que permitan mejorar nuestras prácticas pedagógicas.*

---

\* Expresidente SVMI – Profesor de la Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela.

**A Diachronic Perspective of the Medical Studies in Venezuela****Abstract**

*The medical studies in Venezuela began in 1763, and the Universidad Central de Venezuela (UCV), was the seat of the first faculty of medicine. In the present, in our country there are nine (9) Schools of Medicine seated in eight (8) National public universities: 6 are autonomous with dissimilar curricula. These students receive the title of Physician Surgeon (Médico Cirujano). The number of Specialization Courses as well as the Magister programs have increased, so that in 2012, there were 171 Postgraduate Courses fully functioning at the Faculty of Medicine of the UCV and in total there are 351 Specialization Courses, Masters and Doctorates in the Medical Schools of the Venezuelan Universities. Admission to postgraduate courses is done through admission tests organized by the Postgraduate Studies Commissions of the respective Faculties of Medicine. The student receives during the years of training a salary-scholarship payed by seat of the postgraduate course. Once the postgraduate residence is finished and after the defense of a Special Degree Work (TEG), the university degree is conferred by the corresponding university. In recent years, an alarming situation has arisen, which is the marked decrease in the annual demand for these courses; a phenomenon that has affected most of them, with their evident repercussions on the number of postgraduate residents in our hospitals. Research shows that among the factors that are causing this problem are: the evident phenomenon of medical migration that is occurring in Venezuela, low remuneration, continued governmental disqualification towards the national medical profession and preference given to foreign doctors as well as personal insecurity, the positive attitude of other nations to the possibility of receiving well-trained Venezuelan physicians, the burden of care, and the deterioration of the infrastructure of our health centers. A proposal is made for the transformation of medical education in Venezuela: to construct a friendly and transferable methodology for the design of Curricula by Professional Competence with the objective of orienting the process of curricular transformation of the medical*

*studies in under and postgraduates. There are many barriers but we have taken up the challenge and will take advantage of the resources to improve our pedagogical practices.*

**Educación Médica de Pregrado**

Los estudios médicos en Venezuela comenzaron en 1763, 41 años después de haber sido fundada la Real y Pontificia Universidad de Caracas, designada desde 1826 Universidad Central de Venezuela (UCV) y sede de la primera facultad de medicina “Facultad Médica de Caracas”, fundada el 25 de junio de 1827 por decreto firmado por el Libertador Simón Bolívar<sup>(1)</sup>.

En la actualidad en el país existen nueve (9) Escuelas de Medicina en ocho (8) Facultades pertenecientes a ocho (8) Universidades nacionales públicas, de las cuales 6 son autónomas. Las nueve (9) Escuelas tienen currículos disímiles, con un promedio de 52 asignaturas cursadas durante 6 años de formación<sup>(2)</sup> (**Tabla 1**).

En lo que respecta al ingreso de los estudiantes, la educación médica en Venezuela ha sido siempre gratuita, excepto en 1957, el año final de la dictadura de Marcos Pérez Jiménez. Esto ha permitido el acceso a las facultades de todos los estratos sociales de la población.

En cuanto a la admisión, la escogencia de los alumnos ha sido potestad de las Universidades autónomas y por ende de las Facultades de Medicina, acorde a lo establecido en la Ley de Universidades. La elevada aspiración a cursar esos estudios en la década del setenta, con los inconvenientes que se suscitaron entre la presión para entrar y la necesidad de respetar la capacidad de las instituciones, llevó a las Universidades a establecer un Sistema Nacional de Admisión, coordinado por la Oficina de Planificación del Sector Universitario (OPSU), y así fue aprobado en el Consejo Nacional de Universidades (CNU), sistema que comprendía la realización de la Prueba de Aptitud Académica, la cual junto con otros parámetros, entre ellos el promedio de notas de los alumnos hasta cuarto año de bachillerato, servía de base para la escogencia de los alumnos. Además, algunas Facultades, como

Tabla 1. UCV - Universidad Central de Venezuela  
(Escuela Luis Razetti, Escuela José María Vargas).

UNIVERSIDAD	UCV	ULA	LUZ	UC	UCLA	UNEFM	UDO	UNERG
Ciudad	Caracas	Mérida	Maracaibo	Valencia	Barquisimeto	Coro	Bolívar	S.J. Morros
Fundación	1721	1781	1891	1883	1962	1883	1958	1977
Reinicio			1945	1958		1977		
FEM	1763	1805	1945	1958	1962	1979	1962	1993

ULA - Universidad de los Andes. LUZ - Universidad del Zulia. UC - Universidad de Carabobo, UCLA- Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. UNEFM - Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. UDO - Universidad de Oriente. UNERG - Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos.

AÑO DE FUNDACIÓN DE LA UNIVERSIDAD.

AÑO DE REINICIO DE ACTIVIDADES.

FEM - Año de fundación de la Escuela o Facultad de Medicina

la de Medicina de la UCV, comenzaron a realizar pruebas internas para un número menor de cupos, que no tomaba en cuenta la nota previa sino el resultado del examen. Durante la gestión del actual Gobierno se eliminó ese procedimiento y se le ha impedido a la Institución ejercer su potestad para escoger los estudiantes, aunque como en el caso de Medicina de la UCV, se aplica todavía la Prueba Interna. La aplicación del método de escogencia del Gobierno, tiene entre otros aspectos críticos, que no modifica la distribución de aspirantes asignados según estratos socioeconómicos, privilegia la asignación de aspirantes pertenecientes a la Misión Ribas y limita que aspirantes con el máximo promedio de notas (20 puntos) en el nivel educativo anterior no quedaran asignados en ninguna de las opciones por las que aspiraron<sup>(3)</sup>.

Los estudios médicos de grado en Venezuela están organizados hasta ahora, en base a un currículo tradicional, según el modelo Flexner, con un ciclo inicial (básico o preclínico) de 2 años, un ciclo clínico de 3 años y el Internado Rotatorio de pregrado correspondiente al sexto año de la carrera, instaurados desde 1969.

El Internado Rotatorio, que se aplica en todas las Escuelas, introdujo un cambio fundamental como experiencia educativa basada en la comunidad, destinada a propiciar la formación de los estudiantes en los diversos niveles de atención, promoviendo su incorporación en la solución de los problemas en ambientes rurales y urbanos, el desarrollo del trabajo en equipo y de la educación en salud.

El título que se otorga en las nueve (9) Escuelas es el de Médico Cirujano, y todas ellas tienen como meta formar un médico acorde a los requerimientos de los sistemas de salud: el Médico General. Un Médico que atenderá adultos y niños de uno u otro sexo; competente para ejercer funciones sanitarias, asistenciales, educativas, informativas, gerenciales y de investigación y quién, a su egreso de la Escuela, trabajará en la red de Atención Primaria del Sistema Sanitario Nacional. Ha sido formado para la promoción de salud, la prevención de las enfermedades, el tratamiento de las mismas y la rehabilitación, en el contexto individual, familiar, comunitario y ambiental, con una visión holística y una aproximación empática, ética y comprometida con la sociedad a la que sirve, actuando como modelo y líder en el proceso de cambio y progreso social. Una vez obtenido el título, el egresado de cualquiera de las ocho facultades para ejercer la profesión debe cumplir con la normativa legal vigente, contenida en los Artículos 4 y 8 de la Ley de Ejercicio de la Medicina<sup>(4)</sup>:

**Artículo 4.** Para ejercer en la República la profesión de médico, se requiere:

- (1) Poseer el título de Doctor en Ciencias Médicas o de Médico Cirujano expedido por una universidad venezolana.
- (2) Registrar e inscribir el título correspondiente en las Oficinas Públicas que establezcan las leyes.
- (3) Estar inscrito en el Colegio de Médicos en cuya jurisdicción se ejerza habitualmente la profesión.

- (4) Estar inscrito en el Instituto de Previsión Social del Médico.
- (5) Cumplir las demás disposiciones contenidas al efecto en esta Ley.

**Artículo 8.** Para ejercer la profesión de médico en forma privada o en cargos públicos de índole asistencial, médico-administrativa, médico-docente, técnico-sanitaria o de investigación, en poblaciones mayores de cinco mil (5.000) habitantes es requisito indispensable haber desempeñado por lo menos, durante un (1) año, el cargo de médico rural o haber efectuado internado rotatorio de postgrado durante dos (2) años, que incluya pasantía no menor de seis (6) meses en el medio rural, de preferencia al final del internado.

Como consecuencia de la excepcional labor desplegada por las Escuelas de Medicina, hasta el año 2011 habían egresado de ellas, la totalidad de los médicos que han atendido la salud de los venezolanos, y especialmente de los de menores recursos.

En el año 2005 se inicia en el país, la enseñanza de la medicina fuera de las escuelas universitarias formales, con el Programa Nacional de Formación (PNF) “Medicina integral comunitaria”. Producto del “Acuerdo Sandino” suscrito ese año entre los gobiernos de Venezuela y Cuba, con el objetivo de formar un recurso sanitario que brindaría servicios integrales de salud, fundamentalmente en el primer nivel de atención del Sistema Público Nacional de Salud de la República Bolivariana de Venezuela o en cualquier otro país que así lo solicite<sup>(5)</sup>. Con esta iniciativa, en el marco del Convenio Integral de Cooperación Cuba y la República Bolivariana de Venezuela, además de la función política e ideológica que venía realizando, se incorpora un nuevo elemento dinamizador como fue la venta de bienes y servicios de salud por parte de Cuba. El “Convenio Sandino” se proclamó en el 2005, sin respetar que la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, establece en su artículo 85 que el Estado “coordinará con las universidades y los centros de investigación” la formación de recursos humanos en salud. Fue mes y medio después que seis (6) Universidades Experimentales venezolanas deciden “ofrecerse”

para iniciar la carrera de Medicina Integral Comunitaria (MIC), con un curso propedéutico pre-médico de 3 meses de duración. Como requisitos de ingreso sólo se exigía ser bachiller y comprometerse a estudiar medicina en ambientes comunitarios. De esas Universidades Experimentales sólo la UNEFM (Coro) y la UNERG (San Juan de los Morros) tenían Facultad o Escuela de Medicina. Las otras carecen de esa estructura académica. Tampoco los recursos humanos o materiales de esas seis (6) Universidades eran suficientes para recibir y formar las decenas de miles de estudiantes que querían ingresar a una carrera médica paralela.

Para poder iniciar la carrera, ésta fue entregada a la Misión Médica Cubana en Venezuela, adscrita al ministerio de Educación Universitaria (MPPEU) con la colaboración del Ministerio para la Salud. Improvisaron un pensum sin contenido curricular y los “docentes” serían los médicos cubanos dedicados a funciones asistenciales desde el 2003 en la Misión Barrio Adentro, sin experiencia docente y sin estar adscritos a universidad venezolana alguna. Los contenidos curriculares y el plan de estudios se completarían sólo en el 2007 cuando se presentaron para su aprobación al Consejo Nacional de Universidades (CNU), único organismo legalmente autorizado para aprobar la creación de nuevas carreras universitarias.

El título a otorgar sería el de Médico Integral Comunitario (MIC), que no estaba contemplado en la Ley de Ejercicio de la Medicina venezolana, por lo que se estaba ofertando una carrera universitaria improvisada, sin profesores formados o acreditados, con título no válido en el país. Un verdadero fraude educativo (resuelto post-facto por imposición gubernamental).

Esta carrera paralela, iniciada en 2005 sin exámenes de admisión por 24.000 alumnos, graduó en el año 2011 a 8.164 MIC como la primera cohorte, a pesar de que cursaron un régimen casi a domicilio, con evaluaciones complacientes, con becas todos ellos (que ha llegado a ser equivalente a un salario mínimo). De esa primera cohorte solo 2.000 “médicos” integrales comunitarios (25%), fueron asignados a cargos en medicaturas rurales del país

y 6.000 (75%) ingresaron a los hospitales, incluyendo aquellos hospitales tipo IV y universitarios. Decisión esta, que contraviene lo que se suponía era el objetivo principal de la carrera: “Formar médicos capaces de brindar *Atención Primaria de Salud* a una población desasistida”, así como la fundamentación y principios rectores de la carrera de MIC como es: “La participación directa del médico en y con las comunidades”.

En la creación de estos estudios médicos paralelos, fuera de las Facultades de medicina tradicionales, el Gobierno ignoró la opinión de profesores expertos de distintas Facultades del área de la salud del país, quienes en el año 2007 advirtieron en comunicado público las fallas de la carrera de MIC y sus consecuencias para el sistema sanitario y para la salud de la población<sup>(6)</sup>.

#### **Educación Médica de Postgrado**

En 1941 se ubica el inicio y desarrollo de los postgrados médicos en Venezuela, cuando el postgrado de Médicos Higienistas, perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, que fue creado en 1937 por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, adquirió categoría universitaria por decisión del Consejo Académico de la UCV. Este representó el primer postgrado universitario de la institución y de Venezuela, que a su vez fue también el primero en América Latina<sup>(7)</sup>.

El crecimiento de los postgrados en Venezuela fue lento. Al arribar a 1958 sólo existían muy pocos cursos radicados fundamentalmente en la Facultad de Medicina de la UCV, pero a partir de 1958 que marca el inicio de la democracia en el país, se produce un desarrollo importante del IV Nivel, constituyendo uno de los acontecimientos más importantes de la educación superior en Venezuela<sup>(3)</sup>.

En 1969, la Federación Médica Venezolana después de un estudio minucioso de su desarrollo y tomando en consideración las tendencias en otros países y en especial en América Latina, aprobó la instauración de las Residencias Docentes como procedimiento para la formación de especialistas.

Se dictaron las normas a cumplir por las Residencias para ser catalogadas como Postgrados y de manera progresiva los Cursos de Postgrado se fueron extendiendo, abarcando la gran mayoría de especialidades médicas.

El potencial de Postgrados universitarios se fue así nutriendo no sólo de la progresiva incorporación de las más diversas especialidades, sino también de nuevos centros para el funcionamiento del IV Nivel Médico. El resultado ha sido, la instauración de numerosos y calificados Cursos de Cuarto Nivel, particularmente Cursos de Especialización, lo que le ha permitido a Venezuela adquirir una posición de primer orden en este nivel educativo universitario, con extraordinaria repercusión para la atención de la salud y beneficio del pueblo venezolano.

El número de Cursos de Especialización, así como las Maestrías, se ha incrementado, de manera que para el año 2012, habían 171 Cursos de Postgrado funcionando cabalmente en la Facultad de Medicina de la UCV. En las otras Facultades de Medicina del país, ha ocurrido un fenómeno similar, lo cual ha llevado a que en la actualidad existan 351 Cursos de Especialización, Maestría y Doctorados en las Escuelas de Medicina de las siguientes Universidades: UCV, ULA, LUZ, UC, UDO, UCLA, UNEFM y UNERG.

El ingreso a los postgrados se hace a través de pruebas de admisión organizadas por las Comisiones de Estudios de Postgrados de las respectivas Facultades de Medicina. El cursante recibe durante los años de formación una beca salario de parte de la institución sede del postgrado. Al finalizar la residencia de postgrado y cumplida la normativa vigente que incluye la defensa de un Trabajo Especial de Grado (TEG), el título universitario es conferido por la universidad correspondiente.

En los últimos años una grave situación que ha aparecido, en lo atinente a los Cursos de Especialización, como es la marcada disminución de la demanda anual por dichos cursos, fenómeno que ha afectado a la mayoría de ellos, con sus evidentes repercusiones en el número de residentes de postgrado en los hospitales. Las investigaciones

señalan entre los factores que están produciendo este problema los siguientes: el evidente fenómeno de migración médica que está ocurriendo en Venezuela, la escasa remuneración tanto en el postgrado como al concluirlo, la continua descalificación gubernamental hacia el gremio médico nacional y la preferencia dada a médicos extranjeros, la inseguridad personal, la actitud positiva de otras naciones ante la posibilidad de contar con médicos venezolanos bien formados, la sobrecarga asistencial, y el deterioro de la infraestructura de nuestros centros de salud<sup>(8)</sup>.

### **Desarrollo Profesional Continuo y Recertificación**

En Venezuela el desarrollo y ejecución de programas y estrategias de educación médica continua y desarrollo profesional integral es una responsabilidad asumida por las Sociedades Científicas nacionales. Actividades concebidas como recursos conducentes a la Recertificación periódica de los profesionales de la salud. En ese sentido la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) es modelo por su extenso programa de Desarrollo Profesional Continuo, que incluye eventos regionales y nacionales, siendo además la Sociedad Científica pionera en el diseño e implementación de un Programa para la Recertificación en el país, el cual fue inaugurado en el año 2010<sup>(9)</sup>.

