



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

R E V I S T A

cuarzo

Publicación de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS

RECTORA: Doctora Ana María Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ACADÉMICO: Doctor Luis Gabriel Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: Doctor Juan David Piñeros Ricardo

DECANO DE MEDICINA: Doctor Otto Hamann Echeverry

DECANA DE ENFERMERÍA: Doctora María Antonina Román Ochoa

REVISTA CUARZO (REC)

EDITOR

LUIS MIGUEL POMBO OSPINA

Ingeniero Químico, Magister en Ciencias Biológicas.

Director del Centro de Investigación, Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

COMITÉ EDITORIAL Y CIENTÍFICO

ANDRÉS TOVAR PÉREZ, Ph.D.

Associate Professor, School of Engineering and Technology,
Purdue University, Indianapolis.

RENATO ANTONIO GUZMÁN MORENO, MD.

Docente - Investigador, Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

ERICSSON DAVID COY BARRERA, Ph.D.

Docente - Investigador. Departamento de Química,
Universidad Militar Nueva Granada.

SANDRA PAOLA SANTANDER GONZÁLEZ, Ph.D..

Docente- Investigador. Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

DANIEL ALFONSO BOTERO ROSAS, MD, Ph.D.

Docente - Investigador, Universidad de la Sabana.

OSCAR EDUARDO RODRÍGUEZ AGUIRRE, MSc, Ph.D.

Docente - Investigador, Universidad el Bosque.

ANÍBAL TEHERÁN VALDERRAMA, MD, MSc,

Epidemiólogo, Universidad del Rosario.

VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO, MD, MSc,

Epidemiólogo, Docente - Investigador,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

IVÁN ALBERTO MÉNDEZ RODRÍGUEZ, MSc.

Docente - Investigador, Vice-Decano,
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Enfoque y Alcance

La Revista Cuarzo (REC) es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución, su principal propósito es divulgar semestralmente, los resultados originales derivados de proyectos de investigación en áreas de la salud, ciencias básicas y ciencias afines.

Para su publicación, la REC tendrá en cuenta los siguientes tipos de documentos en idioma español o inglés:

- Artículos originales: son trabajos que presentan resultados de investigación que no han sido publicados en otras revistas científicas. Su extensión debe ser máximo de 7000 palabras.
- En el caso de revisiones sistemáticas y meta-análisis deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica PRISMA. En el caso de tratarse de investigaciones en un área del conocimiento específico, se deben seguir las normas internacionales oficiales según corresponda (CONSORT, STROBE, STARD, GRADE, etc. Verificar en Lista Guía de comprobación en: www.equatornetwork.org).
- Artículos de revisión: son trabajos en los que el autor, experto en el tema, emplea publicaciones primarias (artículos originales, de revisión, de reflexión, reportes de caso, entre otros), para mostrar el estado actual del conocimiento de un tema específico y realizar un análisis detallado de la información presentada. Debe tener mínimo 50 citas bibliográficas. Su extensión debe ser máximo de 12000 palabras.
- Artículo corto: es un documento en el cual se presentan resultados parciales de un proyecto de investigación, los cuales, debido a su impacto, se considera esencial publicarlos antes de que finalice el proyecto.
- Reporte de caso: escrito en el cual los resultados de una situación en particular aparecen al considerarse nuevos hallazgos, metodologías o terapias asociadas con una revisión crítica y corta del estado del arte de los casos similares presentados a nivel mundial. La REC publicará reporte de casos originales e interesantes que contribuyan al conocimiento médico.

Debe incluir de 6 a 12 citas bibliográficas y en su estructura incluir Abstract (descripción del caso, hallazgos clínicos, tratamiento, resultados y relevancia clínica), introducción, descripción del caso, discusión y referencias. Éstos deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica CARE y reunir uno de los siguientes criterios:

- Efectos adversos no declarados, inusuales o interacciones adversas que involucren medicamentos.
- Presentaciones inusuales o no esperadas de una enfermedad.

Nuevas asociaciones o variaciones en la presentación de una enfermedad.

- Presentaciones, diagnóstico y/o manejo de enfermedades nuevas y emergentes.
- Asociación inesperada entre síntomas y enfermedades.
- Un evento inesperado en el curso de la observación o el tratamiento de un paciente.
- Hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o un efecto adverso.

Proceso Editorial

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, acompañados de una carta dirigida al Editor, firmada por todos los autores, presentando el trabajo y manifestando que no ha sido publicado ni sometido para publicación en otras revistas (descargar formato) y que los autores no tienen conflicto de intereses. Los trabajos recibidos tendrán una primera revisión por parte del Comité Editorial/Científico, quienes tendrán en cuenta parámetros como calidad del trabajo, originalidad, pertinencia y normas de presentación. Los manuscritos preseleccionados serán enviados a revisión por pares externos, expertos en las temáticas abordadas. Los pares contarán con 15 días calendario para evaluar los artículos y la evaluación deberá ser realizada en el formato de evaluación de la Revista (REC), emitiendo conceptos de aprobado sin modificaciones, aprobado con modificaciones (mayores o menores) o rechazado. En caso de que los trabajos requieran ser ajustados, los autores contarán con un tiempo máximo de ocho días calendario para efectuarlos, cambios que deben ser consignados en una carta dirigida al Editor. El proceso de evaluación será doble ciego, los evaluadores no conocerán los nombres de los autores, ni éstos los nombres de los pares evaluadores.

Consideraciones éticas

En sus publicaciones la REC contempla las políticas relacionadas con aspectos éticos que se encuentran en World Association of Medical Editors (WAME) (<http://www.wame.org/about/recommendations-on-publication-ethics-police>).

Política de acceso abierto

Esta revista proporciona un acceso abierto a su contenido, teniendo en cuenta el principio de que ofrecer al público un acceso libre a las investigaciones ayuda a un mayor intercambio global del conocimiento y no se hace responsable de los contenidos publicados.

Política sobre derechos de autor

Los autores que publican en la revista se acogen al código de licencia creative commons 3.0 de atribución no comercial sin derivados y compartir igual.



INSTRUCCIONES A LOS ACTORES

La REC se acoge al acuerdo sobre Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas, elaborado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>). Por este motivo todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editorial con el fin de vigilar que se respeten las normas descritas en el acuerdo y este documento.

Recuerde que para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales a su concepción y diseño, al análisis e interpretación de los datos o a la revisión crítica de una parte esencial del contenido intelectual. La “autoría por cortesía” es inaceptable.

El aporte de muestras o reclutamiento de pacientes para una investigación, no constituyen autoría y una mención en los agradecimientos es suficiente para este tipo de contribución.

Antes de someter su trabajo debe tener en cuenta que el manuscrito se encuentre en formato Microsoft Word, tipo de letra Times New Roman tamaño 12, interlineado 1.5, con numeración de cada línea del texto.

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, en caso de presentar alguna dificultad los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico: cuarzo@juanncorpas.edu.co en el formato solicitado.

Los trabajos originales deben seguir la siguiente secuencia:

Página titular

Debe incluir:

- El título del trabajo con un máximo de 100 caracteres, centrado, en negrilla y en español e inglés.
- Nombres y apellidos del autor y los colaboradores, utilizar superíndices numéricos para hacer las filiaciones de cada autor, estas deben incluir títulos académicos y el nombre de la institución a la que pertenece cada uno.
- Se deben especificar las fuentes de ayuda bien sea en forma de subvenciones, equipos o medicamentos, para la realización del trabajo, al igual que la declaración de cualquier conflicto de interés por parte de los autores, sobre todo en el caso de trabajos auspiciados por la industria privada.
- Autor de correspondencia y dirección electrónica.
- Nombres y direcciones electrónicas de dos (2) posibles pares evaluadores postulados por los autores que podrían ser o no ser considerados por el Comité Editorial.

Resumen y Abstract

Describe de manera breve y estructurada el trabajo, no exceder de 350 palabras.

Palabras clave

Máximo cinco en español e inglés, deben ser términos MeSH o DeCS.

Texto del trabajo

Introducción: Se recomienda incluir los antecedentes más importantes del tema estudiado, describe la situación actual, el conocimiento del problema y la pertinencia del trabajo, así como también plantea el propósito del estudio.

Materiales y Métodos: Describe el tipo y el diseño del estudio, población estudiada, variable resultado y variable secundaria, plan de recolección de datos, plan de análisis y consideraciones éticas. Dependiendo del tipo de estudio, se deben incluir los materiales y reactivos empleados para el desarrollo del trabajo. Cuando se informe sobre experimentos en humanos y animales, es indispensable tener la aprobación del Comité de Ética de la Institución en donde se realizó el estudio y estar de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 2000, Ley 84 de 1989 y Resolución 8430 de 1993. No se mencionará nombre de pacientes, sus iniciales, número de historia clínica ni cualquier otro dato que permita su identificación.

Resultados: Corresponden a los hallazgos más importantes de la investigación, deben ser coherentes con los objetivos planteados. En este apartado, únicamente se presentarán los resultados y no el análisis de los mismos.

Discusión: Debe presentarse como una sección independiente, incluye un análisis en el que se relacionen los resultados obtenidos con el marco conceptual existente.

Conclusiones: Mencionar las ideas finales más relevantes obtenidas a partir de los resultados y la discusión.

Agradecimientos: es importante escribir aquí los agradecimientos a las instituciones que financian los trabajos y a las personas que contribuyeron en la realización de su investigación.

Referencias Bibliográficas: en el texto, deben presentarse numeradas en orden de aparición, y las referencias completas se ubican al final del manuscrito en estilo Vancouver (<http://www.fi.sterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>).

Tablas: deben estar incluidas en el texto, numeradas en orden de aparición y con sus respectivos pies de tabla, no deben incluir líneas horizontales ni verticales.

Figuras: se presentarán como archivos jpg, gif o tiff con 300 dpi (figuras sencillas o gráficas) y 600 dpi (imágenes o fotografías), Adicionalmente, se debe realizar una lista de figuras que incluya: el número de la figura, el título y la leyenda.

Nombres científicos: los nombres científicos de plantas, animales, insectos, parásitos, virus y bacterias se deben escribir de acuerdo al sistema binomial de género y especie, siguiendo los códigos de nomenclatura botánica y zoológica. Debe ir en letra cursiva, el género con la primera letra en mayúscula y la especie en minúsculas. Ejemplos: *Caesalpinia spinosa*, *Staphylococcus aureus*.

Sistema de medidas: se debe emplear el Sistema Internacional de Unidades (SI).

Ecuaciones: las expresiones matemáticas y fórmulas deben ser estructuradas con el editor de ecuaciones del editor de texto Microsoft Word; serán enumeradas con números arábigos entre paréntesis, número que será el identificador de la ecuación en el texto.

Abreviaturas: es la representación gráfica reducida de una palabra o grupo de palabras, obtenida por eliminación de algunas de las letras o sílabas finales o centrales de su escritura completa, y que siempre se cierra con un punto. Se deben definir cuando aparezcan por primera vez en el texto, entre paréntesis, salvo si se trata de unidades de medida común. Ejemplo: reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Antes de enviar su manuscrito tenga en cuenta la siguiente lista de verificación:

- ✓ *Es un artículo original*
 - ✓ *El manuscrito no ha sido sometido ni publicado en otra revista*
 - ✓ *Los autores cumplen con las normas internacionales de autoría*
 - ✓ *Se ajusta al formato de la REC*
 - ✓ *Se realizó la carta de presentación del manuscrito*
 - ✓ *Se realizó la carta al Editor*
-

La Revista Cuarzo, es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución.

Título abreviado: rev cuarzo (En línea)

Edición impresa ISSN: 0121-2133

Edición en línea ISSN: 2500-7181

Editado en Bogotá, D.C., Colombia.

La correspondencia dirigida a la Revista Cuarzo debe ser enviada a la Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Carrera 111 No. 159 A-61 Suba, Bogotá, Colombia; teléfonos: 6622222 ext. 244. Correo electrónico: miguel.pombo@juanncorpas.edu.co, sitio web: <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo/index>

CONTENIDO

Artículos originales

Cifras estadísticas y políticas de salud pública que inciden en la mortalidad materna en gestantes entre las edades de 15 a 49 años en el departamento de Guainía comparado con el departamento de Antioquia en el periodo de 2018. 7

Sebastián Briceño Arias, Paula Alejandra Cano Lizcano, María Camila Bocanegra Moreno, Saida Garcia Mayorca Madera

FACCE: Puntaje de Factores Asociados a Consultantes Crónicos del Servicio de Emergencias: Estudio de Casos y Controles. 19

Liliana Villamil Núñez, Lina Quintero Díaz, Lina M. Vera Cala, Aníbal A. Teheran

Artículo de Revisión

Brain Changes in Magnetic Resonance Imaging Caused by Child Abuse: A Systematic Literature Review....27

Andrés Felipe Herrera Ortiz, Nury Tatiana Rincón Cuenca,, Lorena Josefna Fernández Beaujon

Reporte de caso

Mujer con diagnóstico de novo de espectro de neuromielitis óptica con anticuerpos para AQP4 positivo. Un Reporte de Caso.....35

Neiby Johana Rivera Rojas, Andrea Catalina Nassar Tobón, Laura Angélica Caballero Amórtegui

Cryptococosis meníngea y el sistema inmune. 45

Andrea Catalina Nassar Tobón, Neiby Johana Rivera Rojas, María Angélica Pulido Correa, Laura Alejandra León Rivera

ARTÍCULO ORIGINAL

Cifras estadísticas y políticas de salud pública que inciden en la mortalidad materna en gestantes entre las edades de 15 a 49 años en el departamento de Guainía comparado con el departamento de Antioquia en el periodo de 2018.

Sebastián Briceño Arias^{1*}, Paula Alejandra Cano Lizcano¹, María Camila Bocanegra Moreno¹, Saida Garcia Mayorca Madera¹.

¹Estudiantes de X semestre, facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Semillero de Salud Pública. Bogotá Colombia.

RESUMEN

Introducción: La elevada mortalidad materna en Colombia causa preocupación, por ello es importante abordar las estadísticas, causas, políticas de Salud Pública y determinantes en salud asociados a este fenómeno. Objetivo: Identificar las cifras estadísticas y políticas de Salud Pública que inciden en la mortalidad materna en las gestantes entre las edades de 15 a 49 años comparando los departamentos de Guainía y Antioquia en el 2018.

Metodología: Estudio observacional descriptivo de tipo ecológico. Incluyendo población gestante entre los 15 y 49 años de edad, de los departamentos estudiados. Se analizó información de fuentes estadísticas nacionales como el Departamento Nacional de Estadística (DANE) tabuladas en Excel 2.0, y bases de datos nacionales con publicaciones médicas y científicas. Se realizó una revisión bibliográfica de las políticas públicas en salud de los departamentos estudiados.

Resultados: En el año 2018 se presentó en el departamento de Guainía el pico más alto de defunciones maternas con una Razón de Mortalidad Materna (RMM) de 328.95 por cada 100.000 nacidos vivos. En el departamento de Antioquia, se evidencia un ligero aumento al año anterior con 48 defunciones y RMM de 64.98 por cada 100.000 nacidos vivos. Las principales causas en ambos departamentos fueron: trastornos hipertensivos en el embarazo, complicaciones del trabajo del parto y complicaciones en el puerperio. Las políticas de salud pública implementadas en Guainía cumplieron la meta de reducir a menos de 331.85 por cada 100.000 nacidos vivos la RMM, logrando 328.95 por cada 100.000 nacidos vivos en el 2018, pero enfocándose solo en planificación familiar, lo que ratifica la necesidad de tomar estrategias con las que cuenta Antioquia las cuales centran la salud pública en capacitación asistencial, control prenatal y transporte efectivo, manteniendo la reducción de la tendencia de sus cifras estadísticas en los últimos 4 años.

Conclusión: La RMM es menor en el departamento de Antioquia respecto al de Guainía, sin embargo, estos dos comparten las principales causas de mortalidad materna, lo que favorece la formulación de nuevas políticas públicas en Guainía siguiendo las realizadas en Antioquia que fueron más eficaces, apoyándose para este fin en los determinantes sociales particulares del departamento.

Palabras clave: Mortalidad materna, Determinantes sociales de la salud, Políticas públicas de salud, Causas de muerte, Embarazo.

ABSTRACT

Statistical data and public health policies that affect maternal mortality in pregnant women between the ages of 15 to 49 years in the department of Guainía compared with the department of Antioquia in the period of 2018.

Introduction: The high maternal mortality in Colombia causes concern, therefore it is important to address the statistics, causes, public health policies and health determinants associated with this phenomenon.

Objective: To identify the statistical figures and public health policies that affect maternal mortality in pregnant women between the ages of 15 to 49 years comparing the departments of Guainía and Antioquia in 2018.

Methodology: Ecological descriptive observational study. Including pregnant population between 15 and 49 years of age, from the departments of Guainía and Antioquia. Information from national statistical sources (DANE) tabulated in Excel 2.0, and national databases with medical and scientific publications were analyzed. A bibliographic review of the public health policies of the studied departments was carried out.

Results: In the year 2018, the highest peak of deaths was presented in the department of Guainía with a Maternal Mortality Ratio (MMR) of 328.95 per 100,000 live births. In the department of Antioquia, there is a slight increase from the previous year with 48 deaths and MMR of 64.98 per 100,000 live births. The main causes in both departments were: hypertensive disorders in pregnancy, complications of labor and complications in the puerperium. The public health policies implemented in Guainía met the goal of reducing the MMR to less than 331.85 per 100,000 live births, achieving 328.95 per 100,000 live births in 2018, but focusing only on family planning, which ratifies the need to take strategies such as Antioquia that focus public health on care training, prenatal control and effective transportation, maintaining the reduction of the trend of their statistical figures in the last 4 years.

Conclusion: The MMR is lower in the department of Antioquia compared to that of Guainía, however, these two share the main causes of maternal mortality. Which favors the formulation of new public policies in Guainía following those carried out in Antioquia that were more effective, relying for this purpose on the particular social determinants of each department.

Keywords: Maternal mortality, Social determinants of health, Public health policy, Cause of death, Pregnancy.

Autor de correspondencia:

Briceño Arias Sebastián
sebastian-briceno@juanncorpas.edu.co

Como citar: Briceño Arias, S., Cano Lizcano, P., Bocanegra Moreno, M., & Garcia Mayorca Madera, S. (2021). Cifras estadísticas y políticas de salud pública que inciden en la mortalidad materna en gestantes entre las edades de 15 a 49 años en el departamento de Guainía comparado con el departamento de Antioquia en el periodo de 2018. *Revista Cuarzo*, 27(1), 7-17.

Recibido: 11 de enero de 2021

Aceptado: 26 de febrero de 2021

Publicado: 30 de junio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v27.n1.523>



License creative
Commons

I. INTRODUCCIÓN

La mortalidad materna es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "la muerte de una mujer mientras está embarazada, dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada por el embarazo" (1), y es uno de los indicadores más sensibles del desarrollo de una nación debido a que sus niveles reflejan la equidad, el acceso a servicios de salud y obstétricos, entre otros aspectos. Es tan importante que fue incluida como uno de los objetivos de desarrollo sostenible relacionados con la salud: "Para el 2030, reducir la tasa mundial de mortalidad materna de 70 por cada 100.000 nacidos vivos" (2); pero esta meta no ha generado un cambio a simple vista si se consideran "las 830 mujeres que mueren diariamente en el mundo, de las cuales 21 fallecen en América del Sur, en su mayoría por causas prevenibles relacionadas con el embarazo, el parto y el postparto" (3). Lo anterior se ratifica con las cifras dadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) con respecto a la situación de América del Sur, "el 75 por ciento de las muertes maternas en la región son causadas por hemorragias graves e infecciones, especialmente después del parto, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia" (3), lo cual lleva al planteamiento de cuáles son las causas que provocan que en el continente se tengan cifras tan alarmantes y qué medidas se están tomando para reducir estas cifras, "ya que está demostrado que el 99 % de las defunciones maternas prevenibles ocurren en países de ingresos bajos y medianos, y esta cifra es aún mayor si entramos a comparar segmentos vulnerables de la sociedad" (3).

Cada día mueren aproximadamente 830 maternas por complicaciones obstétricas. En América Latina la razón de mortalidad materna promedio es de 270 por 100 mil nacidos vivos, resaltando que el 90 % al 95 % de las muertes maternas son evitables con una atención en salud oportuna y de calidad (4). Las principales causas de mortalidad materna a nivel mundial son: las hemorragias graves, las infecciones, la hipertensión inducida por el embarazo, las complicaciones en el parto y los abortos peligrosos (5).

Colombia es uno de los países que encabeza la lista con casos de mortalidad materna según las cifras del boletín epidemiológico del Instituto Nacional de Salud (INS) en la semana epidemiológica 52 de 2018, "la razón de mortalidad materna nacional preliminar era de 46,73 casos por 100.000 nacidos vivos" (6), mostrando otro panorama que permite ver que hay regiones del país y comunidades que bien no han sido parte de las estrategias del gobierno en cuanto a salud materna o tienen otros factores de riesgo y determinantes de la salud que hacen más susceptible a la población gestante de fallecer.

Por lo anterior, esta investigación busca conocer la situación de la mortalidad materna en mujeres de 15 a 49 años de edad en los departamentos de Guainía y Antioquia y comparar cifras, políticas de Salud Pública, estrategias que pudieran incidir en la

misma en el periodo de 2018, buscando identificar las principales causas que conllevan a mortalidad materna en los departamentos estudiados y los posibles determinantes sociales en salud de las gestantes, para definir la manera en que estos se convierten en un factor de riesgo o protección que incide en la razón de mortalidad materna. Finalmente, se exponen las políticas de Salud Pública instituidas en cada departamento concerniente a la promoción y prevención de la mortalidad materna y si estas están siendo efectivas o no, realizando un análisis en ambos departamentos y su respectiva comparación.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio: Este estudio es observacional descriptivo de tipo ecológico.

Población estudiada: Para esta investigación se incluye la población general de mujeres entre los 15 y 49 años que residen en el departamento de Guainía y en el departamento de Antioquia.

Criterios de selección: Se incluyó población de género femenino en condición de gestantes sin importar las semanas de gestación, con una edad entre los 15 y 49 años, residentes exclusivamente en el departamento de Guainía y/o Antioquia. Se excluyó a toda aquella población que no cumpliera con estos criterios.

VARIABLES RESULTADO: Razón de mortalidad materna, lugar de residencia, edad, prácticas culturales, cobertura sanitaria, distancia para acceder a servicios de salud, nivel de escolaridad, estrato socioeconómico y presencia de profesionales obstétricos.

VARIABLES SECUNDARIAS: Estado civil y empleo, raza, consultas de atención prenatal y consulta preconcepcional, cantidad de ambulancias y cantidad de camas.

Plan de recolección de datos: Para el plan de recolección de datos se comenzó planteando la pregunta de investigación basada en la problemática de Salud Pública respecto a la mortalidad materna, siendo esta: ¿Cuáles son las cifras estadísticas y políticas de salud pública que inciden en la mortalidad materna en las gestantes entre las edades de 15 a 49 años en el departamento de Guainía comparado con el departamento de Antioquia en el periodo de 2018? Conforme a esto, se consultaron las bases de datos de estadísticas vitales en el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para obtener la razón de mortalidad materna general en el departamento de Guainía y Antioquia por medio de los cuadros estadísticos de "defunciones maternas, por grupos de edad, según departamentos de residencia y grupos de causas de defunción (lista de causas agrupadas 6/67 Clasificación Internacional de Enfermedades-10 (CIE-10) de OPS" (7,8) y así mismo los nacidos vivos en ese momento por medio de los cuadros de "Estadísticas vitales nacimientos y defunciones" específicamente en cuadros de "Nacimientos" (8), con una fecha de publicación que no sobrepasará los 5 años, con el fin de

asegurar la información verídica más reciente y actualizada posible.

Con el fin de determinar las principales causas de mortalidad materna, se realizó una revisión bibliográfica el día 27 de septiembre de 2020 en el buscador Google Académico con la palabra clave “mortalidad materna” y se hallaron dos artículos: uno correspondiente a la Organización Mundial de la Salud siendo “Mortalidad materna” (5); y uno de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, denominado de la misma manera (4). Luego de esto, se realizó una búsqueda en el DANE, de las principales causas de mortalidad materna en los departamentos de Guainía y Antioquia, mediante los cuadros estadísticos de “defunciones maternas, por grupos de edad, según departamentos de residencia y grupos de causas de defunción (lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10 de OPS)” (7,8), con la información concerniente al año 2018.

Posteriormente, para abordar el tema de las políticas de Salud Pública implementadas en cada departamento en el año de estudio, el 2018, se recolectó información el 30 de septiembre en el buscador de Google Académico acerca de las generalidades en salud pública y su manejo en Colombia, abordando el departamento de Guainía en cuanto a políticas de salud propuestas para ese año, hallando un artículo denominado “INFORME EJECUTIVO DE GESTIÓN, VIGENCIA 2018” (9) de la Gobernación del departamento de la Guainía y una nota de la Secretaría de Salud Departamental llamada “GUAINÍA AVANZA EN LA PREVENCIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNA” (10) todo esto para indagar las políticas implementadas a ese año.

Respecto a las políticas de Salud Pública presentes en el departamento de Antioquia, se evidencia que este departamento aplica y se rige por los “LINEAMIENTOS NACIONALES PARA LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNA” (11) que son una estrategia instaurada por el Ministerio de Protección Social, la cual establece una serie de parámetros para propender la maternidad segura; así mismo, la gobernación de Antioquia implementó la herramienta “MEMORIAS SOBRE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MORTALIDAD MATERNA BASADA EN LA WEB” (12) con el propósito de identificar casos de mortalidad materna y así trabajar en conjunto con la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia para realizar un acompañamiento del equipo de maternidad segura del Instituto Nacional de Salud. Verificando que todos los artículos fueran verídicos y de fuentes confiables, además cumpliendo con el criterio de tener una fecha de publicación menor a los últimos 5 años.

Finalmente, las condiciones en que nacen, crecen, viven y envejecen las personas fueron punto de comparación para los determinantes sociales en salud entre los departamentos de Guainía y Antioquia para establecer qué población tiene mayor riesgo de mortalidad materna. Estas circunstancias son el resultado de la distribución del poder, de las políticas, los recursos ambientales, el dinero, entre otros; y estas características ayudan a explicar las inequidades sanitarias y repercuten directamente en la salud de la población (13). Se

realizó una búsqueda el 2 de octubre y se encontró un documento llamado “Análisis de la situación de salud según regiones en Colombia” (14), el cual comenta que gran parte del departamento es zona rural, por ende, es una región con altas tasas de enfermedades zoonóticas. En cuanto al departamento de Antioquia, se encontró un documento llamado “Análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud” (15). En conjunto también se encontró mediante el Ministerio de Salud y Protección Social la cobertura de aseguramiento en salud respecto a los dos departamentos al año en estudio. Contando que todos los artículos fueran de fuentes confiables, además cumpliendo con el criterio de tener una fecha de publicación menor a los últimos 5 años.

Plan de análisis de datos: La información cuantitativa obtenida se unificó utilizando el programa informático Excel, presentándola en tabla y gráficas de razones de mortalidad en porcentaje finalizando con una descripción detallada de la situación asociada a la mortalidad materna. Luego, de manera independiente, se realizó la organización y análisis de los casos de mortalidad materna tanto en el departamento de Guainía como en el de Antioquia en el año 2018.

Tras la recolección de los datos sobre las causas más frecuentes de mortalidad materna en ambos departamentos, el análisis se realizó por medio de la comparación de estas causas de mortalidad materna entre los departamentos, y a su vez el paralelismo con las causas de mortalidad materna en América Latina y el mundo.

Para abordar el tema de políticas de salud en los departamentos de Guainía y Antioquia, se incluyó un contexto tanto general (a nivel nacional y mundial) como de cada departamento frente a las políticas de salud pública en conjunto con sus actividades y presupuestos. Luego, se hizo una comparación de los dos departamentos para saber si realmente las políticas implementadas fueron eficaces y redujeron la razón de mortalidad materna esperada para ese año.

Respecto a los determinantes sociales en salud en el departamento de Guainía de acuerdo a los documentos consultados, se prioriza que los factores ambientales y enfermedades transmitidas por vectores son los principales determinantes sociales en salud, así como cobertura de afiliación al SGSSS brindada por el Ministerio de Salud y Protección Social en el año de estudio (14). Para el departamento de Antioquia, se realizó un análisis sobre las circunstancias materiales de la población: condiciones de vida, disponibilidad de alimentos, condiciones de trabajo, factores conductuales, psicológicos y culturales, y el sistema sanitario, de igual forma, se hizo un análisis de los determinantes estructurales de las inequidades en salud: el estrato socioeconómico y el nivel educativo, la relación entre ellos y los efectos sobre la salud de la población del departamento, distrito y municipio (15).

Consideraciones éticas: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos con animales ni personas; además se han seguido los protocolos de publicación de datos de forma segura cumpliendo con los principios de

privacidad. No se emplearon consentimientos informados debido a que no se trató información personal específica de alguna persona.

III. RESULTADOS

A) Razón de Mortalidad Materna (RMM):

En la gráfica y tabla 1, se muestra los resultados obtenidos de mortalidad materna en el departamento de Guainía, en el periodo 2015 a 2018, encontrando que en el año 2015 no se presentaron defunciones sobre 587 nacidos vivos con una RMM de 0; frente al año 2016 con 2 defunciones sobre 641 nacidos vivos; dando RMM de 312,01 por cada 100.000 nacidos vivos. En el año 2017, se puede evidenciar que no se presentaron defunciones y el número de nacidos vivos aumentó a 833 con RMM de 0. En el 2018, que es el año de estudio, se obtuvo el pico más alto de defunciones con 3 defunciones y un número de nacidos vivos de 912 y la mayor RMM de 328,95 por cada 100.000 nacidos vivos.

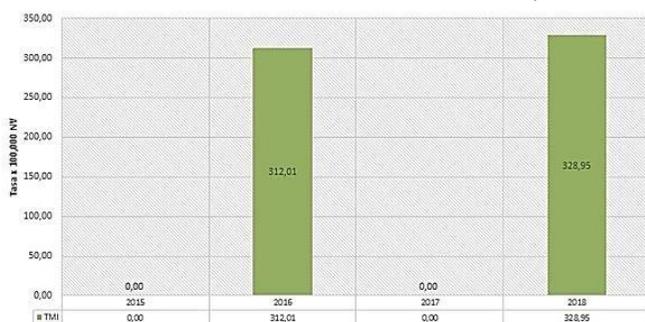
Tabla 1: Razón de mortalidad materna en función de defunciones maternas sobre nacidos vivos en el departamento de Guainía.

Años	TDM(1)	NV(2)	RMM(3)
2015	0	587	0,00
2016	2	641	312,01
2017	0	833	0,00
2018	3	912	328,95

Fuente: DANE. (1)TDM: Total de Defunciones Maternas; (2)NV: Nacidos Vivos; (3)RMM: Razón de Mortalidad Materna por 100.000 nacidos vivos.

La gráfica de razón de mortalidad materna en el departamento de Guainía presenta tendencia al aumento, con el pico de mortalidad más notable en el año 2018.

Gráfica 1: Razón de mortalidad materna de Guainía (2015 - 2018).



Fuente: Elaboración propia de los autores. Razón de Mortalidad Materna por 100.000 nacidos vivos.

En la gráfica y tabla 2 de la mortalidad materna en el departamento de Antioquia, se tomaron datos entre los años 2015 a 2018. Se pudo identificar que en 2015 las defunciones maternas fueron 49 sobre 75.009 nacidos vivos con una RMM de 65,33 por cada 100.000 nacidos vivos, lo que aumenta con su pico más alto en el año 2016 con 53 defunciones sobre 74.197 nacidos vivos, con una RMM de 71,43 por cada 100.000

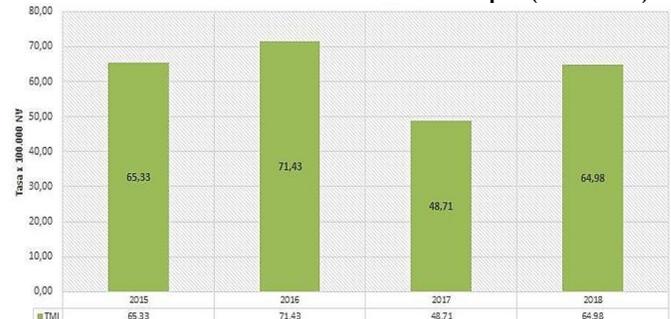
nacidos vivos. Aunque, en el año 2017 se observa la disminución más notoria de defunciones a 37 aumentando los nacidos vivos a 75.961, con una RMM de 48,71 por cada 100.000 nacidos vivos. En el 2018, se evidencia un pequeño aumento al año anterior con 48 defunciones y 73.866 nacidos vivos con una RMM de 64,98 por cada 100.000 nacidos vivos.

Tabla 2: Razón de mortalidad materna en función de defunciones maternas sobre nacidos vivos en el departamento de Antioquia.

Años	TDM(1)	NV(2)	RMM(3)
2015	49	75.009	65,33
2016	53	74.197	71,43
2017	37	75.961	48,71
2018	48	73.866	64,98

DANE.(1)TDM: Total de Defunciones Maternas; (2)NV: Nacidos Vivos; (3)RMM: Razón de Mortalidad Materna por 100.000 nacidos vivos.

Gráfica 2: Razón de mortalidad materna de Antioquia (2015- 2018)



Fuente: Elaboración propia de los autores. Razón de Mortalidad Materna por 100.000 nacidos vivos

Respecto a la gráfica de razón de mortalidad materna en el departamento de Antioquia, muestra una tendencia a la disminución debido a que, en el 2018, aunque se produjo un pequeño aumento de casos de mortalidad, disminuyó frente a la tendencia general.

B) Principales causas de mortalidad materna en el departamento de Guainía comparadas a las del departamento de Antioquia:

Según cifras del DANE (7,8), se presentó un caso de cada una de las siguientes causas de mortalidad materna para el departamento de Guainía en 2018 con su respectivo código CIE-10:

1. Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio (O10-O16).
2. Complicaciones del trabajo del parto y del parto (O60-O75).
3. Complicaciones principalmente relacionadas con el puerperio (O85-O92).

Respecto a las cifras mostradas, se precede que en el 2018 las tres principales causas encontradas tuvieron el mismo porcentaje de incidencia en el departamento, generando una gran interrogante sobre el por qué se produjeron estas muertes y si las políticas públicas están siendo efectivas.

Por otro lado, en cuanto a las principales causas de mortalidad materna con su respectivo código CIE-10 para el departamento de Antioquia, en el año 2018 fueron (7,8):

1. Otras afecciones obstétricas no clasificadas en otra parte (O95-O99), esta clasificación corresponde al 65,3 % de la totalidad de muertes maternas en este departamento.
2. Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio (O10-O16), corresponde al 12,2 %.
3. Complicaciones del trabajo del parto y del parto (O60-O75), corresponde al 6,12 %.
4. Complicaciones principalmente relacionadas con el puerperio (O85-O92), corresponde al 6,12 %.

El departamento de Antioquia, en el 2018 se encuentra que la causa de “Otras afecciones obstétricas no clasificadas en otra parte (O95-O99)” fue la más alta siendo un 65,3 % por el total de las muertes maternas, y en segundo lugar “Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio (O10-O16)” con un 12,2 %, siendo ambas las causales más importantes. Teniendo en cuenta que en Antioquia se presenta un mayor número de mortalidades maternas, genera gran inquietud si hay un manejo adecuado de la promoción, prevención y seguimiento de la gestación, atención del parto y puerperio en las mujeres del departamento.

En cuanto a la comparación de las causas de mortalidad materna en ambos departamentos, puede observarse una similitud en tres causas principales que se presentan simultáneamente en estos, como lo son “Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio (O10-O16)”, “Complicaciones del trabajo del parto y del parto (O60-O75)” y “Complicaciones principalmente relacionadas con el puerperio (O85-O92)”, y que a su vez se relacionan con las causas a nivel mundial (a excepción del aborto inseguro). Se destaca que solo en el departamento de Antioquia se presenta etiología “Otras afecciones obstétricas no clasificadas en otra parte (O95-O99)”, ya que al no tener claridad respecto a las patologías específicas que engloba esta etiología, no puede darse un tratamiento diferencial en políticas de salud que intervengan en la aparición de esta, la complicación que con mayor frecuencia provoca muertes maternas en ese departamento.

Es importante mencionar algunos determinantes sociales que se relacionan con la mortalidad materna por las causas anteriormente mencionadas: la pobreza, la distancia, la falta de información, la inexistencia de servicios adecuados y las prácticas culturales (5); estos factores explican el hecho de que la mortalidad materna es mayor en países de ingresos bajos y que pueden ser la base para desarrollar políticas en salud dirigidas a salvaguardar la vida de las maternas.

C) Políticas de salud pública tomadas por cada departamento frente a la promoción y prevención de la mortalidad materna:

Respecto al departamento de Guainía por medio del “Informe Ejecutivo de Gestión” (9), publicado por la Gobernación del

departamento de Guainía en el año 2018, se expresó todas las acciones orientadas de acuerdo al plan de desarrollo “**Vamos Pa Lante Guainía 2016-2019**”, en este se analizó todos los planes de políticas en Salud Pública, los cuales se expresarán a continuación.

Antes de plantear todas las estrategias de salud pública gestionadas en el año en estudio, se hablará un poco de cómo se clasificó la mortalidad materna en torno al informe de la Gobernación de Guainía.

Se clasificó dentro del “**Subprograma: Dimensión Sexualidad, Derechos Sexuales y Reproductivo**” (9) en donde se manejaban los indicadores de Mortalidad Materna y el de porcentaje de adolescentes (12 - 18 años) en estado de embarazo en el departamento. Iniciando las actividades de políticas de Salud Pública con una línea de base de Razón de Mortalidad Materna de 179.5 x 100,000 Nacidos Vivos (NV) con un objetivo de reducir la razón de mortalidad materna a 47 por cada 100,000 NV a nivel nacional, con una meta departamental para el 2018 de aproximadamente 331.85 x 100,000 NV.

Las actividades presentadas en este año para reducir la mortalidad materna se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Actividades gestionadas en el año 2018 por parte del departamento de Guainía conforme a las políticas de Salud Pública.

ACTIVIDADES	DESCRIPCIÓN
Vigilancia en salud pública en los eventos relacionados con el programa de salud sexual y reproductiva, para realizar el BAI, visitas de campo, búsquedas comunitarias y estudios epidemiológicos:	Se implementó la estrategia "Planifica tu familia", logrando educar en planificación familiar a 682 mujeres en edad fértil y el ingreso al programa de planificación familiar a 140 mujeres donde la Institución Prestadora de Salud (IPS) administro métodos hormonales.
Proyecto con enfoque Etnocultural para: 1. Reducir la razón de mortalidad materna en el departamento de Guainía:	Con el apoyo de la OPS, se realizó entrega a la IPS Nuevo Hospital Manuel Elkin Patarroyo ubicado en Inírida, Guainía; de 4 kits de parto y 4 trajes anti choque, capacitando a 25 trabajadores de salud (Médicos y Ginecobstetras) de la IPS en el manejo de estos kits.
Proyecto con enfoque Etnocultural para: 1. Reducir la razón de mortalidad materna en el departamento de Guainía:	Se brindó atención integral a pacientes, promoción de la salud y prevención de enfermedades en la población damnificada a nivel socioeconómico del departamento de Guainía. Canalización de Gestantes 22, en planificación familiar 95, desparasitación en 421 menores de 10 años.

“Informe Ejecutivo de Gestión”, Gobernación del departamento de Guainía. 2018(9).

El presupuesto manejado para este subprograma fue de \$159.057.789 representando el 63.60 % del presupuesto total del informe ejecutivo de gestión para el departamento de Guainía.

Por otro lado, en el año 2018 la Gobernación de este departamento junto con la Organización Panamericana de la Salud a través de FECOLSOG (Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología) y en coordinación con la Secretaría de Salud Departamental y la dimensión Sexualidad Derechos Sexuales y Reproductivos (10) realizaron múltiples actividades con el objetivo de reducir la mortalidad materna en este lugar, debido a su importancia como evento en salud pública, y

fomentar la atención en salud de calidad para esta población, entre las que se encuentra la vigilancia a los procesos de atención en la IPS Nuevo Hospital Manuel Elkin Patarroyo a las gestantes del departamento; Por otro lado, en el año 2018 la Gobernación de este departamento junto con la Organización Panamericana de la Salud a través de FECOLSOG (Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología) y en coordinación con la Secretaría de Salud Departamental y la dimensión de Sexualidad Derechos Sexuales y Reproductivos(10) realizaron múltiples actividades con el objetivo de reducir la mortalidad materna en este lugar debido a su importancia como evento en salud pública, además de fomentar la atención en salud de calidad para esta población, entre las que se encuentra la vigilancia a los procesos de atención en la IPS Nuevo Hospital Manuel Elkin Patarroyo a las gestantes del departamento; en esta IPS se realizó la ejecución de un taller sobre manejo de la hemorragia posparto, trastornos hipertensivos y manejo del traje anti choque para el personal de salud (médicos y ginecologistas) de la IPS, con posterior entrega de cuatro kits de emergencia obstétrica, cuatro kits de parto y cuatro trajes anti choque al departamento por parte de la OPS en el primer semestre del 2018. Dando así el cumplimiento a las acciones efectuadas para evitar la muerte de las maternas dentro del contexto de atención en salud en Guainía (10).

Imagen 1: Trajes anti-choque entregados en Guainía por la OPS.
Tomado de: Gobernación del Guainía y Secretaría de Salud Departamental



GUAINÍA AVANZA EN LA PREVENCIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNA [Imagen]. Nota: 024. Guainía: Gobernación del Guainía y Secretaría de Salud Departamental; 2018

Respecto a las políticas de Salud Pública establecidas en Antioquia, la Gobernación de este departamento sigue los lineamientos nacionales vigentes para la reducción de la mortalidad materna en el 2010(11) y están estipulados en una carta circular del Ministerio de Salud y Protección Social que a su vez realiza seguimiento trimestral que rige a todo el departamento, en dicho documento partir del apartado 5, describen los siguientes aspectos sobre mortalidad materna:

5. *Se pretender asegurar Atención Obstétrica Ambulatoria y de Emergencia en todos los sitios donde las mujeres viven durante su embarazo y donde se lleva a cabo el parto, lo anteriormente estipulado implica el desarrollo de procesos de auditoría que permitan garantizar en todas las instituciones los elementos e insumos críticos necesarios para resolver la emergencia obstétrica, para esto se sugiere que con el apoyo de la Oficina de Inspección Vigilancia y Control se verifique el cumplimiento de indicadores de la OMS por tanto, se propone un curso para revisar*

los alcances que han desarrollado los hospitales Instituciones Amigas de la Mujer y la Infancia (IAMÍ) en el cumplimiento de "atender con prácticas seguras el parto y el puerperio" para dar adecuada atención a las necesidades de las mujeres (10).

6. *Garantizar que las personas encargadas de realizar el control prenatal cuenten con el entrenamiento requerido para detectar precozmente las alteraciones durante el embarazo y sobre todo, estabilizar y remitir de la manera más segura a las mujeres gestantes en las que se presente una emergencia obstétrica. Es importante enfatizar en el hecho de que a toda materna se le debe evaluar el riesgo obstétrico en cada contacto con los servicios de salud (sea este promotor/a, auxiliar, o profesional de enfermería o medicina) (10).*
7. *Propender que en todas las salas de trabajo de parto, parto y puerperio haya profesionales capacitados en la asistencia de la labor del parto, y en el correcto manejo y atención de las complicaciones relacionadas con el evento obstétrico en este período (10).*
8. *Garantizar que en las salas de puerperio exista el personal médico y de enfermería en número suficiente y entrenado en la detección y manejo de las complicaciones del puerperio, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad evitables que con mayor frecuencia ocurren en este período, como son la hemorragia en el posparto inmediato y las infecciones (10).*
9. *Asegurar la comunicación y el transporte efectivo desde todos los sitios donde estén las gestantes mediante el establecimiento de alianzas con la comunidad para que toda mujer embarazada tenga definido el medio de transporte que la llevará desde su casa al hospital o centro de atención más cercano, o donde se le programe la atención de su parto (10).*
10. *En el tema de garantía de derechos a las mujeres y hombres, queda claro que las Entidades Prestadoras de Salud (EPS) deben comprometerse a desarrollar acciones de orientación a la demanda temprana de servicios en salud materna (10).*
11. *Comprometer a aseguradoras y prestadores en la necesidad de dar un trato de urgencia al manejo de las referencias de las gestantes. De igual manera, enviar contra referencia no solo a la central de costos de las Secretarías de Salud Departamentales, sino a la institución que referencia en primera instancia a la materna (10).*
13. *Recordar y garantizar que todo contacto con mujeres en edad fértil es una oportunidad para tomar una citología, hacer una serología, informar sobre el acceso a servicios básicos en SSR, direccionar a consejería en SSR, o específicamente en anticoncepción y VIH (10).*
14. *Realizar un plan que permita el seguimiento a la calidad de la atención materna y perinatal a través de la auditoría de historias clínicas, de servicios de control prenatal o de atención institucional del trabajo de parto.*

15. Realizar auditoría de todos los procesos de atención en acciones de detección precoz y atención oportuna en presencia de daños y lesiones en Salud Sexual y Reproductiva (10).
16. Cumplir con los compromisos establecidos durante las reuniones regionales realizadas con el Instituto Nacional de Salud y la Superintendencia (10).

La Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia, presentó las Memorias sobre vigilancia epidemiológica de mortalidad materna basada en la Web (12), con el acompañamiento del equipo de Maternidad Segura del Instituto Nacional de Salud, realiza jornadas de asesoría y asistencia técnica sobre vigilancia de la mortalidad materna basada en la Web, dirigidas a los responsables de la vigilancia y de la aplicación del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) (12)

Haciendo una comparación y análisis en los departamentos de Guainía y Antioquia conforme a las políticas de Salud Pública para el 2018, se puede afirmar que el departamento de Antioquia tuvo un programa de políticas de Salud Pública mejor estructurado y completo, incluyó asegurar la Atención Obstétrica Ambulatoria y de Emergencia en todo el departamento, garantizando los insumos necesarios para la atención del parto, cumpliendo con la capacitación del personal de salud en la atención del control prenatal, entrenamiento para asistir y acompañar la labor del parto al personal de salud que labora en salas de parto para detección precoz y correcto manejo de las complicaciones puerperales, asegurar comunicación y transporte efectivo de manera terrestre, desde todos los sitios donde estén las gestantes, mediante el establecimiento de alianzas con la comunidad, efectivo plan de seguimiento a la calidad de la atención materna y perinatal a través de la auditoría de historias clínicas de servicios de Control Prenatal o de Atención Institucional del trabajo de parto, política que consideramos de suma importancia (11).

De acuerdo a lo anterior, a pesar de la escasa planeación de políticas de salud pública en el departamento de Guainía en 2018 la meta de reducir la razón de mortalidad materna, cumpliendo con la meta sobre el límite el cual era aproximadamente 331.85 x 100,000 NV, con una RMM de 328.95. En comparación, el departamento de Antioquia, al tener un plan de Salud Pública mucho más enfocado y completo, las cifras de mortalidad materna en los últimos 4 años presentaron tendencia al decremento, lo que quiere decir que tanto el departamento de Guainía como el de Antioquia deben mejorar la implementación de esas actividades y políticas que ayuden a seguir reduciendo sus razones de mortalidad en los próximos años.

D) Determinantes sociales en salud de las gestantes del departamento de Guainía comparados con las del departamento de Antioquia:

En el departamento de Guainía se determinó que la contaminación ambiental por mercurio utilizado para laminaria, la etnicidad, la desnutrición, el bajo nivel socioeconómico, la lejanía a servicios de salud de nivel superior

y las inundaciones en ola invernal, son los principales determinantes sociales en salud del departamento (14), la mayor parte de su extensión es zona rural, por ende, es una región con altas tasas de enfermedades zoonóticas, transmitidas por vectores en su mayoría (malaria, dengue, leishmaniasis, enfermedad de Chagas y fiebre amarilla). De igual forma, la mayoría de la población cuenta con régimen subsidiado (14).

Según el Ministerio de Salud y Protección Social (16), al año 2018 el departamento de Guainía cuenta con una cobertura de aseguramiento en salud ilustrada en la tabla 4.

Tabla 4: Cifras de aseguramiento en salud en Guainía

	Nacional	Departamento Guainía	Municipio Todo
	Diciembre 2018	Diciembre 2018	Diciembre 2018
Sisbén 1	27.140.038	8.224	8.224
Sisbén 2	2.787.974	1.247	1.247
PPNA	525.698	289	289
Contributivo	22.378.384	5.268	5.268
Subsidiado	22.658.108	38.166	38.166
Excepción & Especiales	2.138.117	880	880
Afiliados	47.174.609	44.314	44.314
Población DANE	49.834.240	43.446	43.446
Corbentura	94,66%	100,00%	100,00%

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Protección social. Cifras de aseguramiento en salud. Departamento de Guainía [Tabla]. Cifras de aseguramiento en salud; 2018. SISBEN: Sistema de Identificación y Clasificación de Potenciales Beneficiarios para Programas Sociales. DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística.

En la tabla 4 se muestra que en el departamento hay un aseguramiento en salud respecto a SISBEN 1 de 8,224 afiliados y SISBEN 2 de 1,247, con un aporte al régimen subsidiado de 38,166 y contributivo de 5,268 afiliados, exhibiendo un total de afiliados de 44,314 con una cobertura del 100 %.

En el departamento de Antioquia en el año 2015, el 97.65 % de la población contaba con servicios de electricidad en el área rural y el 100 % de la población tenía este mismo servicio en el área urbana; el 95.47 % de los habitantes tenía servicios de acueducto y el 94.7 % servicio de alcantarillado, el 5.08 % de la población general en el departamento presenta dificultad para disponer de los alimentos. El porcentaje de nacidos vivos con bajo peso al nacer en el departamento, muestra para los años 2009, 2012 y 2015 una tendencia al decremento (16). En lo que concierne a las condiciones de trabajo, no hay datos oficiales sobre el tipo de economía (informal o formal), de igual forma no existen reportes de enfermedades laborales. Referente a los factores psicológicos y culturales, la violencia intrafamiliar es baja para el año 2016 con una tasa de 15.85 casos por 1,000 habitantes; la violencia contra la mujer en el mismo año presentó una tasa de 119 casos por 1,000 habitantes (15).

Los indicadores del sistema sanitario, para el año 2016, las coberturas de vacunación contra la tuberculosis para nacidos vivos, muestra una tendencia al incremento, la cobertura de parto institucional y el porcentaje de partos atendidos por

personal calificado, cuenta con una cobertura del 100 %. En educación en el año 2016, la tasa de cobertura de educación primaria fue del 89.45 %, la tasa de cobertura de educación secundaria fue del 92.05 % y la tasa de cobertura de educación media fue del 70.46 % (15).

Según el Ministerio de Salud y Protección Social (16), al año 2018 el departamento de Antioquia cuenta con una cobertura de aseguramiento en salud ilustrada en la tabla 5.

Tabla 5: Cifras de aseguramiento en salud en Antioquia

	Nacional	Departamento Antioquia	Municipio Todo
	Diciembre 2018	Diciembre 2018	Diciembre 2018
Sisbén 1	27.140.038	3.116.603	3.116.603
Sisbén 2	2.787.974	639.060	639.060
PPNA	525.698	41.641	41.641
Contributivo	22.378.384	3.821.627	3.821.627
Subsidiado	22.658.108	2.338.345	2.338.345
Excepción & Especiales	2.138.117	104.367	104.367
Afiliados	47.174.609	6.264.339	6.264.339
Población DANE	49.834.240	6.691.030	6.691.030
Cobertura	94,66%	93,62%	93,63%

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Protección social. Cifras de aseguramiento en salud. Departamento de Antioquia [Tabla]. Cifras de aseguramiento en salud; 2018. SISBEN: Sistema de Identificación y Clasificación de Potenciales Beneficiarios para Programas Sociales. DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística.

La tabla 5 muestra que en el departamento hay un aseguramiento en salud respecto a SISBEN 1 de 3,116,603 afiliados y SISBEN 2 de 639,060; con un aporte al régimen subsidiado de 2,338,345 y contributivo de 3,821,627 afiliados, mostrando un total de afiliados de 6,264,339 con una cobertura del 93.62 %.

La tabla 6 define los determinantes sociales en salud que inciden en la mortalidad materna de ambos departamentos según los hallazgos encontrados:

Tabla 6: Comparación de determinantes sociales entre el departamento de Guainía y el departamento de Antioquia.

Determinantes sociales en salud que inciden en la MM ⁽¹⁾		
Determinantes de la Salud	Guainía	Antioquia
Cobertura electricidad	Sí, pero no en todo el territorio.	Cobertura del 97.65 % de la población en el área rural, y 100 % de la población en el área urbana.
Cobertura acueducto	Sí, pero no en todo el territorio.	Cobertura del 95.47 % de la población.
Cobertura alcantarillado	Sí, pero no en todo el territorio.	Cobertura del 94.7 % de la población.
Desnutrición	Sí, en la población indígena.	5.08 % de la población tiene dificultades al momento de acceder al alimento.
Incidencia violencia familiar	No se encuentran datos.	Tasa de 15,85 casos por 1000 habitantes.
Incidencia violencia contra la mujer	No se encuentran datos.	Tasa de 119 casos por 1000 habitantes.
Cobertura de afiliación al SGSSS	La mayoría de la población tiene régimen subsidiado. Con cobertura del 100% de la población.	Cobertura del 93,8 % de la población.

Cobertura vacunación con BCG	No se encuentran datos.	Tendencia al incremento.
Cobertura parto institucional	Partos atendidos por parteras.	Cobertura 100 %.
Partos atendidos por personal calificado	Partos atendidos por parteras.	Cobertura 100 %.
Cobertura de educación primaria	No se encuentran datos.	Cobertura de 89.45 % de la población.
Cobertura de educación secundaria	No se encuentran datos.	Cobertura de 92.05 % de la población.
Cobertura de educación media	No se encuentran datos.	Cobertura de 70,46 % de la población.
Nivel socioeconómico	Bajo - Medio.	Medio - Alto.
Determinantes de la Salud	Guainía	Antioquia
Población étnica	Sí.	No.
Lejanía a servicios de salud de mayor nivel	Sí.	No.
Ruralidad	- Contaminación ambiental por mercurio utilizado para la minería. - Inundaciones en ola invernal. - Altas tasas de enfermedades zoonóticas: malaria, dengue, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, fiebre amarilla.	- El 33,90 % de la población no tiene acceso a fuentes de agua mejorada. - El 28,33 % de la población tiene inadecuada eliminación de excretas.
Enfermedad periodontal	Gingivitis y periodontitis.	No se encuentran datos.

Fuente: Elaboración propia de los autores. ⁽¹⁾MM: Mortalidad Materna.

IV. DISCUSIÓN

El presente estudio de acuerdo con los resultados obtenidos mediante cuadros estadísticos sobre mortalidad materna, causas principales de mortalidad, políticas de salud pública y determinantes sociales, permite comparar y analizar con el estudio hecho por Sandoval y Eslava acerca de las “Inequidades en mortalidad materna por departamentos en Colombia para los años (2000-2001), (2005-2006) y (2008-2009)”(17), encontrándose lo siguiente:

Al calcular las Razones de Mortalidad Materna Acumulada Estandarizada (RMMAe) para los periodos 2000-2001, 2005-2006 y 2008-2009, se obtuvieron cifras de 81 y 161 por 100,000 nacidos vivos. Entre los departamentos que registraron las razones de mortalidad materna más alta se encontró el territorio de Guainía, en el periodo 2005-2006, presentando una razón de 100 por 100,000 nacidos vivos.

Por otro lado, se determinó que, para los periodos evaluados, las tres principales causas de mortalidad materna en Colombia fueron los mismos: “trastornos hipertensivos en el embarazo; otras condiciones obstétricas no clasificadas en otra parte y complicaciones del trabajo del parto y del parto”(17), predominando la etiología de edema y trastornos hipertensivos en el embarazo para el periodo 2000-2001, y otras afecciones obstétricas no clasificadas en otra parte en los periodos 2005-2006 y 2008-2009.

Como objetivo se planteó la búsqueda de aquellas inequidades en salud que constituyen determinantes sociales que pueden incidir en un desenlace negativo en Salud Pública

como la mortalidad materna en el país, evidenciando que con el paso de los años se ha aumentado esa brecha de acceso a la salud en Colombia al calcular la Fracción Atribuible (que mide el riesgo que tiene una gestante de morir por el solo hecho de vivir en Colombia, y no en los países usados como referentes en cada año), con resultados que revelan un exceso de riesgo del 82 % para el periodo 2000-2001, de 88 % para el periodo 2005-2006 y 87 % para el periodo 2008-2009(17).

Departamentos como Guainía se encontraron en exceso de riesgo entre 83 y 95 %, mientras el departamento de Antioquia se encontró entre 60 y 71 %, lo que se relaciona con los datos analizados de población con necesidades básicas insatisfechas (NBI) en el año 2005, puesto que departamentos como Guainía cuentan con mayor proporción de población con NBI de 60,6%, lo que explica la Fracción Atribuible tan alta ya nombrada; mientras que el departamento de Antioquia presenta una proporción de población con NBI menor al territorio de Guainía 22,9%, lo que a su vez puede vincularse con la Fracción Atribuible menor a ese departamento.

Se identificó la inequidad en la mortalidad materna y la proporción de población con NBI, lo que pretende ser una guía para describir los determinantes de salud que componen a las diferentes regiones colombianas y que puedan ser usados como fundamento en la generación de políticas de salud pública que pretendan reducir este fenómeno de importancia mundial. En la tabla 7 se observa una comparación de los resultados obtenidos en esta investigación respecto a un trabajo similar.

Las cifras de mortalidad materna para el departamento de Guainía durante las últimas décadas han sido de gran alarma tanto para el mismo departamento como para el Gobierno Nacional, debido a que cada año viene con un alza en sus razones de mortalidad materna siendo al año 2018 el departamento con mayor razón de mortalidad materna (7).