La Recertificación Médica en Venezuela es un proceso voluntario. El Programa de Recertificación en Medicina Interna, en permanente revisión, está concebido en la actualidad con el objetivo de: fomentar en los especialistas en Medicina Interna el mejoramiento de la calidad en los aspectos académico, científico y profesional, mediante la educación médica continua; evaluar en los especialistas los mencionados aspectos mediante los programas de Recertificación Médica Voluntaria (RCMV); promover la estandarización y armonización del conocimiento y de la práctica de la Medicina Interna en Venezuela, al igual que con los demás países, para facilitar la internacionalización y el intercambio profesional.

### **Propuesta para la Transformación de la Educación Médica en Venezuela**

El atender los retos que el siglo XXI le impone a nuestras escuelas y facultades de medicina, como son: la mejora de la calidad, la equidad, la relevancia y efectividad en la prestación de los servicios asistenciales, la reducción de los desajustes con respecto a las prioridades sociales, la redefinición de las funciones de los profesionales de la salud, así como la demostración de su impacto sobre el estado de salud de la población<sup>(10)</sup>, requiere que redefinamos el perfil del profesional de nuestros egresados en pregrado y postgrado, como un médico que trate enfermos, no enfermedades; un médico con actitud crítica; un médico comunicador y empático; un médico responsable individual y socialmente; un médico que tome buenas decisiones para el paciente y para el sistema de salud; un médico líder del equipo asistencial; un médico competente, efectivo y seguro; un médico honrado y confiable; un médico comprometido con el paciente y con la sociedad; un médico que vive los valores del profesionalismo<sup>(11)</sup>.

Bajo esas premisas, en el año 2003 se inició desde el Centro de investigación y Desarrollo de la Educación Médica (CIDEM) en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV) y el Comité Nacional de Educación Médica de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI), una búsqueda sistemática de aproximaciones teóricas derivadas de la investigación en educación, que nos permitieron construir una metodología amigable y transferible para el diseño de *Currículos por Competencia Profesional*<sup>(12)</sup> y orientar el proceso de transformación curricular de los estudios médicos en grado y postgrado en el país<sup>(13,14)</sup>. En el año 2005, se presenta el primer modelo de currículo basado en la competencia profesional para la educación médica de postgrado en Medicina Interna, usando como teoría educativa y de diseño curricular al *Modelo Socio-Cognitivo* y la *Educación Basada en Resultados*<sup>(15,16)</sup> con procesos similares para la transformación curricular de otros postgrados nacionales, y desde el año 2007 un proceso mucho más complejo e interesante en las Escuelas profesionales de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela<sup>(17,18)</sup>.

El trabajo pionero realizado con los postgrados de medicina interna ha dado como resultados dos sendos productos<sup>(19)</sup>:

**1. El Perfil de Competencia profesional del Médico Internista Venezolano.** Aprobado por la Asamblea General Ordinaria de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, como referente para guiar el desarrollo del currículo por competencia profesional de las residencias de postgrado en el país. En el proceso de diseño de un currículo por competencia, la elaboración del Perfil de Competencia Profesional representa el paso fundamental para la aplicación de la metodología de diseño curricular. El Perfil de Competencia Profesional, constituye la descripción detallada del desempeño de profesional, expresado en términos de Habilidades, Destrezas y Actitudes. Representa por lo tanto en nuestro caso, el panel de Capacidades (Habilidades/Destrezas) y Valores (Actitudes) del Médico Internista. El Perfil de Competencia profesional del Médico Internista Venezolano, constituye la imagen contextualizada del especialista en Medicina Interna para este momento y lugar, orientando las metas curriculares, el diseño y construcción de los planes de estudios, así como la evaluación de la competencia profesional de cualquiera de nuestros postgrados<sup>(20)</sup>.

**2. El nuevo currículo por competencia profesional para los postgrados de medicina interna de la Universidad Central de Venezuela.** Emerge de una búsqueda sistemática, interpretación y aplicación de aproximaciones teóricas derivadas de la investigación en educación y en educación médica, que permitió en principio aportar una metodología amigable y transferible para orientar el proceso de diseño de currículos por competencia profesional para la educación médica de grado y postgrado, y en consecuencia promover la transformación curricular de los estudios médicos de acuerdo con los requerimientos de la educación superior y de la educación médica contemporánea.

Por su concepción, el nuevo currículo por competencia profesional para los cursos de postgrado de medicina interna está orientado a mejorar la formación de las nuevas generaciones de médicos internistas, proporcionando el marco para la estruc-

tura y el contenido de las experiencias educativas de los residentes, al promover una formación centrada en las necesidades de los estudiantes (educación centrada en el residente), así como las necesidades del paciente y sus familiares, al mejorar la formación ambulatoria proporcionando más atención al cuidado longitudinal del paciente que garantice la continuidad entre las responsabilidades con el paciente hospitalizado y el paciente ambulatorio, así como al equilibrar la misión asistencial de la institución con las metas educativas de la residencia de postgrado.

Así, la experiencia generada en los últimos años en el diseño de currículos por competencia en la Facultad de Medicina de la UCV y el Comité Nacional de Educación Médica de la SVM<sup>(21,22)</sup> pone a la disposición de la comunidad académica local y global, un cuerpo de conocimientos y una metodología amigable y transferible que permite responder a los requerimientos institucionales y a los desafíos de la Educación Médica contemporánea en grado y postgrado. Sin embargo, realizar un trabajo aceptable desde el punto de vista pedagógico con el enfoque de la competencia profesional, exige aceptar que hay barreras externas e internas a las instituciones educativas que conspiran para su implementación. Barreras que podremos superar en la medida que los educadores y autoridades comprendan los beneficios de trabajar con este enfoque, asumiendo el reto y aprovechando los recursos que permitan mejorar nuestras prácticas pedagógicas.

### Referencias

1. Febres Cordero, F. 1987. Historia de la Medicina en Venezuela y América (417-433). Edición Consejo de Profesores Universitarios Jubilados UCV.
2. Clemente-Heimerdinger A. Colección Razetti Dic 2012; 23: 243 – 321.
3. Academias Nacionales de Venezuela. Reflexiones y Propuestas para la Educación Universitaria. Caracas: Editorial Ateproca; 2012.
4. Ley del ejercicio de la medicina. Gaceta Oficial N° 39.823 del 19 de diciembre de 2011. [Citado 2017 enero 19]. Disponible en: <http://www.ginecowe.com/PDF/Ley-del-Ejercicio-de-la-Medicina.pdf>.
5. Borroto Cruz E. A. & R. S. Salas Perea. 2008. Programa Nacional de Formación en Medicina Integral Comunitaria. Venezuela. Disponible en: [www.MedicinaSocial.Info](http://www.MedicinaSocial.Info), 3(4)285-298.
6. Comunicado de 350 Profesores de las Facultades de Medicina, de las Facultades de Odontología y de Farmacia y de otras instituciones académicas, ante la implementación en Venezuela de progra-

---

## EDUCACIÓN MÉDICA EN VENEZUELA: VISIÓN DIACRÓNICA

- mas no acreditados de formación de profesionales y técnicos en salud. Diario El Nacional-Sección Ciudadanos- pág.15.Fecha: 20-7-2007.
7. Moros Ghersi, C. A. 2001. 1941-2001: Sesenta años del inicio de los Postgrados Universitarios en la UCV y en Venezuela. *Medicina Interna (Caracas)*,17(3): 131-134.
  8. Marcano Amador, H. 2011. Consideraciones acerca de la disminución de las solicitudes de Ingreso a los postgrados de Medicina Interna. *Medicina Interna (Caracas)*, 27(1):33-36.
  9. Parejo JA. 2010: año de la recertificación. *Med Interna (Caracas)* 2009; 25 (4): 212-213.
  10. Boelen, C. & R. Woollard.. Consenso Global sobre la responsabilidad Social de las Facultades de Medicina. *Educ. med* 2011; 14 (1): 7-14.
  11. El Médico del Futuro. Fundación Educación Médica. (Citado 26 mayo 2012). Disponible en: <http://www.educmed.net/sec/serMédico2009.pdf>.
  12. Patiño M. Lineamientos generales para la educación médica basada en la competencia profesional. *Docencia Universitaria* 2014; 15(1):3.
  13. Patiño M. 2006. Modelo socio-cognitivo: Teoría educativa y de diseño curricular. *Medicina Interna (Caracas)*, 22(1):17-40. 54.
  14. Patiño M. Moros-Ghersi C. 2006. Perspectiva de la educación médica de postgrado de medicina interna en Venezuela. *Medicina Interna (Caracas)*, 22(2):110-131.
  15. Patiño M. Pérez-González J. 2010. Educación Médica: Uso del Modelo Socio-Cognitivo para el diseño de un currículo por competencia. *Medicina Interna (Caracas)* 2010. 26 (1): 16-26.
  16. Pérez-González J. Patiño M. Un currículo integrado basado en la competencia. *Med Interna (Caracas)* 2011; 27 (2): 96-104.
  17. Patiño M. Et al. 2008. Propuesta para la transformación curricular en la Escuela de Medicina "Luis Razetti" de la Universidad Central de Venezuela. *Revista de la Facultad de Medicina*, 31 (1):13-18.
  18. Vera, E. 2011. Proceso de elaboración de competencias del perfil del médico egresado de la Escuela de Medicina "José María Vargas". *Medicina Interna (Caracas)*, 27 (1): 28-33.)
  19. Patiño M. et al. Proceso de diseño de un Currículo por Competencia Profesional para los postgrados de Medicina Interna de la Universidad Central de Venezuela. *Med Interna (Caracas)* 2015; 31 (1): 16-24.
  20. Patiño M. et al. Perfil de competencia profesional del médico internista venezolano (Actualización 2016) Referente para guiar el desarrollo del currículo por competencia profesional. *Med Interna (Caracas)* 2016; 32 (2): 91-98.
  21. Patiño M. 2008. Educación Médica y Globalidad. *Medicina Interna (Caracas)*, 24(3): 143-147.
  22. Patiño M. Pérez-González J. Vera E. El currículo de la educación médica en Venezuela - Tendencias y Realidades: El Currículo por Competencia. *Med Interna (Caracas)* 2013; 29 (1): 17- 33.

## Sarampión: enfermedad reemergente en Venezuela

Ana Carvajal\*, José Félix Oletta López\*\*, Alejandro Rísquez\*\*\*

### Resumen

*El sarampión es una infección prevenible por vacunas. El virus responsable de la entidad pertenece a la familia Paramyxoviridae, género Morbillivirus, es altamente contagiosa, y se transmite principalmente a través de las gotas de saliva por la tos. Gracias a la aplicación de la vacuna durante el período 2000-2015, se han evitado aproximadamente 20,3 millones de muertes por sarampión. En 35 años, hubo una reducción del 95% de los enfermos, pasando de 4,5 millones en 1980 a 244.700 casos en 2015. No obstante, a pesar de estos progresos, en los últimos años se ha observado una reemergencia, especialmente en Europa, Asia y África. El periodo de incubación es de 12 a 18 días, las personas infectadas suelen presentar un prodromo de fiebre, malestar general, tos, coriza y conjuntivitis, manchas de Koplik en la mucosa bucal, seguidos por una erupción maculopapular que se extiende típicamente desde la cabeza hasta el tronco y luego las extremidades inferiores; en la fase convaleciente los síntomas remiten, siendo la tos la última en desaparecer. Las complicaciones más frecuentes son neumonía, encefalitis, otitis media, ceguera (especialmente en niños desnutridos) y diarrea. La panencefalitis esclerosante subaguda asociada al sarampión ha disminuido de forma significativa desde el advenimiento de la vacuna. Actualmente en Venezuela, desde finales*

*de agosto de 2017, se ha presentado un brote de la infección, específicamente en Ciudad Guayana del municipio Caroní del estado Bolívar; dado que la enfermedad es desconocida para muchos jóvenes profesionales de la medicina, presentamos esta revisión.*

**Palabras clave:** Sarampión; virus; Venezuela; estado Bolívar.

### Measles: a reemerging disease

#### Abstract

*Measles is a vaccine-preventable infection; the virus responsible for the entity belongs to the family Paramyxoviridae, genus morbillivirus, and is a highly contagious disease, transmitted mainly through droplets of saliva by cough. Thanks to the application of the vaccine during the period 2000-2015, approximately 20.3 million deaths from measles had been avoided. In 35 years, there was a reduction of 95% of the patients, from 4.5 million in 1980 to 244,700 cases in 2015. However, in spite of these developments, re-emergence had been observed in recent years, especially in Europe, Asia and Africa. The incubation period is 12 to 18 days; infected persons usually present a prodrome of fever, malaise, cough, coryza and conjunctivitis, Koplik spots on the buccal mucosa, followed by a maculopapular eruption that typically extends from the head to the trunk and then the lower limbs; in the convalescent phase the symptoms return, and the cough disappears last. The most frequent complications are pneumonia, encephalitis, otitis media, blindness (especially in malnourished children) and diarrhea. Subacute sclerosing panencephalitis associated with measles has decreased significantly since the advent of the vaccine.*

\* Especialista en Infectología, Hospital Universitario de Caracas-UCV.

\*\* Especialista en Medicina Interna, Escuela de Medicina Vargas, Facultad de Medicina, UC.

\*\*\* Médico pediatra-epidemiólogo, Profesor Titular, Facultad de Medicina, UCV.

*Since the end of August 2017, there has been an outbreak of the infection in Venezuela, specifically in Ciudad Guayana, in the municipality of Caroní, Estado Bolívar. To many young medical professionals, the present review is presented.*

**Key words:** Measles; virus; Venezuela; Bolívar State.

### Introducción

El sarampión es una enfermedad vírica, altamente contagiosa, transmitida principalmente a través de las gotas de saliva por la tos y el estornudo de las personas infectadas en contacto estrecho con los susceptibles; otras vías de transmisión son contacto con fómites y la congénita. El virus responsable de los síntomas del sarampión pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, género *morbillivirus*<sup>(1)</sup>. La OMS ha reconocido 24 genotipos del virus, siendo los genotipos B3, D4 y D8 los de mayor circulación en años recientes<sup>(2)</sup>. La genotipificación se utiliza para confirmar el origen de un brote y para excluir la circulación endémica. Es la única forma de distinguir las cepas vacunales del virus salvaje.

Después de un periodo de incubación de 12 a 18 días, las personas infectadas por el sarampión suelen presentar un pródromo de fiebre alta, malestar general, tos, coriza y conjuntivitis. La fase prodrómica del sarampión ocurre típicamente 3-4 días antes de la erupción, pueden aparecer manchas de Koplik en la mucosa bucal (enanema o pequeñas lesiones blancas sobre una base eritematosa), seguida de una erupción maculopapular (fase o período exantemático) que se extiende típicamente desde la cabeza hasta el tronco y luego las extremidades inferiores<sup>(3)</sup>, esta fase dura 4-5 días, en la fase convalescente los síntomas remiten, siendo la tos la última en desaparecer.

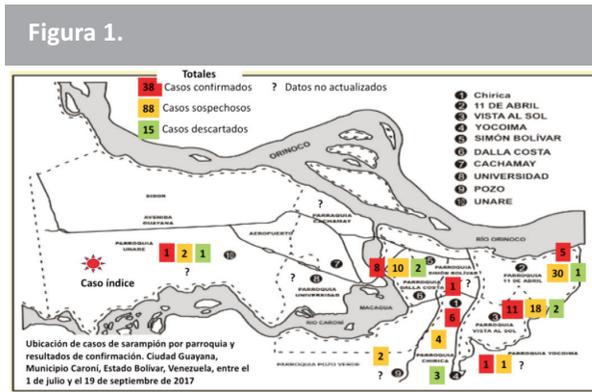
Los grupos vulnerables a presentar enfermedad severa son los menores de 5 años, mayores de 20, embarazadas y personas con defensas debilitadas<sup>(4,5)</sup>. Las complicaciones más frecuentes asociadas al sarampión son neumonía, encefalitis, otitis media, ceguera (especialmente en niños desnutri-

dos) y diarrea. La panencefalitis esclerosante subaguda, tiene una incidencia de 1 por 100.000 casos de sarampión<sup>(6)</sup>. La letalidad es de 1-3 por 1.000 casos y es mayor en menores de cinco años de edad y en individuos inmunocomprometidos<sup>(5)</sup>.

La vacunación contra el sarampión ha resultado en una disminución importante del número de casos a nivel mundial. No obstante, a pesar de contar con una vacuna segura y económica, esta enfermedad se mantiene como una de las principales causas de muerte entre los niños pequeños<sup>(1)</sup>.

El ser humano es el único reservorio del virus del sarampión; por tanto es una infección susceptible de ser eliminada mediante la vacunación, siendo este uno de los objetivos de la OPS/OMS en todos los continentes. En septiembre de 2016 ese objetivo fue anunciado en la región de las Américas<sup>(7)</sup>. Sin embargo, 8 meses después de esta declaración y 10 años del último brote de la enfermedad en Venezuela, desde finales de agosto de este año, se ha presentado un brote de la infección en Venezuela, en Ciudad Guayana en el municipio Caroní del estado Bolívar, con 88 casos sospechosos acumulados y 38 confirmados acumulados hasta el 19 de septiembre de 2017<sup>(8)</sup>. La primera alerta de la reemergencia de la infección fue dada a conocer por la Red Defendamos la Epidemiología Nacional y la Sociedad Venezolana de Salud Pública el 25 de agosto de 2017<sup>(9)</sup>. Los datos preliminares indican una rápida evolución de la epidemia. El análisis retrospectivo indica que el caso inicial, probablemente, ocurrió en la primera semana de julio de 2017, en la Parroquia Unare. La enfermedad se ha diseminado a todas las parroquias de la ciudad, y el mayor número de casos confirmados y sospechosos, ocurrió en las zonas más pobres de la ciudad (**Figura 1**). El 82% de los casos sospechosos ocurrió en menores de 10 años. Mientras que el 79% (n: 27) de los casos confirmados tenía una edad de  $\leq 9$  años.

En 38 casos confirmados, el 26% había sido vacunado y el 74% no había recibido inmunización. En 103 casos sospechosos, a su vez, el 54% había sido vacunado y el 46% no había sido vacunado. Se ha identificado una cobertura subóptima



Fuente: Ref<sup>(8)</sup>

de vacunación de la población, a nivel nacional y se estima que al menos 1.150.000 niños menores de un año, no fueron vacunados, son susceptibles a la enfermedad y se acumularon en los últimos 10 años. Al menos 5 casos adquirieron la enfermedad en hospitales, mientras se encontraban hospitalizados por otras causas, en Ciudad Guayana y fueron exportados a Tumeremo y El Dorado en el municipio Sifontes del mismo estado. Entre abril y julio de 2017, no se realizó vigilancia epidemiológica de la enfermedad en el distrito Caroní. Se desconoce el número casos que requirieron hospitalización y el número de fallecidos. Este brote coloca en alto riesgo de transmisión de la enfermedad al resto del país, a la Región de las Américas y a países distantes donde la enfermedad ha sido eliminada.

Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con los síntomas clínicos del sarampión, así como de sus complicaciones, diagnóstico, sistema de vigilancia y recomendaciones para evitar la propagación de la enfermedad y las muertes. Estos y otros puntos, son tratados en la presente revisión, cuyo propósito es el de contribuir al conocimiento de esta enfermedad en los trabajadores de la salud, especialmente aquellos más jóvenes que no tuvieron la oportunidad de haber diagnosticado ni conducido casos de la enfermedad.

**Sarampión carga global**

Según la Organización Mundial de la Salud, en 2015, hubo 134.200 muertes de sarampión en todo el mundo y alrededor de 367 muertes cada día o 15 muertes cada hora<sup>(1)</sup>. Durante el período 2000-2015, la vacunación contra el sarampión ha evitado aproximadamente 20,3 millones de muertes; se

estima que en 35 años, hubo una reducción de casos del 95%, pasando de 4,5 millones de casos en 1980 a 244.700 casos en 2015<sup>(1)</sup>. No obstante, a pesar de estos progresos, en los últimos años se ha observado una reemergencia del sarampión, especialmente en Europa, Asia y África (Figura 2)<sup>(10)</sup>.

**Figura 2. Resurgimiento del sarampión en el mundo. Brotes en la comunidad mundial 2009-2013, reportados en PubMed**



Fuente: Shakoor, S et al, Emerging Health Threats Journal, 2015<sup>(10)</sup>.

Nota: Las zonas más oscuras indican un gran número de casos (> 1.000 casos) notificados por la OMS en 2013.

Según información del Centro de Control de Enfermedades Europea (ECDC)<sup>(11)</sup>, todos los países de la Unión Europea y del Espacio Económico Europeo (UE/EEE) han notificado este año casos de sarampión, excepto Letonia, Liech-tenstein, Malta y Noruega. En los países de la UE, en 2016 y 2017, por información notificada por las autoridades nacionales de salud pública, el sarampión ha causado 43 muertes. En 2016, ocurrieron 12 muertes en Rumania y una en el Reino Unido. En 2017 se registraron 30 defunciones: en Rumania 22, Italia 3, Bulgaria 1, Alemania 1, Portugal 1, Francia 1 y España 1.

Italia y Rumanía son los países de la UE donde se ha presentado el mayor número de casos. Al 13 de septiembre de 2017, Italia había notificado 4.487 casos, incluidos tres muertos. De estos casos, 297 son trabajadores de la salud. La mediana de edad es de 27 años; 88% de los casos no fueron vacunados, y el 7% recibieron solo una dosis de vacuna. Llama la atención el número elevado de trabajadores de salud con sarampión, lo cual podría

---

## SARAMPIÓN: ENFERMEDAD REEMERGENTE EN VENEZUELA

deberse a baja cobertura vacunal y uso inadecuado de las precauciones estándar en la atención de estos pacientes.

Rumania desde el 1 de enero de 2016 al 8 de septiembre de 2017, ha notificado 9.104 casos, incluidos 34 fallecidos. De estos, 1.969 casos se informaron en 2016, y 7.135 en 2017. El brote se mantiene activo.

El Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC) en su última actualización también informó de los casos de sarampión en países fuera de la UE/EEE, hasta agosto de 2017, Suiza, Ucrania, RD Congo, Liberia, Nigeria, Somalia, Sudáfrica, Sudán del Sur, Siria y Australia notificaron casos. Se observaron grandes epidemias en RD Congo (30.211 casos sospechosos, incluyendo 370 muertes), Nigeria (16.833 casos sospechosos, incluidas 101 muertes), Somalia (casi 16.000 casos sospechosos)<sup>(11)</sup>.

### Aspectos epidemiológicos - Énfasis en Venezuela

El sarampión es una enfermedad de distribución mundial. En países subdesarrollados con cobertura de vacunación baja, ocurren epidemias cada dos a tres años, de duración variable, dependiendo del tamaño de la población, las condiciones de hacinamiento y el estado de inmunidad de la población, a diferencia de países con alta cobertura de vacunación donde la epidemia sucede en períodos de cada cinco a siete años, con pequeños números de casos.

La intensificación de las actividades de vacunación ha influido de forma decisiva en la reducción de las muertes por sarampión. Se estima que entre 2000 y 2015 la vacuna contra el sarampión evitó 20,3 millones de muertes. A nivel mundial, las defunciones por sarampión han descendido un 79%, pasando de 651.600 en 2000 a 134.200 en 2015, la mayoría de ellos, menores de 5 años. OMS-UNICEF<sup>(1)</sup>.

La introducción de la vacuna de sarampión en las Américas en los años 60, determinó un marcado descenso en el número de casos reportados en el Continente y en Venezuela<sup>(12)</sup>.

Venezuela, presentaba una situación endémica de sarampión hasta el año 1994 (**gráfico 1**), cuando se aplicó una exitosa campaña nacional de vacunación.

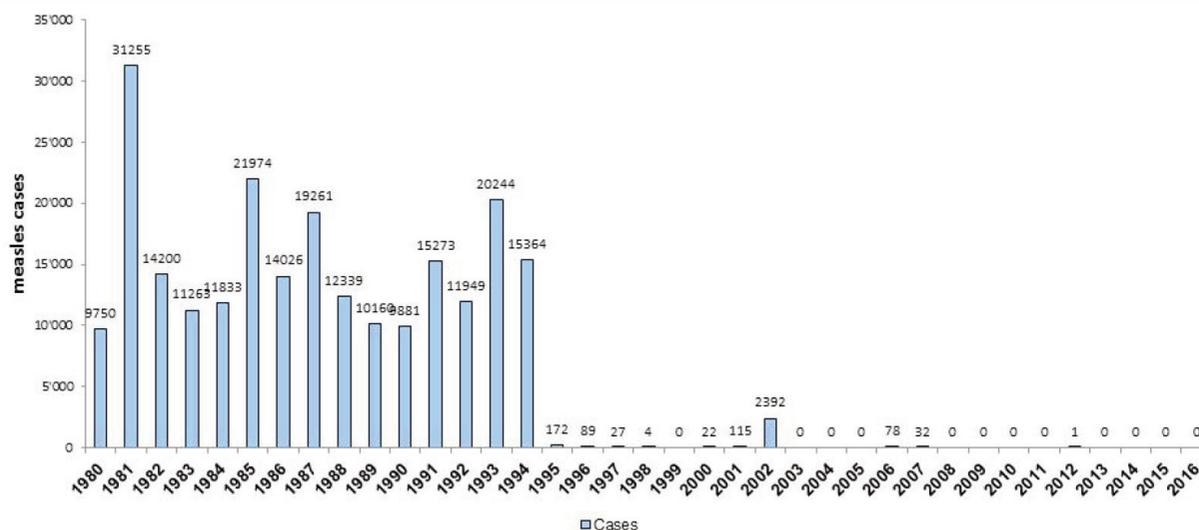
Diez y nueve años antes, en 1965, por iniciativa del Dr. José Ramón Hernández, epidemiólogo, el MSAS aprobó iniciar los estudios para implementar las campañas de vacunación contra la enfermedad<sup>(13)</sup>. Esta medida estaba plenamente justificada ya que para entonces, junto con la gastroenteritis, el sarampión, en el quinquenio 1963-1967, causaba un promedio anual de 589 muertes<sup>(14)</sup>, y en esa época era una de las enfermedades infecto-contagiosas que más muertes produjo en nuestro país, en el grupo de 1 a 4 años de edad.

Para abaratar los costos de la vacuna (costaba 2\$ USA, cada una), se hicieron estudios de dilución, que permitieron confirmar, que la dilución al tercio, producía una respuesta serológica de 93,8% en los niños que la recibieron, suficiente para inmunizar exitosamente. En junio de 1968 se inició la aplicación de la vacuna en niños de más de 9 meses. A partir de 1970, se pudo aplicar la dosis completa porque se logró reducir el costo de la vacuna<sup>(13)</sup>.

En 1994 los países de la OMS/OPS en la Región de las Américas, tomaron la determinación de interrumpir la transmisión endémica de sarampión para el año 2000, utilizando estrategias desarrolladas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Estas estrategias incluían recomendaciones para la vacunación, dirigida a adquirir una alta inmunidad de la población, junto con una vigilancia sensible de los casos sospechosos de sarampión y una efectiva vigilancia virológica y serológica.

La última gran epidemia en Venezuela, ocurrió entre 1993-1994 con 35.708 casos y 124 muertos. En respuesta a esta epidemia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), recomendó la campaña nacional de vacunación de “puesta al día”, para la población desde los 6 meses hasta los 14 años de edad, que logró una cobertura del 98%. Esta campaña resultó en una dramática reducción de la morbilidad y mortalidad por sarampión. La última muerte ocurrió en enero de 1995. En 1998 se realizó la campaña de vacunación de “seguimiento”,

Gráfico 1. Casos de sarampión registrados. Venezuela, 1980 -2016



Number of reported cases.

Source:

WHO/IVB database, data reported to WHO by Member States ([http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidenceiphtheria.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidenceiphtheria.html)) as of 11 July 2017.

usando MMR (vacuna triple viral, contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis) por primera vez en Venezuela, con una cobertura oficial de 92%. Durante ese año se reportaron sólo 4 casos y en 1999 ningún caso. Entre 1995-1997, la cobertura de vacunación de rutina para niños de un año fue menor de un 70%. En 1999, de 80% y en el año 2000 de 84%. Durante el año 2000, un brote de 22 casos confirmados ocurrió en edades escolar y preescolar, en los Municipios Mara y Maracaibo del Estado Zulia, sin conocer la causa de este brote<sup>(13)</sup>.

### Brote de los años 2001 y 2002

En el primer semestre del 2001, se identificaron un total de 8 casos sospechosos de sarampión que no fueron evaluados por no disponerse de muestras de suero. Dada la ausencia de suficiente información, los casos fueron definidos como clínicamente confirmados.

En Mayo del 2001, el equipo del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, con un grupo internacional dirigido por la OPS, confirmó una baja cobertura de vacunación de rutina en el país, y recomendaron a las autoridades de salud llevar a cabo, tan pronto como fuera posible, una campaña de vacunación de seguimiento. Esta campaña necesitaba alcanzar un 95% de cobertura con la vacuna MMR en todos los municipios del país. Sin embargo, su

inicio fue retardado y un caso fue reportado el 28 de septiembre del 2001 en el Estado Falcón. Para septiembre del 2001, la cobertura anual de vacunación contra el sarampión en el Estado Falcón, proyectada hasta Diciembre, era de sólo un 44%<sup>(13)</sup>. La existencia de vacuna en el país era insuficiente, a nivel crítico para ese momento. OPS donó las primeras dosis para iniciar la vacunación.

En vista de la aparición de este brote, se comenzaron a realizar medidas de control que incluían<sup>(13)</sup>:

- 1.- Campaña nacional de vacunación de sarampión, de seguimiento, casa por casa, para niños entre 1-4 años, la cual empezó en Noviembre del 2001 y cuyos primeros reportes de resultados, mostraron un 100% de cobertura en la mayoría de los Estados.
- 2.- Vacunación en el Estado Falcón, especialmente en el Municipio Zamora, donde ocurrió el primer caso, de manera intensa, casa por casa, abarcando la población entre 6 meses y 60 años. En el resto del Estado, la campaña de seguimiento se extendió hasta los 15 años.
- 3.- Vacunación a todos los trabajadores de la salud de establecimientos públicos y privados, dado que los casos reportados tuvieron contacto frecuente con este personal.

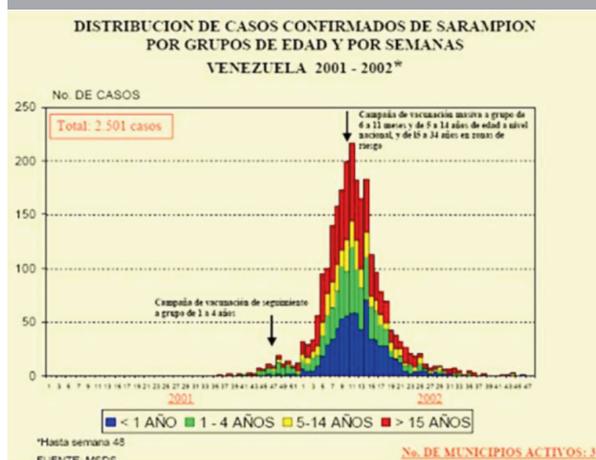
## SARAMPIÓN: ENFERMEDAD REEMERGENTE EN VENEZUELA

El caso índice fue un adulto masculino, de 39 años, residente en el estado Falcón, con erupción, que comenzó los síntomas el 29 de Agosto del 2001, un día antes de regresar de Europa. Había visitado Alemania, Suiza y España, desde el 4 hasta el 30 de agosto de 2001. El segundo caso fue el hermano del caso índice de 35 años de edad, en el que la erupción comenzó el 21 de septiembre de 2001 y fue reportado el 28 de septiembre de 2001, después de tres visitas a centros de salud. Las muestras de suero del caso evaluado fueron IgM positiva para el virus de sarampión y una muestra de orina fue tomada para aislamiento viral para ser analizada en el Centro de Control de Infecciones de Atlanta<sup>(13)</sup>. Durante la semana epidemiológica 43, se reportó el primer caso confirmado en la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, de una enfermera de 27 años de edad, de una clínica privada, quien inició la erupción el 25 de octubre del 2001. El otro caso reportado fue una niña de un año de edad quien fue atendida por dicha enfermera, cuatro días previos al desarrollo de la erupción y la fiebre. La enfermera también infectó a su hijo de tres años, a su hermana de 22 años, a otra enfermera de 27 años y a su hija de 10 meses de edad. En el Estado Trujillo, el 29 de Enero de 2002, se investigó un caso sospechoso de un niño de un año de edad, procedente de Maracaibo, quien había recibido la vacuna contra el sarampión el 21 de Enero de 2002, 8 días antes del inicio de la erupción<sup>(13)</sup>.

Hasta la semana 11, se habían confirmado 165 casos en el Estado Falcón y 622 en el Estado Zulia. Igualmente, un caso en el Estado Trujillo, uno en el Estado Mérida, 3 casos en el Estado Lara, 2 casos en el Estado Aragua, un caso en Monagas y un caso en el Estado Miranda, estos últimos también guardaban relación con el brote del Estado Zulia. El total de casos registrados durante 2002 fue de 2.392. El total de casos del brote durante 2001 y 2002, ascendió a 2.507<sup>(15)</sup>.

En la República de Colombia (Departamento Atlántico, Magdalena), se confirmaron 5 casos. El caso índice tuvo relación con la situación del Estado Zulia<sup>(15)</sup>.

Gráfico 2.



En 2002, Venezuela fue el único país del continente americano con circulación amplia del virus de sarampión y casos autóctonos; el 98% de los casos confirmados en el continente ocurrieron en Venezuela. Ante la importancia de este nuevo brote, el MSDS decidió la vacunación masiva de los menores de 15 años en todo el país y de las personas adultas hasta 34 años de edad<sup>(16)</sup>.