Durante casi dos décadas las causas principales de mortalidad materna son: “edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio (O10-O16)” y “Complicaciones del trabajo del parto y del parto (O60-O75)”. En estas se podrían buscar en los próximos años estrategias o políticas de salud pública para reducir o controlar estas

causalidades de mortalidad en las gestantes colombianas, respectivamente del departamento de Guainía y Antioquia.

Referente a los determinantes sociales incidentes en los departamentos en Colombia para mortalidad materna se sigue ratificando que el departamento de Guainía cuenta con uno de las mayores proporciones de NBI (Necesidades Básicas Insatisfechas), así mismo cuenta con determinantes negativos como lo son: el riesgo a padecer de enfermedades como malaria, dengue, leishmaniasis, enfermedad de Chagas y fiebre amarilla; además de ubicarse a grandes distancias de los centros de salud con niveles altos de atención. También cabe resaltar que en este departamento gran parte de los partos son guiados por partera y un alto número de esta población está afiliada a régimen subsidiado lo cual quiere decir que son servicios brindados por el estado debido a su nivel socioeconómico bajo. Respecto a

Antioquia, se determina que tiene una proporción de NBI estándar, contando más específicamente con: la atención de partos por profesionales capacitados y en centros médicos, niveles económicos superiores, viviendas ubicadas principalmente en áreas urbanas, con mejor acceso a centros de salud, y tienen mayores niveles educativos que las gestantes del departamento de Guainía.

Tabla 7: Comparación de los resultados obtenidos en el trabajo “Inequidades en mortalidad materna por departamentos en Colombia para los años (2000-2001), (2005-2006) y (2008-2009)” respecto a los resultados de la presente investigación

Estudios	Estudio 1 ⁽⁷⁾	Estudio 2 ⁽⁸⁾
Estadística de Mortalidad Materna	Los departamentos con peores Razones de Mortalidad Materna Acumulada Estandarizada, fueron Chocó, Guainía. Y los tres departamentos que registraron las RMMAs más bajas fueron Casanare, Córdoba y Quindío.	En el año 2018 se presentó en el departamento de Guainía una RMM de 328.9 y en Antioquia, con una RMM de 64.98 por cada 100,000 nacidos vivos.
Causas de Mortalidad Materna	Las tres principales causas de mortalidad materna fueron: <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos hipertensivos en el embarazo. - Otras condiciones obstétricas no clasificadas en otra parte. - Complicaciones del trabajo del parto y del parto. 	Las principales causas presentes fueron: <ul style="list-style-type: none"> - Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio. - Complicaciones del trabajo del parto y del parto. - Complicaciones principalmente relacionadas con el puerperio.
Determinantes Sociales en Salud	Al analizar los datos de población con necesidades básicas insatisfechas - NBI, para el año 2005 se encontró que los departamentos con el NBI más altos fueron: Chocó y Guainía. La Guajira y Vaupés. Y los de proporción de NBI más bajos fueron Bogotá, Quindío Antioquia y Santander.	En la zona rural de Guainía la mujer en gestación está expuesta a padecer de malaria, dengue, leishmaniasis, enfermedad de Chagas y fiebre amarilla, además de estar a largas distancias de los centros de salud con niveles altos de atención. Gran parte de estas mujeres tienen su parto guiado por partera. Gran parte de esta población cuenta con régimen subsidiado. Comparado con el departamento de Antioquia, contando que el parto de estas mujeres es atendido por profesionales capacitados y en centros médicos, tienen niveles económicos superiores, viven en áreas urbanas, las cuales tienen menor lejanía a los centros de salud, y tienen mayores niveles educativos.

⁽⁷⁾Estudio 1: Inequidades en mortalidad materna por departamentos en Colombia para los años (2000-

2001), (2005-2006) y (2008-2009). ⁽⁸⁾Estudio 2: Cifras estadísticas y políticas de salud pública que inciden en la mortalidad materna en gestantes entre las edades de 15 a 49 años en el departamento de Guainía comparado con el departamento de Antioquia en el periodo de 2018.

Por último, Sandoval y Eslava, no incluyen políticas de salud pública en su revisión.

V. CONCLUSIONES

En el año 2018 la RMM es menor en el departamento de Antioquia dado que cuentan con mayor índice de nacidos vivos respecto a las defunciones maternas, con una RMM de 64.98 por 100,000 nacidos vivos, comparado a Guainía con una RMM de 328.95 por 100,000 nacidos vivos.

En ese mismo año pudo evidenciarse que las principales causas de mortalidad materna en común en los dos departamentos fueron: “edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio (O10-O16)”, “Complicaciones del trabajo del parto y del parto (O60-O75)” y “Complicaciones principalmente relacionadas con el puerperio (O85-O92)”, lo cual es una base para realizar propuestas en salud pública que reduzcan el número de muertes maternas en estos departamentos.

Las políticas de Salud Pública en el 2018 no fueron totalmente efectivas, en estos territorios, en el departamento de Guainía sus actividades se centraron hacia la implementación de programas de planificación, procedimientos menores como canalizaciones o desparasitaciones y kits de insumos, pero dejó a un lado todo lo que comprende el tema de mortalidad materna, reflejado en su alza en la razón de mortalidad materna, cumpliendo de manera tolerable casi sobrepasando el límite de la meta propuesta para ese año; en el departamento de Antioquia se planteó políticas mucho más completas y manejables. Con esto se concluye que una posible renovación de las políticas en el departamento de Guainía en el futuro y una mejor implementación de las mismas en el departamento de Antioquia, podría ser determinante en la disminución de la razón de mortalidad materna. Así mismo, el departamento de Guainía se podría apoyar en las políticas tomadas en Antioquia y usarlas como ejemplo para implementar en su departamento.

Los determinantes sociales en salud influyen positiva o negativamente en la salud de la mujer gestante, las diferencias son notables, en la zona rural de Guainía la mujer en gestación está expuesta al contagio de enfermedades como malaria, dengue, leishmaniasis, enfermedad de Chagas y fiebre amarilla, localizadas en zonas apartadas de las entidades prestadoras de servicios de salud nivel de complejidad III y IV que corresponden a aquellas que cuentan con servicios de médicos y práctica de atención del parto en el lugar de vivienda por parteras, lo cual dificulta brindar atención y procedimientos médicos especializados o quirúrgicos ante complicaciones en el parto o puerperio. Gran parte de esta población cuenta con régimen subsidiado, lo que genera una menor calidad y disponibilidad de recursos en la atención en salud sin mencionar la baja cantidad de entidades prestadoras de servicios en salud y su acceso a ellas lo cual genera una repercusión en esta problemática de salud pública. Y la mayoría de estas mujeres presenta algún tipo de enfermedad periodontal (15), esto puede conllevar a alguna complicación en el embarazo. En el departamento de Antioquia, las condiciones en salud para gestantes son más favorables, los partos en su totalidad por profesionales capacitados y en centros médicos, con niveles económicos superiores en toda la población (15), viviendo un gran porcentaje de la población en áreas urbanas que disponen de centros de salud cercanos, y tienen mayores niveles educativos (15). Todo esto provoca una mayor incidencia en la mortalidad materna respecto al departamento de Guainía.

Conflicto de Interés: Los investigadores declaran no tener

ningún conflicto de interés en la realización del estudio.

Agradecimientos: A Dios, la Fundación Universitaria Juan N. Corpas y los doctores Juan Carlos Correa Senior y María Luisa Latorre Castro, por ser nuestros mentores y guías respecto a su enseñanza en el tema de Salud Pública.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Salud Materna [Internet]. SF. México [citado 01 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=341:saludmaterna&Itemid=387#:~:text=La%20muerte%20materna%20es%20definida,no%20por%20causas%20accidentales%20
2. Organización Mundial de la Salud. Objetivos de Desarrollo Sostenible: Metas [Internet]. 2020 [citado 01 de octubre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>
3. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. “La mortalidad materna es inaceptable”: Gina Tambini [Internet]. 2019. Colombia [citado 01 de octubre 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=3165:la-mortalidad-materna-es-inaceptable-gina-tambini&Itemid=551
4. SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD DE BOGOTÁ. Mortalidad materna [Internet]. SF [citado 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Protocolos%20de%20Vigilancia%20en%20Salud%20Publica/Mortalidad%20Materna.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud. Mortalidad materna [Internet]. 2019 [citado 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/maternal-mortality>
6. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 52, 22 al 28 de diciembre de 2019 [Internet]. 2019 [citado 30 julio 2020]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf#search=boletin%20epidemiologico%20semana%2052%202019
7. DANE. Salud. Nacimientos y defunciones. Defunciones No fetales. [Internet]. SF [citado 18 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales>
8. DANE. Salud. Nacimientos y defunciones. Nacimiento. [Internet]. SF [citado 18 septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales>
9. Gobernación del departamento del Guainía. Informe Ejecutivo de Gestión. [Internet]. 2018 [citado 30 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://guainia.micolombiadigital.gov.co/sites/guainia/content/files/000435/21716_informe-general-2018-terminado-ultimo.pdf

10. Gobernación del Guainía y Secretaría de Salud Departamental. Guainía avanza en la prevención de la mortalidad materna [Internet]. 2018. Nota: 024. Guainía: Gobernación del Guainía y Secretaría de Salud Departamental [citado 30 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://guainia.micolombiadigital.gov.co/sites/guainia/content/files/000081/4010_nota-codigo-roo-sexualidad.pdf
11. Dirección de salud pública, grupo de promoción y prevención a las direcciones territoriales departamentales y distritales del país. Lineamientos generales reducción de la mortalidad materna [Internet]. 2010. No. 13.340. Ministerio de Salud y Protección Social [citado 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.dssa.gov.co/index.php/programas-y-proyectos/salud-publica/item/141-maternidad-segura>
12. Instituto Nacional de Salud - Equipo de maternidad segura. Memorias de vigilancia epidemiológica de mortalidad materna basada en la web [Internet]. 2010. Ministerio de Salud y Protección Social [citado 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.dssa.gov.co/index.php/programas-y-proyectos/salud-publica/item/141-maternidad-segura>
13. Organización Mundial de la Salud. Determinantes Sociales de la Salud. [Internet]. 2019 [Citado el 02 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/social_determinants/es/
14. Ministerio de Salud. Análisis de situación de salud de Colombia. [Internet]. 2013 [Citado el 02 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://semilleropacifico.uniandes.edu.co/images/document/salud/Analisis-de-situacion-de-salud-segun-regiones-de-colombia.pdf>
15. Ministerio de Salud. Análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud. [Internet]. 2018 [Citado el 02 de octubre de 2020]. Disponible en: http://guadalupeantioquia.micolombiadigital.gov.co/sites/guadalupeantioquia/content/files/000088/4373_asis_guadalupe_2018.pdf
16. Ministerio de Salud y Protección social. Protección social. Cifras de aseguramiento en salud. [Internet]. 2019 [citado 09 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx>
17. Sandoval Y, Eslava J. Inequidades en mortalidad materna por departamentos en Colombia para los años (2000-2001), (2005-2006) y (2008-2009). [Internet]. 2013; 15(4): 529-541. Rev. Salud pública [citado el 09 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rsap/2013.v15n4/579-591/>

ARTÍCULO ORIGINAL

FACCE: Puntaje de Factores Asociados a Consultantes Crónicos del Servicio de Emergencias: Estudio de Casos y Controles.

Liliana Villamil-Núñez¹, Lina Quintero-Díaz², Lina M. Vera-Cala³, Aníbal A. Teherán^{4*}.

¹Médico, MSc, Residente de Medicina de Emergencias de Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

²Médico, Especialista en Medicina de Emergencias, Clínica Chicamocha S.A (Bucaramanga - Santander). Colombia.

³Médico, MSc, PhD Epidemiología, Clínica Chicamocha S.A (Bucaramanga - Santander). Colombia.

⁴Médico, Epidemiología, Grupo de Investigación COMPLEXUS, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá. Colombia.

RESUMEN

Introducción. Los consultantes crónicos (CC) aumentan el sobrecupo y sobreuso en los servicios de emergencias (SE), y no existen reglas estándar para identificarlos. Nosotros identificamos factores de riesgo (FR) y construimos un puntaje para discriminar CC en los SE (Puntaje FACCE).

Metodología. Con un diseño de Casos[≥ 10 atenciones/año] y Controles[hospitalarios] seleccionados aleatoriamente de una base de datos con más de 100.000 atenciones/año, se recogieron datos sociodemográficos y clínicos de pacientes atendidos en tres SE de una clínica privada de Bucaramanga-Santander. Se aplicó un modelo de regresión logística (MRL) para identificar FR asociados a CC (ORa; IC95%). Con los z-score de cada FR[MRL] se construyó el puntaje FACCE.

Resultados. Fueron seleccionados 200 casos[CC] y 207 controles, los CC tenían mayor edad (42 años; **OR: 1.02**[1.01-1.03]) y predominantemente, estaban casados o en unión libre [C/UL], tenían planes de atención domiciliaria y fueron hospitalizados (valor $P < 0.05$). Los FR asociados a CC fueron estado civil C/UL [**2.06**; 1.37-3.11], comorbilidad [**2.40**; 1.52-3.79], enfermedad general no traumática [**4.10**; 2.18-7.71], antecedente de tabaquismo [4.17; 1.14-15.1] y las enfermedades primarias: neoplasia [**4.32**; 1.41-13.1], epilepsia [**10.6**; 1.28-87.7], enfermedad mental [**3.23**; 1.46-7.16] y renal crónica [**8.18**; 1.02-65.7]. La mediana [p25-p75] del puntaje FACCE [**13.4**; 9.6-16.8] fue mayor en Casos [**16.0**; 13.0-17.6] Vs Controles [**12.6**; 9.14-13.9] (Δ **3.79** [IC95%, 3.26-4.29]) (AUC: 0.78; **OR: 1.23**; 1.14-1.32; valor $P < 0.001$).

Discusión. Identificamos FR sociodemográficos y clínicos asociados a CC, que conjuntamente [puntaje FACCE] demostraron utilidad para discriminarlos en los SE. Nuevas investigaciones permitirán una validación externa del FACCE, así como una mejoría en las capacidades operativas y calibración para discriminar CC de los SE.

Palabras clave: Consultantes crónicos; Usuarios frecuentes; Emergencias; Casos-Controles; Factores de riesgo; Puntaje.

ABSTRACT

Factors associated with chronic users on Emergency Services (FACCE score): Case-Control Research.

Introduction. Frequent ED users (FU) are responsible for the overcrowding and overuse of the services in the emergency room. There

are currently and no standard rules to identify them. We identify risk factors (RF) and construct a score to discriminate this FEDUs (FACCE Score).

Methods. With a design of Cases [≥ 10 ERvisits / year] and Controls [hospital] randomly selected from a database with more than 100,000 visits / year, sociodemographic and clinical data of patients treated in three SE of a private clinic in Bucaramanga. Santander were collected. A logistic regression model (LRM) was applied to identify RF associated with CC (**ORa**; 95%CI). With the z-scores of each FR [MRL] the FACCE score was constructed.

Results. 200 cases [CC] and 207 controls were selected, the CC were older than 42 years of age (**OR: 1.02**[1.01-1.03]) and predominantly, married or in common-law union [C/UL], had home care plans and were hospitalized (P -value < 0.05). The RF associated with CC were marital status C/UL [**2.06**; 1.37-3.11], comorbidity [**2.40**; 1.52-3.79], general non-traumatic disease [**4.10**; 2.18-7.71], history of smoking [4.17; 1.14-15.1] and the primary diseases: neoplasia [**4.32**; 1.41-13.1], epilepsy [**10.6**; 1.28-87.7], mental illness [**3.23**; 1.46-7.16] and chronic kidney [**8.18**; 1.02-65.7]. The median [p25-p75] of the **FACCE score** [**13.4**; 9.6-16.8] was higher in Cases [16.0; 13.0-17.6] Vs Controls [**12.6**; 9.14-13.9] (Δ **3.79** [95%CI, 3.26-4.29]) (AUC: 0.78; **OR: 1.23**; 1.14-1.32; P -value < 0.001).

Discussion. We identified sociodemographic and clinical RF associated with FU, which together [score FACCE] demonstrated usefulness to discriminate them in the ED. New investigations will allow an external validation of the FACCE, as well as an improvement in the operational capacities and calibration to discriminate FU in the ED.

Keywords: Chronic users; Frequent users; Emergencias; Case-Controls; Risk factors; Score.

*Autor de correspondencia:
Teherán Aníbal A.
anibal.teheran@gmail.com

Como citar: Núñez, L., Díaz, L., Cala, L. M., & Teherán, A. (2021). FACCE: Puntaje de Factores Asociados a Consultantes Crónicos del Servicio de Emergencias: Estudio de Casos y Controles. Revista Cuarzo, 27(1), 19-26.

Recibido: 29 de abril de 2021
Aceptado: 16 de mayo de 2021
Publicado: 30 de junio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v27.n1.537>



License creative
Commons

I. INTRODUCCIÓN

Los consultantes crónicos son uno de los principales factores de riesgo (FR) asociados al sobreuso y sobrecupo en las Salas de Emergencias (SE) (1). Aún no hay consenso, definición estándar, ni reglas de predicción o clasificación para identificarlos con alta precisión en los SE, no obstante, se han utilizado puntos de corte, desde 3 hasta 20 consultas/año para clasificarlos en investigaciones clínicas (1-4).

Estados Unidos de América (EUA) con más de 300 millones de habitantes, anualmente presta entre 130-148 millones de atenciones de urgencias, Colombia durante el periodo 2015-2020, con 45-50 millones de habitantes, prestó en promedio 22 millones de atenciones en los SE, y se ha descrito que en ciudades principales, un centro referente de Emergencias durante un cuatrienio, logró prestar más de 800.000 atenciones (5-7).

El volumen de atenciones en el SE, en un periodo de tiempo específico, y el exceso no esperado de atenciones pueden coincidir en causas comunes que producen efectos variables en la intensidad de uso de los SE (5, 8). Para el año 2018 en EUA y Colombia, respectivamente, por cada 100 personas atendidas la intensidad de uso fue 40.4 y 59.7, y entre las causas asociadas a la intensidad de uso se identificaron las infecciones prevenibles y las consultas no pertinentes, especialmente, cuando el usuario fue una persona mayor o un consultante crónico (1-5, 8, 9).

La intensidad de uso se puede medir por persona como frecuencia de uso y se ha clasificado en intervalos de 1-3 (no frecuente), 4-12 (frecuente) y 12 o más atenciones/año (muy frecuente) en el SE, no obstante, también se ha dicotomizado como ≥ 4 (frecuente) y 1-3 atenciones/año (ocasional) (3, 10). Hasta 9% de los pacientes anualmente atendidos en los SE clasifican en las categoría frecuente o muy frecuente, y las personas mayores, con comorbilidades, enfermedad crónica, enfermedad mental y falla cardíaca, son características o FR predominantemente asociados a estas dos categorías (2-4, 10).

Aunque mundialmente es conocido, aplicado y estudiado el problema de los consultantes crónicos a los SE, en Colombia las investigaciones son escasas al respecto, por lo tanto, en una Clínica Privada en Bucaramanga que presta más de 120.000 atenciones anuales, realizamos una investigación para identificar FR asociados a pacientes consultantes crónicos y proponer una escala que permita discriminarlos en las SE.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño, lugar y selección de pacientes. Se ejecutó un diseño de Casos y Controles[hospitalarios] con temporalidad retrospectiva, no pareado, utilizando datos contenidos en los registros clínicos de pacientes atendidos entre enero/2018-diciembre/2019, en las SE de tres sedes hospitalarias de la Clínica Chicamocha S.A (Bucaramanga-Santander; Sedes González, Principal y Bolarquí). La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación de la Clínica Chicamocha S.A.

Se calculó una muestra de 400 sujetos (Casos/Controles 1:1), para estimar un OddsRatio de 3.0 (CasosExpuestos_13.6%) [StatCalc-OpenEpi, Confianza: 95%, $1-\beta$: 0.8]. El marco muestral disponible fue el último registro de atención médica en la SE, con más 90.000 consultantes distribuidos en las tres sedes de la Clínica Chicamocha S.A. Posteriormente, con una tabla de números aleatorios (Excel®), fueron seleccionados los casos y controles en el periodo de tiempo establecido.

Se identificaron como casos (Consultantes Crónicos) a pacientes atendidos por cualquier motivo de urgencias en 10 o más ocasiones, durante un periodo de 12 meses, establecido retrospectivamente desde la última atención médica de urgencias en cualquiera de las sedes de la Clínica Chicamocha S.A. Los controles tenían similares características de ensamble que los casos, excepto, que el número de atenciones osciló entre 1 y 9. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años y se excluyeron pacientes consultantes para seguimiento clínico de una atención médica previa.

Variables y base de datos. Se construyó una base de datos (Excel®) con variables demográficas, sociales y clínicas potencialmente asociadas (factores) a pacientes consultantes crónicos en las SE. Se incluyeron las variables edad, sexo, escolaridad, estado civil, frecuencia de consultas al SE en últimos 12 meses, inclusión en programa de atención domiciliaria, diagnóstico de enfermedades primarias (hipertensión arterial[HTA], neoplasia, diabetes mellitus[DM], enfermedad renal crónica[ERC], hepatopatía, insuficiencia cardíaca crónica[ICC], infarto agudo de miocardio[IAM], enfermedad mental[EM], epilepsia, accidente cerebrovascular[ACV]), presencia de comorbilidad, trauma o enfermedad general como motivo de consulta, antecedente de consumo pesado de alcohol, tabaquismo o abuso de sustancias. La base de datos está disponible en el repositorio público HARVARD Dataverse (19).

Análisis estadístico. Los datos se expresaron en medianas, conteos y proporciones. Para comparar proporciones o medianas entre casos y controles, respectivamente, se utilizaron las pruebas Z y U-Mann Whitney (Minitab® 19.2020.1).

Las variables sociales, demográficas y clínicas (factores) asociadas estadísticamente con los casos (valor P <0.05) se utilizaron para estimar el riesgo crudo (ORc, IC95%) y ajustado por edad y sexo (ORa, IC95%) de ser consultante crónico del SE. Para estimar el riesgo de ser consultante crónico (y) asociado a diferentes factores ($x_1, x_2, x_3, x_k \dots$) se aplicó un Modelo de Regresión Logística Binario (MRLB), paso a paso, incluyendo el intercepto (JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1) [Computer software]).

Por último, con los z-Score (MRLB) de cada factor que aumentó el riesgo (ORa) de ser consultante crónico en el SE se construyó un puntaje de Factores Asociados a Consultantes Crónicos en Emergencias (FACCE). Se calcularon los estadísticos globales del puntaje FACCE y se compararon entre casos y controles. Asimismo, se determinó la capacidad global para discriminar consultantes crónicos (Área Bajo la Curva [AUC]) y se estimó la probabilidad (IC95%) de discriminación en diferentes puntos de corte a lo largo del puntaje (Addinsoft (2021). XLSTAT statistical and data analysis solution. New York, USA. <https://www.xlstat.com>).

III. RESULTADOS

En general, la edad mediana fue 42 años, la mayoría de pacientes eran hombres (valor P: 0.042), con educación secundaria o menor, viudos/solteros/separados, cuatro de cada cinco se atendieron en las sedes González o Principal, menos de 2% tenía un plan para atención domiciliaria, el principal motivo de atención fue enfermedad general diferente al trauma, más de la mitad tenía alguna comorbilidad, tres de cada cuatro fueron clasificados con triage 2, y en más de 80% se estableció tratamiento ambulatorio (Tabla 1).

Al comparar consultantes y no consultantes crónicos se identificaron diferencias en algunas características demográficas, sociales y clínicas. Los consultantes

crónicos tenían mayor edad, adicionalmente, la proporción de casados o pacientes en unión libre fue mayor en este grupo, así como, los pacientes con plan de atención domiciliaria, comorbilidad o que necesitaron hospitalización (Tabla 1).

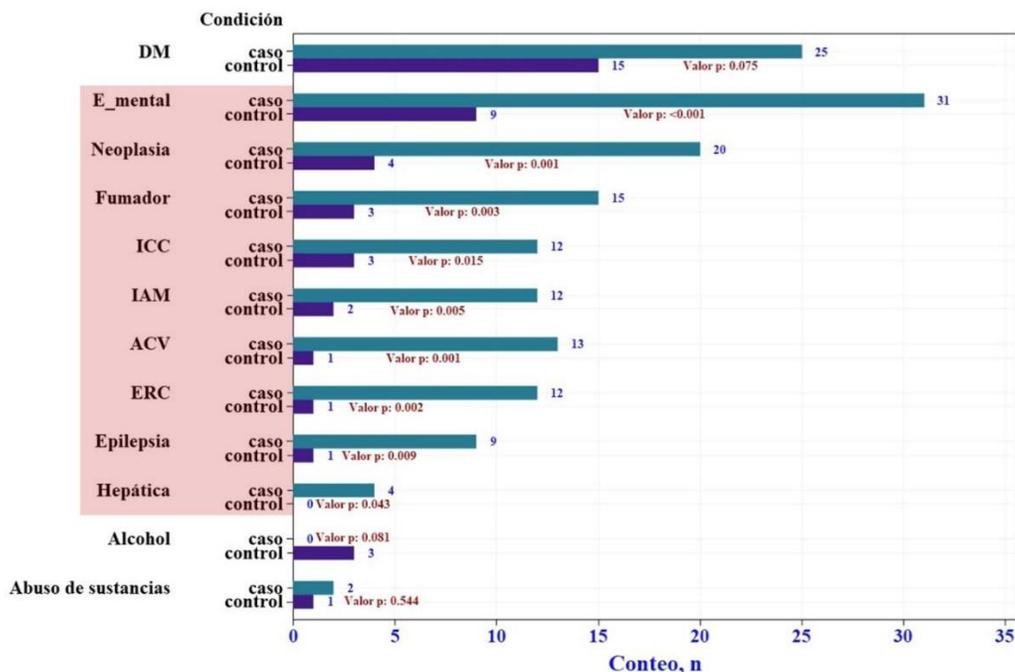
Tabla 1: Características Generales

VARIABLES	Casos n: 200	Controles n: 207	Total n: 407	valor P (dos colas)
Edad	49 (32-73)	38 (29-54)	42 (30-62)	<0.000
Sexo				
Hombres	108 (54.0)	110 (53.1)	218 (53.6)	0.862
Mujeres	92 (46.0)	97 (46.8)	189 (46.4)	0.862
Educación†				
Secundaria	157 (84.8)	147 (85.5)	304 (85.2)	0.882
Profesional	28 (15.1)	25 (14.5)	53 (14.8)	0.882
Casado, Unión libre††	110 (55.0)	73 (35.3)	183 (45.0)	<0.001
Sede de atención				
S. González	89 (44.5)	87 (42.0)	176 (43.2)	0.615
S. Principal	77 (38.5)	78 (37.7)	155 (38.1)	0.865
Bolarquí	34 (17.0)	42 (20.3)	76 (18.7)	0.395
Atención domiciliaria†††	7 (3.50)	1 (0.48)	8 (1.97)	0.028
Atendido por trauma	15 (7.50)	53 (25.6)	68 (16.7)	<0.001
Comorbilidad	142 (71.0)	89 (43.0)	231 (56.8)	<0.001
Triage				
1	3 (1.50)	0 (0.0)	3 (0.74)	0.081
2	152 (76.0)	156 (75.4)	308 (75.7)	0.881
3 "o" 4	45 (22.5)	51 (24.6)	96 (23.6)	0.611
Lugar de atención				
Ambulatorio	154 (77.0)	186 (89.9)	340 (83.5)	<0.001
Hospitalizado	46 (23.0)	21 (10.1)	67 (16.5)	<0.001

†: secundaria incluye a personas con nivel académico menor o igual y profesional incluye personas con nivel académico igual o superior, ††: el estado civil se agrupó en casados o en unión libre y solteros, separados o viudos, †††: pacientes adscritos a un plan de atención domiciliaria.

Las enfermedades primarias más frecuentes fueron la DM, seguida de la EM y neoplasia fueron, la menos frecuentes fueron la hepatopatía, el alcoholismo y el abuso de sustancias. No se identificó antecedente clínico de alcoholismo entre los consultantes crónicos. Por último, los consultantes crónicos presentaron asociación estadística con nueve de doce enfermedades primarias exploradas: EM, neoplasia, tabaquismo, ICC, IAM, ACV, ERC, epilepsia y hepatopatía (Figura 1).

Figura 1: Enfermedades primarias relacionadas con los consultantes Crónicos en los Servicios de Emergencias.



En este diagrama de barras invertidas, en la parte más externa del eje lateral izquierdo están las enfermedades primarias ordenadas de arriba hacia abajo por la disminución de ocurrencia de forma global; en la parte interna la clasificación como casos o controles. El sombreado rosado incluye las enfermedades primarias asociadas estadísticamente con los casos. En el eje inferior se presenta la escala de frecuencia de ocurrencia.