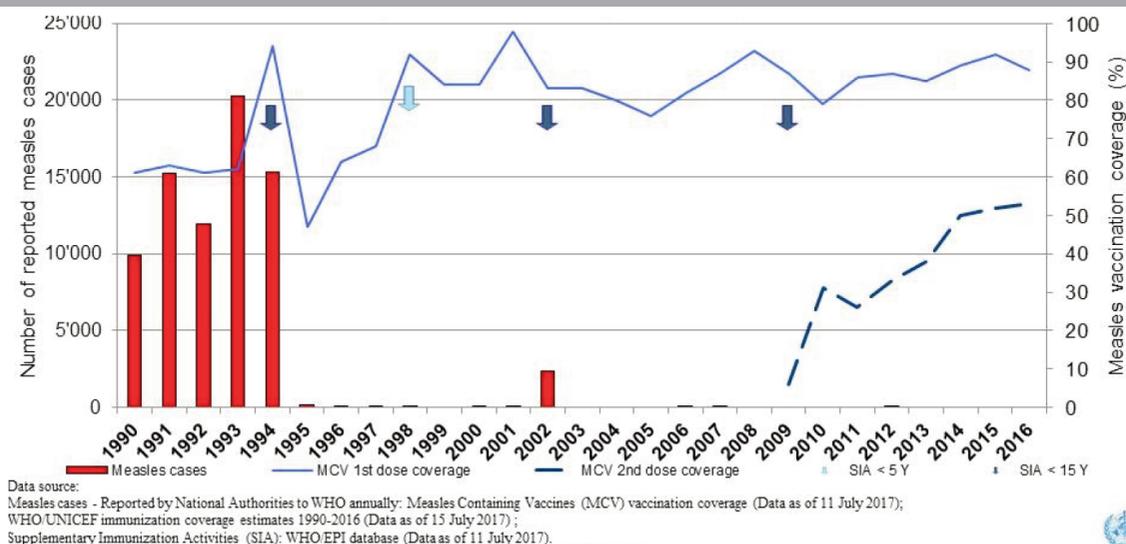
Las estrategias siguientes que comenzaron en Marzo del 2002, con la finalidad de acabar con la circulación del virus de sarampión en Venezuela y comprendieron<sup>(13)</sup>:

1. Vacunación masiva en todo el país de todos los niños menores de 15 años y adultos menores de 34 años en las áreas de riesgo (población cautiva de barracas, fábricas, universidades, trabajadores de la construcción, reclutas militares, personas que viven en grandes áreas periurbanas de origen rural, conductores de autobús, población que circula entre Colombia y Venezuela).

2. Diseño e implementación de un agresivo plan social de movilización de las campañas, dirigida por el MSDS, con participación activa de los gobernadores y autoridades políticas en los diferentes estados.

3. Preparación e inmediata publicación de la resolución ministerial, donde se requiere la vacunación de todo el personal de salud que provee servicio a la comunidad y de todo menor de 15 años que atiende a establecimientos educativos públicos o privados, de acuerdo con el Ministerio de Educación.

Gráfico 3. Casos reportados de sarampión y coberturas de vacunas. Venezuela 1990 - 2016



4. Provisión de los recursos necesarios para la movilización de brigadas de vacunación a nivel local en los diferentes estados.

#### Brote de 2006 y 2007

Entre febrero de 2006 y febrero de 2007, se produjo un nuevo brote de sarampión en Venezuela. El total de casos identificados fue de 110, 78 de ellos en 2006 y 32 en 2007. Las entidades más afectadas fueron: Miranda, Carabobo, Distrito Capital, Nueva Esparta, y Zulia, siendo el grupo de edad con mayor número de casos el de 18 a 39 años<sup>(17)</sup>.

El caso primario, fue un caso importado: un adulto de 33 años, que por su profesión había viajado a París y Madrid, y a su retorno ingresa a la Policlínica Metropolitana el 23/02/ 2006, donde manifestó que desde el 17/02/2006 presentaba fiebre, malestar general, tos, rinorrea y mialgias. El 22/02/2006 presentó rash morbiliforme con predominio en la cara y tronco, con lesiones en la mucosa bucal compatibles con las manchas de Koplik<sup>(13)</sup>.

A su ingreso en la clínica mencionada se hizo el diagnóstico presuntivo de dengue o sarampión, confirmándose posteriormente en dos muestras de suero agudo y de convalecencia, su positividad para sarampión por IgM; además se aisló el virus del sarampión en una muestra de orina el 24/02/2006; todas estas muestras fueron procesa-

das en la División de Diagnóstico de Enfermedades Transmisibles del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"<sup>(13)</sup>.

La ocurrencia de este brote obligó a las autoridades del MSDS a incrementar los esfuerzos para lograr que los servicios regionales y locales elevaran las coberturas de vacunación, que en los dos años anteriores eran subóptimas, entre 76% y 80% de cobertura, alcanzando el 3/5/2006 la meta de vacunación, en el grupo de edad de 12 a 17 años de 93,4% a nivel nacional, y se hacían esfuerzos por lograr metas similares de vacunación en todos los grupos de edad a vacunar<sup>(13)</sup>.

#### Caso importado en 2012

El 2 de mayo de 2012 alertamos sobre la existencia de un caso de sarampión importado, desde Líbano. Se trataba de una mujer, radicada en Valencia, estado Carabobo, que enfermó el mes de abril. Para entonces el MPPS no había ofrecido información sobre el caso<sup>(18)</sup> y solo lo confirmó tardíamente.

Para ese momento, el Boletín Semanal de Sarampión-Rubéola de la OPS, N° 11, del año 2012<sup>(19)</sup> recordaba que se debían vigilar las coberturas de vacunación e identificar las poblaciones en riesgo. Entre las semanas 1 y 11, se registraron 72 casos confirmados de sarampión en 4 países: Ecuador, Los Estados Unidos de América, Canadá

y Brasil. La mayoría de los casos, estaba relacionada con casos importados. Así mismo, de acuerdo a la misma fuente, en 2010, Venezuela, junto con Haití, República Dominicana, Bolivia y Paraguay mostraban elevados porcentajes de municipios con bajas coberturas de vacunación. Mientras que las coberturas nacionales de vacuna contra el sarampión, de Venezuela estaban entre 50 a 79%, junto a Haití, República Dominicana y Bolivia, de acuerdo al reporte producido por la UNICEF y la Organización Mundial de la Salud en julio de 2011<sup>(20)</sup> (**Figura 2**). Las Memorias del MPPS de 2010 y 2011 informaban de 78,0% y 78,5% de cobertura nacional, respectivamente. Cuarenta y cinco municipios tenían coberturas muy bajas, en los estados Barinas, Monagas, Delta Amacuro, Guárico, Táchira, Amazonas y Portuguesa en el año 2011 y concentraban la mayoría de los niños no vacunados y susceptibles de padecer la enfermedad (n: 50.175)(63,55%)<sup>(21,22)</sup>.

Desde el año 2002 hasta 2016, solo en dos años, en 2009 y en 2015, se alcanzaron coberturas nacionales de vacunación contra el sarampión, superiores a 90% (Gráfico 3). Estimamos que el número de susceptibles acumulados, desde entonces, es de un millón ciento cincuenta mil niños.

### **Situación Epidemiológica en 2017, en las Américas**

Recientemente, la Organización Panamericana de la Salud, informó que en 2016 se notificaron 93 casos confirmados de sarampión en tres países de la Región de las Américas, Argentina, Canadá y Estados Unidos, alcanzándose la tasa de incidencia regional de casos confirmados de sarampión más baja en la historia de las Américas (0,093/1.000.000 habitantes). Sin embargo, en ese mismo año se registró un drástico descenso en la tasa de notificación de casos sospechosos, alcanzando su punto más bajo con 1,9 por 100.000 habitantes<sup>(23)</sup>.

Los casos confirmados en Argentina, Canadá y Estados Unidos, en 2016 y 2017, fueron casos importados de otras regiones del mundo, relacionados a importación o con fuente de infección desconocida. A continuación, las principales características de los casos confirmados registrados en las

Américas durante los primeros 4 meses de 2017, según la información disponible:

- 47% (37 casos) eran vacunados, 40% (31 casos) eran no vacunados y en 12% (10 casos) se desconocía la historia de vacunación. En 6 casos no se contaba con información sobre el antecedente de vacunación.
- 49% (37 casos) eran adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 39 años de edad, de los 76 casos en los que se disponía de información sobre la edad.
- 59% (43 casos) eran varones, de los 73 casos con información disponible sobre el sexo.
- 57% (26 casos) procedía de la India, de los 46 casos con lugar probable de infección disponible. Ante un aumento de casos notificados de sarampión en la región de Europa, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomendó a sus Estados Miembros fortalecer las actividades de vigilancia y tomar las medidas adecuadas para proteger a su población frente al sarampión y la rubéola. Así se mantendrá a la región libre de ambas enfermedades<sup>(24)</sup>.
- Los genotipos identificados son D8 en Argentina, B3 y D8 en Canadá y D8, B3 y H1 en Estados Unidos. Desde principios de enero de 2016 y al 1 de mayo de 2017, un total de 7.847 casos de sarampión fueron notificados por 37 países de Europa; el 34% de estos casos fueron notificados en el 2017. La mayoría de los casos fueron notificados por Rumania (2.432 casos) e Italia (1.549 casos)<sup>(23)</sup>.

La identificación extraoficial de un caso confirmado de sarampión en el municipio Caroní, del estado Bolívar, obliga inmediatamente a activar los mecanismos de vigilancia epidemiológica y a aplicar las medidas de respuesta y control para evitar la diseminación de casos, a saber: específicamente, para los viajeros, recibir inmunización con tiempo suficiente antes del viaje. A buscar ayuda y orientación profesional si enferman durante el viaje y

sospechan padecer la enfermedad. Para el personal de salud, asegurar que estén protegidos y vacunados contra la enfermedad. Notificar inmediatamente cualquier caso sospechoso de la enfermedad, especialmente, aquellos con antecedente de viaje. Promover en el público información y características de la enfermedad y como prevenirla y en caso de sospecha, la importancia de acudir lo más pronto posible al médico.

La necesidad de identificación y seguimiento de los contactos identificados, la búsqueda activa, institucional y comunitaria de casos y contactos, siguiendo la ruta de desplazamiento de casos, la cooperación de los sistemas de transporte internacional para la identificación de casos y contactos. Finalmente, la difusión continua de información, para la educación de viajeros, los requisitos y medidas recomendadas para emprender un viaje y la información y diseminación de las Guías Nacionales de actuación tanto para médicos como para todo el personal de salud.

Poco duró la certificación otorgada por el Comité Internacional de Expertos (CIE) de Documentación y Verificación de la Eliminación del Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita en las Américas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el 16 de diciembre de 2016, que declaró a Venezuela, territorio libre de sarampión<sup>(25)</sup>. En septiembre de 2016, la OPS había celebrado la eliminación del sarampión en las Américas<sup>(7)</sup> por haber alcanzado la meta de eliminar la transmisión endémica de la enfermedad. Previamente, se había eliminado la viruela (1971), la polio (1994), y la rubéola y el síndrome de la rubéola congénita (2015).

Por esta razón, el control del sarampión en Venezuela es un reto continental.

### Transmisión

El virus del sarampión es altamente contagioso, se transmite por las gotas de saliva durante la tos y estornudos, contacto personal estrecho o por contacto directo con secreciones nasales o de garganta. El virus sigue siendo activo y contagioso en el aire o en superficies durante 2 horas. Puede ser

transmitido por una persona infectada desde 4 días antes del inicio de la erupción y 4 días después<sup>(1)</sup>. La transmisión del sarampión en el país y entre países, se favorece por los viajes y la existencia de grupos poblacionales susceptibles al sarampión, como ciertos grupos religiosos, grupos antivacunas, y por fallas importantes en la cobertura de la inmunización contra la enfermedad<sup>(26,27)</sup>.

Un estudio reciente<sup>(28)</sup> realizó un análisis filo geográfico sistemático para caracterizar la dinámica de la transmisión global del sarampión y para ello utilizó datos de 7.456 secuencias genéticas del virus, a gran escala, de 115 países, entre 1954 y 2015, observándose transmisión frecuente dentro de una región determinada, así como transmisión entre áreas distantes, incluyendo entre la India y la región de Europa y entre Japón y la región de las Américas.

Por otra parte, los resultados sugieren que brotes ocasionales en países donde se ha eliminado el virus del sarampión, pueden convertirse en fuentes de mayor transmisión global de la enfermedad<sup>(28)</sup>.

El rango del número básico de reproducción  $R_0$  (una métrica de transmisibilidad) para el sarampión ha sido estimada entre 9 y 18, superior a la de otras enfermedades virales (por ejemplo, la viruela  $R_0 = 5-7$  y polio  $R_0 = 4 - 13$ ). Sobre la base de un  $R_0$  alto, el nivel de inmunidad de la población (inmunidad dura), para lograr la interrupción de la transmisión del sarampión es de aproximadamente de 95%<sup>(29)</sup>.

### Agente etiológico

El virus del sarampión, es de tipo ARN, familia *Paramyxoviridae*, género *Morbillivirus*. La nucleocápside tiene una envoltura lipídica, contiene tres proteínas relacionadas con la patogenicidad, la proteína M, la glicoproteína HN con actividad hemaglutinina y nucleoproteína, y la glicoproteína F, que interviene en la fusión. Los virus del sarampión de tipo salvaje se han dividido en distintos grupos genéticos, denominados genotipos, basados en las secuencias de nucleótidos de sus genes de hemaglutinina y nucleoproteína, que son los genes más variables en el genoma viral<sup>(30,31)</sup>.

## SARAMPIÓN: ENFERMEDAD REEMERGENTE EN VENEZUELA

Los siguientes 19 genotipos se han detectado desde 1990<sup>(30,31)</sup>:

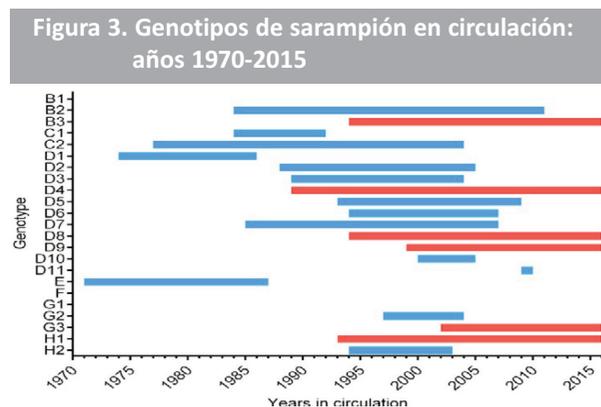
A\* , B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, G2, G3, H1, H2

Durante 2011, 8 genotipos fueron identificados por la vigilancia global:

B2, B3, D4, D8, D9, D11, G3, H1

\* Las cepas vacunales Moraten, Edmonston y Zagreb son todas genotipo A.

Hubo 2 casos de sarampión tipo salvaje identificado como genotipo A en 2008. Los datos de la vigilancia virológica sugieren una disminución de la diversidad genética general del sarampión (**Figura 3**), ya que el número de genotipos en circulación ha disminuido<sup>(2)</sup>.



Fuente: Coughlin et al. *Viruses*, 2017 .9 (1)11.  
(Figura tiene copyright permitido)<sup>(2)</sup>.

Los genotipos de virus aislados de casos de sarampión fueron reportados por 80 (51%) de los 157 países que reportaron casos de sarampión en 2015. Entre los 24 genotipos reconocidos del virus del sarampión, 11 fueron detectados durante 2005-2008, ocho durante 2009-2014 y seis durante 2015(excluyendo los de las reacciones de vacuna y los casos de panencefalitis esclerosante subaguda). En 2015, entre 8.076 secuencias de virus de sarampión, 847 (de 48 países) fueron genotipo B3; 70 (10 países) fueron D4; 1.801 (52 países) fueron D8; 76 (10 países) fueron D9; uno era G3; y 5,281 (20 países) fueron H1<sup>(32)</sup>.

### Aspectos clínicos<sup>(1,33,34,35,36)</sup>

El período de incubación: es de 10 a 14 días, puede ser más largo en adultos.

Período prodrómico: tiene una duración de 4-5 días, puede prolongarse hasta 10 días, hay fiebre elevada, a menudo asociada a convulsiones febriles en los lactantes, malestar general, conjuntivitis y síntomas respiratorios como coriza, tos, y manchas de Koplik (aparecen al final de la fase prodrómica y son patognomónicas de la enfermedad), el paciente luce severamente enfermo.