Características asociadas a los consultantes crónicos. El riesgo de ser consultantes crónicos aumentó con la edad, sin embargo, no se identificó asociación con el sexo. Posterior al ajuste por edad y sexo (ORa), los consultantes crónicos se asociaron, de forma conjunta, a los estados civiles casado o unión libre (Tabla 2).

Tabla 2: Factores asociados a consultantes crónicos.

Característica	ORc (IC95%)	z-Score	β^r	ORa [†] (IC95%)	valor P [†]
Edad, años [†]	1.02 (1.01-1.03)	5.036	0.538	-	<0.001
Hombres [†]	1.03 (0.70-1.52)	-	0.017	-	0.862
Generales					
Casado/Unión Libre	2.24 (1.50-3.34)	3.463	0.725	2.06 (1.37-3.11)	<0.001
P.A.D. ^{†††}	7.47 (0.91-61.2)	-	1.468	4.34 (0.51-36.9)	0.179
No Trauma	4.24 (2.30-7.82)	4.395	1.413	4.10 (2.18-7.71)	<0.001
Comorbilidad	3.24 (2.15-4.89)	3.776	0.877	2.40 (1.52-3.79)	<0.001
Hospitalizado	2.64 (1.51-4.62)	-	0.637	1.89 (1.04-3.41)	0.034
Enfermedades primarias					
EM	4.03 (1.86-8.71)	2.895	1.174	3.23 (1.46-7.16)	0.004
Neoplasia	5.63 (1.89-16.8)	2.573	1.464	4.32 (1.41-13.1)	0.010
Fumador ^{††}	5.51 (1.57-19.3)	2.168	1.428	4.17 (1.14-15.1)	0.030
ICC	4.34 (1.20-15.6)	-	0.825	2.28 (0.60-8.58)	0.223
IAM	6.54 (1.44-29.5)	-	1.176	3.24 (0.69-15.2)	0.136
ACV	14.3 (1.85-110.5)	-	2.001	7.39 (0.93-58.6)	0.058
ERC	13.1 (1.69-101.9)	1.978	2.103	8.18 (1.02-65.7)	0.048
Epilepsia	9.70 (1.21-77.3)	2.192	2.363	10.6 (1.28-87.7)	0.028
Hepatopatía	No estimable	-	No aplica	No aplica	No aplica

†: los ORa corresponden OR crudos (ORc) ajustados por edad y sexo. Tanto el Coeficiente β como el Valor p presentados en la tabla pertenecen al ORa.

††: el tabaquismo es un antecedente clínico, más no una enfermedad primaria. ††† P.A.D.: programa de atención domiciliaria.

También se identificó que, de forma ajustada, el riesgo de ser consultantes crónicos aumentó en presencia de comorbilidades, antecedente de tabaquismo, enfermedades no traumáticas como motivo de consulta y en pacientes con EM, neoplasia, ERC y epilepsia (Tabla 2).

Puntaje construido con factores asociados a consultantes crónicos.

Con la sumatoria de los puntajes z de cada factor asociado a consultantes crónicos, presentes individualmente tanto en casos como controles, se estableció un intervalo de puntuación (escala), que se utilizó para determinar la probabilidad de identificar consultantes crónicos en el SE, FACCE (Factores Asociados a Consultantes Crónicos en Emergencias). Como caso especial, la edad multiplicada por el puntaje z se transformó al logaritmo natural [LN] y el resultado se incluyó en la sumatoria de factores presentes, a continuación, presentamos un ejemplo:

- Paciente de 81 años, motivo de consulta enfermedad no traumática, estado civil casado/unión libre[C/UL], comorbilidad presente.
- Puntaje FACCE: $LN(81 * z_Score) + No\ Trauma * z_Score + C/UL * z_Score + comorbilidad * z_Score$
- Puntaje FACCE: $LN(edad * 5.036) + No\ Trauma * 4.395 + C/UL * 3.463 + comorbilidad * 3.776$
- Puntaje FACCE: 17.6

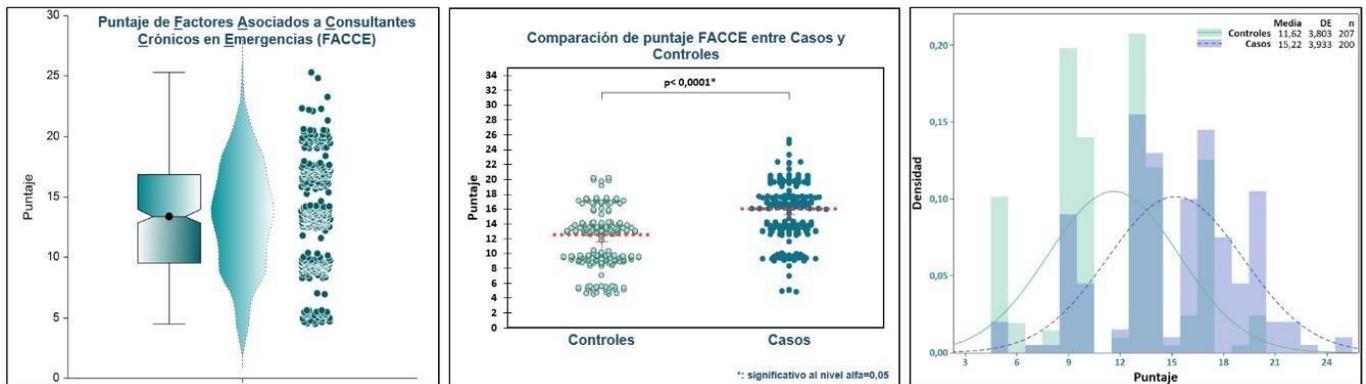
En la Tabla 3 y Figura 2 se presentan los estadísticos y distribución del puntaje construido para determinar la probabilidad de ser consultantes crónicos en el SE. Aunque el puntaje FACCE aparentaba una distribución normal, se rechazó esta función con la prueba de normalidad, adicionalmente, se identificó que la mediana del puntaje fue mayor en los consultantes crónicos.

Tabla 3: Puntaje compuesto por z-Score de factores asociados a consultantes crónicos.

Estadísticos	Global	Consultantes Crónicos	
		Si	No
Media (DE)	13.4 (4.3)	15.2 (3.9)	11.6 (3.8)
Mediana (p25-p75)	13.4 (9.6-16.8)	16.0 (13.0-17.600)	12.6 (9.14-13.9)
Máximo-Mínimo	4.50-25.3	4.79-25.3	4.50-20.1
SW†	0.973	0.976	0.957
SW† (valor P)	<0.001	0.002	<0.001

SW†: prueba de Shapiro Wilks para determinar normalidad, DE: desviación estándar.

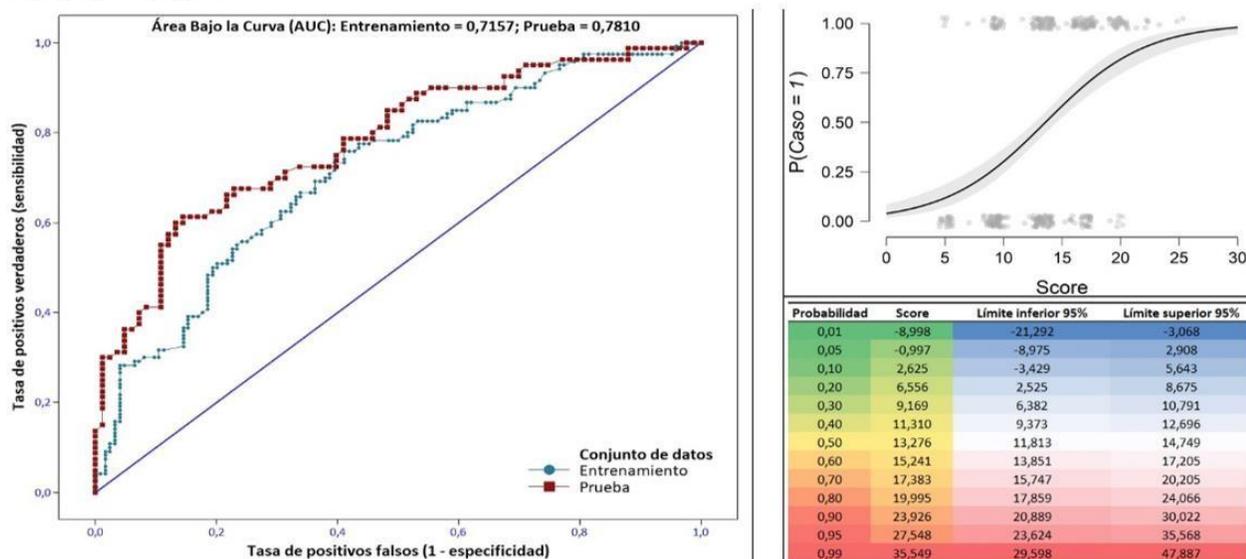
Figura 2: Distribución global y en casos o controles del puntaje de características asociadas a consultantes crónicos.



En el panel izquierdo se presenta la distribución del puntaje FACCE en tres tipos de diagramas. En el panel central se comparan las medianas del puntaje FACCE entre casos y controles. En el panel derecho se comparan los histogramas de barras y distribuciones del puntaje FACCE entre casos y controles.

Por último, se determinó que a mayor puntaje FACCE aumentaba la probabilidad de discriminar consultantes crónicos en el SE. Por ejemplo, con una puntuación mayor o igual a 19.9 (IC95%, 17.6-24.1) la probabilidad de discriminar pacientes consultantes crónicos en el SE es del 80% (Figura 3, panel inferior derecho). Con el set de prueba, la capacidad global de diagnóstico del puntaje FACCE para discriminar pacientes consultantes crónicos en el SE fue mayor a 0.78 y el OR:1.23 (IC95%: 1.14-1.32; Valor p: <0.001; β: 0.206; AIC: 316.6).

Figura 3: Capacidad global para discriminar casos y probabilidad de identificación según puntaje de características asociadas a consultantes crónicos.



En la **figura izquierda** se presenta las curvas ROC y el AUC de los sets de datos de entrenamiento y prueba. La **figura superior derecha** muestra la función de distribución logística resultado del MRLB, en el eje x se presenta el puntaje FACCE y en el eje y la probabilidad de ser caso (1; consultante crónico). La **figura inferior derecha** presenta diferentes puntos de corte del puntaje FACCE (IC95%) y la probabilidad para diagnosticar consultantes crónicos (casos) para cada punto de corte. $Pred(Consultantes Crónicos) = 1 / (1 + \exp(-2.73883981903773 * 0.206306505697774 * FACCE))$

IV. DISCUSIÓN

En esta investigación de Casos y Controles se identificaron FR sociodemográficos y clínicos asociados a consultantes crónicos de las SE. Adicionalmente, los FR permitieron construir un puntaje para discriminar entre consultantes crónicos y consultantes no crónicos.

En Bucaramanga tres a cuatro de cada cinco urgencias de los pacientes afiliados al Régimen Contributivo (RC) son direccionadas a alguna de las tres sedes de la Clínica Chicamocha S.A. (6). Durante el periodo 2018-2019, los afiliados al RC en Bucaramanga representaron al menos 70% (478.541 afiliados) de los asegurados en algunos de los tres grandes regímenes del sistema de salud colombiano (contributivo, subsidiado, excepción), por lo tanto, es altamente probable que esta investigación sea representativa del mayor subgrupo de potenciales consultantes de las SE en esta localización geográfica (11).

Los afiliados al RC fueron la población a la que se prestó mayor número de atenciones de forma conjunta en las ciudades principales de Colombia (incluida Bucaramanga) durante el periodo 2018-2019, asimismo, en estas ciudades y en el mismo periodo, la intensidad de uso de las SE fue mayor en el RC (8.3 atenciones/afiliado) que en el Régimen Subsidiado (RS, 7.9 atenciones/afiliado) (6). La concentración de consultantes crónicos en áreas urbanas,

especialmente, en ciudades principales podría explicar este patrón, no obstante, en la mayoría de publicaciones no se compara la intensidad de uso de las SE entre las áreas rural y urbana (4, 12). Dos estudios compararon la localización del usuario como posible predictor de la frecuencia de uso de las SE y evidenciaron que, en Canadá, ser habitante de áreas rurales aumentaba el riesgo de ser consultante crónico, contrario a lo observado en EUA, donde dicho riesgo aumentaba si se habitaba en áreas urbanas de Pensilvania (1-4, 9, 12-14). Cabe mencionar que, ambos países tienen diferentes modelos de salud y esto puede ser un factor o determinante que module o afecte la intensidad del uso de las SE y la ocurrencia de consultantes crónicos.

En el modelo y sistema de salud colombiano, el afán por cumplir la meta de cobertura universal en salud podría, indirecta o directamente, haber estimulado el fenómeno de los consultantes crónicos en los SE (15). El tránsito desde el RS que históricamente registraba carencias en términos de prestación de servicios y tecnologías de salud (STS), al RC, obligado normativamente, a mejorar la prestación y oferta de STS no contemplados o no disponibles en la red pública, pudo propiciar una falla en el modelo de salud conocida como “riesgo moral”, que consiste en el aumento irracional de la demanda de STS por parte del nuevo asegurado debido a la incertidumbre del estado de salud previo o actual, a la nueva oportunidad de atención y a la falta de estrategias preventivas de las aseguradoras para limitar este fenómeno (15, 16).

Con relación a los FR, se identificaron nueve que se asociaron a los consultantes crónicos de las SE, dos factores sociodemográficos (edad, estado civil casado/unión libre) y siete factores clínicos distribuidos así: dos antecedentes (tabaquismo, comorbilidad), las enfermedades no relacionadas con trauma como motivos de consulta, y cuatro enfermedades primarias (EM, ERC, epilepsia, neoplasia).

Es posible que los FR identificados estén asociados a la carga de morbilidad en Colombia y a variables proxi o directamente asociadas a las principales causas de enfermedad, más que al fenómeno de los consultantes crónicos, no obstante, aunque durante el periodo 2009-2019, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) persistieron como la primera causa de morbilidad, fueron las enfermedades cardiovasculares (ECV: isquémicas del corazón, cerebrovasculares, vías respiratorias e hipertensivas), en la que principalmente se distribuyó esta carga, contrario a las cuatro ECNT primarias que en la presente investigación se asociaron a los consultantes crónicos (6, 17).

Similar a lo identificado en esta investigación, la evidencia científica acumulada es consistente estableciendo que las personas mayores, con comorbilidades, enfermedades crónicas primarias, especialmente la EM, ECV, neumopatías crónicas, cáncer y el abuso de sustancias son FR asociados y aumentan el riesgo de identificar pacientes consultantes crónicos de los SE (2-4, 9, 10, 12-14). Entre las ECNT primarias que identificamos como FR, a diferencia de lo descrito, están la ERC y la epilepsia, no obstante, esto podría explicarse por varios factores locales propios de la dinámica del sistema de salud (18, 19). En el contexto colombiano estos factores podrían ser la carga de morbilidad del área geográfica de Bucaramanga y de los afiliados suscritos a las distintas Entidades Administradoras de Planes de Beneficios de Salud, adicionalmente, las limitaciones o carencias en la prestación de STS contempladas dentro de los planes de beneficios de los asegurados que puede derivar en tres efectos aislados o concurrentes, 1. Progresión y deterioro de la enfermedad primaria, 2. Exacerbaciones recurrentes por no control de la enfermedad, 3. Solicitud de STS en escenarios de salud distinto a los esperados.

Consideramos que el puntaje FACCE es una fortaleza en esta investigación y en este tópico particular, dado que se han descrito múltiples FR asociados a los consultantes crónicos, pero no identificamos investigaciones con escalas o reglas de predicción útiles para discriminar este tipo de usuarios en los SE. Otra fortaleza adicional, desde lo metodológico, fue la selección aleatoria de los participantes dado que pudo influir positivamente en la distribución equitativa por sexo y sedes de los SE, limitando un sesgo selección con potencial efecto

en los riesgos estimados.

Similar a otras investigaciones, la falta de una definición estándar para clasificar los casos pudo tener un efecto en la identificación de FR, especialmente algunas ECNT (ECV, neumopatía crónica) y en la construcción del puntaje FACCE. El diseño metodológico, específicamente la temporalidad de ejecución, pudieron afectar la recolección de potenciales FR, por ejemplo, más allá de la enfermedad primaria, la falta de adherencia al tratamiento y las barreras de acceso para la prestación de STS podrían ser los FR para que ocurra el fenómeno de consultantes crónicos de los SE. Adicionalmente, el fallecimiento o atención en otra institución de salud de los usuarios es una causa descrita de sesgo clasificación diferencial (información), en este caso particular, los pacientes atendidos fuera de las sedes de la Clínica Chicamocha S.A. durante el periodo de estudio pudieron ser casos en vez de controles. También es posible que la falta de muestreo estratificado por el volumen de atenciones en cada una de las sedes o de manera uniforme entre los meses de estudio aumentaran la probabilidad de un sesgo de selección.

Con esta investigación identificamos FR sociodemográficos y clínicos asociados a consultantes crónicos, que conjuntamente (puntaje FACCE) demostraron utilidad para discriminarlos en los SE. Esto abre la necesidad de una validación externa del puntaje FACCE en nuevas investigaciones con el objeto de aumentar su eficiencia operativa y determinar su calibración. Por último, debe aclararse que no es suficiente con identificar enfermedades primarias como FR, se debe establecer si alguno de los estadios de ERC, el tipo de EM y la condición del paciente diagnosticado con neoplasia (en quimioterapia, radioterapia o terminal) son características específicas asociadas a los consultantes crónicos de las SE.

Conflicto de Interés: Los autores declaran que NO hay conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Hudon C, Courteau J, Krieg C, Vanasse A. Factors associated with chronic frequent emergency department utilization in a population with diabetes living in metropolitan areas: a population-based retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2017 Aug 4;17(1):525. doi: 10.1186/s12913-017-2453-3.
2. Chiu YM, Vanasse A, Courteau J, Chouinard MC, Dubois MF, Dubuc N, Elazhary N, Dufour I, Hudon C. Persistent frequent emergency department users with chronic conditions: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2020 Feb 12;15(2):e0229022. doi: 10.1371/journal.pone.0229022.
3. Lee JH, Park GJ, Kim SC, Kim H, Lee SW. Characteristics of frequent adult emergency department users: A Korean tertiary

- hospital observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(18):e20123. doi: 10.1097/MD.00000000000020123.
4. Giannouchos TV, Kum HC, Foster MJ, Ohsfeldt RL. Characteristics and predictors of adult frequent emergency department users in the United States: A systematic literature review. *J Eval Clin Pract*. 2019 Jun;25(3):420-433. doi: 10.1111/jep.13137.
 5. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2019: Table ##. Hyattsville, MD. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2019.htm>
 6. Sistema Integrado de Información de la Protección Social [Base de datos en internet]. Bogotá-Colombia: SISPRO; [actualizada en abril 2021; acceso 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx>
 7. Teherán A, Alfonso L, Ávila A, Hernández J, Pacheco C, Chapeta E, et al. Mortalidad y estancia hospitalaria relacionada con trauma ocupacional atendido durante el fin de semana en el servicio de emergencias. *REC [Internet]*. 10may2018 [citado 15abr.2021];23(2):16-5. Available from: <https://revistas.juancorpas.edu.co/index.php/cuarzo/article/view/248>
 8. Zuñiga M. Uso de servicios. En: Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral "Cifras e Indicadores de Servicios de Salud" 2017. Colombia: ACEMI; 2017. p. 20-26.
 9. Hsieh VC, Hsieh ML, Chiang JH, Chien A, Hsieh MS. Emergency Department Visits and Disease Burden Attributable to Ambulatory Care Sensitive Conditions in Elderly Adults. *Sci Rep*. 2019 Mar 7;9(1):3811. doi: 10.1038/s41598-019-40206-4.
 10. Ko M, Lee Y, Chen C, Chou P, Chu D. Prevalence of and Predictors for Frequent Utilization of Emergency Department: A Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(29):e1205. doi: 10.1097/MD.0000000000001205.
 11. Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud [internet]. ADRES. Reporte Afiliados por Departamento y Municipio Detallado por Municipio. Disponible en: <https://www.adres.gov.co/BDUA/Estadistica-BDUA/Reporte-Afiliados-Por-Departamento-Y-Municipio-Det>
 12. Krieg C, Hudon C, Chouinard MC, Dufour I. Individual predictors of frequent emergency department use: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2016 Oct 20;16(1):594. doi: 10.1186/s12913-016-1852-1.
 13. Palmer E, Leblanc-Duchin D, Murray J, Atkinson P. Emergency department use: is frequent use associated with a lack of primary care provider? *Can Fam Physician*. 2014 Apr;60(4):e223-9.
 14. Pines JM, Buford K. Predictors of frequent emergency department utilization in Southeastern Pennsylvania. *J Asthma*. 2006 Apr;43(3):219-23. doi: 10.1080/02770900600567015.
 15. Cutler DM, Reber SJ. Paying for Health Insurance: The Trade-Off between Competition and Adverse Selection, *Q J Econ*. Volume 113, Issue 2, May 1998, Pages 433-466, <https://doi.org/10.1162/003355398555649>
 16. Einav L, Finkelstein A. Moral Hazard in Health Insurance: What We Know and How We Know It. *J Eur Econ Assoc*. 2018 Aug;16(4):957-982. doi: 10.1093/jeea/jvy017.
 17. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud Colombia, ASIS, 2019. Bogotá: Minsalud; 2019. p. 13-4. Fecha de consulta: 21 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RI/DE/VS/ED/PSP/asis-2019-colombia.pdf>
 18. Grinspan ZM, Shapiro JS, Abramson EL, Hooker G, Kaushal R, Kern LM. Predicting frequent ED use by people with epilepsy with health information exchange data. *Neurology*. 2015 Sep 22;85(12):1031-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001944. Grinspan ZM, Patel AD, Hafeez B, Abramson EL, Kern LM. Predicting frequent emergency department use among children with epilepsy: A retrospective cohort study using electronic health data from 2 centers. *Epilepsia*. 2018 Jan;59(1):155-169. doi: 10.1111/epi.13948.
 19. Teherán, Anibal A; Villamil-Núñez Liliana, 2021, "Replication Data for: Factors associated with chronic users on Emergency Services (FACCE score): Case-Control Research.", <https://doi.org/10.7910/DVN/GDBMPE>, Harvard Dataverse, V1, UNF:6:qKlADggHi1oTMObhLucXWg== [fileUNF]

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Brain Changes in Magnetic Resonance Imaging Caused by Child Abuse: A Systematic Literature Review.

Andrés Felipe Herrera Ortiz^{1*}, Nury Tatiana Rincón Cuenca², Lorena Josefina Fernández Beaujon¹.

¹Médico Cirujano, Universidad el Bosque, Bogotá-Colombia.

²Médico, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá-Colombia.

ABSTRACT

Introduction: Child maltreatment is a worldwide problem; not only for its repercussions at the time of the act but also for its possible sequelae, therefore, it is important to know and characterize the changes found in magnetic resonance, to correlate the structural outcome with its functional repercussions. This article seeks to unify and summarize what is already known.

Objective: To demonstrate brain changes and their functional repercussions using magnetic resonance imaging in people exposed to chronic child abuse.

Materials and methods: We performed a systematic literature review; the search was carried out through PubMed, LILACS, ScienceDirect, and Embase. The inclusion criteria were studies published in English, Spanish and French, between January 2015 and March 2020 that discussed the clinical and encephalic alterations in MRI caused by child abuse.

Results: 7 studies with a total of 760 participants were included with a mean age ranging between 6-35 years. In 42% of the articles, alterations were evidenced at the level of the amygdala and hippocampus, defined as volume reduction or decreased connectivity. On the other hand, 28% of the articles included mentioned alterations at the level of the frontal cortex.

Conclusions: Child maltreatment produces brain anatomical and functional changes, which may be reversible if early intervention is performed by separating these children from the focus of abuse. It is possible to conclude that structural changes in the brain vary depending on the sub-type of child abuse; nevertheless, it remains controversial which changes correspond to each sub-type of child abuse. There is not enough literature to classify the anatomical variations caused by child abuse according to gender. Literature must be expanded to have enough evidence to emit a concept.

Keywords: Child Abuse, child abuse sexual, magnetic resonance imaging, brain, deprivation

para correlacionar las consecuencias estructurales con las funcionales. En este artículo se busca unificar y actualizar lo que se sabe hasta el momento.

Objetivo: Evidenciar los cambios encefálicos mediante resonancia magnética y sus repercusiones clínicas en personas expuestas a maltrato infantil crónico.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura; la búsqueda se llevó a cabo a través de PubMed, LILACS, ScienceDirect y Embase, incluyendo estudios en inglés, español y francés, entre enero del 2015 y marzo del 2020, se incluyeron estudios que evaluaran las alteraciones encefálicas y las repercusiones clínicas secundarias a maltrato infantil documentado por resonancia magnética.

Resultados: Se incluyeron 7 estudios con un total de 760 participantes, con edad media oscilando entre 6-35 años. En 42% de los artículos se evidenciaban alteraciones a nivel de la amígdala e hipocampo, definidas como una reducción del volumen o disminución de la conectividad. Por otro lado, en 28% de los artículos incluidos se mencionan alteraciones a nivel de la corteza frontal.

Conclusiones: El maltrato infantil produce cambios anatómicos y funcionales en el cerebro, los cuales pueden ser reversibles si se realiza una intervención temprana separando a estos niños del foco de abuso. Es posible concluir que los cambios estructurales a nivel cerebral varían dependiendo del subtipo de maltrato infantil, sin embargo, permanece en controversia cuales cambios corresponden a cada subtipo de maltrato infantil. No hay evidencia suficiente para clasificar las variaciones anatómicas causadas por maltrato infantil de acuerdo con el género. La literatura debe expandirse para contar con suficiente evidencia para emitir un concepto.

Keywords: Maltrato a los niños, abuso sexual infantil, imagen por resonancia magnética, encéfalo, privación

RESUMEN

Cambios Encefálicos en Resonancia Magnética Causados por Maltrato Infantil: Una Revisión Sistemática de la Literatura.

Introducción: El maltrato infantil es una problemática a nivel mundial, no solo por sus repercusiones al momento del acto sino también por sus posibles secuelas, es indispensable conocer y caracterizar los cambios encontrados en la resonancia magnética

*Autor de correspondencia:
Herrera Ortiz Andrés Felipe
afherraor@gmail.com

Como citar: Herrera Ortiz, A., Rincón Cuenca, N., & Fernández Beaujon, L. (2021). Cambios Encefálicos en Resonancia Magnética Causados por Maltrato Infantil: Una Revisión Sistemática de la Literatura. *Revista Cuarzo*, 27(1), 27-33.

Recibido: 8 de enero de 2021
Aceptado: 16 de abril de 2021
Publicado: 30 de junio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v27.n1.522>



License creative
Commons

I. INTRODUCTION

Child abuse involves different sub-types within which we find neglect, sexual, physical, and emotional abuse (1).

Other authors include deprivation as a form of abuse, which refers to stressful events during childhood such as separation from the family unit, severe financial problems, suffering from serious illnesses or death of a family member (2).

According to the Colombian Institute of Family Welfare (ICBF), 77,780 reports of child abuse were received by 2012, of which 46,288 cases corresponded to children in early childhood, representing 59% of the total cases (3). According to the World Health Organization (WHO), a quarter of the adult population reports child abuse, where one for every 13 men and one for every five women report having suffered sexual abuse during childhood (4). Child abuse is a global problem, so it is essential to know the implications it has on neurological development, as well as its possible functional and structural consequences.

Exposure to abuse and early stress produces a cascade of neurobiological events that have the potential to cause structural, functional, and neurohormonal changes during the brain development process (5). Childhood stress resulting from abuse generates serological elevation of catecholamines, corticotropin-releasing hormones, cortisol, and serotonin, which leads to apoptosis, abnormal neuronal pruning, delays in myelination, inhibition of neurogenesis, and decrease in brain growth factors (1). Some brain regions are vulnerable to early stress situations because they possess high levels of glucocorticoid receptors and postnatal neurogenesis capacity (6).

In patients exposed to child abuse, functional nuclear magnetic resonance (fMRI) has shown hypo-activation of the orbitofrontal cortex and hyper-activation of the amygdala, which is related to outbursts of aggressiveness and low impulse control (7,8). The exposure to chronic stress caused by child abuse has been associated with delays in the myelination of the corpus callosum in up to 17% of patients, which promotes the independent development of both cerebral hemispheres generating important changes in the individual's behavior, due to the lateralization of the cerebral neurotransmitter systems (6).

The hippocampal region is very susceptible to the effects of child abuse, mainly between 3-5 years and 11-13 years old, due to the neuronal plasticity that this area presents and the great number of glucocorticoid receptors (9,10). Using magnetic resonance imaging (MRI) techniques, it is believed that early exposure to child abuse could reduce hippocampal

volume. However, it is not clear which are the clinical repercussions (6,9).

The cerebellum is an area that plays an important role in attention, language, cognition, affect, and due to its high density of glucocorticoid receptors, it is very vulnerable to the effects of early child abuse. Using MRI in children exposed to child abuse, a decrease in cerebellar volume has been documented, which could explain some neurobehavioral changes produced by abuse (6).

MRI, along with its different sequences such as fMRI, and diffusion sequence magnetic resonance imaging (dMRI), plays a key role in identifying structural and functional alterations in the brain. The objective of this review is to summarize and update the available evidence regarding MRI brain changes and their clinical impact on children exposed to child abuse, to provide a better understanding of the effects of child maltreatment on the brain.

II. MATERIALS AND METHODS

To answer the question a systematic literature review was carried out using the "Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis" (PRISMA) as a guide.

Eligibility criteria: Cross-sectional studies, case-controls, cohorts, meta-analyses, randomized, and non-randomized clinical trials were considered. The studies had to use MRI in patients exposed to child abuse defined as physical, sexual, emotional abuse, or neglect (determined by questionnaires or adverse situations) (1).

The inclusion criteria were: studies published worldwide, in English, Spanish, and French, performed between January 2015 and March 2020, whose main outcomes evaluated were encephalic alterations and their clinical repercussions secondary to child abuse documented by MRI. The exclusion criteria were patients with post-traumatic stress disorder, participants over 45 years of age, and associated psychiatric pathology. The PICO strategy was used.

Information sources: A systematic search was carried out in the following databases: PubMed, LILACS, ScienceDirect, Embase. The articles that were not open access were accessed through the platform of "Universidad El Bosque".

Search strategy: Broad search words were used instead of specific terms to ensure that no articles were missed. The MESH terms used were: "Child Abuse," OR "child abuse sexual," AND "magnetic resonance imaging," AND "brain".

Study selection: All the abstracts of the articles found through the search strategy were reviewed; the full text was

read in the papers that were considered relevant. The search, selection, and evaluation of the quality of the studies were carried out by two authors: Andrés Herrera (AH) and Nury Rincón (NR), in cases of discrepancies, these were resolved by a third author: Lorena Fernández (LF). Only the articles that met the inclusion and exclusion criteria were included.

Data extraction: The researchers carried out the collection of information based on a data extraction table that included year of publication, type of study, participant information (number of participants, age, gender and country of origin).

Quality assessment: All the articles included were evaluated using the NIH quality assessment tool (www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools). Only studies with results of high or acceptable quality were included.

III. RESULTS

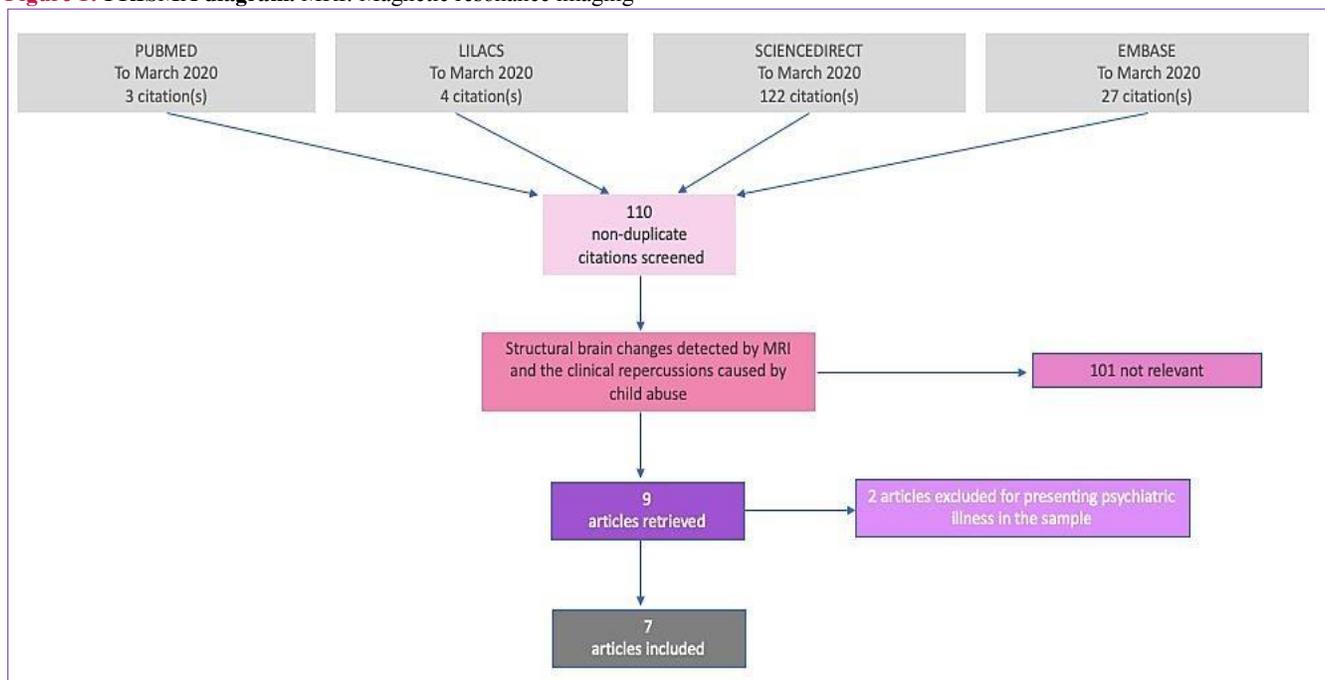
Search Results: The studies grouped in the table met all the inclusion and exclusion criteria, also were of high or acceptable quality in the NIH quality assessment tool. Although the search initially yielded nine studies; two of them

were excluded because they presented psychiatric illness in the sample, for that reason we obtained a total of seven studies to evaluate (**Figure 1**).

Summary of studies: 7 studies with a total of 760 participants were included with a mean age ranging between 6-35 years. Their findings showed that child abuse not only has physical repercussions at the moment of the act itself; but also produces long-term consequences at a cerebral level, negatively impacting their anatomy and functionality; in each study MRI, fMRI or dMRI was performed; also different scales and questionnaires were carried out, which contributed to the evaluation and classification of the degree of abuse in the participants (*trauma history questionnaire, MacArthur behavior questionnaire, and the PANAS scale*).

The *Stroop* test to evaluate neuropsychological disorders caused by child abuse was employed in two studies. In 42% of the articles, alterations were evidenced at the level of the amygdala and hippocampus, defined as volume reduction or decreased connectivity. On the other hand, 28% of the articles included mentioned alterations at the level of the frontal cortex. The following table provides a detailed breakdown of each of the relevant findings (**Table 1**).

Figure 1: PRISMA diagram. MRI: Magnetic resonance imaging



Source: Elaborated by the authors

Table 1. Summary of study findings.

Study	Study design	Intervention	Results	Quality
Blair et al. (11)	Duration: 2016-2018 Participants: 116 adolescents between 10 and 18 years old, 15 of them without previous child abuse and 101 exposed to any sub-type of child abuse at some point in their lives.	The participants were given the "childhood trauma questionnaire" and subsequently underwent fMRI at the same time as the "Stroop test" (which is divided into congruent tasks, incongruent tasks, and neutral tasks)	The amount of abuse was negatively correlated with responses to the incongruous task at the level of the mid-region of the cingulate cortex (r of pearson= -0.33) (P=0.001), right postcentral gyrus and lower parietal lobe (r de pearson= -0.41) (P=0.001), pre-central and left postcentral gyrus (r de pearson= -0.40) (P=0.001), the medial region of the frontal cortex (r de pearson= -0.40) (P=0.001). These results suggest that child abuse generates atypical neuronal responses and alters brain areas involved in behavior, which is manifested as increased or decreased brain response to the Stroop test.	9/12
Mackiewicz et al. (12)	Participants: 15 young adult women. Age range: 23-30 years, with a history of physical or sexual abuse in childhood before age 13.	PHASE 1: Participants underwent the "trauma history questionnaire" and an intelligence quotient (IQ) measurement. PHASE 2: Afterwards, an MRI and fMRI were performed during the "Stroop test."	It was evidenced that earlier age of exposure to child abuse affects neuronal systems' activation, mainly at the level of the anterior region of the cingulate gyrus and the medial and lateral area of the prefrontal cortex, leading to cognitive control issues in adulthood.	9/12
McLaughlin et al. (13)	Duration: 2014- 2015 Participants: 94 young people between 6 to 18 years old exposed to physical and sexual abuse. Of the 94 patients recruited, 4 were excluded because they failed to complete the tests. Therefore, only 90 patients were included in the study. (35 exposed to abuse and 55 controls)	The participants underwent MRI and then the "childhood trauma questionnaire" was applied to document the extent of the abuse. Afterward, the patients presented a fear conditioning test receiving positive, negative, and unconditioned stimuli, which were performed simultaneously with a skin conductance response test, to evaluate the activation of the sympathetic nervous system during the stimuli. Participants reported when they were afraid, when they liked it or if the stimuli were unpleasant using the "Likert" scale, which varies from 0 (none) to 10 (extreme).	The abuse was associated with a reduction in total brain volume, amygdala, and hippocampus; furthermore, it was concluded that children exposed to child abuse fail to discriminate which situations are safe and which situations represent a threat. A generalized failure of associative learning was detected, which makes it difficult for them to predict when an unconditioned stimulus will occur. This interpretation is consistent with extensive evidence documenting reduced IQ in children who have been abused.	10/12
Cisler et al. (14)	Duration: 2011- 2016 Participants: 88 girls between 11-17 years old (59 girls were exposed to direct physical or sexual assault and 29 of them were healthy controls)	fMRI was used to calculate the stimuli' functional connectivity during the application of a facial emotion processing test. Data were then pooled, and the overall efficiency for stimulus connectivity was computed using a brain portion of 883 regions of interest.	A more modularized network organization was found to be related to hyperactivation of the amygdala and weakened connectivity between the amygdala and the right (p= 0.003) and left (p= 0.038) medial prefrontal cortex, which is associated with increased impulsivity.	11/12
Calem et al. (15)	Searching the English literature using MEDLINE search terms, 15 articles were found that evaluated the volume of the amygdala and hippocampus in children aged 12 to 18 years. Three of the articles focused on sexual abuse, six on multiple forms of abuse, three on stressful events in early life, two on neglect, and one on poverty.	Measurement of tonsillar and hippocampal volume in boys and girls exposed and not exposed to child abuse. The results were evaluated through a random-effects analysis.	Patients exposed to child abuse have smaller hippocampal volumes compared to unexposed ones, g of hedge -0.15 (p=0.01). When contrasting the hippocampal volume by gender in patients exposed to previous child abuse, a clinically relevant difference was not evidenced (P=0.012)	7/8

Study	Study design	Intervention	Results	Quality
Bick et al. (16)	Participants: 69 children between the ages of 8-10 years were extracted from the study " <i>Bucharest early intervention project</i> ", 23 of them were in foster care exposed to neglect, 26 were raised in institutions exposed to severe neglect, and 20 had never been in institutional care.	All of the children had a dMRI at ages 8 and 10. Depressive and anxiety symptoms were assessed using the " <i>MacArthur</i> " behavioral questionnaire at the moment of the dMRI and at 12 and 14 years old.	An increased mean diffusivity (P=0.02) and decreased fractional anisotropy (P=0.01) at the corpus callosum were evidenced in children raised in foster care and institutions. Also, these children presented an increased mean diffusivity (P=0.03) and a decreased fractional anisotropy (P=0.025) at the left internal capsule. These findings suggest an alteration in the myelination of these areas, associated with increased anxiety and depression.	12/14
Everaerd et al. (17)	Participants: 382 subjects between the ages of 18- 35, who were divided into three groups. *Group exposed to physical, emotional, or sexual abuse: 127 patients *Group exposed to deprivation: 126 patients *Healthy control group: 129 patients	The participants underwent MRI with T1 sequence and then divided into three groups (exposed to physical abuse, exposed to deprivation, healthy control), to evaluate their emotional state based on age, sex, and the result of the PANAS scale.	Patients with a history of deprivation presented decreased volume of gray matter at the fusiform gyrus and medial occipital gyrus (P=0.05). These areas are related to the emotional perception of the scenarios and faces. In women with a history of deprivation and child abuse, a decreased volume of the gray matter at the lower right visual region and the posterior precuneal region was evidenced (P=0.05); these areas are related to the processing of emotions. In men with a history of deprivation, a decreased gray matter volume at the post-central gyrus was seen (P=0.001). These differences in results by gender could justify the different psychiatric disorders in men and women, which would explain why depression is more frequent in women and impulse control disorders are more frequent in men.	9/12

Source: Elaborated by the authors; fMRI: functional nuclear magnetic resonance; dMRI: diffusion sequence magnetic resonance imaging; MRI: magnetic resonance imaging

IV. DISCUSSION

The results of this review indicate that patients exposed to different sub-types of child abuse have in common diverse manifestations, both clinical, and anatomical. However, it should be pointed out that each sub-type of abuse generates characteristic structural and functional changes in the brain; therefore, the clinical repercussion of the patient will largely depend on the sub-type of child abuse to which he or she has been exposed (18). Patients who suffered physical or sexual abuse in childhood present predominantly impulsivity along with difficulty in discriminating threatening scenarios. On the other hand, patients exposed to negligence or emotional abuse present more frequently cognitive alterations such as disruption of learning and memory (11).

All subtypes of child abuse have been associated with alterations of neuronal activation at the level of the cingulate gyrus, pre-central gyrus, post-central gyrus, lower parietal lobe (11,19) along with decreased volume in the ventromedial region of the frontal cortex. All these findings are related to the decrease in cognitive control presented by these patients (20,21).

Physical and sexual abuse in childhood typically results in hyperactivation and decreased volume of the amygdala. Hippocampus thinning and reduced connectivity at the medial prefrontal cortex are associated with reduced IQ, difficulty discriminating threatening scenarios, impulsivity, and aggression disorders (13,14). Recent research has linked physical and sexual abuse in childhood to the development of borderline personality disorders in adulthood (22).

Both, negligence and emotional abuse in childhood produce similar structural and functional changes (21); such as alteration in the myelination of the corpus callosum; which has been associated with increased anxiety, depression, and cognitive alterations of the working memory, attention, and processing of emotions (16).

Deprivation in childhood has been shown to structurally affect the brain by decreasing gray matter at the fusiform gyrus and medial occipital gyrus, associated with altered emotional perception of scenarios and faces.

Patients exposed to deprivation presented different anatomical changes between genders. In women, a decreased gray matter has been seen in the lower right visual region and the anterior precuneal region, leading to alterations in the processing of emotions, predisposing them to depression. A decreased gray matter in the post-central gyrus has been seen in men, predisposing them to increased impulsivity (17). These differences in results by gender could justify the different psychiatric disorders in men and women, which would explain why depression is more frequent in women and impulse control disorders are more frequent in men. (17,23-24).

One of the limitations of this study is that the assessment of child abuse repercussion was done through test scores instead of evaluating daily living behavior, which can induce bias.

The importance of describing these findings lies in the fact that early intervention by removing these children from the abuse focus; has demonstrated the reversibility of structural and functional changes in the brain (25).

V. CONCLUSIONS

In this review, it is possible to conclude that long-term child maltreatment leads to structural and functional changes in the brain, which may be reversible if early intervention is made by removing these children from the abuse focus, a concept that is in line with the literature so far. It is possible to conclude that the structural changes in the brain vary depending on the sub-type of child abuse; nevertheless, it remains in controversy which changes correspond to each sub-type of child abuse, due to the multifactorial nature of brain plasticity and the lack of publications that break down anatomical and functional alterations by sub-types of abuse. For that reason, more literature is needed to support the results displayed and to deliver an accurate concept. Concerning the limitations of the study, it is not possible to conclude if there are clinically significant structural changes between genders due to the low number of publications regarding the subject. To date, this subject continues to be an active research topic, for which literature and research networks must be expanded.

Conflicts of Interest: The authors do not declare any conflicts of interest.

REFERENCES

1. Brian C. Kavanaugh, Jennifer A. Dupont-Frechette, Beth A. Jerskey & Karen A. Holler Neurocognitive Deficits in Children and Adolescents Following Maltreatment: Neurodevelopmental Consequences and Neuropsychological Implications of Traumatic Stress, *Applied Neuropsychology: Child*, 2016; 6 (1) 64-78. doi:10.1080/21622965.2015.1079712
2. McLaughlin KA, Sheridan MA, Lambert HK, KA. M, MA. S, HK. L. Childhood adversity and neural development: deprivation and threat as distinct dimensions of early experience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 47 (1) 578-591. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.012
3. ICBF: Instituto Nacional del bienestar familiar. Bogotá D.C.:ICBF;2013. <https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/publicacion-37.pdf>
4. Dongdong Li, Chi Meng Chu, Grace S. Chng, Ming Hwa Ting. *Child Abuse and Neglect*. Singapore: Academic Press; 2019. doi: 10.1016/B978-0-12-815344-4.00019-2
5. Deambrosio, M., Gutiérrez de Vázquez, M., Arán-Filippetti, V., & Román, F. Efectos del Maltrato en la Neurocognición. Un Estudio en Niños Maltratados Institucionalizados y no Institucionalizados. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*, 2016; 16(1), 239-253. doi:10.11600/1692715x.16114
6. Amaro Hurtado F. Maltrato infantil y neurociencias. *diagnostico* . 2020; 57(3):143-7. doi: 10.33734/diagnostico.v57i3.187
7. van Harmelen AL, van Tol MJ, Demenescu LR, van der Wee NJA, Veltman DJ, Aleman A, et al. . Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013. 8(4):362–369. doi:10.1093/scan/nss007
8. van Harmelen AL, van Tol MJ, Dalgleish T, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, et al. . Hypoactive medial prefrontal cortex functioning in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014. 9(12): 2026–2033. doi:10.1093/scan/nsu008
9. Ward AM, Schultz AP, Huijbers W, Ra Van Dijk K, Hedden T, Sperling RA. The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Hum Brain Mapp*. 2014. 35(3): 1061–1073. doi :10.1002/hbm.22234
10. Paquola C, Bennett MR, Lagopoulos J. Understanding heterogeneity in grey matter research of adults with childhood maltreatment—a meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016. 69(1):299–312. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.011
11. Blair KS, Aloï J, Crum K, et al. Association of Different Types of Childhood Maltreatment With Emotional Responding and Response Control Among Youths. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):1-15. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.4604
12. Mackiewicz S, DePrince AP, Banich M, Association Between

- Initial Age of Exposure to Childhood Abuse and Cognitive Control: Preliminary Evidence. *Journal of traumatic stress*. 2018 31(3): 437–447. doi: [10.1002/jts.22290](https://doi.org/10.1002/jts.22290).
13. McLaughlin K., Sheridan M., Gold A., Duys A., Lambert H., Matthew Peverill M., et al. Maltreatment Exposure, Brain Structure, and Fear Conditioning in Children and Adolescents. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(8): 1956–1964. doi: [10.1038/npp.2015.365](https://doi.org/10.1038/npp.2015.365)
 14. Cisler JM, Privratsky A, Smitherman S, Herringa RJ, Kilts CD. Large-scale brain organization during facial emotion processing as a function of early life trauma among adolescent girls. *Neuroimage:clinical*. 2017. 17 (1):778-785. doi: [10.1016/j.nicl.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.001).
 15. Calem M, Bromis K, McGuire P, Morgan C, Kempton MJ. A meta-analysis of associations between childhood adversity and hippocampus and amygdala volume in non-clinical and general population samples. *Neuroimage:clinical*. 2017; 14 (1):471-479. doi: [10.1016/j.nicl.2017.02.016](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.016).
 16. Bick J, Fox N, Zeanah C, Nelson CA. Early deprivation, atypical brain development, and internalizing symptoms in late childhood. *Neuroscience*. 2017;342 (1):140-153. doi: [10.1016/j.neuroscience.2017.02.016](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.016).
 17. Everaerd D, Klumpers F, Zwiers M, Guadalupe T, Franke B, et al. Childhood abuse and deprivation are associated with distinct sex-dependent differences in brain morphology. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(7):1716-1723. doi: [10.1038/npp.2015.344](https://doi.org/10.1038/npp.2015.344).
 18. Carr CP, Martins CMS, Stingel AM, Lemgruber VB, Juruena MF. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma sub-types. *J Nerv Ment Dis*. 2013;201(12):1007–1020. doi: [10.1097/NMD.0000000000000049](https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000049)
 19. Stevens JS, Ely TD, Sawamura T, et al. Childhood maltreatment predicts reduced inhibition-related activity in the rostral anterior cingulate in PTSD, but not trauma-exposed controls. *Depress Anxiety*. 2016;33(7):614-622. doi: [10.1002/da.22506](https://doi.org/10.1002/da.22506)
 20. Gold AL, Sheridan MA, Peverill M, et al. Childhood abuse and reduced cortical thickness in brain regions involved in emotional processing. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(10):1154-1164. doi: [10.1111/jcpp.12630](https://doi.org/10.1111/jcpp.12630)
 21. Cassiers LLM, Sabbe BGC, Schmaal L, Veltman DJ, Penninx BWJH, Van Den Eede F. Structural and Functional Brain Abnormalities Associated With Exposure to Different Childhood Trauma Sub-types: A Systematic Review of Neuroimaging Findings. *Front Psychiatry*. 2018;9(1):329-346. doi: [10.3389/fpsy.2018.00329](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00329)
 22. Westen, D., Ludolph, P., Mistle, B., Ruffins, S., & Block, J. Physical and sexual abuse in adolescent girls with borderline personality disorder. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1990; 60(1), 55–66. doi: [10.1037/h0079175](https://doi.org/10.1037/h0079175)
 23. Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(1):21-7. doi: [10.1001/archpsyc.57.1.21](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.21).
 24. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*. 1993. 29(3) 85- 96. doi: [10.1016/01650327\(93\)90026-g](https://doi.org/10.1016/01650327(93)90026-g)
 25. Bick, J., Nelson, C. Early Adverse Experiences and the Developing Brain. *Neuropsychopharmacol*. 2016;41(1); 177–196 doi: [10.1038/npp.2015.252](https://doi.org/10.1038/npp.2015.252)

REPORTE DE CASO

Mujer con diagnóstico de novo de espectro de neuromielitis óptica con anticuerpos para AQP4 positivo. Un Reporte de Caso

Neiby Johana Rivera Rojas¹, Andrea Catalina Nassar Tobón^{1*}, Laura Angélica Caballero Amórtegui².

¹Especialista en Neurología Clínica, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá – Colombia.

²Residente de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: Presentamos el caso de una paciente de 55 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial, quien presentó un cuadro de deterioro visual bilateral de 2 meses de evolución, con posterior presencia de un síndrome motor y sensitivo del hemicuerpo derecho asociado a compromiso de tórax y abdomen; las imágenes de resonancia magnética (RM) de cerebro, orbitas, columna cervical y torácica simple y con medio de contraste mostraron una neuritis óptica bilateral severa, asociado a mielopatía cervical longitudinalmente extensa de carácter inflamatorio, hallazgos sugestivos de un espectro de neuromielitis óptica (NMO), por lo que se llevó a toma de punción lumbar que mostró un líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis neutrofílica, AQP4 positiva, glucosa y proteínas normales. Recibió manejo con corticoides a altas dosis asociado a plasmaféresis con mejoría parcial de los síntomas; posteriormente se dio de alta, para inicio de manejo inmunomodulador con Rituximab, de forma ambulatoria.

Objetivo: Describir un caso y las características clínicas generadas en una paciente con neuromielitis óptica, su diagnóstico, tratamiento, evolución y pronóstico.

Método: Se realizó una revisión de la historia clínica y extracción de datos previa firma de consentimiento informado, posteriormente se hizo una búsqueda de artículos de revisión bibliográfica en PubMed, SCIELO, ProQuest, usando descriptores de Ciencias de la Salud (DeCs) y términos MeSH: reportes de caso, publicaciones y revisiones. Se usaron artículos comprendidos entre 2006 al 2018.

Resultados: Se documentó la presentación clínica, el diagnóstico, evolución y tratamiento de acuerdo con el manejo dado.

Discusión: Al enfrentarnos a un cuadro de una paciente con neuromielitis óptica, podemos encontrar diferentes espectros clínicos, evolución y respuestas al tratamiento.

Palabras clave: neuritis óptica bilateral, mielopatía cervical longitudinalmente extensa, espectro de neuromielitis óptica.

ABSTRACT

Woman with a novo diagnosis of optic neuromyelitis spectrum with antibodies to AQP4 positive. A Case Report.

Introduction: We present the case of a 55-year-old patient, with a history of arterial hypertension, who presented a 2-month history of bilateral visual impairment, with subsequent presence of a motor and

sensory syndrome of the right hemibody associated with chest involvement and abdomen; Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, orbits, cervical and thoracic spine simple and with contrast medium showed severe bilateral optic neuritis, associated with longitudinally extensive cervical myelopathy of an inflammatory nature, findings suggestive of a spectrum of neuromyelitis optica (NMO), for which a lumbar puncture was taken that showed cerebrospinal fluid (CSF) with neutrophilic pleocytosis, positive AQP4, glucose and normal proteins. He received management with high-dose corticosteroids associated with plasmapheresis with partial improvement of symptoms; Later, he was discharged to start immunomodulatory management with Rituximab, on an outpatient basis.

Objective: Describe a case and the clinical characteristics generated in a patient with optic neuromyelitis, its diagnosis, treatment, evolution and prognosis.

Method: A review of the clinical history and data extraction was carried out after signing the informed consent, then a search was made for bibliographic review articles in PubMed, SCIELO, ProQuest, using Health Sciences descriptors (DeCs) and MeSH terms: Case reports, publishing, reviews. Articles from 2006 to 2018 were used.

Results: The clinical presentation, diagnosis, evolution and treatment were documented according to the management given.

Discussion: When faced with a picture of a patient with optic neuromyelitis, we can find different clinical spectra, evolution and response to variable treatment.

Keywords: Longitudinally extensive optic neuritis, longitudinally extensive cervical myelopathy, optic neuromyelitis spectrum.

*Autor de correspondencia:
Nassar Tobón Andrea Catalina
andrea-nassar@juanncorpas.edu.co

Como citar: Rivera Rojas, N., Nassar Tobón, A., & Caballero Amórtegui, L. (2021).
Mujer con diagnóstico de novo de espectro de neuromielitis óptica con anticuerpos
para AQP4 positivo. Un Reporte de Caso. Revista Cuarzo, 27(1), 35-44.

Recibido: 29 de diciembre de 2020
Aceptado: 7 de mayo de 2021
Publicado: 30 de junio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v27.n1.521>



License creative
Commons

I. INTRODUCCIÓN

El espectro de neuromielitis óptica (NMO) son un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por compromiso inflamatorio del nervio óptico, la médula espinal y el sistema nervioso central.

La nueva evidencia ha mostrado un papel clave de los autoanticuerpos contra la inmunoglobulina G de aquaporina-4 (IgG-AQP4) en la patogénesis de la NMO, por lo que se han adoptado nuevos criterios de clasificación y diagnóstico, con el fin de facilitar la identificación temprana y mejorar el manejo de estas condiciones.

El diagnóstico de NMO se basa en características clínicas, de laboratorio y neuroimágenes. El tratamiento estándar es con esteroides, y medicamentos inmunosupresores, que tiene como objetivo controlar la gravedad de los ataques agudos y prevenir las recaídas de la enfermedad.

Esta revisión ofrece una actualización de los últimos conocimientos del espectro de NMO, enfatizando en los criterios diagnósticos, enfoques terapéuticos actuales y futuros.

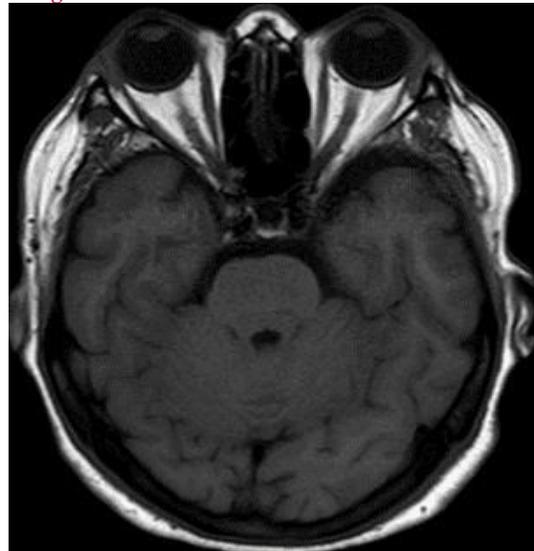
II. CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 55 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial con buena adherencia farmacológica, quien presentó cuadro progresivo de 2 meses de evolución, que inició posterior a trauma contundente en ojo derecho, asociado a dolor ocular, requiriendo valoración por oftalmología, quienes consideraron que cursaba con neuritis óptica derecha, por lo que recibió manejo con corticoide en gotas y antiinflamatorio, sin mejoría después del tratamiento. Al ingreso hospitalario manifestó 20 días de compromiso motor y sensitivo del hemicuerpo derecho asociado a compromiso de abdomen y tórax, sin episodios previos. En la valoración neurológica de ingreso, se encontró agudeza visual (AV) del ojo derecho (OD) a cuenta a cuenta dedos a 10 cm y ojo izquierdo (OI) con AV 20/100; la pupila del OD con defecto pupilar aferente relativo, el OI con escotoma central y desaturación al rojo; al fondo de ojo atrofia óptica bilateral. Al examen motor con leve espasticidad del hemicuerpo derecha, fuerza de 4/5 e hiperreflexia generalizada, respuestas plantares neutras bilaterales, e hipoestesia fascio-braquio-crural derecha. Por los hallazgos anteriormente descritos se consideró que cursaba con una neuritis óptica (NO) bilateral severa, asociada a mielopatía inflamatoria de probable etiología desmielinizante, por lo que se realizó RM de cerebro (Imágenes 1a, 1b, 1c), orbitas (Imágenes 2a, 2b), columna cervical (Imágenes 3a, 3b, 3c), y torácica simple y con medio de contraste que evidenciaron una NO bilateral severa con realce de los nervios ópticos de forma asimétrica, y una mielopatía cervical longitudinalmente extensa de carácter inflamatorio con realce tras el medio de contraste; se realizó punción lumbar, con LCR que mostró pleocitosis neutrofilica, AQP4 positiva en 55.6 U/ml (negativo <3 U/ml),

con bandas oligoclonales patrón tipo 1, glucosa y proteínas normales (Tabla 1). Así mismo se tomó perfil autoinmune que reportó ANAS positivos 1/320, patrón moteado. El cuadro clínico y los estudios realizados cumplían los criterios diagnósticos para espectro de NMO, por lo que se dio manejo con metilprednisolona en bolos, 1 gramo intravenoso día, por 5 días con discreta mejoría de la AV del OI en 20/70. Por refractariedad al manejo con esteroides, recibió 7 sesiones de plasmaféresis, como efecto adverso presentó rash, requiriendo cambio a albúmina (4 sesiones), sin mejoría de la AV, pero con incremento de la fuerza. La paciente fue dada de alta, para continuar manejo ambulatorio con rituximab.