Período exantemático: además de los síntomas presentes en el período prodrómico, aparece la erupción o rash, la cual comienza en la región retroauricular, luego cara con extensión a cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores, respeta palmas y plantas, la erupción es morbiliforme, máculo papular, confluyente, puede durar 4-5 días, y estar ausente en niños menores de un año; la desaparición de la erupción o rash se inicia en la cara y puede haber descamación (**Figuras 4 y 5**). En los pacientes inmunosuprimidos la erupción puede estar ausente o iniciarse en sitios diferentes de la cara. El sarampión atípico se presenta en personas que recibieron la vacuna contra el sarampión con virus muertos y son expuestos años más tarde al virus del sarampión. El rash es periférico y puede ser de tipo hemorrágico, los títulos contra el virus usualmente son muy elevados.

Período de convalecencia: Desaparición del rash y de la fiebre; la tos es la última en desaparecer.

El sarampión puede resultar en complicaciones como conjuntivitis (**Figura 6**), neumonía, encefalitis, otitis media, sinusitis, traqueobronquitis, diarrea, ceguera (especialmente en niños desnutridos con deficiencias de vitamina A) y muerte. La encefalitis post-infecciosa se presenta en aproximadamente 1 por cada 1.000 ó 2.000 casos de sarampión notificados; generalmente se presenta con reaparición de la fiebre en la fase de convalecencia, cefalea, convulsiones y alteración de la conciencia, de severidad moderada a severa y puede haber secuelas neurológicas.

La panencefalitis esclerosante subaguda, se presenta años después de haber sufrido el sarampión y se manifiesta por deterioro neurológico progresivo, convulsiones, mioclonías, a menudo tiene evolución fatal.

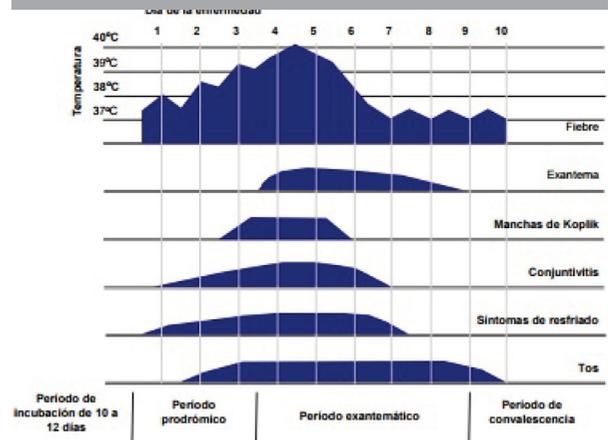
Figuras 4 y 5. Erupción maculopapular generalizada por sarampión, en un infante de 4 años. Parroquia Vista El Sol, Ciudad Guayana, estado Bolívar, Venezuela- agosto 2017.



Figura 6. Conjuntivitis en un adulto con sarampión. Copyright permitida. Fuente<sup>(34)</sup>



Figura 7. Características clínicas de un caso típico de sarampión. Evolución temporal desde la aparición de la enfermedad



Fuente : Manual de la OMS para los procedimientos diagnósticos de laboratorio para infecciones por los virus del sarampión y de la rubéola. 2006<sup>(36)</sup>.

En Francia, durante 2008-2011, ocurrieron más de 20.000 casos de sarampión, presentándose en tres ondas epidémicas. De los 22.178 casos analizados, 603 fueron reportados en 2008, en el año 2009 reportaron 1.543, en 2010 informaron 5.083 en y 14.949 en 2011. Los adolescentes y adultos jóvenes representaron más del 50 % de los casos; la edad mediana aumentó de 12 a 16 años durante el brote. La tasa de incidencia más alta se observó en niños <1 año de edad, llegando a 135 casos / 100.000 niños durante la última ola epidémica. En general, 4.980 (22,4%) casos fueron hospitalizados. La tasa de hospitalización fue de 28% para los niños <1 año de edad y de 31% -38% para los adultos. Entre los hospitalizados, la complicación más frecuente fue la neumonía (1.023 casos, 20.6%), la edad media de los pacientes fue de 24 años (11-32 años). La proporción de casos de neumonía aumentó con la edad, alcanzando el 28,8% en adultos mayores de 30 años. Las complicaciones neurológicas incluyeron 1 caso de mielitis y 26 casos de encefalitis (tasa de 0,6 / 1.000 casos). De los casos de encefalitis, 25 fueron encefalomielitis aguda diseminada y 1, encefalitis por cuerpos de inclusión del virus del sarampión, ocurrida 4 meses después de la aparición inicial de erupción de sarampión. La relación hombre-mujer paciente fue de 0,8; la mediana de edad fue de 16 años (Rango inter cuartil: 12-24 años). Se reportaron

complicaciones hepáticas y/o pancreáticas en el 5,0% . Diez pacientes fallecieron (0,45 muertes / 1.000 casos). Las causas de muerte fueron: neumonía 7, encefalitis (1 encefalomiелitis aguda diseminada, 1 encefalitis del cuerpo de inclusión por sarampión) y miocarditis 1. Durante el período de estudio, se informaron 85 episodios nosocomiales de sarampión; 73% ocurrieron en emergencias, medicina interna y salas pediátricas. Estos episodios involucraron 146 casos; un paciente inmunodeficiente falleció. Los profesionales de la salud participaron en el 75% de esos episodios. Más del 80 % de los casos de sarampión ocurrieron en personas no vacunadas<sup>(37)</sup>.

En esta misma epidemia ocurrida en Francia, durante los años 2009-2011, un estudio realizado en 36 adultos con infección severa<sup>(38)</sup> por sarampión , 21 hombres y 15 mujeres, con una media de edad de 29.2 años (Rango intercuartil: 27.2 años a 34.2 años), las complicaciones respiratorias condujeron a la admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en 32 casos, complicaciones neurológicas condujeron a la admisión en la UCI en 2 casos. Dos pacientes fueron ingresados debido a complicaciones respiratorias y neurológicas concurrentes. La infección respiratoria bacteriana fue sospechada en 28 pacientes y se documentó en 8. Cuatro casos de neumonía adquirida en la comunidad, 6 casos de neumonía asociada a ventilador, 1 caso de traqueo bronquitis y 2 casos de sinusitis fueron confirmados microbiológicamente. De los 11 pacientes que requirieron ventilación mecánica, 9 desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Entre los casos con SDRA, se produjo neumotórax en 4. Cinco pacientes fallecieron, todos ellos gravemente inmunocomprometidos. De 5 embarazadas, el curso de la infección por sarampión fue sin incidentes, 1 gestante fue sometida a cesárea de emergencia debido a la restricción del crecimiento fetal. Diecinueve pacientes eran no vacunados y en 7 la dosis fue incompleta.

Los pacientes con defensas debilitadas o comorbilidades suelen presentar enfermedad grave por sarampión<sup>(38, 39)</sup>. Un estudio realizado en Shangai, China<sup>(4)</sup>, en 23 niños con enfermedad hematológica, edad media de 5,5 años (rango de

11 meses a 14 años), presentaron sarampión adquirido en su visita al hospital (menos el caso índice), los 23 (100%) pacientes presentaron fiebre con una duración media de 8 días; tos 21 (91,3%); rash 18 (78,3%) , conjuntivitis 14 (60,9%); manchas de Koplik 13 (56,5%) ; y ronquera 5 (21,7%). En algunos de los pacientes, la aparición y secuencia de la erupción fueron atípicas. Las enfermedades subyacentes incluyeron: leucemia 9, linfoma 5, neuroblastoma 3, síndrome mielodisplásico 2 (incluyendo un caso que había recibido trasplante de células madre), histiocitosis maligna, nefroblastoma, rhabdomyosarcoma y anemia aplásica (en un paciente que había recibido trasplante de células madre) un caso cada una. Cinco (21.7 %) pacientes fallecieron, 3 tenían dosis completa de vacuna contra el sarampión.

#### **Sarampión durante el embarazo**

Los profesionales de salud que se encargan del cuidado de embarazadas, deben estar familiarizados con los síntomas del sarampión como la presencia de rash morbiliforme, fiebre, conjuntivitis y sus complicaciones, además de saber la presencia de brotes en su comunidad, país y/o región. Las gestantes presentan enfermedad severa y complicaciones asociadas al sarampión en mayor proporción que su contraparte no embarazada<sup>(40,41)</sup>. La evolución adversa del embarazo asociado a sarampión ha sido reportada en varios estudios; las gestantes con sarampión tienen mayor probabilidad de tener aborto, muerte intrauterina, parto prematuro y neonatos de bajo peso<sup>(40,41,42)</sup> (**Tabla 1**).

Por otra parte, se ha reportado transmisión congénita del virus del sarampión. La forma congénita se define como la presencia de la erupción al nacer o dentro de los primeros 10 días de vida en un recién nacido, cuya madre presenta la infección al final del embarazo<sup>(41)</sup>. La enfermedad en el recién nacido suele ser severa y tiene riesgo incrementado de panencefalitis esclerosante en los próximos años de vida<sup>(6)</sup>.

#### **Patogénesis**

Revisaremos brevemente en esta parte, los mecanismos de entrada, diseminación corporal y la depresión inmunológica temporal, secundaria a la infección por el virus del sarampión (VS).

**Tabla 1. Sarampión y embarazo**

Mayor riesgo de morbilidad materna
Alto riesgo de pérdida fetal y prematuridad
Sarampión tardío en el embarazo puede llevar a infección perinatal y riesgo de pan encefalitis sub aguda esclerosante
No hay evidencia de malformaciones congénitas.

Fuente: (Ref 41)

**Mecanismo de entrada**

En los últimos 15 años, la identificación de nuevos receptores celulares y estudios en modelos animales en primates no humanos (PNH), han estrechado los conceptos históricos de la patogénesis del sarampión<sup>(43,44)</sup>.

Clásicamente se pensaba que las células del epitelio respiratorio eran las células blanco, iniciales, para la infección por el VS. Pero las células epiteliales carecen del receptor CD150 o de la molécula de adhesión celular Nectina 4, en su superficie apical, (hoy se sabe que ambas moléculas son los receptores de entrada del VS), por lo que se excluye que estas células sean las primeras afectadas. La infección experimental de (PNH) con el VS recombinante (rMV), derivado de una cepa salvaje japonesa IC323, manipulada genéticamente, para expresar una proteína reportera fluorescente, permitió identificar que los linfocitos CD 150 en los espacios alveolares y las células dendríticas, (CD) en los espacios submucosos de las vías respiratorias, son los receptores dominantes primarios del VS<sup>(45)</sup>. Seguidamente se produce, la migración del VS a tejidos linfoides asociados al bronquio<sup>(43,45)</sup> y también el drenaje linfático a ganglios, donde la infección subsecuentemente es amplificada mediante replicación masiva en abundantes linfocitos B CD150 y células T<sup>(45,46)</sup>.

Las lectinas de tipo C expresadas por células dendríticas (DC SIGN) y la Langerina expresada por las células de Langerhans, han sido identificadas como receptores de fijación del VS; si bien no median la entrada del virus, sí capturan partículas virales y facilitan la fusión del VS mediatizado por CD150, con las células dendríticas o con linfocitos<sup>(47)</sup>. La invasión secundaria del tracto respiratorio por bacterias y otros patógenos, causa daño a la capa de células epiteliales, lo que facilita la entrada

del VS. Cuando las células epiteliales bien diferenciadas de bronquios humanos, en cultivo de tejidos, son expuestas en su porción apical al VS, no se produce infección. Mientras que cuando se lesionan estas células, se producen numerosos focos de infección a lo largo de las líneas de lesión, posiblemente por disrupción en las uniones estrechas en los contactos intercelulares y la subsecuente exposición a los receptores celulares de Nectina 4<sup>(48)</sup>.

Por lo tanto, es posible que el VS infecte el tracto respiratorio in vivo por disrupción de las células epiteliales<sup>(48)</sup>, pero esto no es un requisito indispensable, porque el virus es muy eficiente para infectar a personas susceptibles.

Otra posible ruta de entrada, aunque menos importante, es la vía de la conjuntiva ocular, mediante la infección de células mieloides y linfoides de la conjuntiva. La lámina propia de la conjuntiva es rica en CD, células de Langerhans, macrófagos, CD4+, CD8+, células B y células T, resultando un sitio favorable para la replicación del virus<sup>(49)</sup>. Esta infección del VS y la respuesta inmune específica inducida que le sigue, pueden explicar la conjuntivitis en la fase inicial de la enfermedad. Adicionalmente, el virus puede infectar la capa de células epiteliales del anillo corneal ex vivo<sup>(48)</sup>.

**Diseminación**

Los principales sitios de replicación del VS in vivo son, en primer lugar, la médula ósea y el timo; secundariamente, las amígdalas, el bazo y los ganglios y en tercer lugar los tejidos linfoides asociados al bronquio. En PNH, la infección experimental con VS induce una prominente proliferación de células linfoides foliculares<sup>(45)</sup>. En los tejidos linfoides, especialmente del tracto respiratorio superior, se identifican linfocitos B fusionados, como células gigantes multinucleadas o sincitia, conocida también como células de Wharting-Finkeldey. Adicionalmente, en estos tejidos se identifica una amplia infección viral en células CD4+, CD8+, CD150+ y células T de memoria<sup>(45,46)</sup>.

La diseminación viral es predominantemente mediada por la transmisión célula a célula. En el modelo experimental en PNH, las células infectadas

en tejidos periféricos están en su mayoría interconectadas por dendritas. La infección generalizada de tejidos linfoides, es seguida por infección de linfocitos y CD en la piel y tejidos submucosos<sup>(50)</sup>. Así, los linfocitos infectados o las CD transmiten el virus a las células epiteliales vecinas con receptores de Nectina 4+ o keratinocitos<sup>(48)</sup>. El VS se disemina a órganos y sistemas, (tubo digestivo, hígado, riñón y piel,) mediante células de inmunidad CD150+ infectadas, circulantes y rara vez infecta células endoteliales, neuronas, astrocitos y oligodendrocitos<sup>(51)</sup>.

La infección por el VS estimula la expresión y activación de la función de integrinas linfocitarias asociada al Antígeno-1 y más tardíamente al Antígeno -4<sup>(52)</sup>.

También, *in vitro*, el VS al infectar las células endoteliales, estimula la producción de factor estimulante de colonias, y así incrementa la adhesión de granulocitos a las células epiteliales infectadas.

La erupción maculopapular y el enanema bucal típico (manchas de Koplik) de la enfermedad, se explican por la infección por el VS de las células endoteliales de la dermis y de los keratinocitos que subsecuentemente es controlada por la respuesta inmune específica del huésped contra el virus. Las lesiones de piel se caracterizan por espongiosis, necrosis celular e infiltración por mononucleares de los keratinocitos epidérmicos<sup>(54)</sup>.

La mayoría de los casos con sarampión se resuelven sin complicaciones, pero a veces la infección por el virus persiste y puede infectar el sistema nervioso central, produciendo gravísimas lesiones, entre ellas, la encefalomielitis aguda diseminada (EAD) y más raramente encefalitis por cuerpos de inclusión y tardíamente, panencefalitis esclerosante subaguda. La EAD es una complicación mediada inmunológicamente. La inducción de esta respuesta autoinmune no se ha aclarado, y se ha sugerido un mecanismo de "mimetismo molecular", basado en la similitud estructural entre las proteínas del VS y la mielina. La desmielinización causada por la enfermedad, produce clínicamente ataxia, trastornos motores y sensitivos y alteraciones mentales<sup>(55)</sup>.

Luego de superada la infección viral, la persona adquiere inmunidad de por vida contra el virus; paradójicamente puede sufrir una depresión inmunológica transitoria y profunda que puede durar hasta dos años, aumenta el riesgo de padecer infecciones oportunistas y eleva el riesgo de muerte<sup>(56)</sup>.

En la fase aguda de la enfermedad, el VS induce una linfopenia. Tanto las células B como las T, circulante y de los tejidos linfoides disminuyen de forma importante. El pico de células de tejidos linfoides infectadas por el virus, coincide con la máxima viremia en el animal experimental y rápidamente es seguida por el agotamiento de las células B en los centros germinales<sup>(46)</sup>. La infección induce una fase efectora expansiva que conduce la depuración del virus en las células infectadas, mediante células T citotóxicas y seguidamente una inmunidad específica de por vida<sup>(57)</sup>.

#### **Depuración del virus y depresión Inmunológica temporal**

Luego de la depuración del virus, el número de linfocitos se normaliza aproximadamente una semana, no así la supresión inmunológica que persiste por semanas y hasta dos años, cuyo mecanismo de producción no se ha aclarado y ninguna de la hipótesis ha resuelto la paradoja de inmunosupresión y alta susceptibilidad a infecciones coincidiendo con una fuerte respuesta inmune específica contra el VS. Recientemente, se ha propuesto la hipótesis de una infección preferencial y subsecuente depresión mediada inmunológicamente de células CD 150, células de memoria T y células B, que producen una "amnesia inmunológica"<sup>(46,58,59)</sup>.

#### **Diagnóstico microbiológico<sup>(36,60)</sup>**

##### **Diagnóstico serológico**

El diagnóstico se basa en la detección de la inmunoglobulina M (IgM) específica del virus del sarampión en una sola muestra de suero o fluido oral. Las pruebas ELISA de IgM son más sensibles entre los 4 y 28 días de iniciado el exantema, una muestra sérica única obtenida en el primer contacto con el sistema de atención de salud, en los primeros 28 días de iniciada la enfermedad, se considera adecuada para la vigilancia del sarampión. La OMS recomienda que los laboratorios comuniquen

los resultados de la prueba de IgM de los casos endémicos, en un máximo de 7 días después de la recepción de las muestras.

#### **Aislamiento viral**

Aislamiento del virus salvaje del sarampión de una muestra clínica (no se realiza en forma sistemática con fines diagnósticos, pues su sensibilidad es inferior a la de las técnicas serológicas). Se recomienda que las muestras clínicas (hisopados nasofaríngeos o de garganta, aspirados nasales o 10 a 50 ml de orina) destinadas al aislamiento viral del sarampión se obtengan tan pronto como sea posible después de la aparición del exantema. El suero debe almacenarse entre 4°C y 8°C hasta su envío o durante un máximo de 7 días. Cuando se conservan durante períodos más largos, las muestras de suero deben congelarse a -20°C o menos y transportarse al laboratorio de análisis sobre un bloque refrigerante congelado.

#### **Diagnóstico molecular PCR-TR (Reacción en cadena polimerasa en tiempo real)**

La investigación molecular para propósitos de genotipificación se realiza mediante la recogida de hisopados de garganta y/o muestras de orina. La genotipificación se utiliza para confirmar el origen de un brote y para excluir la circulación endémica, y es la única forma de distinguir las cepas vacunales de la cepa salvaje. La cepa vacunal contiene genotipo A, el cual no se encuentra en circulación. La caracterización molecular de los virus del sarampión es un componente importante de la vigilancia, ya que proporciona un método de determinación del origen geográfico y de rastreo de las vías de transmisión de un virus.

#### **Tratamiento, prevención, medidas generales ante un caso y vigilancia epidemiológica del sarampión**

##### **Tratamiento**

La mayoría de los casos de sarampión se cura de manera natural sin requerir tratamiento con antivirales, pues no existe tratamiento antiviral específico y su curso natural es la remisión espontánea. La principal terapéutica para el sarampión no complicado es de cuidados generales y sostén.

#### **Cuidados generales y de sostén**

Descanso en cama durante el período agudo febril, y durante la erupción. Dieta blanda y muchos líquidos a tolerancia. Puede realizar actividades de poco esfuerzo dentro de la habitación, a voluntad; ver televisión, jugar computadora o aparatos digitales, y lectura. En casos de mucha secreción (coriza/rinorrea) se puede aplicar vaselina en las fosas nasales para evitar lesiones. Para la conjuntivitis se deben hacer enjuagues abundantes con agua natural y gotas estériles. En caso de sospecha de complicaciones oculares se debe consultar al oftalmólogo. En caso de fotofobia, mantener el cuarto a media luz, cerrando cortinas para evitar la luz solar directa en los ojos. Para la cefalea y el malestar general se recomienda el uso de analgésicos como el acetaminofén, paracetamol o ibuprofeno en dosis de acuerdo al peso en los niños. En casos de diarrea, aumentar la ingesta de líquidos y dieta blanda con generosidad. Los niños deben recibir dos dosis de suplementos de vitamina A según el peso, con un intervalo de 24 horas entre ambas: 50 000 UI a lactantes menores de 6 meses, 100 000 UI a lactantes de 6 a 11 meses y 200 000 UI a niños de 12 meses en adelante incluso en los niños bien nutridos, previene lesiones oculares y ceguera. Estudios epidemiológicos han demostrado que reduce la mortalidad por sarampión hasta en un 50% en poblaciones más vulnerables por déficit de alimentación o en desnutridos<sup>(1)</sup>.

Las principales complicaciones bacterianas que requieren tratamiento temprano con antimicrobianos son las otitis medias, las neumonías, bronquiolititis y laringo-traqueítis obstructivas. En la mayoría de estos casos es requerida la hospitalización. En los casos graves se recomienda el ingreso a las unidades de terapia intensiva. En caso de encefalitis, el principal tratamiento es sintomático y sostén. En caso de crisis convulsivas tratamiento con diazepam, barbitúricos, y, en algunos casos más severos, se plantea la necesidad del uso de corticosteroides.

#### **Prevención**

La medida más efectiva para prevenir el sarampión es la vacunación infantil masiva, con altas coberturas vacunales óptimas mayores de 95% con la segunda dosis. Venezuela se ha mantenido con

coberturas vacunales entre 80-90% para la primera dosis; y, coberturas aún más bajas (<50%) para la segunda dosis, lo cual trae como consecuencia grandes cohortes de niños susceptibles con riesgo inminente de brotes y epidemia<sup>(61)</sup>. Venezuela ocupa en cobertura la posición 37 entre 44 países y territorios del Continente Americano.

### **Profilaxis post-exposición**

La administración de la vacuna contra el sarampión post-exposición en un individuo que no haya sido vacunado previo, o dudas acerca de su estado inmune, se aplica dentro de las 72 horas siguientes. También la administración de inmunoglobulina IgG hasta 6 días después de la exposición, puede proveer protección o modificar el cuadro clínico de la enfermedad.

En personas con riesgo de enfermedad grave y complicaciones por sarampión como lactantes menores de 1 año. En embarazadas sin inmunidad, y personas inmunosuprimidas severas, se recomienda recibir IgG intramuscular o endovenosa. En el caso de los niños de 6 meses a 11 meses, la vacuna puede ser administrada en lugar de IgG, dentro de las 72 horas de exposición. No se aconseja usar la IgG para control de brotes<sup>(62)</sup>.

El personal de salud sin inmunidad para sarampión debe recibir la vacuna e IG, y ser retirado del área de trabajo hasta 21 días después por riesgo de ser transmisor<sup>(63)</sup>.

### **Vacuna contra el sarampión<sup>(64)</sup>**

Vacunas de cepas vivas atenuados del virus de sarampión Edmonston-Zagreb. Los virus se propagan en las células diploides humanas (CDH), la vacuna es liofilizada y está provista con diluyente. La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con las vacunas DTP, DT, TT, Td, BCG, vacuna antipoliomielitis (OPV e IPV), Haemophilus influenzae tipo B y la vacuna contra la Fiebre Amarilla y suplementos de Vitamina A.

El Ministerio del Poder Popular para la Salud importa la vacuna fabricada por el laboratorio Serum Institute of India, LTD de la India. Se pre-

para la vacuna de sarampión con vacunas contra la rubéola y la parotiditis o solo con la de rubéola. Preparadas con cepas vivas, atenuadas del virus de parotiditis Leningrad-Zagreb (L-Z) y virus de rubéola Wistar RA 27/3.

La vacuna debe ser reconstituida únicamente con el diluyente entero provisto (agua estéril para inyección) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca, ésta se disuelve fácilmente. El diluyente provisto por el fabricante ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna, no se debe usar otros diluyentes o soluciones estériles, que pueden reaccionar con la vacuna. El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquier materia o partícula y/o variación de sus aspectos físicos antes de la administración. En caso de que se observe uno u otro, debe desecharse el diluyente o la vacuna reconstituida. La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5ml debe ser administrada mediante la inyección profunda subcutánea, en el aspecto antero lateral del muslo superior en bebés y en la parte superior del brazo en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2-8°C por no más de 6 horas. Cada dosis humana al ser reconstituida en un volumen de 0,5ml contiene no menos de 1.000 DIC50 de partículas del virus de sarampión. SOLO USAR la vacuna, siempre y cuando no haya sobrepasado la fecha de caducidad.

Tiene una eficacia de 95% a los 12 meses de edad y de 98% a los 15 meses de edad; se debe aplicar una segunda dosis antes de los siete años, con un intervalo mínimo de 1 mes entre vacunas después de los 15 meses de edad. Se recomienda una tercera dosis en la pubertad (entre los 10 y 12 años de edad). Su duración de inmunogenicidad es para toda la vida. El esquema son dos dosis, generalmente en presentaciones combinadas, la bivalente viral con rubéola y la trivalente viral con rubéola y parotiditis.

La vacuna de sarampión como único antígeno no se encuentra disponible en nuestro país, las presentaciones son trivalente y bivalente. Se prepara

la vacuna de sarampión con vacunas contra la rubéola y la parotiditis o solo con la de rubéola. Las cepas vivas, atenuadas del virus de parotiditis Leningrad-Zagreb (L-Z) y virus de rubéola Wistar RA 27/3. Cada dosis humana al ser reconstituida en un volumen de 0,5ml contiene no menos de 5.000 DICCC50 del virus de parotiditis y 1.000 DICCC50 del virus de rubéola. El virus de parotiditis se cultiva en fibroblastos de polluelos de huevos, libre de patógenos específicos (SPF por sus siglas en inglés).

Todas las personas que nacieron después de 1959 deben tener su certificado de vacunación con al menos una dosis de trivalente viral (SRP) u otra evidencia de inmunidad contra el sarampión, como las pruebas serológicas. En caso contrario deben recibir dos dosis de la vacuna con intervalo de al menos 28 días. Ante la duda de la vacunación previa, es recomendado el inicio de las 2 dosis correspondientes. El sarampión es una enfermedad con miras a la erradicación global.

#### **Reacciones adversas a la vacunación contra sarampión**

Se puede presentar dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección en las primeras 72 horas después de la aplicación. Fiebre leve hasta en 15% de los vacunados, aparece después de 7 días a 12 días y persiste durante 1-2 días. Puede ocurrir erupción hasta en 2 % de vacunados, normalmente empezando a los 7-10 días, por poco tiempo.

La ocurrencia de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión es muy rara, aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas, aunque no se haya comprobado una relación causal.

#### **Contraindicaciones y advertencias**

No vacunar a embarazadas y siempre advertir a las mujeres que no deben tener embarazos en los próximos 30 días, por tratarse de un riesgo potencial de vacuna con virus vivos atenuados. Los inmunosuprimidos severos deben evitar la administración de la vacuna. En caso de pacientes con VIH positivo asintomático pueden recibir la vacuna, al igual que las personas que hayan recibido tratamiento oncológico o sean trasplantados.

En caso de un evento de anafilaxia aguda se debe tener a la mano adrenalina para su inmediato tratamiento del choque. Son eventos muy raros pero hay que estar preparado en el acto vacunal.

#### **Medidas generales ante un caso sospechoso o confirmado de sarampión**

Todo paciente sospechoso de sarampión debe ser evaluado y asistido por personal médico, y pasar por el protocolo para confirmar o descartar la infección.

Ante todo paciente con sarampión o caso sospechoso, se debe aislar para evitar cualquier contacto con secreciones infectantes vía transmisión directa o indirecta, por vía aérea o fómites de otras personas, familiares, amigos o personal de salud.

El personal de salud y auxiliar, incluyendo los voluntarios que atiendan casos de sarampión o sospechosos, deben estar vacunados, además de cumplir con las normas de higiene de las manos y equipos de protección personal para la manipulación del enfermo, sus pertenencias y área de descanso.

#### **Vigilancia epidemiológica<sup>(65)</sup>**

La vigilancia del sarampión es de alta prioridad por encontrarnos en fase de erradicación; por lo tanto es fundamental que sea una vigilancia activa que incorpore lo siguiente:

- Notificación semanal de casos sospechosos.
- Búsqueda activa periódica.
- Todo caso sospechoso debe ser investigado durante las primeras 48 horas después de la notificación.

#### **Sarampión sospecha (b05)**

El programa de erradicación del Sarampión tiene las siguientes definiciones:

**Caso sospechoso sarampión:** toda persona que presenta fiebre y exantema maculo-papular, acompañado por una o más de las siguientes manifestaciones: tos, coriza, conjuntivitis.

**Caso confirmado por laboratorio:** es un caso sospechoso de sarampión confirmado por laboratorio o vinculado epidemiológicamente a otro caso confirmado por laboratorio.

**Caso confirmado clínicamente:** es un caso sospechoso que no se ha investigado adecuadamente. Según la fuente de infección, los casos confirmados se deben clasificar además en una de estas tres categorías mutuamente excluyentes:

**Caso importado de sarampión:** es un caso confirmado que, según las pruebas epidemiológicas o virológicas, estuvo expuesto al virus fuera del Continente Americano durante los 7 a 21 días anteriores al inicio del exantema. En el caso de la rubéola, este plazo es de 12 a 23 días.

**Caso relacionado con importación:** es un caso confirmado que, según las pruebas epidemiológicas o virológicas, estuvo expuesto localmente al virus y forma parte de una cadena de transmisión iniciada por un caso importado.

**Caso con fuente de infección desconocida:** es un caso confirmado en el que no se pudo detectar la fuente de infección.

**Caso descartado:** es un caso sospechoso que ha sido objeto de una investigación completa, incluida la obtención a tiempo, de una muestra de sangre, pero que no presenta pruebas serológicas que confirmen una infección por el virus del sarampión o la rubéola.

## Referencias

- Organización Mundial de la Salud. Sarampión. Nota descriptiva. Julio de 2017. Consultada el 3-9-2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>
- Coughlin, M. M., Beck, A. S., Bankamp, B., & Rota, P. A. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies. *Viruses*. 2017. 9(1), 11. <http://doi.org/10.3390/v9010011>
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1-34
- Ge, Y.-L., Zhai, X.-W., Zhu, Y.-F., Wang, X.-S., Xia, A.-M., Li, Y.-F., & Zeng, M. Measles Outbreak in Pediatric Hematology and Oncology Patients in Shanghai, 2015. *Chinese Medical Journal*, 2017. 130(11), 1320-1326. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.206358>
- Ogbuanu IU, Zeko S, Chu SY, Muroua C, Gerber S, De Wee R et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1086-92. doi: 10.1093/cid/ciu037.
- Manning, L., Laman, M., Edoni, H., Mueller, I., Karunajeewa, H. A., Smith, D., ... Davis, T. M. E. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Papua New Guinean Children: The Cost of Continuing Inadequate Measles Vaccine Coverage. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2011. 5(1), e932. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000932>
- Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión de las Américas. 55º Consejo Directivo. Septiembre de 2016. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afact-sheets&Itemid=40721&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afact-sheets&Itemid=40721&lang=es)
- Oletta López JF, Carvajal AC, Walter C, Orihuela AR, Pulido P, Godoy O y col. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Red Defendamos la Epidemiología Nacional Cuarta Alerta sobre sarampión. Se expande y aumenta rápidamente la epidemia de sarampión. Datos del 1 de julio hasta el 19 de septiembre de 2017. 23 de Septiembre. De 2017.
- Oletta López JF, Carvajal AC. Casos de sarampión y coberturas de vacunación. Venezuela. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Red Defendamos la Epidemiología Nacional. Publicación adelantada. 1980-2016. 2 de septiembre de 2017.
- Shakoor, S., Mir, F., Zaidi, A. K. M., & Zafar, A. Hospital preparedness in community measles outbreaks—challenges and recommendations for low-resource settings. *Emerging Health Threats Journal*, (2015). 8,10. <http://doi.org/10.3402/ehj.v8.24173>
- ECDC. Epidemiological update. Measles –monitoring European outbreaks, 15 September 2017. Consultado el 20 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-measles-monitoring-european-outbreaks-15-september-2017>
- Sarampión en Venezuela. Torres J, Suárez JA., Naranjo L, Torres Viera C.(2002). Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOnce/Articulos/Infectologia/Sarampion/ArchivosHTML/Sarampion.pdf>
- Hernández J R. Lucha contra el sarampión en Venezuela. Revisión histórica. *INHRR [Internet]*. 2006 Dic [citado 2017 Sep 03]; 37(2): 55-61. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04772006000200009&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772006000200009&lng=es)
- Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Anuarios de epidemiología y estadística vital. Años 1963-1967.
- Organización Mundial de la Salud-IVB. database. Disponible en: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries consultado el 3/9/2017](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries consultado el 3/9/2017)
- Organización Panamericana de la Salud. Boletín Informativo PAI. Programa Ampliado de Inmunización en las Américas, Año XXIV (1); 2002.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico, Boletín Epidemiológico Semanal, año 55, Semana Epidemiológica N° 25, período del 18 de junio al 24 de junio de 2006.
- Risquez A, Oletta López JF, Carvajal AC, Peña S. Sarampión importado. Alerta Epidemiológica N° 232, Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. 2 de mayo de 2012.
- Organización Panamericana de la Salud. Boletín Semanal de Sarampión-Rubéola, N° 11, del año 2012.
- WHO-UNICEF. Coverage Estimates 1990-2010, Jul 2011. Immunization coverage with measles-containing vaccines in infants, 2010.
- MPPS. Memoria y Cuenta, año 2010. Caracas, 2011.
- MPPS. Memoria y Cuenta, año 2011. Caracas, 2012.
- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. Brotes de Sarampión en países de Europa. Implicaciones para las Américas. 4 de mayo de 2017. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=39842&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=39842&lang=es)
- World Health Organization. WHO EpiBrief. No. 01/2017. [Internet]. [Consultado el 1 de mayo del 2017]. Disponible en: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/337464/Epi](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/337464/Epi)