Imágenes de RM de cerebro simple 1a, 1b, 1c. Se observa secuencias con información T1 (1a), T2 (1b) y FLAIR (1c) en cortes axiales sin hallazgos anormales

Imagen: 1a

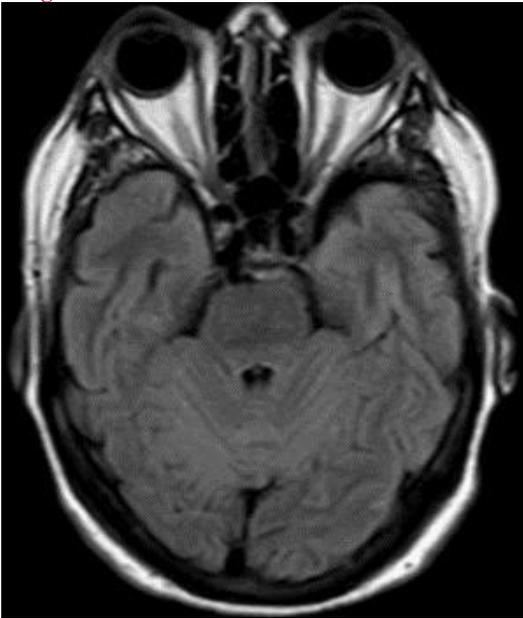


Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen: 2b

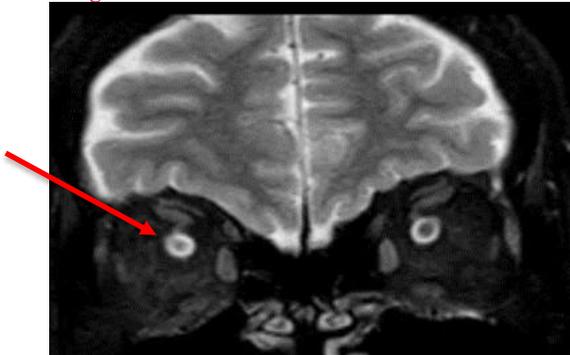


Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen: 2c

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imágenes de RM de órbitas simple 2a y 2b. Se observan aumento en la intensidad de señal en imágenes con información T2, en corte coronal (2a) y axial (2b), de los nervios ópticos con franco predominio derecho, compatible con neuritis óptica severa.

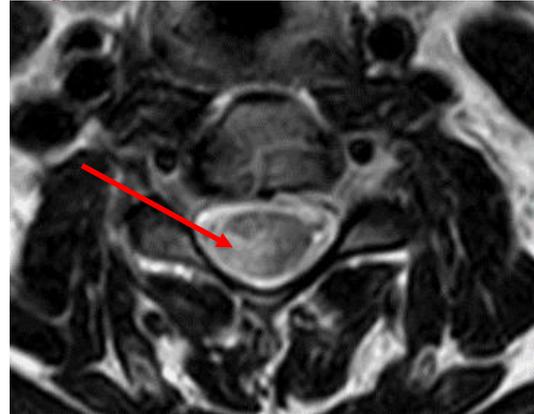
Imagen: 2a

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

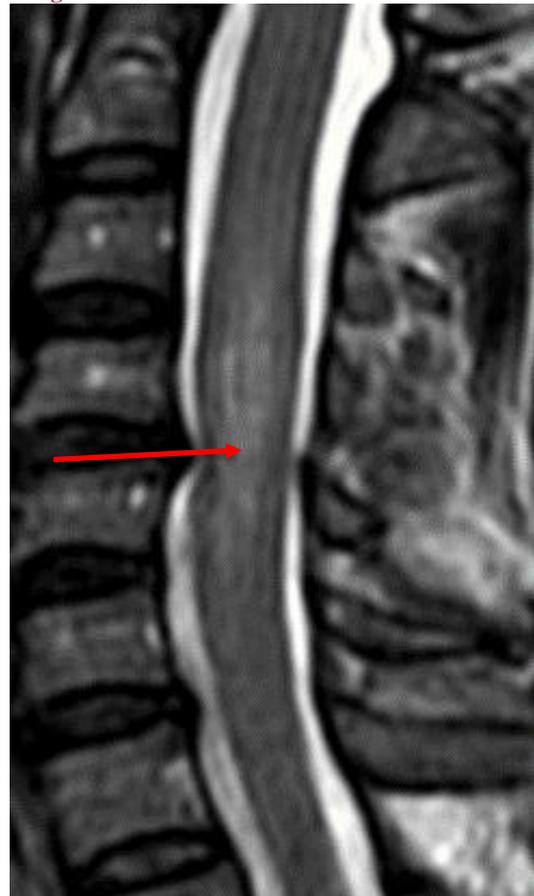
Imagen: 2b

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imágenes de RM de columna cervical simple y con medio de contraste 3a, 3b, 3c. Se observa aumento en la intensidad de señal de las imágenes con información T2 en los cortes axial (3a) y sagital (3b), del cordón medular de las metámeras C3 a C6; y en la imagen sagital con información T1 con gadolinio (3c) se evidencia importante realce con el medio de contraste, compatible con mielopatía cervical inflamatoria longitudinalmente extensa.

Imagen: 3a

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen: 3b

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen: 3c



Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Tabla 1: Características del LCR

Punción Lumbar	Resultado
Presión	10cm H ₂ O
Aspecto	Límpido
Proteínas	63
Color	39.9
Leucocitos	15 mm ³
Neutrófilos	92%
Linfocitos	8%
Hematíes	1 mm ³ (100% frescos)

Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

III. DISCUSIÓN

La definición de neuromielitis óptica y trastorno del espectro NMO ha evolucionado en los últimos 150 años desde la descripción inicial de un síndrome asociado a un proceso inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), caracterizado por episodios de desmielinización inmunomediada y daño axonal que afecta principalmente el nervio óptico de forma severa, así como lesión de la médula espinal (1,2). Esta patología fue reconocida por primera vez como enfermedad de Devic después de un informe seminal en el año 1894 (3).

Inicialmente fue considerada una enfermedad relacionada con la esclerosis múltiple (EM), sin embargo, desde el descubrimiento del anticuerpo biomarcador de este síndrome se logró realizar una distinción diagnóstica y terapéutica.

La NMO es un síndrome inflamatorio del SNC a menudo asociado con anticuerpos de inmunoglobulina G de aquaporina-4 en suero (4).

En 2007, los pacientes que presentaron, como debut, las formas de NMO como mielitis longitudinalmente extensa recurrente (MLER) o neuritis óptica con suero IgG-AQP4 fueron categorizados como trastornos del espectro NMO y considerados de alto riesgo de recurrencia. Las características clínicas centrales de los pacientes con NMO con IgG-AQP4 incluyen síndromes o lesiones de la médula espinal, nervio óptico, tallo encefálico, diencéfalo, área postrema y compromiso a nivel cerebral en imágenes de resonancia magnética (5).

Las investigaciones epidemiológicas, basadas en poblaciones caucásicas y asiáticas sugieren que la prevalencia de NMO es baja, estimada en 0.3-4.4 por 100,000 habitantes (4).

La NMO representa un pequeño porcentaje de enfermedades desmielinizantes en pacientes caucásicos (1-2%), pero una proporción mucho mayor en los asiáticos (20-48%) (6). Sin embargo, la prevalencia real puede ser mayor, debido a que aproximadamente el 30% a 40% de los casos de NMO fueron erróneamente diagnosticados como EM. La edad de presentación de la enfermedad por lo habitual oscila entre los 35 y 45 años, sin embargo, se han reportado casos en niños y población mayor de 60 años. Con respecto a la edad, su prevalencia aumenta en mujeres seropositivas (9:1-10:1), y son más altos que pacientes seronegativos (2:1). La NMO suele ser esporádica, aunque algunos casos familiares, han sido reportados (7,8).

Los anticuerpos de glucoproteína oligodendrocítica de mielina sérica (GOM) se han informado en un pequeño número de pacientes que manifiestan características clínicas de NMO (4). Casi todos estos pacientes son seronegativos para IgG-AQP4 y puede ser en más jóvenes, prevalece en hombres y son menos propensos a recaídas en comparación con pacientes seropositivos a IgG-AQP4 (8).

Inmunopatogénesis de NMO

Función IgG-AQP4. El trastorno del espectro NMO se caracteriza por la presencia en sangre de la IgG-AQP4, la cual puede penetrar la barrera hematoencefálica (BHE) y reaccionar con AQP4 ubicada en los podocitos de los astrocitos, permitiendo el reclutamiento y activación del complemento, para producir citotoxicidad dependiente del complemento (4).

La IgG-AQP4 es principalmente IgG1 y se ha visto que su activación genera la estimulación de células efectoras, como las células asesinas naturales que inducen citotoxicidad dependiente de anticuerpos, lo que permite el daño de los astrocitos. La asociación de IgG-AQP4, resulta en la disfunción del astrocito, generando movimiento del agua a nivel cerebral, cicatrización de la glía y neuroexcitación (9).

Este proceso conduce a la activación del complemento y de citocinas derivadas de astrocitos que aumentan la actividad inflamatoria de los eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, dando

lugar a más daño de la BHE y facilitando la entrada de IgG-AQP4 en el SNC. Además, la degranulación celular inflamatoria y el daño por astrocitos inducen lesiones secundarias de oligodendrocitos, resultando en pérdida acelerada de la vaina de mielina, lesión axonal, y déficits neurológicos asociados (7).

En consecuencia, la NMO se caracteriza por cambios patológicos que incluyen la pérdida de astrocitos, la vaina de mielina, lesión axonal, acumulación perivascular de IgG-AQP4 y componentes del complemento activado, macrófagos y acumulación e infiltración inflamatoria con granulocitos (6).

La detección de IgG-AQP4 es menos sensible en líquido cefalorraquídeo que en suero, lo que sugiere que una gran proporción de IgG-AQP4 se origina en los tejidos linfoides periféricos (4).

La penetración de IgG-AQP4 en el SNC requiere una presencia crítica del gradiente de AQP4 en suero/LCR para alcanzar un nivel patogénico que conduce al proceso inflamatorio que acompaña esta patología.

La prueba en suero de IgG-AQP4 es el método más eficaz de diagnóstico seropositivo de NMO (10). Se ha observado que los títulos de IgG-AQP4 muestran una correlación positiva, más fuerte con actividad de la enfermedad antes de las recaídas que durante la remisión (11). Sin embargo, la IgG-AQP4 sérica no es un indicador preciso de la gravedad de la astrocitopatía (12).

El daño astrocítico puede reflejarse con mayor precisión por los niveles elevados de LCR de la proteína ácida fibrilar glial (PAFG), que están relacionadas con la gravedad clínica y el proceso patológico primario en NMO (4).

Durante la recaída, el nivel de PAFG de LCR en NMO fue significativamente más alto que el de esclerosis múltiple (EM), mientras que los niveles de proteína de unión a mielina (PBM) y el neurofilamento de la cadena pesada (NF-H) fue similar en las dos condiciones. Posterior al tratamiento se ha observado una disminución de la concentración de la PAFG en LCR, mientras que el nivel de PBM en LCR se mantuvo alto (13). Existe evidencia que informa que la estructura supramolecular de AQP4 en el SNC es diferente de la del músculo esquelético, lo que podría explicar la diferencia en susceptibilidad a NMO entre tejidos que expresan AQP4 (14).

Función linfocitaria. Las células B desempeñan diversas funciones en NMO, incluida la presentación de antígenos, producción de citocinas pro y antiinflamatorias, y generación de inmunoglobulinas (15). La IgG-AQP4 en los pacientes con NMO generalmente se producen por una subpoblación de células B con el fenotipo CD19 (int), CD27 (alto), CD38 (alto), que está elevado en sangre periférica durante la recaída de NMO y muestra características morfológicas similares a las de los plasmablastos (PB) (16).

La reacción inicial de las células B puede ocurrir en los ganglios linfáticos drenantes o no drenantes del SNC, como las células B y T específicas de AQP4 que viajan entre los ganglios linfáticos. Una vez la presentación de autoantígenos se activa por las células presentadoras de antígeno (CPA), como las células dendríticas (CD) y los macrófagos en el espacio perivascular, plexo coroideo o leptomeninges, los astrocitos pueden activarse movilizando células T hacia el SNC (17).

Los estudios han indicado que las células T específicas de AQP4 de pacientes con NMO exhibe dominación Th17 (18). Además, altos niveles de citocinas relacionadas con Th17, incluidas la interleucina-21 (IL-21), IL-23 y VIL-17, estuvieron presentes en sueros de pacientes con NMO (18). La liberación de citocinas relacionadas con Th17 en pacientes con NMO, se relacionó con resistencia a los glucocorticoides y por ende, ello favorece un mayor deterioro neurológico (19).

Manifestaciones Clínicas y diagnóstico

La NMO generalmente afecta a adultos jóvenes, con un promedio de edad entre 32.6 a 45.7 años, de predominio en mujeres. En un estudio realizado en caucásicos del sur de Dinamarca, las estadísticas oscilaron entre 68% y 88% de la población (20). Sin embargo, los casos de aparición de enfermedades en los ancianos y durante la infancia se han descrito (21).

Clínica típica. La presentación de NMO es con neuritis óptica aguda (bilateral severa) y/o mielitis transversa longitudinalmente extensa (22). La neuritis óptica constituye un compromiso inflamatorio del nervio óptico con un severo deterioro de la agudeza visual que puede conducir a ceguera asociada a dolor ocular.

La mielitis transversa es una enfermedad inflamatoria que involucra tres o más segmentos vertebrales contiguos, también llamada mielitis transversa longitudinalmente extensa, que generalmente se presenta con varios síntomas que incluyen síntomas motores, sensitivos o de los esfínteres. El curso recurrente de la enfermedad es la presentación más típica, representa aproximadamente el 90% de NMO (22). Por otro lado, se encuentra el curso monofásico, se presenta el 10% de los casos, es poco frecuente y se caracteriza por NO y MLER.

El curso monofásico generalmente afecta a los pacientes jóvenes y no tiene distinción con el género; tiene una asociación menos frecuente con otras enfermedades autoinmunes y una menor prevalencia de anticuerpos IgG-AQP4 en suero (22).

Criterios diagnósticos para NMO. El panel de consenso que estableció los nuevos criterios diagnósticos para NMO recomienda 5 años o más de tiempo libre de recaídas antes de hacer un diagnóstico de curso monofásico. En pacientes con un curso recidivante, después de la primera aparición de NMO, las recaídas pueden ocurrir dentro de un año (60% de pacientes) o hasta tres años (90% pacientes) o más años, y presentan un

curso típicamente progresivo que conduce al desarrollo de discapacidades persistentes (23, 24).

En el 2015, se realizó el consenso de los criterios diagnósticos del espectro de NMO y son los que se mantienen hasta la actualidad (5).

Estos criterios nuevos y actualizados han adoptado el término más amplio de NMO a NMOSD para incluir pacientes con manifestaciones clínicas limitadas o poco frecuentes (Tabla 2). Así mismo, han clasificado NMOSD en dos subtipos basados en el papel de los IgG-AQP4 en la patogénesis de la enfermedad: NMOSD con IgG-AQP4 (NMOSD-AQP4), y NMOSD sin IgG-AQP4 o con estado desconocido de IgG-AQP4. Conforme según los criterios diagnósticos, NMOSD-AQP4 se refiere a pacientes con:

1. Al menos una de las seis características clínicas principales de NMOSD que confirme la afectación del nervio óptico, la médula espinal, medular dorsal, tallo cerebral, diencéfalo o cerebro.
2. IgG-AQP4 positiva.
3. Exclusión de diagnósticos alternativos.

Se diagnóstica NMOSD sin IgG-AQP4 o con IgG-AQP4 desconocido, según los mismos criterios internacionales, basados en:

1. Al menos dos de las seis características clínicas principales de NMOSD:

- A) Al menos uno tiene que ser neuritis óptica, mielitis aguda o síndrome de área postrema.
- B) Diseminación en el espacio de las lesiones con características clínicas relacionadas.
- C) Características típicas en RM.

2. Prueba de AQP4-IgG negativa o no disponible.
3. Exclusión de diagnósticos alternativos

Esta nueva clasificación tiene como objetivo ampliar la posibilidad de diagnóstico temprano en pacientes con manifestaciones clínicas atípicas asociado a hallazgos serológicos e imagenológicos. Se ha demostrado que el 15% de los pacientes con NMO presentan síntomas neurológicos que indican encefalopatía, alteración del tallo cerebral, disfunción hipotalámica y, rara vez, afectación muscular (5). Otros pacientes pueden presentar náuseas, vómitos o hipo intratable, respiración neurogénica aguda que conduzca a falla ventilatoria o muerte, disfunción visual, incluyendo diplopía, nistagmo, trastornos auditivos y del equilibrio (5, 25). Otros síntomas en pacientes con NMOSD son debilidad facial, narcolepsia, obesidad, hipotensión, bradicardia, hipotermia y neuralgia periférica (26).

Tabla 2: Características clínicas centrales de NMOSD y hallazgos adicionales de RM.

Características clínicas principales	Hallazgos de resonancia magnética
1. Neuritis óptica	Imagen cerebral normal o lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o T1 con gadolinio con realce que se extiende sobre la mitad del nervio óptico involucrando el quiasma
2. Mielitis aguda	Mielitis longitudinalmente extensa (MLE), que se extiende ≥ 3 segmentos contiguos o ≥ 3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal en pacientes con historia compatible con mielitis aguda.
3. Síndrome del área postrema	Lesiones de médula dorsal/área postrema.
4. Síndrome del tronco encefálico agudo	Lesiones del tallo encefálico periependimario.
5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico agudo diencefálico con NMOSD	Lesiones típicas de resonancia magnética diencefálica.
6. Síndrome cerebral sintomático con NMOSD	Lesiones típicas de resonancia magnética diencefálica.

Fuente: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. Neurology. 2015; 14;85(2):177-89

El compromiso del tallo cerebral y el hipotálamo se ha asociado con frecuencia a positividad para anticuerpos IgG-AQP4 y lesiones típicas de resonancia magnética en el cerebro (25).

Hallazgos en resonancia magnética. La resonancia magnética muestra alteraciones de la sustancia blanca, las lesiones predominan en los sitios donde se cuenta con alta expresión de AQP4, como la sustancia blanca subcortical y profunda en pacientes con NMOSD (Tabla 3) (27, 28).

Curiosamente, las lesiones cerebrales se detectan por resonancia magnética en aproximadamente 89% de los pacientes con NMOSD-AQP4 (29, 30). En particular, las técnicas de resonancia magnética sirven para evaluar la posibilidad de diagnósticos diferenciales con otras enfermedades autoinmunes y en especial la EM (30).

Tabla 3: Características imagenológicas

Ubicación de la lesión	Función de resonancia magnética
Médula espinal	- Compromiso de la médula espinal longitudinalmente extenso (≥ 3 segmentos vertebrales).
Nervio óptico	- Compromiso de la sustancia gris, <u>hipointensidades en T1 (lesiones agudas).</u> - Compromiso bilateral, extenso que involucra el quiasma óptico.
Cerebro	- Lesiones periependimarias que rodean los ventrículos. - Lesiones tumefactivas hemisféricas. - Compromiso de las vías corticoespinales

Fuente: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. Neurology. 2015; 14;85(2):177-89.

La resonancia magnética de órbitas con frecuencia muestra engrosamiento de la vaina nerviosa, similar a los cambios descritos en pacientes con EM, sin embargo, cuenta con mayor afectación de la región posterior del nervio óptico incluyendo el quiasma, así como compromiso bilateral simultáneo, hallazgo que facilita realizar un adecuado diagnóstico diferencial de NMO (31). Otro grupo de pacientes puede tener imágenes de RM dentro de límites normales (32).

Laboratorios adicionales. Otros estudios incluyen la toma de potenciales visuales evocados multifocales, campo visual, agudeza visual y la tomografía de coherencia óptica (TCO) (33).

Varios estudios apoyan la utilidad clínica de la TCO (un método simple, no invasivo y repetible) para evaluar el daño del tejido del nervio óptico y además sugieren que este método diagnóstico puede ser útil para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Además, la TCO puede ser útil para el diagnóstico diferencial de NMO con EM. De hecho, los pacientes con NMO muestran un adelgazamiento más severo de la capa de fibra nerviosa retiniana y la capa de células ganglionares, frecuentemente asociadas con edema macular (33, 34).

Los niveles de IgG-AQP4 son altamente sensibles (73%) y específicos (91%) para los casos de NMOSD típicos y atípicos y puede detectarse en sueros de la mayoría de los pacientes (68% -91%); también en NO y MLE poco frecuentes o recurrentes asociados a enfermedades autoinmunes (35, 36, 37).

Los niveles séricos de IgG-AQP4 son un biomarcador útil para controlar las actividades de la enfermedad y respuesta al tratamiento (38, 39). Los biomarcadores en pacientes seronegativos IgG-AQP4, tales como AQP1-IgG y glucoproteína oligodendrocítica de mielina (GOMIgG), se han detectado en 10-25% de los casos (40- 42).

El LCR es actualmente limitado, ya que la pleocitosis (>50 leucocitos por mililitro), alto nivel de neutrófilos o eosinófilos (>5 por mililitro), la pérdida de proteínas y la pérdida de bandas de IgG oligoclonales pueden ser consideradas como criterios de apoyo diagnóstico. La proteína ácida fibrilar glial (PAFG) del LCR se ha sugerido en la evaluación como biomarcador de diagnóstico adicional en NMOSD; de hecho, es mayor durante las recaídas y se correlaciona con daño por discapacidad, calificado con la escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) a los 6 meses de seguimiento, lo que sugiere que es un marcador específico de lesión por oligodendrocitos (43, 44).

Técnicas avanzadas de resonancia magnética, como la espectroscopía por RM, imágenes de tensor de difusión, imágenes de transferencia de magnetización, resonancia magnética volumétrica cuantitativa y resonancia magnética de campo ultra alto, están actualmente bajo investigación y podrían inducir una mejora en el diagnóstico temprano y monitoreo de NMOSD, permitiendo un análisis cuantitativo

para la evaluación de las lesiones del sistema nervioso central y periférico (45).

Tratamiento

El tratamiento va dirigido a intervenir en situaciones clínicas distintas. Un panorama es el tratamiento de los ataques agudos y el otro, es la prevención de recaídas, o tratamiento de mantenimiento. Varios estudios informan que un rápido diagnóstico y tratamiento de los casos monofásicos permiten un mejor resultado a largo plazo y cinco años de tasa de supervivencia más alta que la de los pacientes con recurrencias (46).

Tratamiento del ataque agudo. Los ataques agudos de NMO son generalmente severos, generando una alta morbilidad (discapacidad debido a secuelas acumulativas) y también pueden ser fatales. Para reducir la gravedad de un ataque agudo, la primera línea de acción con la cual se cuenta es con los corticosteroides en dosis altas, típicamente metilprednisolona intravenosa 1 g/día por 3 a 5 días, seguido por un curso de disminución gradual de los esteroides orales para evitar recaídas tempranas. Para aquellos pacientes que no responden adecuadamente al enfoque de esteroides, la plasmaféresis es el tratamiento de elección. El intercambio plasmático (PLEX) se realiza habitualmente por cinco sesiones. Algunas publicaciones recientes también sugieren realizar PLEX desde el principio, junto con corticosteroides, especialmente en pacientes quienes presentan una recaída y antecedentes de respuesta positiva a PLEX (47). Bonnan y sus colegas demostraron retrospectivamente que los pacientes que reciben esteroides más PLEX tienen una disminución significativa de las puntuaciones de EDSS en comparación con pacientes que reciben esteroides solos (50).

Recientemente, Abboud y sus colegas mostraron que el 65% de los pacientes que reciben los esteroides más PLEX tienen un EDSS estable o mejorado después de la recaída, en comparación a solo el 35% de los pacientes tratados con esteroides solos (47).

Tratamiento de mantenimiento. Es fundamental reducir la frecuencia de recaídas para reducir la morbilidad y la mortalidad. La terapia de mantenimiento en NMO debe ser agresiva a través de una serie de terapias inmunosupresoras (tabla 4), más comúnmente rituximab, micofenolato de mofetilo (MM) y azatioprina (AZT), pero también mitoxantrona, metotrexato y ciclofosfamida (49). Dos estudios recientes de Mealy, et al y Torres et al., sugieren que el rituximab podría inducir una mayor reducción en las tasas anuales de recaída y que hasta el 50% de los pacientes que reciben este tratamiento pueden volverse libres de recaídas (50,51). Sin embargo, ambos estudios están limitados por el diseño retrospectivo, el pequeño tamaño de muestra y la presencia de varios factores de confusión, como los tratamientos concomitantes (corticoides).

Nuevas Terapias. En la actualidad existen diferentes agentes

dirigidos a marcadores humorales y que tiene como finalidad ser el tratamiento a largo plazo de pacientes con clínica grave y que no responden a terapia estándar.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor de IL-6, usado en artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil (52). Tocilizumab reduce la supervivencia de los plasmoblastos y la producción de AQP4 (53). La seguridad y eficacia de tocilizumab en pacientes con NMOSD está actualmente bajo investigación en dos ensayos de fase III.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza la proteína C5 del complemento y previene la activación de la cascada del complemento en el SNC (54, 55).

Los resultados de un estudio clínico prospectivo abierto muestra que eculizumab reduce la frecuencia de recaídas y mejora las discapacidades evaluadas por EDSS (54).

Aquaporumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que es compuesto por una porción Fc que se une fuertemente a AQP4 y una porción Fc amputada que bloquea la activación de la cascada del complemento, reduciendo el daño celular (56).

Se ha demostrado que el tratamiento con aquaporumab inhibe el desarrollo de lesiones cerebrales en un modelo de ratón con NMO (55). Esta droga sería una novedosa estrategia terapéutica, dado que a la fecha no se han documentado efectos secundarios.

Otras estrategias terapéuticas para atacar la inflamación celular en NMOSD se encuentra actualmente en estudio, de ellos cabe mencionar el Silvestat, que se usa en Japón para tratar el síndrome de dificultad respiratoria aguda; es una molécula involucrada en migración de neutrófilos y fagocitosis (57). De hecho, la elastasa de neutrófilos se ha demostrado que, junto con otras citocinas Th17, está elevado en pacientes con NMOSD. El tratamiento con silvestat redujo la inflamación tanto en la médula espinal como en los nervios ópticos en el modelo animal (58, 59). En ratones tratados con inyección intracerebral de Ac-AQP4, el tratamiento con antihistamínicos, como la cetirizina, también reduce la carga de lesión mediada por Ac-AQP4 y la infiltración de eosinófilos (60). Finalmente, una estrategia terapéutica potencial intrigante en NMOSD es restablecer la tolerancia inmune mediante la vacunación con ADN, la vacunación con células T, células dendríticas tolerogénicas y estrategias de acoplamiento de péptidos, pero a pesar de la fuerte justificación, hasta la fecha no se informa evidencia clínica (61, 62).

IV. CONCLUSIÓN

El espectro de neuromielitis óptica es un trastorno autoinmune e inflamatorio severo que afecta los nervios ópticos y la médula espinal. Al menos dos tercios de los casos están asociados con

anticuerpos contra la AQP4-IgG y el daño mediado por el complemento al sistema nervioso central. Aunque su prevalencia es baja, el rápido y agresivo deterioro, a menudo con discapacidad dada por parálisis y ceguera, ha motivado un desarrollo en el campo diagnóstico y terapéutico en la última década. Del diagnóstico temprano dependerá el tratamiento oportuno que genere un impacto en la calidad de vida y disminuya las secuelas permanentes. Los nuevos tratamientos tienen como objetivo reducir la frecuencia de recaídas y mejorar la discapacidad; es así como nuevos medicamentos especialmente los anticuerpos monoclonales como el rituximab (anti-CD20), la sartralizumab (anticuerpo anti-receptor de interleuquina 6) y el eculizumab (anticuerpo anti-complemento 5) han dado resultados prometedores en los ensayos clínicos. Sin embargo, aún faltan más estudios que involucren una mayor cantidad de pacientes y un seguimiento a largo plazo para lograr mejorar los resultados funcionales.