- Brief\_1\_2017\_EN.pdf
25. Organización Panamericana de la Salud. Venezuela. Venezuela recibe certificado por la eliminación de sarampión, rubeola y síndrome de rubeola congénita. 16 de diciembre, 2016 Disponible en: [http://www.paho.org/ven/index.php?option=com\\_content&view=article&id=274:venezuela-recibe-certificado-por-la-eliminacion-de-sarampion-rubeola-y-sindrome-de-rubeola-congenita&Itemid=215](http://www.paho.org/ven/index.php?option=com_content&view=article&id=274:venezuela-recibe-certificado-por-la-eliminacion-de-sarampion-rubeola-y-sindrome-de-rubeola-congenita&Itemid=215)
  26. Wadl, M., Siedler, A., Krämer, W., Haindl, M. E., Gebrande, S., Krenn-Lanzl, I., ... Hautmann, W. (2011). Measles transmission from an anthroposophic community to the general population, Germany 2008. *BMC Public Health*, 11, 474. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-11-474>
  27. Majumder MS, Cohn EL, Mekaru SR, Huston JE, Brownstein JS. Substandard vaccination compliance and the 2015 measles outbreak. *JAMA Pediatr*. 2015 May; 169(5):494-5.
  28. Furuse, Y., & Oshitani, H. Global Transmission Dynamics of Measles in the Measles Elimination Era. *Viruses*, 2017. 9(4), 82. <http://doi.org/10.3390/v9040082>
  29. Thompson, K.M. Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. *Risk Anal*. 2016, 36, 1383–1403.
  30. CDC. Genetic Analysis of Measles Viruses. Consultada el 24 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/labtools/genetic-analysis.html>
  31. WHO. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 15 december 2006, 81st year / 15 décembre 2006, 81e Année No. 51/52, 2006, 81, 469–480. Consultada el 23 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2006/wer815152.pdf>
  32. MMWR. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2015. *Weekly / November 11, 2016 / 65(44);1228–1233*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6544a6.htm>
  33. Gershon A A, Measles virus Principles and practice of Infectious diseases. Mandell, Douglas and Bennets. Edit Churchill Livingstone. Fourth Edition. 1995. 1519-1526
  34. Premaratna, R., Luke, N., Perera, H., Gunathilake, M., Amarasena, P., & Chandrasena, T. G. A. N. Sporadic cases of adult measles: a research article. *BMC Research Notes*, 2017, 10, 38. <http://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6>
  35. Karakeçili F, Akın H, Çıkman A, Özçiçek F, Kalkan A. Measles outbreak in the adult age group: evaluation of 28 cases. *Mikrobiyol Bul*. 2016 Jan;50(1):112-21.
  36. OMS. Manual de la OMS para los procedimientos diagnósticos de laboratorio para infecciones por los virus del sarampión y de la rubéola. Julio 2006. Consultado el 24 de septiembre de 2017. Disponible en: [http://www.who.int/ihr/elibrary/manual\\_diagn\\_lab\\_meas\\_rub\\_sp.pdf](http://www.who.int/ihr/elibrary/manual_diagn_lab_meas_rub_sp.pdf)
  37. Antona, D., Lévy-Bruhl, D., Baudon, C., Freymuth, F., Lamy, M., Maine, C., ... Parent du Chatelet, I. (2013). Measles Elimination Efforts and 2008–2011 Outbreak, France. *Emerging Infectious Diseases*, 19(3), 357–364. <http://doi.org/10.3201/eid1903.121360>
  38. Rafat, C., Klouche, K., Ricard, J.-D., Messika, J., Roch, A., Machado, S., ... Gaudry, S. Severe Measles Infection: The Spectrum of Disease in 36 Critically Ill Adult Patients. *Medicine*, 2013. 92(5), 257–272. <http://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182a713c2>
  39. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA*. 1992 Mar 4;267(9):1237-41.
  40. Ogbuanu IU1, Zeko S, Chu SY, Muroua C, Gerber S, De Wee R et al. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1086-92. doi: 10.1093/cid/ciu037. Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010.
  41. Rasmussen SA, Jamieson DJ. What Obstetric Health Care Providers Need to Know About Measles and Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(1):163-170.
  42. Ali ME, Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;59:109–113
  43. De Vries RD, Mesman AW, Geijtenbeek TB, Duprex WP, de Swart RL. The pathogenesis of measles. *Curr Opin Virol*. 2012 Jun;2(3):248-55. doi: 10.1016/j.coviro.2012.03.005. Epub 2012 Apr 5.
  44. De Vries R.D., Duprex W.P., de Swart R.L. Morbillivirus infections: An introduction. *Viruses*. 2015;7:699–706. doi: 10.3390/v7020699.
  45. De Swart R.L., Ludlow M., de Witte L., Yanagi Y., van Amerongen G, McQuaid S., Yuksel S., Geijtenbeek T.B., Duprex W.P., Osterhaus A.D. Predominant infection of CD150+ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. *PLoS Pathog*. 2007;3:210 doi: 10.1371/journal.ppat.0030178.
  46. De Vries R.D., McQuaid S., van Amerongen G, Yuksel S., Verburgh R.J., Osterhaus A.D., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles immune suppression: Lessons from the macaque model. *PLoS Pathog*. 2012;8:210 doi: 10.1371/journal.ppat.1002885.
  47. De Witte L., de Vries R.D., van der Vlist M., Yuksel S., Litjens M., de Swart R.L., Geijtenbeek T.B. DC-SIGN and CD150 have distinct roles in transmission of measles virus from dendritic cells to T-lymphocytes. *PLoS Pathog*. 2008;4:210 doi: 10.1371/journal.ppat.1000049.
  48. Ludlow M., Rennick L.J., Sarlang S., Skibinski G, McQuaid S., Moore T., de Swart R.L., Duprex W.P. Wild-type measles virus infection of primary epithelial cells occurs via the basolateral surface without syncytium formation or release of infectious virus. *J. Gen. Virol*. 2010;91:971–979. doi: 10.1099/vir.0.016428-0.
  49. Seo K.Y., Han S.J., Cha H.R., Seo S.U., Song J.H., Chung S.H., Kweon M.N. Eye mucosa: An efficient vaccine delivery route for inducing protective immunity. *J. Immunol*. 2010;185:3610–3619. doi: 10.4049/jimmunol.1000680.
  50. Koethe S., Avota E., Schneider-Schaulies S. Measles virus transmission from dendritic cells to T cells: Formation of synapse-like interfaces concentrating viral and cellular components. *J. Virol*. 2012;86:9773–9781. doi: 10.1128/JVI.00458-12.
  51. Ludlow M., Allen L., Schneider-Schaulies J. Systemic spread of measles virus: Overcoming the epithelial and endothelial barriers. *Thromb. Haemost*. 2009;102:1050–1056. doi: 10.1160/TH09-03-0202.
  52. Dittmar S., Harms H., Runkler N., Maisner A., Kim K.S., Schneider-Schaulies J. Measles virus-induced block of transendothelial migration of T lymphocytes and infection-mediated virus spread across endothelial cell barriers. *J. Virol*. 2008;82:11273–11282. doi: 10.1128/JVI.00775-08.
  53. Friedman H.M. Infection of endothelial cells by common human viruses. *Rev. Infect. Dis*. 1989;11:S700–S704. doi: 10.1093/clinids/11.Supplement\_4.S700.
  54. Takahashi H., Umino Y., Sato T.A., Kohama T., Ikeda Y., Iijima M., Fujisawa R. Detection and comparison of viral antigens in measles and rubella rashes. *Clin. Infect. Dis*. 1996;22:36–39. doi: 10.1093/clinids/22.1.36.
  55. Griffin D.E. Measles virus and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;123:577–590.
  56. Mina M.J., Metcalf C.J., de Swart R.L., Osterhaus A.D., Grenfell B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015;348:694–699. doi: 10.1126/science.aaa3662
  57. De Vries R.D., Yuksel S., Osterhaus A.D., de Swart R.L. Specific CD8+ T-lymphocytes control dissemination of measles virus. *Eur. J. Immunol*. 2010;40:388–395. doi: 10.1002/eji.200939949
  58. Laksono, B.M Rory D. de Vries, R.D., Stephen McQuaid, S., Duprex W.P. and de Swart R.L. Measles virus host invasion and

---

## SARAMPIÓN: ENFERMEDAD REEMERGENTE EN VENEZUELA

- pathogenesis. *Viruses*. Aug; 8(8): 210. 2016. Published online 2016 Jul 28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997572/>
59. De Vries R.D., de Swart R.L. Measles immune suppression: Functional impairment or numbers game? *PLoS Pathog.* 2014;10:210 doi: 10.1371/journal.ppat.1004482.
  60. Benamar, T., Tajounte, L., Alla, A., Khebba, F., Ahmed, H., Mulders, M. N., ... El Aouad, R. Real-Time PCR for Measles Virus Detection on Clinical Specimens with Negative IgM Result in Morocco. 2016 . *PLoS ONE*, 11(1), e0147154. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0147154>
  61. OPS. Boletín Semanal de Sarampión y Rubéola, N° 37, 2017. disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=730%3A2009-measlesrubella-weekly-bulletin&catid=1637%3Ameasles&Itemid=39426&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=730%3A2009-measlesrubella-weekly-bulletin&catid=1637%3Ameasles&Itemid=39426&lang=es)
  62. CDC. Measles. For Health Care Professionals. Consultada el 20 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>)
  63. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings . Consultada el 20 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/>
  64. MMR vaccine. Serum Institute of India Limited. Enero 2014. Consultada el 26 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://cdsco.nic.in/writereaddata/Serum%20Institute%20Measles%20vaccine%20%28Live%29.pdf>)
  65. MPPS. Dirección de vigilancia epidemiológica, Área 1. Epidemiología, Vigilancia epidemiológica. Definiciones epidemiológicas de casos. VRSC. Versión 2.0./Feb.2012

## Manifestación inusual de carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas\*

*Diana C. De Oliveira Gomes, Rocío Iglesias Fortes, Fátima K. Piñero Gutiérrez, Katherine A. Rosales Pereira, Leidy C. de Jesús Henriques, Erik L. Dávila Alcalá, Fabian J. Zanella C.*

### **Resumen**

*El dolor lumbar ocupa la primera causa de consulta por afección músculo-esquelética en el primer nivel de atención, siendo de suma importancia la enfermedad actual y los hallazgos al examen físico. Se presenta un caso clínico de un hombre de 60 años de edad con manifestaciones lumbares de alarma, al cual se le diagnosticó un carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas de pulmón en etapa avanzada. Se discuten las características generales e histogénesis del tumor, así como las estrategias de tratamiento, teniendo en cuenta que esta enfermedad es infrecuente y representa un difícil diagnóstico.*

**Palabras Clave:** *pulmón; tumores neuroendocrinos; pulmón; carcinoma de células no pequeñas.*

### **Unusual presentation of a neuroendocrine lung non small cells carcinoma**

#### **Abstract**

*Lumbar pain is the first cause of consultation for musculoskeletal affections in the primary level of attention. The history and findings on physical examination are very important. We present a case of a sixty years-old man with lumbar alarming manifestations. He was diagnosed with a neuroendocrine carcinoma of non-small lung cells at an advanced stage. The assessment and histogenesis of the tumor are discussed, as well as the treatment strategies.*

**Keywords:** *Lung; Neuroendocrine tumors; large cell neuroendocrine carcinoma; non-small cell carcinoma.*

### **Introducción**

Los tumores neuroendocrinos de pulmón son un grupo infrecuente de neoplasias pulmonares que difieren en su origen, características clínicas, histológicas y tratamiento, de las formas no endocrinas de tumores pulmonares. El pulmón es un sitio común de los tumores carcinoides, los cuales representan el 30% de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados, en el cuerpo, y representan el 20 a 25% de las neoplasias malignas de pulmón<sup>(1)</sup>.

En la clasificación del 2015 de la Organización Mundial de la Salud se incluyen 4 tipos de tumores neuroendocrinos: carcinoma típico (CT), carcinoma atípico (CA), carcinoma de células grandes (CNCG) y carcinoma de células pequeñas. El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (CNECNP) es una variante

---

\* Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

## MANIFESTACION INUSUAL DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS NO PEQUEÑAS

del carcinoma de células grandes, denominado también carcinoma de células largas con morfología neuroendocrina. Según el grado de malignidad, se clasifican en: de bajo grado el carcinoma típico, de grado intermedio carcinoma atípico y de alto grado el carcinoma de células no pequeñas y el carcinoma de células pequeñas<sup>(2)</sup>.

Por orden de frecuencia: carcinoma atípico (<8%), carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (12%) y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (80%). Es importante mencionar que la frecuencia del carcinoma de células no pequeñas podría ser mayor de lo estimado debido a las dificultades que representa su diagnóstico<sup>(1,3)</sup>.

El carcinoma de células no pequeñas tiene una fuerte asociación con el consumo de tabaco y edades comprendidas entre los 60 y 65 años. Su diagnóstico es difícil, no se puede realizar sólo por biopsias obtenidas por fibrobroncoscopia, es necesario complementarlo con estudios de inmunohistoquímica donde se podrán usar marcadores como el de proliferación Ki-67, que puede ayudar a distinguir entre los carcinomas neuroendocrinos<sup>(1)</sup>.

### Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 60 años de edad, procedente de Caracas, con diagnóstico de Hipertensión Arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM 2), en tratamiento con Candesartan y Metformina/Glibenclamida, quien inicia enfermedad actual una semana antes de su ingreso, cuando presenta dolor lumbar de moderada intensidad, motivo por el cual consulta y se decide su ingreso.

Antecedentes personales: Los anteriormente mencionados. Antecedentes familiares: No pertinentes. Hábitos psicobiológicos: hábitos tabáquicos 60 paquetes/año. Examen funcional: No contributorios. Al examen físico de ingreso: afebril, normotenso, eupneico y resto sin alteraciones aparentes.

### Imágenes

- Rx tórax: (Figura 1). ICT <0.5. Aorta elongada. Sin consolidado ni derrame. Sin signos de atrapamiento aéreo. Grasa pericardíaca izquierda

Tabla 1. Exámenes paraclínicos

Leucocitos	5300	Glicemia	137
Linfocitos	40,90%	BUN	14
Neutrófilos	45%	Creatinina	0,56
Monocitos	7,60%	Calcio	8,9
Eosinófilos	3%	Albúmina	3,7
Hemoglobina	14,2 g/dl	Globulina	2,4
Plaquetas	42.000	Colesterol	132
VPM	10,4	Triglicéridos	263
VSG	36mm	BT	0,69
PCR	2	AST/ALT	Normales
LDH	2574	ALP	161
Sodio	130	Potasio	3,6
Cloro	95		

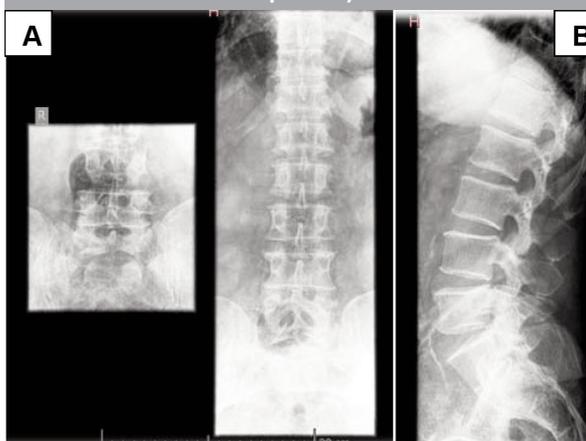
Uroanálisis: Glucosa 3+, resto dentro de los límites normales.

- Rx de columna lumbar (Figura 2) Signos de hipertrofia facetaria L5-S1 derecha. No impresionan lesiones líticas ni blásticas, o lesiones de ocupación de espacio. Sin estenosis del canal medular.

Figura 1. Radiografía de tórax

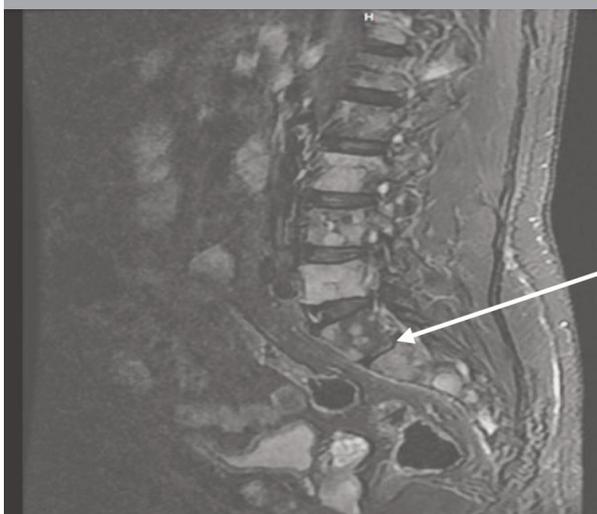


Figura 2. Radiografía de columna lumbar (A: AP; B: Lateral izquierda)



- c. Resonancia Magnética de columna lumbosacra: Se evidencian cambios degenerativos a predominio de L4 -L5, L5- S1. Alteración de la intensidad de señal de los cuerpos vertebrales y lesión ocupante de espacio a nivel del canal medular proyectado por detrás de L5 sugestivo de lesiones infiltrativas secundarias (**Figura 3**).