Conflicto de Intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consentimiento para Publicación: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este reporte de caso, y las imágenes que lo acompañan. Una copia del consentimiento por escrito está disponible para revisión.

Abreviaturas

RM: resonancia magnética.
NMO: neuromielitis óptica.
LCR: líquido cefalorraquídeo.
OD: ojo derecho.
OI: ojo izquierdo.
AV: agudeza visual.
NO: neuritis óptica.
EM: esclerosis múltiple.
SNC: sistema nervioso central.
IgG-AQP4: inmunoglobulina G de aquaporina-4 en suero.
MLER: mielitis longitudinalmente extensa recurrente.
MLE: Mielitis longitudinalmente extensa.
GOM: glucoproteína oligodendrocítica de mielina sérica.
PAFG: proteína ácida fibrilar glial.
PB: plasmablastos.
CPA: células presentadoras de antígeno.
CD: células dendríticas.
EDSS: escala de estado de discapacidad expandida.
MM: Mofetilo.
AZT: Azatioprina.
PLEX: intercambio plasmático

Agradecimientos: Los autores quieren agradecer al grupo de docencia e investigación, a la dirección científica y general del Hospital Universitario Clínica San Rafael, así como al departamento de medicina interna por su apoyo en el manuscrito de este documento.

Consentimiento para publicación: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este reporte de caso, y las imágenes que lo acompañan. Una copia del consentimiento por escrito está disponible para revisión.

Contribuciones de los autores: Todos los autores participaron en el cuidado del paciente, redactaron, revisaron y aprobaron el manuscrito final.

Fondos: Esta investigación fue financiada por los investigadores.

REFERENCIAS

- Jarius S, Wildemann B. An early case of neuromyelitis optica: on a forgotten report by Jacob Lockhart Clarke, FRS. *Mult Scler*. 2011; 17(11):1384-1386.
- Devic C. Myelite subaigue compliquee de nevríte optique. *Bull Med*. 1894; 35:18-30.
- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013; 10:8.
- Yan Wu, Lianmei Zhong, Jia Geng. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 27:412-418.
- Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al., International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 14;85(2):177-89.
- Levin M, Bennett J, Verkman A, Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog. Retin Eye Res*. 2013; 36: 159–171.
- Jarius S, Wildemann B, Paul F, Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol*. 2014; 176(2): 149–164.
- Wingerchuk D, Lennon V, Lucchinetti C, Pittock J, Weinshenker B. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-815.
- Tradtrantip L, Jin B, Yao X, Anderson M, Verkman A. Aquaporin-Targeted Therapeutics: State-of-the-Field. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 969:239-250
- Majed M, Fryer J, McKeon A, Lennon V, Pittock S. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 20;3(3).
- Valentino P, Marnetto F, Granieri L, Capobianco M, Bertolotto A. Aquaporin-4 antibody titration in NMO patients treated with rituximab: A retrospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 15;4(2): e317.
- Kang H, Cao S, Chen T, Jiang Z, Liu Z, Li Z, Wei Y, Ai N, Xu Q, Lin Q, Wei S. The poor recovery of neuromyelitis optica spectrum disorder is associated with a lower level of CXCL12 in the human brain. *J Neuroimmunol*. 2015; 15 (289):56-61.
- Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010; 20;75(3)
- Rosito S, Nicchia G, Palazzo C, Lia A, Buccoliero C, Pisani F, Svelto M, Trojano M, Frigeri A. Supramolecular aggregation of aquaporin-4 is different in muscle and brain: correlation with tissue susceptibility in neuromyelitis optica. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(2):1236-1246.
- Etamadifar M, Salari M, Mirmosayyeb O, Serati M, Nikkhah R, Askari M, Fayyazi E. Efficacy and safety of rituximab in neuromyelitis optica: Review of evidence. *J Res Med Sci*. 2017; 16; 22:18
- Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 1;108(9):3701-6.
- Graber D, Levy M, Kerr D, Wade W. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation*. 2008; 29;5:22.
- Li M, Yan Y. Experimental models of neuromyelitis optica: current status, challenges and future directions. *Neurosci Bull*. 2015; 31(6):735-44.
- Linhars UC, Schiavoni P, Barros P, Kasahara T, Teixeira B, Ferreira T, Alvarenga R, Hygino J, Vieira M, Bittencourt V, Andrade R, Andrade A, Bento C. The ex vivo production of IL-6 and IL-21 by CD4+ T cells is directly associated with neurological disability in neuromyelitis optica patients. *J Clin Immunol*. 2013; 33(1):179-89.
- Asgari N, Lillevang S, Skejoe H, Falah M, Stenager E, Kyvik K. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011; 3;76(18):1589-95.
- Wingerchuk D. Neuromyelitis optica: new findings on pathogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79:665–88.
- Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P, Weinshenker B. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53(5):1107-14.
- Sato D, Lana-Peixoto M, Fujihara K, de Seze J. Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status. *Brain Pathol*. 2013; 23(6):647-60.
- Juryńczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 ;86(1):20-5.
- Hage Jr R, Merle H, Jeannin S, Cabre P. Ocular oscillations in the neuromyelitis optica spectrum. *J Neuroophthalmol* 2011; 31:255–9.
- Altintas A, Karabudak R, Balci B, Terzi M, Soysal A, Saip S, et al. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients in Turkish cohort: demographic, clinical, and laboratory features. *Neurologist* 2015;20:61–6.
- Pittock S, Weinshenker B, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy J, Lennon V. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63(7):964-8.
- Huh S, Min J, Kim W, Kim S, Kim H, Kim B, Kim B, Lee K. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2014;20(6):695-704.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;19;9:14
- Kim H, Paul F, Lana-Peixoto M, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015;84:1165–73.
- Khanna S, Sharma A, Huecker J, Gordon M, Naismith R, Van Stavern G. Magnetic resonance imaging of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica versus multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2012;32:216–20.
- Sahraian M, Radue E, Minagar A. Neuromyelitis optica: clinical manifestations and neuroimaging features. *Neurol Clin* 2013;31:139–52.

33. Bennett J, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler* 2015;21:678–88.
34. Lange AP, Sadjadi R, Zhu F, Alkabile S, Costello F, Traboulsee A. Spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer thickness in NMO patients. *J Neuroophthalmol* 2013;33:213–9.
35. Absoud M, Lim M, Chong W, De Goede C, Foster K, Gunny R, et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler* 2013;19:76–86.
36. Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016;87:S59–66.
37. Wingerchuk D, Weinshenker B. Neuromyelitis optica spectrum disorder diagnostic criteria: sensitivity and specificity are both important. *Mult Scler* 2017; 23:182–4.
38. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Antiaquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130:1235–43.
39. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131(3): 72–80.
40. Reindl M, Jarius S, Rostasy K, Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: how clinically useful are they? *Curr Opin Neurol* 2017; 30:295–301.
41. Melamed E, Levy M, Waters P, Sato D, Bennett J, John G, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e134.
42. Flanagan E, Hinson S, Lennon V, Fang B, Aksamit A, Morris P, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017; 81:298–309.
43. Petzold A, Plant G. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmun Rev* 2014;13:539–45.
44. Kremer S, Renard F, Achard S, Lana-Peixoto M, Palace J, Asgari N, et al. Use of advanced magnetic resonance imaging techniques in neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2015;72:815–22.
45. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, De Virgilio A, Greco A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):195-200.
46. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 2016;22:185–92.
47. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012;787630.
48. Biswas A, Mukherjee A. Therapy of NMO spectrum disorders. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:S16–23.
49. Mealy M, Wingerchuk D, Palace J, Greenberg B, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014; 71:324–30.
50. Torres J, Pruitt A, Balcer L, Galetta S, Markowitz C, Dahodwala N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2015;351:31–5.
51. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, Miwa Y. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:301–6.
52. Kieseier BC, Stuve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, et al. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):390
53. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*. 2013;12:554–62.
54. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan P, Lam C, Papadopoulos M, et al. Antiaquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71:314–22.
55. Verkman A, Ratelade J, Rossi A, Zhang H, Tradtrantip L. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32:702–10
56. Iwata K, Doi A, Ohji G, Oka H, Oba Y, Takimoto K, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis. *Intern Med*. 2010;49:2423–32
57. Herges K, de Jong B, Kolkowitz I, Dunn C, Mandelbaum G, Ko R, et al. Protective effect of an elastase inhibitor in a neuromyelitis optica-like disease driven by a peptide of myelin oligodendroglial glycoprotein. *Mult Scler*. 2012;18:398–408.
58. Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol*. 2012;71:323–33.
59. Zhang H, Verkman A. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. 2013;123:2306–16.
60. Steinman L, Bar-Or A, Behne J, Benitez-Ribas D, Chin P, Clare-Salzler M, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: part I. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e276.
61. Bar-Or A, Steinman L, Behne J, Benitez-Ribas D, Chin P, Clare-Salzler M, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: part II. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e277

REPORTE DE CASO

Cryptococosis meníngea y el sistema inmune. A Propósito de un Caso

Andrea Catalina Nassar Tobón¹, Neiby Johana Rivera Rojas¹, María Angélica Pulido Correa²,
Laura Alejandra León Rivera².

¹Especialista en Neurología Clínica, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá – Colombia.

²Residente de Medicina Interna III año, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá – Colombia.

RESUMEN

Introducción: La cryptococosis es una patología infecciosa en creciente aumento posterior a la aparición del VIH. Sin embargo, su presentación en paciente inmunocompetente es de baja frecuencia. De esta manera, se realiza la descripción de un caso clínico de un paciente masculino quien consulta por cefalea y alteración del estado de conciencia, con documentación en LCR de *Cryptococcus neoformans*.

Objetivo: Describir las características clínicas, el diagnóstico, la evolución y el tratamiento de un paciente inmunocompetente con meningitis criptocócica.

Método: Se realizó una revisión de la historia clínica y extracción de datos previa firma de consentimiento informado, posteriormente se hizo una búsqueda de artículos de revisión bibliográfica en PubMed, SCIELO, ProQuest, usando descriptores de Ciencias de la Salud (DeCs) y términos MeSH: reportes de caso, publicaciones y revisiones. Se usaron artículos comprendidos entre 2006 al 2018.

Resultados: Se documentó la presentación clínica, el diagnóstico, evolución y tratamiento de acuerdo con el manejo dado.

Discusión: Al enfrentarnos a un cuadro de cryptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente, podemos encontrar una presentación clínica bizarra y poco específica que puede generar confusión al momento del diagnóstico. Las infecciones micóticas son entidades de baja frecuencia, que se ven de forma más frecuente en pacientes con compromiso inmunológico como infección por VIH, uso de corticosteroides o antecedente de trasplantes, entre otros. Dadas estas características, encontrar infecciones de origen micótico en pacientes inmunocompetentes es de baja prevalencia. Por tal razón es de vital importancia la sospecha diagnóstica ante el cuadro clínico y los hallazgos al examen neurológico con el fin de hacer un diagnóstico certero y dar un tratamiento adecuado. Reportamos el caso clínico de un hombre de 53 años sin antecedentes patológicos conocidos, quien ingresó por cefalea, y alteración de la conducta, a quien se le diagnosticó Cryptococosis meníngea.

Palabras clave: Criptococosis meníngea, meningitis crónica, paciente inmunocompetente, sistema inmune, infecciones del sistema nervioso central.

ABSTRACT

Meningeal cryptococosis and the immune system. About a Case.

Introduction: Cryptococcosis is a growing infectious disease after the appearance of HIV. However, its presentation in immunocompetent patients is of low frequency. In this way, the

description of a clinical case of a male patient who consulted for headache and altered state of consciousness was made, with documentation in CSF of *Cryptococcus neoformans*.

Objective: Describe the clinical characteristics, diagnosis, evolution, and treatment of an immunocompetent patient with cryptococcal meningitis.

Method: A review of the clinical history and data extraction was carried out after signing the informed consent, then a search was made for bibliographic review articles in PubMed, SCIELO, ProQuest, using Health Sciences descriptors (DeCs) and MeSH terms: reports, publications and reviews. Articles from 2006 to 2018 were used.

Results: The clinical presentation, diagnosis, evolution and treatment were documented according to the management given.

Discussion: When faced with a meningeal cryptococosis in an immunocompetent patient, we can find a bizarre and unspecific clinical presentation that can generate confusion at the time of diagnosis. Fungal infections are low-frequency entities, which are seen more frequently in patients with immune compromise such as HIV infection, use of corticosteroids or a history of transplants, among others. Given these characteristics, finding fungal infections in immunocompetent patients is of low prevalence. For this reason, it is vitally important to suspect the diagnosis of the clinical picture and the findings of the neurological examination in order to make an accurate diagnosis and provide adequate treatment. We report the clinical case of a 53-year-old man with no known pathological history, who was admitted with headache and behavioral disturbance, who was diagnosed with Cryptococcosis meningeal.

Keywords: Meningeal cryptococosis, chronic meningitis, immunocompetent patient, immune system, central nervous system infections.

*Autor de correspondencia:
Nassar Tobón Andrea Catalina
andrea-nassar@juanncorpas.edu.co

Como citar: Nassar Tobón, A., Rivera Rojas, N., Pulido Correa, M., & León Rivera, L. (2021). Cryptococosis meníngea y el sistema inmune. A Propósito de un Caso. Revista Cuarzo, 27(1), 45-57.

Recibido: 15 de mayo de 2021
Aceptado: 1 de junio de 2021
Publicado: 30 de junio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v27.n1.518>



License creative
Commons

I. INTRODUCCIÓN

LA criptococosis es una enfermedad infecciosa con distribución mundial y una amplia gama de presentaciones clínicas causadas por levaduras encapsuladas patógenas del género *Cryptococcus*. Estos patógenos son hongos basidiomicetos, distribuidos ampliamente en la naturaleza, sin embargo, dos especies especialmente se ven relacionadas de forma más frecuente con infecciones en humanos: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* (1).

El *Cryptococcus neoformans*, se identificó por primera vez como patógeno humano a fines del siglo XIX, pero no se reconoció como una causa común de enfermedad humana, hasta fines de la década de 1970 (1).

En las últimas décadas esta infección se ha expandido de forma exponencial, siendo de gran importancia a nivel mundial, con hasta 1 millón de nuevos casos por año y una importante morbi- mortalidad atribuibles al aumento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y SIDA (2). Aunque el *C. neoformans* y el *C. gattii* comparten muchas características de una levadura altamente evolucionada, estas tienen importantes diferencias específicas de especies y cepas con respecto a la distribución geográfica, los nichos ambientales, la predilección del huésped y las manifestaciones clínicas tanto en huéspedes inmunodeprimidos, como en inmunocompetentes.

El 95% de las infecciones generadas por cryptococo son producidas por el *C. neoformans* (serotipo A), el 4% a 5% restante por el *C. neoformans* serotipo B o el *C. gattii* (1, 2).

Se ha visto alrededor del mundo la asociación del *C. neoformans* con la exposición a excremento de aves como palomas y carroñeros, así como insectos como chinches o árboles huecos; la exposición a eucaliptos y árboles tropicales y subtropicales se relaciona con el *C. gattii* (1, 2).

El diagnóstico se da por medio del aislamiento del *Cryptococcus*, y se puede realizar de dos formas: histopatológico a través de tinción India ink o serológico con detección de anticuerpos en fluidos corporales como suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) (1, 2).

Una vez se confirme el diagnóstico, se debe dar tratamiento enfase de inducción por dos semanas con anfotericina B + flucitosina y continuidad con fluconazol (1, 2).

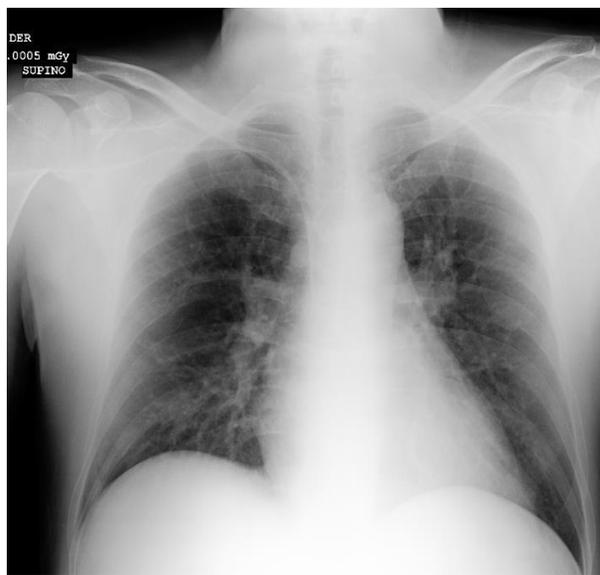
De esta manera es poco frecuente encontrar un huésped inmunocompetente sin ningún factor de riesgo para criptococosis, por lo que nos enfocaremos en la presentación clínica de este grupo poblacional, haciendo énfasis, en las características inmunológicas, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento, y las posibles complicaciones (1, 2).

II. CASO CLÍNICO

Paciente de 53 años originario de Bogotá, Colombia, sin antecedentes conocidos quien ingresó por cuadro clínico de 1 mes de evolución consistente en cefalea global punzante de intensidad 7/10 no irradiado, antecedido de desviación de la comisura labial izquierda, parestesias ipsilaterales, alteración del comportamiento, dado por agitación psicomotora, hetero agresión, hipersexualidad y somnolencia. Al ingreso se observó paciente agresivo, desorientado y con estado fluctuante de conciencia con tendencia a la somnolencia, por lo que requirió manejo en el área de reanimación, con administración inicial de midazolam y haloperidol sin contención del mismo por lo que se administró infusión de Propofol.

Al examen físico de ingreso con tensión arterial de 110/69 mmHg, frecuencia cardíaca de 58 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 17 por minuto, saturación 100% con oxígeno 2 litros por minuto y temperatura 36.2°C. Al examen neurológico somnoliento, desorientado en espacio y tiempo, disártrico con lenguaje incoherente, sin evidencia de afectación de pares craneanos, fuerza conservada en las 4 extremidades, reflejos musculo tendinosos 2/4, retiraba al dolor de forma simétrica ante el estímulo doloroso, coordinación de difícil valoración por alteración en la esfera mental, no signos meníngeos. Con paraclínicos de ingreso: hemograma, ácido láctico, electrolitos y glucosa dentro de límites normales; VIH, metabolitos para cocaína, benzodiacepinas y atropínicos negativos, creatinquinasa total en 3359 U/L. Radiografía de tórax sin evidencia de consolidaciones o nódulos (imagen 1).

Imagen 1: Radiografía Simple de Tórax: Sin evidencia de consolidaciones o nódulos.



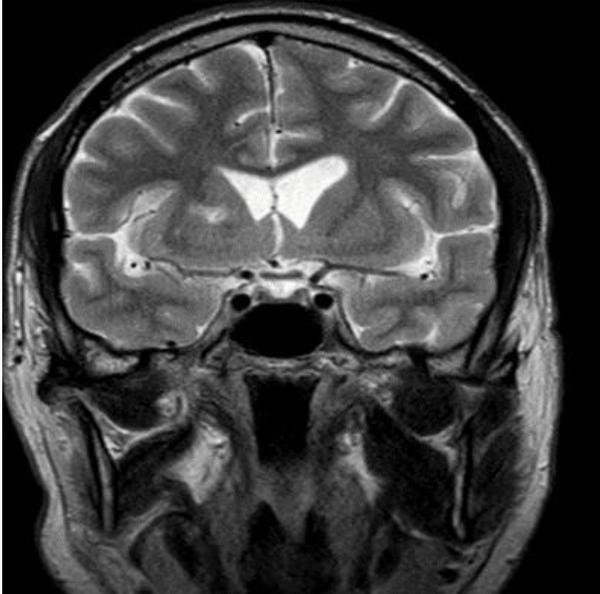
Fuente: Hospital Universitario clínica San Rafael

Tomaron resonancia magnética cerebral (RM) simple (imagen 2 y 3), que evidenció signos de retracción cortical sin otras

anormalidades ni realces patológicos.

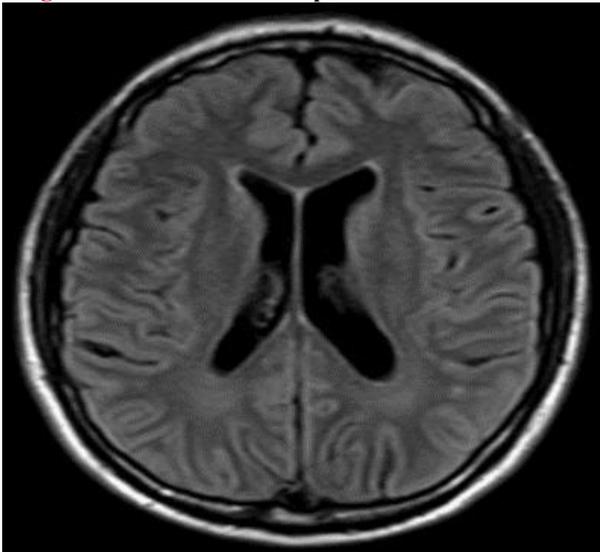
Se observa corte coronal con información T2 (imagen 2), y corte axial con información FLAIR (imagen 3), que evidencia signos de retracción cortical.

Imagen 2: RM de Cerebro Simple.



Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Imagen 3: RM de Cerebro Simple.



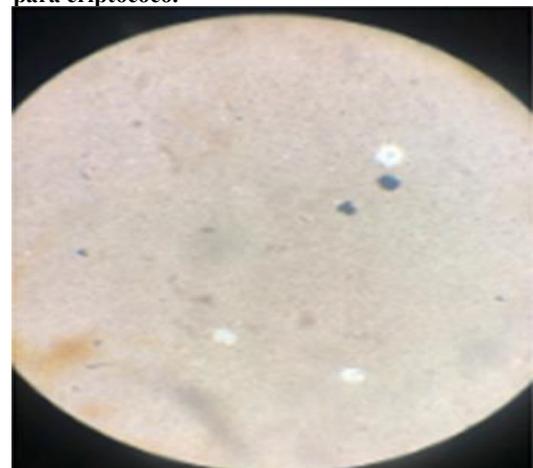
Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Posteriormente se realizó punción lumbar con presión de apertura de 36 cm de H₂O indicativa de hipertensión endocraneana secundaria, presencia de pleocitosis linfocitaria con hiperproteínorraquia sin consumo de glucosa, PCR para herpes tipo I y II negativo, ADA negativo, Film array de LCR negativo para antígenos bacterianos, con tinta china positivo para levaduras encapsuladas y látex positivo para criptococo (Tabla 1 e imagen 4).

Tabla 1: Descripción de Punción Lumbar con Líquido Cefalorraquídeo.

Prueba	PL		
	(Ingreso)	(15 días de periodo de inducción)	(29 días de periodo de inducción)
Presión de apertura	26 cmH ₂ O	32 cmH ₂ O	20 cmH ₂ O
Aspecto	Límpido	Incoloro	Incoloro
Glucosa	42 mg/dl	23 mg/dl	32.1 mg/dl
Proteínas totales	60.3 mg/dl	48.5 mg/dl	60.2 mg/dl
Color	Claro cristalino	Claro cristalino	Claro cristalino
Aspecto	Límpido	Incoloro	Incoloro
Leucocitos	120/mm ³ predominio linfocitos 75%	28/mm ³ predominio linfocitos 90%	18/mm ³ predominio linfocitos 100%
Hemáties	13/mm ³ Frescos 100%	2/mm ³ Frescos 100%	3/mm ³ Frescos 100%
Gram	Blastoconidias	No se observaron gérmenes	No se observaron gérmenes
KOH	Levaduras	No se observaron estructuras fúngicas	No se observaron estructuras fúngicas
Tinta china	Presencia levadura encapsulada	Negativo para levadura encapsulada	Negativo para levadura encapsulada
VDRL	No reactivo	No reactivo	No reactivo
Látex para cryptococo cualitativo	Positivo	Positivo	Positivo
Cultivo	<i>C. neoformans</i>	<i>C. neoformans</i>	Negativo
Adenosin	Negativo	Negativo	Negativo
deaminasa Ziem-Hansen	-	Negativo BAAR	-
PCR	-	Negativo	-
Mycobacterium			
Cultivo Mycobacterium	-	Negativo a las 8 semanas	Negativo a las 8 semanas

Imagen 4: Levadura encapsulada, bajo tinción de tinta china, vista desde microscopía electrónica: Se observan levaduras encapsuladas y látex positivo para criptococo.



Fuente: Hospital Universitario clínica San Rafael

Se realizó carga viral para VIH no detectable. Con la documentación de criptococosis meníngea se inicia manejo con anfotericina B, más flucitosina inicialmente por 15 días, segunda punción lumbar (Tabla 1) de control con persistencia de látex para criptococo positivo y tinta china más KOH presencia de levaduras encapsuladas por lo que se prolongó 15 días, más fase de inducción. Última punción lumbar (Tabla 1) de control con descenso de presión de apertura y ausencia de tinta china y KOH para levaduras, se da egreso para dar continuidad al tratamiento con fluconazol 400 mg cada 12 horas por 10 semanas, luego continuar fluconazol 200 mg cada día hasta completar 1 año. Paciente evoluciona hacia la mejoría, adecuada respuesta y tolerancia al tratamiento instaurado.

III. DISCUSIÓN

Introducción. La infección por criptococo sigue siendo la etiología fúngica más común de la meningitis crónica en todo el mundo. El *Cryptococcus neoformans* tiene una distribución global y se encuentra en suelos contaminados, excrementos de aves y en la corteza de los árboles. En particular, los pacientes inmunocompetentes tienen riesgo de meningitis crónica por *Cryptococcus gattii* y los pacientes sin compromiso por VIH se encuentra de forma más frecuente en hombres jóvenes, aunque tienden a ser ligeramente mayores (2).

Se ha identificado brotes por este germen en Columbia Británica y el noroeste del Pacífico (3). El Centros para el Control y Prevención de de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, estima que en regiones con una carga significativa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/SIDA, la meningitis criptocócica es un factor importante que contribuye la morbimortalidad, con al menos 100.000 muertes al año, solo en África subsahariana (4); cerca de una tercera parte de los casos a nivel mundial corresponden a Latinoamérica, donde Brasil y Colombia tienen la mayor incidencia con 1001 a 2500 casos, dando una incidencia anual en Colombia de 2.4 casos por 10 habitantes (5).

Lo más frecuente es que los pacientes con VIH presenten un deterioro clínico más rápido que aquellos que no lo padecen, debido al alto riesgo de progresión temprana al coma y a la muerte secundaria a la hipertensión endocraneana (PIC).

El tratamiento rápido y repetido para disminuir la PIC, así como el tratamiento antimicótico dirigido son esenciales en todos los pacientes. Desafortunadamente, a pesar del tratamiento antimicótico, los estudios continúan mostrando tasas de mortalidad de al menos del 25 al 30% (4). Otras formas de inmunosupresión son factores de riesgo importantes para padecer meningitis criptocócica, incluidos el trasplante, la neoplasia maligna y la linfocitopenia CD4 + idiopática (6).

Agentes etiológicos: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*

El *Cryptococcus* es un género de hongos basidiomicetos con más de 30 especies distribuidas de forma extendida en el medio ambiente. Se conoce en la actualidad que existe 2 especies que se sabe que causan enfermedades humanas, *C. neoformans* y *C. gattii*. El *C. neoformans*, causa enfermedad tanto en hospedadores inmunodeprimidos como en inmunocompetentes, por su lado el *C. gattii*, se ha considerado históricamente como un patógeno de pacientes aparentemente inmunocompetentes. Sin embargo, las condiciones preexistentes y los estados de inmunosupresión, incluidos los defectos inmunitarios subclínicos, también se informan como factores de riesgo de infección por esta especie. Estas diferencias de presentación clínica puede que estén relacionados con variables del hospedador, así como por características de los subtipos moleculares del germen.

Históricamente, el género se clasificó en 3 variedades, 5 serotipos (según las diferencias estructurales en la cápsula de polisacárido) y 8 subtipos moleculares (Tabla 2). Sin embargo, se han propuestos algunos cambios taxonómicos, basados en la comprensión de los estudios moleculares obtenidos en la actualidad. Se han propuesto las siguientes divisiones: *C. neoformans* variedad *grubii* (serotipo A) con 3 genotipos (VNI, VNII, VNB); *C. neoformans* variedad *neoformans* (serotipo D o VNIV); y otras 5 especies crípticas, *C. gattii*, *C. bacillisporus*, *C. deuteroagattii*, *C. tetragattii* y *C. decagattii* (serotipos B/C o VGI-IV) (7). Los análisis filogenéticos, combinados con una heterogeneidad reconocida con respecto a la virulencia, la preferencia del huésped y la susceptibilidad antifúngica proporcionan evidencia para apoyar clasificación taxonómica adicional en un esquema de 7 especies/4 especies híbridas (Tabla 3). La taxonomía molecular de las especies criptocócicas es un área vibrante de evolución que ha permitido una mayor comprensión de las características específicas de la cepa, incluyendo aptitud y predilección por determinados nichos ambientales. Para esta revisión se manejará la clasificación histórica, *C. neoformans* y *C. gattii*.