Figura 3. Resonancia Magnética Nuclear de columna lumbosacra



Eco doppler arterial y venoso de miembros inferiores: Arteriopatía obstructiva leve bilateral. Insuficiencia venosa de la safena magna derecha.

El paciente ingresa con las siguientes impresiones diagnósticas: lumbalgia con carácter inflamatorio (signos de alarma), pérdida de peso no significativa, trombocitopenia en estudio, elevación de LDH (>2000), hiponatremia hiposmolar euvolémica asintomática, DM tipo 2 en euglicemia, HTA I controlada y tabaquismo en fase de exfumador.

Durante la hospitalización se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax sin contraste intravenoso, con reconstrucción multiplanar en 3D donde se obtiene hacia el segmento basal del lóbulo inferior izquierdo una imagen radiodensa, irregular y espiculada, que condiciona retracción de las estructuras bronquiales de tamaño aproximado 6x5 cm y en sagital de 4,8x5,6 cm. Así mismo hacia el hilio izquierdo se visualiza imagen densa, ovalada y definida que mide en su diámetro mayor 3,7cm; en

probable relación con adenopatías, múltiples imágenes ovaladas y definidas se visualizan prevascular, pretraqueal e infracarinal midiendo la mayor visualizada en ubicación infracarinal 3,2 cm. Los cortes a nivel del hemiabdomen superior demuestran hígado con al menos tres imágenes hipocodónicas mal definidas, midiendo la mayor visualizada 2,2 cm. Esqueleto regional con cambios degenerativos (**Figura 4**).

Dicho estudio se concluye como:

1. Lesión sólida de aspecto neoproliferativo en base pulmonar izquierda.
2. Adenopatías: hiliar izquierda así como espacios pretraqueales, infracarinales y prevasculares.
3. Imágenes sugestivas de infiltración secundaria en el hígado.
4. Cambios degenerativos de la columna dorsal.

Figura 4. Tomografía computarizada (TC) de tórax sin contraste intravenoso



Ante dichos hallazgos, se realiza biopsia guiada por TC, en donde se obtiene diagnóstico de carcinoma de células no pequeñas con morfología neuroendocrina.

Posterior al diagnóstico se realiza biopsia por de médula ósea reportando en la descripción microscópica hallazgos de carcinoma neuroendocrino metastásico de alto grado (G3) y en la inmunohistoquímica:

1. CKAE1/AE3: Positividad de moderada a fuerte intensidad con patrón en gota paranuclear, difuso.

## MANIFESTACION INUSUAL DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS NO PEQUEÑAS

2. CK34be12: Negativo en células tumorales.
3. Sinaptofisina: Positividad focal de leve a moderada intensidad en células tumorales.
4. Cromogranina: positividad difusa de leve a moderada intensidad en células tumorales.
5. Ki-67: Actividad proliferativa >60%.

Durante la hospitalización presenta infección respiratoria baja tipo neumonía intrahospitalaria que responde satisfactoriamente a levofloxacina. Dos meses posteriores al diagnóstico el paciente presenta insuficiencia respiratoria con edema agudo de pulmón y fallece.

### Discusión

El dolor lumbar es causado hasta en 97% de los casos por alteraciones mecánicas de la columna; en su mayoría se trata de trastornos inespecíficos de origen músculo-ligamentoso y otros menos frecuentes de origen degenerativo o relacionado con la edad, como las hernias de disco (4%) o la estenosis del canal vertebral (3%). Tan sólo 1% de los casos son atribuibles a causas no mecánicas, como neoplasias o infecciones, y el 2% restante se origina en alteraciones viscerales (enfermedades renales, de órganos pélvicos, gastrointestinales o aneurismas aórticos, entre otras) que producen dolor referido<sup>(4)</sup>.

Existen signos de alarma también reportados por distintos autores como “Banderas Rojas lumbares” (Tabla N°1), los cuales son una serie de hallazgos encontrados en la historia clínica y el examen físico, que cuentan para sospechar etiología neoplásica u otra enfermedad grave<sup>(5,6)</sup>.

Como se puede observar en la tabla anterior el paciente posee más de dos hallazgos los cuales nos indican una posible etiología maligna lo que coincide con los hallazgos de imágenes.

En cuanto al carcinoma neuroendocrino, las células neuroendocrinas derivan de células primitivas pluripotenciales caracterizándose por la producción de neurotransmisores y por carecer de axones o sinapsis. Dan lugar a tumores en diversos órganos, que se clasifican en tres grupos según la procedencia embrionaria de los mismos. Además del pulmón,

Tabla 1. “Banderas rojas” en lumbalgia

Edad de inicio antes de los 20 años o después de los 55 años
Historia reciente de trauma importante
Dolor constante, progresivo, no mecánico (no se alivia con el reposo)
Dolor que empeora de noche
Dolor torácico
Antecedente de neoplasias malignas (o sospecha fuerte de neoplasias malignas)
Uso prolongado de corticoesteroides
Abuso de drogas ilícitas, inmunosupresión, VIH
Malestar general
Pérdida no explicada de peso
Deformidad estructural
Fiebre
Pérdida sensitiva o motora progresiva
Falta de mejoría después de seis semanas de manejo conservador apropiado
Anestesia en silla de montar, ciática bilateral, dificultad para orinar o incontinencia fecal

estos tipos de tumores se pueden desarrollar en diversas regiones del aparato digestivo<sup>(7)</sup>.

El origen de estos tumores deriva de las células neuroendocrinas del pulmón, las cuales son de origen endodérmico y son las primeras en diferenciarse durante el periodo embrionario, alcanzando su máxima proliferación durante el periodo neonatal<sup>(8)</sup>.

El carácter neuroendocrino se debe a la presencia de gránulos citoplásmicos ricos en aminas y neuropéptidos, que estimulan a las células neurales y epiteliales vecinas. Su función no está del todo esclarecida, pero se sabe que participan de forma importante en el desarrollo pulmonar. Debido a que su mayor concentración se encuentra durante la vida perinatal, se cree que contribuyen en la adaptación a la respiración participando también en la regulación de la misma al funcionar como quimiorreceptores a la hipoxia, activando el sistema vagal<sup>(9,10,11)</sup>.

Como se mencionó anteriormente estos tumores constituyen un grupo distinto de entidades que comparten características morfológicas, ultraestructurales e inmunohistoquímicas y que difieren del resto

de las neoplasias pulmonares por su origen, características biológicas, comportamiento clínico y abordaje terapéutico.<sup>8</sup> Los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I) y otras enfermedades hereditarias muestran una mayor incidencia de lesiones malignas neuroendocrinas<sup>(12)</sup>.

El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (CNECNP) es un carcinoma de alto grado, con mayor incidencia en personas fumadoras del sexo masculino comprendidas entre los 60 y los 65 años de edad. Representa 2-3% de tumores pulmonares primitivos, posee una diferenciación de alto grado, > 10 (media: 70) de mitosis por campo, extensa necrosis, 60-80% de metástasis linfáticas y 40% a distancia en el momento del diagnóstico. Son tumores grandes, con un tamaño medio de 3 cm (rango 1,3-10 cm)<sup>(13)</sup>.

La sintomatología se va a relacionar con la ubicación y tamaño del tumor, la existencia o no de metástasis y la posible presencia de síndromes paraneoplásicos. Los síntomas más comunes son: dolor torácico, disnea, tos, fiebre, hemoptisis, sibilantes, neumonías recurrentes y pérdida de peso, aunque el 24% de los pacientes se puede encontrar asintomático, atribuible a la ubicación periférica de los mismos, motivo por el cual se diagnostican en el curso de un estudio radiológico de manera fortuita o por manifestaciones de metástasis a distancia.<sup>14</sup> Estos tumores presentan alto potencial metastásico encontrándose hasta un 40% en el momento del diagnóstico. Las metástasis a distancia más frecuentes son a tejido linfático, hígado, hueso, suprarrenales y cerebro. Debido a esto, otros síntomas son manifestaciones neurológicas, dolor óseo intenso, hepatomegalia, ascitis, dependiendo de los sitios donde ocurre la metástasis. En este tipo de carcinoma, no es común la aparición de los síndromes paraneoplásicos como la producción ectópica de hormonas<sup>(15)</sup>.

Este carcinoma representa un reto diagnóstico ya que muchas veces es confundido con otro tipo de tumores neuroendocrinos pulmonares debido a la variedad de sus fenotipos<sup>(16-18)</sup>:

1. El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas con características neuroen-

docrinas por microscopía de luz, así como inmunohistoquímica y / o microscopía electrónica.

2. El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas que muestran morfología neuroendocrina pero ninguna diferenciación por microscopía electrónica o inmunohistoquímica.
3. Los carcinomas células no pequeñas con diferenciación neuroendocrina sin la morfología neuroendocrina pero la diferenciación por inmunohistoquímica o microscopía electrónica.
4. El carcinoma de células grandes clásicos (LCC), que carece tanto de la morfología y la diferenciación neuroendocrina por estudios especiales.

En la radiografía de tórax, la mayoría de los tumores aparecen como opacidades redondas u ovoides que varían en tamaño de 2 a 5 cm<sup>(17)</sup>. En la tomografía de tórax, el tumor se puede observar en la periferia del pulmón en 84% y los lóbulos superiores en 63%<sup>(7,19)</sup>.

Criterios diagnósticos de los Carcinomas de células no pequeñas

1. La morfología neuroendocrina con anidación organoide (patrón organoide), empalizadas, trabéculas o estructuras similares a rosetas.
2. Mitosis de alto grado > 10 mitosis por mm<sup>2</sup> (promedio 60-80 mitosis por mm<sup>2</sup>).
3. Características citológicas de células no pequeñas, incluyendo baja relación núcleo/citoplasma, nucléolos, cromatina vesicular o fina.
4. La diferenciación neuroendocrina (NE) por inmunohistoquímica con anticuerpos tales como cromogranina, CD56 o sinaptofisina, o por microscopía electrónica.

Por lo mencionado anteriormente es necesaria una biopsia de pulmón ya que en pequeñas muestras de tejido se dificulta la diferenciación morfológica y los estudios inmohistoquímicos. Con respecto al Ki-67, más del 90% de los casos presenta actividad proliferativa superior al 50%. Es

---

## MANIFESTACION INUSUAL DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS NO PEQUEÑAS

importante mencionar que el factor de crecimiento celular Ki-67 puede ser muy útil para diferenciar el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas de los carcinomas típico y carcinoma atípico, los cuales tienen baja tasa de proliferación<sup>(16, 21)</sup>.

El tumor puede clasificarse como combinado con componente de adenocarcinoma o en menor frecuencia puede observarse diferenciación escamosa. Los casos combinados con carcinoma de células pequeñas (CPP) se clasifican dentro de este tipo (CCP combinado). Los carcinomas neuroendocrinos de células no pequeñas son aneuploides en el 75% de los casos<sup>(7)</sup>.

Los carcinomas de células no pequeñas con diferenciación neuroendocrina representan el 10%-20% de los CNECNP. Estos muestran diferenciación inmunohistoquímica o por microscopía electrónica, pero no por microscopía de luz. Sin embargo, este hallazgo no parece tener importantes implicaciones para el pronóstico o la respuesta a la quimioterapia<sup>(1)</sup>.

En cuanto al pronóstico, la supervivencia es menor para los pacientes con carcinomas neuroendocrinos de células grandes en comparación con los otros tumores neuroendocrinos. El grupo español de tumores neuroendocrinos (EMETNE), al analizar los datos de supervivencia en una amplia serie de casos intervenidos, encontró que el subtipo histológico, la presencia o ausencia de afectación ganglionar mediastínica y de metástasis a distancia fueron los factores de mayor influencia pronóstica para carcinomas pulmonares; sin embargo, en cuanto a los carcinomas neuroendocrinos de células grandes, dadas las dificultades existentes para el diagnóstico patológico y su escasa frecuencia, hay pocos estudios que analicen factores pronósticos, aunque el estadio TNM parece tener valor a este respecto. En cuanto a la supervivencia en 5 años del CNCNP en el estadio I es de 33%, estadio II 23%, estadio 3 8%, estadio IV es de 9,2-12,6 meses<sup>(1)</sup>.

Con respecto al tratamiento para los estadios TNM I y II, la cirugía es considerada el tratamiento estándar. Sin embargo, la pobre supervivencia a

largo plazo (entre el 27 y el 67% a los 5 años para los operados en estadio I), sugiere la conveniencia de tratamiento adyuvante multimodal con quimioterapia (QT) y/o radioterapia torácica. Diversos análisis retrospectivos han hallado mejor supervivencia en los pacientes que recibieron QT adyuvante, basada en derivados del platino y etopósido, pauta similar a la considerada estándar en los carcinomas endocrinos de células pequeñas<sup>(1,22,23)</sup>.

Dado que el CNECNP se presenta en la mayoría de las veces en estadios avanzados, la QT es la única opción terapéutica. Debido a las dificultades diagnósticas de tipificación y a la confusión derivada de su lugar en la clasificación histológica de los Carcinomas Pulmonares, algunas guías terapéuticas recientes parecen no hacer diferencias entre esta variedad y otros CPNM25. Sin embargo, varios análisis retrospectivos coinciden en el hallazgo de una mejor supervivencia y tasa de respuestas frente a pautas de QT similares a las usadas en el CMP (cisplatino y etopósido) que frente a las que se emplean en el CPNM9<sup>(1,22,23)</sup>.

Como podemos observar en el presente caso clínico, el paciente es de sexo masculino, de 60 años de edad y con antecedentes tabáquicos importantes, coincidiendo así con la epidemiología reportada en la literatura y el diagnóstico se realizó por las manifestaciones clínicas de la lumbalgia, la cual era causada por la lesión metastásica ubicada a nivel de médula ósea. El proceso diagnóstico que se realizó fue el usual, de acuerdo con lo descrito: radiografía, tomografía y biopsia con los estudios inmunohistoquímicos donde se encontraron positivos CKAE1/AE3, Sinaptofisina: Cromogranina y Ki-67 indicando alta actividad proliferativa. El pronóstico y supervivencia del paciente fueron bajas ya que el diagnóstico se realizó en el estadio más avanzado de la enfermedad, coincidiendo con lo descrito en la literatura.

### Referencias

1. Sánchez J. Diagnóstico y tratamiento de los tumores pulmonares Neuroendocrinos. Arch Bronconeumol. 2014;50(9):392-396
2. Travis WD, Brambilla, Nicholson GA et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10: 1243-1260
3. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor

- epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113:2655.
4. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363-70.
  5. Uribe R. Dolor lumbar: una aproximación general basada en la evidencia. *Univ. Méd. Bogotá*. 2008;49 (4): 509-520.
  6. Umaña HJ, Henao CD, Castillo C. Semiología del dolor lumbar. *Revista Médica de Risaralda*. 2010;16(2):48
  7. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Cancer* 2012, 4, 777-798
  8. Padilla AL, Alban LF, Gerson L. Tumores neuroendocrinos de pulmón. Estrategias de tratamiento en carcinoma de células pequeñas con enfermedad extensa. *An Med (Mex)* 2010; 55 (3): 154-160
  9. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5-21.
  10. Adriaansen D, Brouns I, Pintelon I et al. Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: Comparison with smooth muscle-associated airway receptors. *J Appl Physiol* 2006;101:960-970.
  11. Van Lommel A. Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): Chemoreceptors and regulators of lung development. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:171-176.
  12. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 2005; 103: 509–515.
  13. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529–553
  14. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP et al. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 348–352.
  15. Aron M, Kapila K, Verma K. Carcinoid tumors of the lung: a diagnostic challenge in bronchial washings. *Diagn Cytopathol* 2004; 30:62.
  16. Travis WD, Colby TV, Corrin B et al. *Histological Typing of Lung and Pleura Tumors*. Berlin: Springer; 1999
  17. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992-2000.
  18. Iyoda A, Hiroshima K, Baba M, Saitoh Y, Ohwada H, Fujisawa T. Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1049-54.
  19. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 87–91.
  20. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC 2004.
  21. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):273-84
  22. Iyoda A, Makino T, Koezuka S, Otsuka H, Hata Y. Treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:351–356
  23. Kenmotsu Y, Oshita F, Sugiura M, Murakami S, Kondo T, Saito H, et al. Nedaplatin and irinotecan in patients with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2012; 32:1453–6.