Tabla 2: Clasificación actual de especies patógenas de *Cryptococcus*.

Clasificación actual de especies patógenas de <i>Cryptococcus</i>		
Serotipos	Especies y variedades	Tipos moleculares
A	<i>C. neoformans</i> variedad, <i>Grubii</i> ^a	VN I, VN II
B	<i>C. gattii</i> .	VG I, VG II, VG III, VG IV
C	<i>C. gattii</i> .	VG I, VG II, VG III, VG IV
D	<i>C. neoformans</i> variedad <i>neoformans</i> .	VN IV
AD	<i>C. neoformans</i> .	VN III

^aResponsable de la gran mayoría de las enfermedades causadas por *C. neoformans* en todo el mundo. Adaptado de Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Reconocimiento de siete especies en *Cryptococcus* complejo de especies de *gattii* / *Cryptococcus neoformans*. Fungal Genet Biol 2015; 78: 17

Tabla 3: Clasificación actual de especies patógenas de *Cryptococcus*.

Cambios de taxonomía propuestos para el complejo <i>C. neoformans</i> y <i>C. gattii</i>		
Nombre actual de la especie	Genotipo por RFLP	Nombre de la especie propuesta
<i>C. neoformans</i> variedad <i>grubii</i>	VNI VNII VNIII	<i>C. neoformans</i>
<i>C. neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>	VNIV	<i>C. deneoformans</i>
Híbrido intervariable de <i>C. neoformans</i>	VNIII	<i>C. neoformans</i> <i>C. deneoformans</i> híbrido.
<i>C. gattii</i>	VGI	<i>C. gattii</i>
	VGIII	<i>C. bacillisporus</i>
	VGII	<i>C. deuterogattii</i>
	VGII	<i>C. tetragattii</i>
<i>C. neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>	VGIV/VGIIIc	<i>C. decagattii</i>
		<i>C. deneoformans</i> <i>C. gattii</i> híbrido
Híbrido <i>C. gattii</i> AFLP4 / VGI		
<i>C. neoformans</i> variedad <i>Grubii</i> Híbrido		<i>C. neoformans</i> <i>C. gattii</i> híbrido
<i>C. gattii</i> AFLP4 / VGI		
<i>C. neoformans</i> variedad <i>grubii</i>		<i>C. deneoformans</i>
Híbrido <i>C. gattii</i> AFLP6 / VGII		<i>C. deuterogattii</i> híbrido.

Adaptado de Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Reconocimiento de siete especies en *Cryptococcus* complejo de especies de *gattii*/*Cryptococcus neoformans*. *Fungal Genet Biol* 2015; 78: 17.

El *C. neoformans* se encuentra en todo el mundo en asociación con excrementos de ciertas aves como palomas, carroñeros ambientales como ameba y cochinillas de la humedad y en una variedad de especies de árboles. El *C. gattii* se asocia comúnmente con varias especies de eucaliptos en climas tropicales y subtropicales, así como árboles de clima templado, como abetos y robles.

El ciclo de vida del *Cryptococcus* involucra tanto formas asexuales como sexuales (4). La forma asexual es la levadura encapsulada haploide que se reproduce por mitosis con gemación de base estrecha y se encuentra en muestras clínicas y ambientales. La forma sexual, se produce por la meiosis entre 2 tipos de apareamiento (MAT α y MAT α) para formar conexiones, basidios y basidiosporas. Se cree que el apareamiento del mismo sexo entre 2 cepas del mismo tipo (MAT α -MAT α) produce las esporas infecciosas que causan la infección humana.

Epidemiología. Previo al debut de la pandemia del SIDA, la criptococosis se consideraba una infección poco común. Fue un gigante de la micosis que generó gran impacto en la década de 1970 porque se asoció, no solo con inmunodeficiencia adquirida, sino también con malignidad, trasplante de órganos y ciertos tratamientos inmunosupresores. La incidencia de la enfermedad aumentó significativamente a mediados de la década de los años 80, y el VIH/SIDA representó más del 80% de los casos de criptococosis en todo el mundo (9,10). La meningitis criptocócica se presenta preferentemente en

personas con alteración de la inmunidad mediada por células y es una importante infección oportunista relacionada con el SIDA (sobre todo en aquellas personas donde el recuento de células CD4 + cae por debajo de 100 células / μ L).

En la actualidad, gracias a la terapia antirretroviral (TAR) exitosa, la incidencia de criptococosis asociada al VIH ha disminuido significativamente, aunque la incidencia en otras poblaciones en riesgo no ha cambiado (Tabla 4). Aunque tanto el *C. neoformans* como el *C. gattii* pueden causar enfermedad en hospedadores aparentemente inmunocompetentes, el porcentaje de infecciones por el *C. gattii* en estos pacientes es significativamente mayor que para el *C. neoformans*.

Tabla 4: Factores de riesgo de infección por *Cryptococcus*.

Factores de riesgo de infección por <i>Cryptococcus</i>	
Infección por VIH.	Enfermedades reumatológicas como el Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide
Terapia con corticoides o inmunosupresoras.	Linfopenia idiopática de CD4+
Trasplante de órgano sólido.	Enfermedad hepática descompensada
Enfermedades linfoproliferativas y malignidad.	Falla renal o/y diálisis peritoneal.
Sarcoidosis	Síndrome de Hiper IgM/Hiper IgE
Tratamiento con anticuerpos monoclonales (etanercept, infliximab, alemtuzumab)	Diabetes Mellitus
Anticuerpos anti-GM CSF	

Adaptado de Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington, DC: ASM Press; 1998.

Patogénesis. La primoinfección se presenta por vía respiratoria al ingresar la levadura al alvéolo, de esta manera el macrófago alveolar genera la primera respuesta inmunológica, que es la del huésped, generando una activación de células T ayudadoras con producción de citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral (FNT), interferón G e interleucina 2, resultando inflamación granulomatosa. De esta manera las levaduras inactivas (pero viables) que está en los ganglios torácicos y los granulomas pulmonares pueden permanecer asintomáticos durante años (11).

Cuando el sistema inmunológico se suprime por algún motivo la activación de células T ayudadoras, la levadura se disemina saliendo de los ganglios linfáticos torácicos, generando una reactivación local, para posteriormente diseminarse al ser fagocitada por macrófagos logrando acceso a otros sistemas (11). Su paso al sistema nervioso central (SNC) es por transcitosis de la levadura libre a través de la barrera hematoencefálica o transportándose medio de los macrófagos con el mecanismo de “caballo de troya” (11).

El *C. neoformans* tiene 3 factores de virulencia predisponentes dados por la formación de cápsula, la producción de pigmento de melanina y la termo tolerancia. Tiene una cápsula

polisacárida antifagocítica, compuesta por glucuronoxylomannan, única en las especies de *Cryptococcus* y con múltiples efectos en la inmunidad del hospedero. Adicionalmente el *C. neoformans* produce una enzima catalizadora de compuestos difenólicos para la formación de melanina, dando una capacidad de proteger la levadura del estrés oxidativo lo que explica al neurotropismo del patógeno, finalmente la capacidad de aumentar la temperatura a 37° o más con múltiples vías de señalización y enzimas que ha adquirido o adaptado con el fin de mejorar su patogénesis en mamíferos. Otros factores de virulencia son la producción de fosfolipasa, ureasa, y la presencia de otras enzimas que la protegen del estrés oxidativo, dándole la capacidad de sobrevivencia a las fagolisosomas. De esta forma se adapta de forma sofisticada y escapa del ambiente intracelular generando un fenómeno de exocitosis, con la capacidad de pasar de célula a célula sin lesionar los fagocitos (11).

Se ha identificado múltiples factores de virulencia del *Cryptococcus*, los tres factores de virulencia clásicos y prominentes de *C. neoformans* incluyen la formación de cápsulas, la producción de pigmento de melanina y la termotolerancia (14). El *C. neoformans* posee una enzima que cataliza la conversión de difenólicos compuestos para formar melanina, que al expresarse pueden tener un papel biológico para proteger las levaduras del estrés oxidativo del huésped, lo que puede explicar parcialmente el neurotropismo del organismo en sitios con altas concentraciones de catecolaminas difenólicas. Finalmente, la capacidad de crecer a 37°C es una parte básica del compuesto de virulencia (4).

Otros factores de virulencia incluyen la producción de fosfolipasa, ureasa y múltiples enzimas asociadas con la protección contra el estrés oxidativo, lo que confiere supervivencia dentro del fagolisosoma (4).

La levadura incluso ha adaptado mecanismos sofisticados para escapar del entorno intracelular modificando la permeabilidad de la membrana del fagosoma y mediante exocitosis no lítica (vomocitosis), lo que permite la transferencia de la levadura de célula a célula o del compartimento del huésped y sus factores de virulencia sin dañar los macrófagos del huésped (4).

De su patogénesis, podemos mencionar que la exposición a este germen es frecuente, y el individuo inmunocompetente sano es generalmente resistente a la enfermedad criptocócica. Se ha documentado en este grupo la presencia de anticuerpos anti-factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos como un defecto inmune potencial para evitar la infección. La respuesta inmune efectiva es a través de un apoyo de células T colaboradoras. Desde macrófagos activados y no macrófagos alternativos hasta el desarrollo de anticuerpos protectores sobre anticuerpos no protectores, la inmunidad cambia durante el curso de las infecciones criptocócicas. El *Cryptococcus* produce enfermedad cuando la inmunidad es demasiado pequeña o excesiva, pero cuando la inmunidad del huésped humano es la correcta, por lo habitual, la enfermedad no aparece

Manifestaciones clínicas. El *C. neoformans* y *C. gattii* tienen una gran predilección por establecer una enfermedad clínica en los pulmones y en el SNC. Otros sitios corporales de infección menos frecuentes incluyen piel, próstata, ojos, huesos y articulaciones. Sin embargo, este germen en condiciones de inmunosupresión severa infecta la mayoría de los órganos en pacientes, por lo que tiene la capacidad de aparecer en cualquier sitio del cuerpo humano.

Infección pulmonar. El tracto respiratorio es la puerta de entrada más importante para *Cryptococcus*. En este caso puede ser tanto asintomático como sintomático. En el primer caso se genera la colonización asintomática de las vías respiratorias, se logra identificar por la presencia de radiografía de tórax anormal, que muestra la presencia de la formación de un nódulo pulmonar simple, en los casos sintomáticos los pacientes pueden presentar una neumonía potencialmente mortal con la presencia de un síndrome de dificultad respiratoria aguda. De hecho, los hallazgos radiológicos más frecuentes de la criptocosis incluyen nódulos no calcificados e infiltrados pulmonares, únicos o múltiples, bien definidos, derrames pleurales, linfadenopatía hiliar y cavitación pulmonar. Lo habitual, es que los pacientes con inmunosupresión, la neumonía criptocócica suele ser sintomática y, en algunos casos, puede progresar rápidamente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, incluso en ausencia de afectación del SNC. La afectación pulmonar oscila entre el 10% al 55% de los pacientes con meningoencefalitis criptocócica asociada a SIDA, aunque los síntomas del SNC suelen predominar en el cuadro clínico (15).

La prueba del antígeno polisacárido criptocócico en suero suele ser negativa en casos de criptocosis pulmonar aislada verdadera, pero a veces puede ser positiva en ausencia de afectación del SNC u otros sitios aparentes de infección (4). Sin embargo, en individuos inmunodeprimidos con *Cryptococcus* aislado del pulmón u otro órgano, se debe considerar una punción lumbar para descartar compromiso del SNC independientemente de los síntomas del paciente o de los resultados del título de antígeno sérico. La única situación en la que puede que no se requiera necesariamente una punción lumbar de detección es un paciente con *Cryptococcus* aislado del pulmón en el paciente aparentemente inmunocompetente sin síntomas atribuibles a compromiso del SNC.

Infección del sistema nervioso central

Las manifestaciones en SNC pueden ser muy extensas, empezando por cefalea, fiebre, neuropatía craneal, alteración del estado de conciencia, pérdida de memoria, letargo, signos de irritación meníngea, entre otros. El cuadro puede ser insidioso llegando a durar varios días o semanas, y es por ello que es uno de las posibilidades de diagnóstico etiológico de las meningitis subagudas y crónicas. Se ha encontrado que individuos con concentraciones en LCR de 1'000.000 levaduras/ [mm] ^3,

títulos más altos de antígeno para *Cryptococcus* en LCR o presión de apertura elevada tienen cuadros de más corta duración (4).

En un estudio realizado en Colombia por Lizarazo y Cols, en donde revisan 90 casos de pacientes con diagnóstico de Criptococosis meníngea, el 70% estaba asociado a infección por VIH, y el 30% restante fueron pacientes sin VIH. El 88.9% de los pacientes sin VIH no tenían ningún factor de riesgo conocido. Se encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes VIH seronegativos fueron las alteraciones visuales y las manifestaciones extraneurales, así como la hipertensión endocraneana, sin hidrocefalia; igualmente se observaron cambios al examen neurológico en todos los pacientes seronegativos y la evolución de los síntomas fue mayor (44.1 días vs. 19.3 días, $p < 0.001$) (16).

Se documentó en los pacientes sin factores de riesgo, que tenían alteraciones más marcadas en los hallazgos de LCR como lo son la hipoglicorraquia y la hiperproteinorraquia, así como un aislamiento en cultivo de LCR de *C. neoformans* en el 40% de esta población y 60% de *C. Gattii* (16).

Dado que es un cuadro de meningitis subagudo o crónico se deben tener en cuenta otro tipo de infecciones asociadas de origen micótico como el Histoplasma, *Blastomyces*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Aspergillus* y *Candida*. Si es de origen viral la infección primaria por VIH, Citomegalovirus, Virus del Herpes simple tipo 1 (*HSV-1*) y tipo 2 (*HSV-2*), *Poliovirus*, *Enterovirus*, *Virus de la Coriomeningitis linfocítica* y *Paramyxoviridae*; de causa bacteriana por *Treponema pallidum* y *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, *Leptospira*, *Brucella* y *Listeria monocytogenes*; de forma menos frecuente los parasitarios como el *Echinococcus*, *Strongyloides*, *Acanthamoeba*, *Angiostrongylus*, *Taenia solium*, *Baylisascaris* y *Toxoplasma gondii*. Además, se debe tener en cuenta la meningitis no infecciosa secundaria a enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neoplásicas o vasculíticas (4).

La gravedad de la enfermedad está determinada principalmente por factores inmunes del huésped, el compromiso de diferentes especies y/o cepas de *Cryptococcus*. Por ejemplo, en ciertas áreas del mundo, se ha observado que *C. gattii* causa criptococomas cerebrales o hidrocefalia con o sin grandes masas pulmonares con mayor frecuencia que el *C. neoformans* (17).

Los pacientes con afectación del parénquima cerebral pueden tener una presión intracraneal elevada y cursar con neuropatías craneales. En tales pacientes, en ocasiones, es requerido el manejo quirúrgico temprano, pues es probable que tengan pobre respuesta al manejo anti-fúngico.

La criptococosis puede presentarse asintóticamente en el huésped inmunocompetente, lo que lleva al retardo en el diagnóstico, consecuentemente al retraso en el tratamiento y al

desarrollo de importantes secuelas neurológicas.

El *C. gattii* es una levadura relacionada con casos en individuos previamente sanos; En el noroeste del Pacífico los brotes se han asociado más con enfermedad pulmonar (18).

Se ha documentado que, durante las infecciones humanas, el *Cryptococcus*, utiliza la lacasa, una enzima perteneciente al grupo de las oxidasas de cobre azul, y que además genera una virulencia neurotrópica con factor oxidante de neurocatecolaminas dentro de los tractos dopaminérgicos, particularmente los ganglios basales, lo que parece explicar, el porqué de la propensión al compromiso de las regiones subcorticales en lugar del compromiso frontal. Presentaciones como alteración del estado de conciencia, convulsiones o signos de meningitis basilar, incluyendo la enfermedad de pseudo-Ménière, puede ocurrir; en ausencia de fiebre, estas presentaciones hacen que el diagnóstico de la enfermedad criptocócica sea difícil. Las neuropatías craneales que afectan por lo general, los nervios craneales II a VIII son poco comunes y pueden estar en relación con el aumento de la presión intracraneal manifestada por edema de papila, invasión fúngica directa o inflamación. El compromiso visual, la pérdida auditiva, el deterioro cognitivo y la ataxia de la marcha con o sin incontinencia urinaria puede acompañar la hidrocefalia de obstructiva o no obstructiva y puede ser de larga duración, especialmente después de retrasos en el diagnóstico.

Diagnóstico. Es de vital importancia realizar un diagnóstico adecuado, se puede hacer de dos formas: histopatológico y serológico. Uno de los métodos de diagnósticos más utilizados corresponde a la evaluación directa con tinción india ink, constituye la técnica más rápida para el diagnóstico de meningitis criptocócica es microscopía directa. En este se observa de forma directa las levaduras encapsuladas mediante preparación de LCR con tinta china. El *Cryptococcus* se puede visualizar como una levadura encapsulada globular con o sin gemación, que varía en tamaño de 5 a 20 μm de diámetro. La sensibilidad de la tinción con tinta china en LCR depende de la carga fúngica y se informa que es del 30% al 50% en personas con infección no relacionada con SIDA y hasta un 80% en enfermedades relacionadas con SIDA. Falsos positivos puede resultar de linfocitos intactos, otras células de tejido y formas de levadura no viables, que limita aún más la utilidad diagnóstica de la microscopía directa de LCR para criptococos.

El *Cryptococcus* puede identificarse mediante tinción histológica de tejidos del pulmón, piel, médula ósea, cerebro y otros órganos. La tinción de Fontana-Masson identifica la melanina en la pared celular de la levadura. La tinción de metenamina de Gomori plata, que tiñe la pared celular de los hongos, también se utiliza para identificar el organismo a partir de datos clínicos.

El diagnóstico de criptococosis mejoró significativamente con el desarrollo de pruebas serológicas. Las técnicas de aglutinación de látex e inmunoensayo enzimático disponible ampliamente (utilizando suero y LCR), pueden alcanzar una

sensibilidad y especificidad general del 93% a 100% y 93% a 98%, respectivamente (20,21). Los falsos negativos pueden verse debido a un efecto prozona en el contexto de antígenos con títulos extremadamente altos, que pueden superarse con dilución (21).

Pacientes con baja carga fúngica, como en casos de meningitis crónicas de bajo grado o en las primeras etapas de la infección, y muestra inadecuada también puede causar resultados falsos negativos en las pruebas de aglutinación de látex.

Recientemente, se aprobó un ensayo de flujo lateral para su uso en suero y LCR, con sensibilidad y especificidad de más del 98% en ambos tipos de muestras y una sensibilidad del 85% en la orina (22).

Los títulos de antígeno de polisacárido criptocócico basal en suero y LCR se correlacionan con carga fúngica y tienen importancia pronóstica en pacientes con meningitis por criptococo. La actividad fungicida eficaz se ha correlacionado con el éxito de los regímenes antimicóticos, incluida la supervivencia (4).

A pesar de una década de uso y validación de su eficacia en estudios clínicos, el uso de cultivo cuantitativo de levadura en LCR para la determinación de actividad fungicida eficaz aún no se ha convertido en parte de la rutina clínica práctica.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis criptocócica se caracteriza por la presencia de pleocitosis linfocitaria, aumento de la proteína y bajos niveles de glucosa. En pacientes con meningitis criptocócica que están inmunodeprimidos, el perfil de LCR puede ser insípido con un recuento de glóbulos blancos y proteínas en LCR casi normales (4). El cultivo de hongos es muy sensible y puede ser útil tanto para el diagnóstico de infección como para la identificación de microorganismos, aunque el crecimiento del cultivo puede ser lento y producir resultados falsos negativos. El rendimiento diagnóstico aumenta cuando se analiza gran cantidad de LCR, especialmente en casos con una baja carga fúngica. El antígeno criptocócico en el LCR es muy sensible y específico, por lo que se recomienda como la prueba primaria para diagnosticar rápidamente los casos de meningitis criptocócica.

La prueba del antígeno criptocócico en suero no deben usarse para descartar meningitis criptocócica, aunque la detección del antígeno criptocócico en suero puede ser útil en poblaciones de alto riesgo, ya que es detectable unas pocas semanas antes del inicio de los síntomas neurológicos (4).

Imágenes en infección por *Cryptococo*

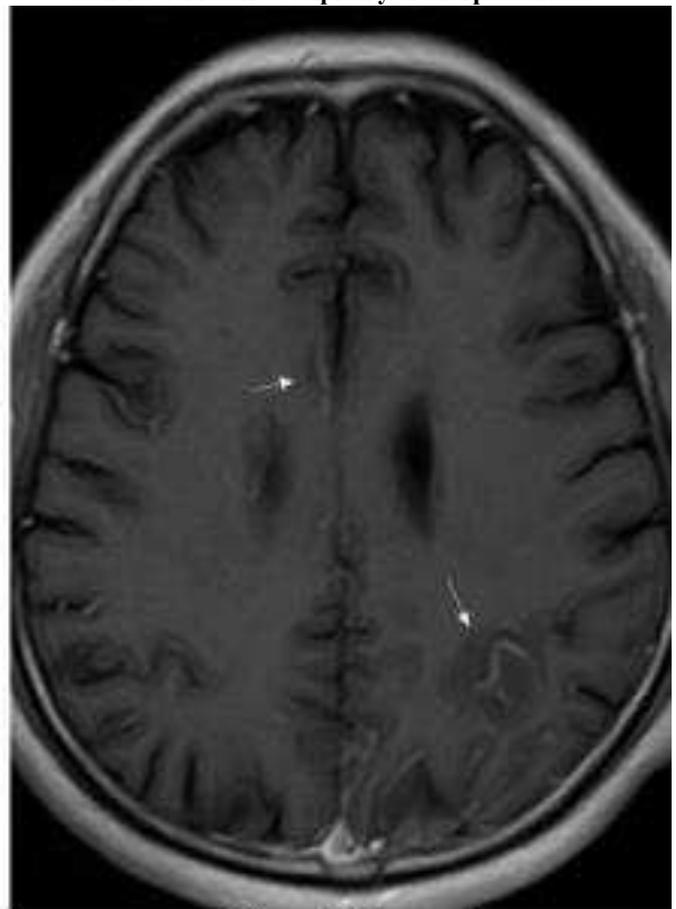
El *C. neoformans* es un organismo ubicuo que causa infección en el hombre, tanto en individuos inmunodeprimidos como inmunocompetentes. Se sabe que el organismo produce

enzimas que permiten lisar el revestimiento pial y causar infiltración parenquimatosa (24).

En un estudio realizado por Zhe-Ren Tan en el 2016, donde se evaluaron 18 pacientes inmunocompetentes, quienes contaban con reportes de resonancia magnética, se observaron hallazgos anormales en 16 pacientes. Los hallazgos documentados fueron la presencia de lesiones intraparenquimatosas con o sin realce, compromiso prominente de los ganglios basales, distribución miliar de nódulos parenquimatosos, múltiples espacios de Virchow-Robin dilatados y realce leptomenígeo. Seis pacientes tenían ventriculomegalia. En este estudio, los hallazgos intraparenquimatosos fueron más comunes que el realce leptomenígeo y lesiones perivasculares.

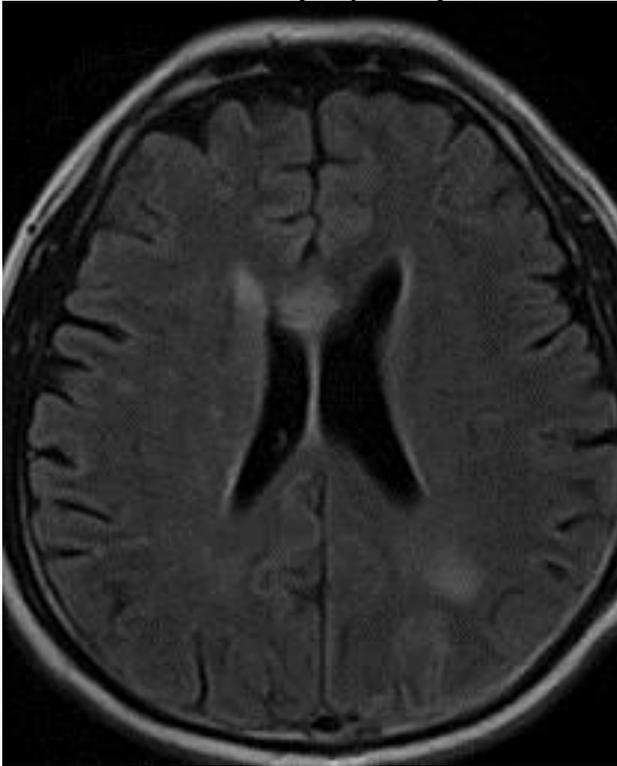
En este mismo estudio, se pudo observar que la resonancia de cerebro con contraste mostró realce lineal e hiperintensidades parciales en secuencias con información T2/FLAIR del parénquima cerebral a nivel del lóbulo occipital y el cuerpo caloso, y así como edema parenquimatosa (imagen 4,5,6,7).

Imagen 4: Hiperintensidad en FLAIR dentro del lóbulo occipital y el cuerpo caloso.



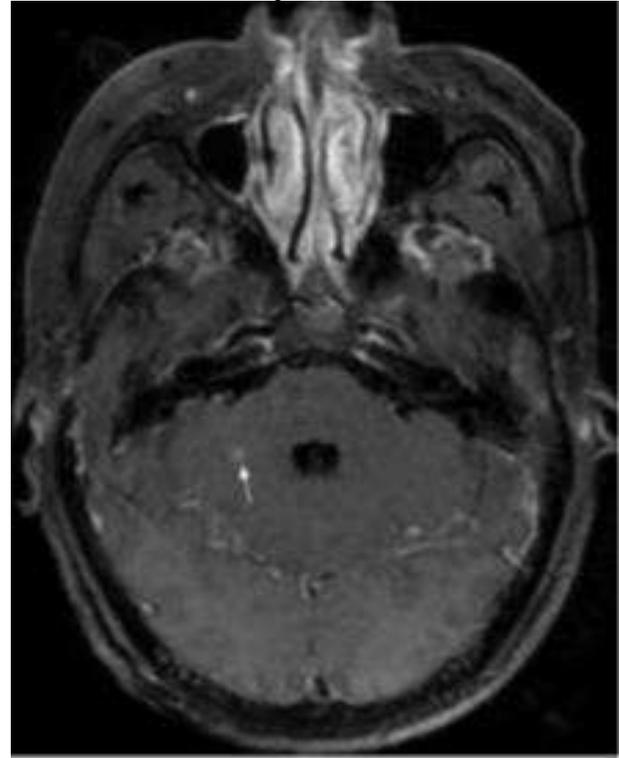
Fuente: Tomado de Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. J Neurol Sci

Imagen 5: Se observa hiperintensidad en FLAIR dentro del lóbulo occipital y el cuerpo calloso.



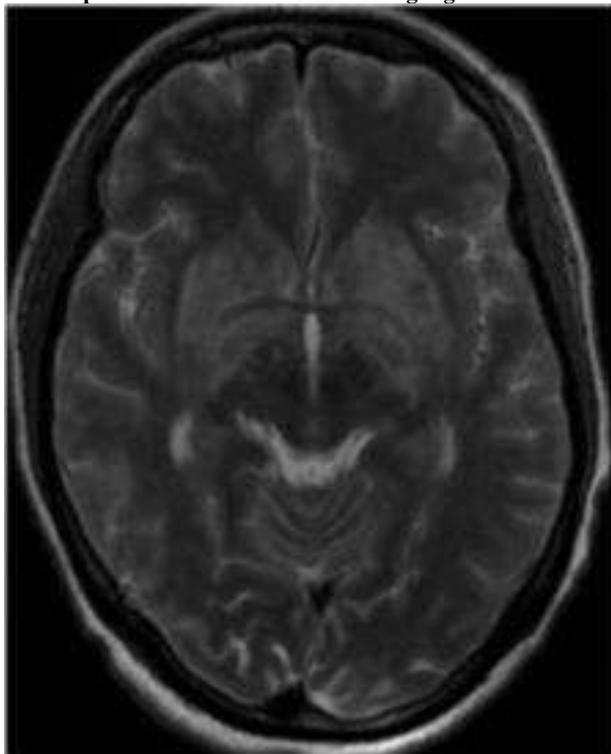
Fuente: Tomado de Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. J Neurol Sci.

Imagen 7: Imagen axial en T1 con contraste muestra realces puntuales en el cerebelo.



Fuente: Tomado de Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. J Neurol Sci.

Imagen 6: Múltiples lesiones hiperintensas en parches bilaterales en T2 en los ganglios basales

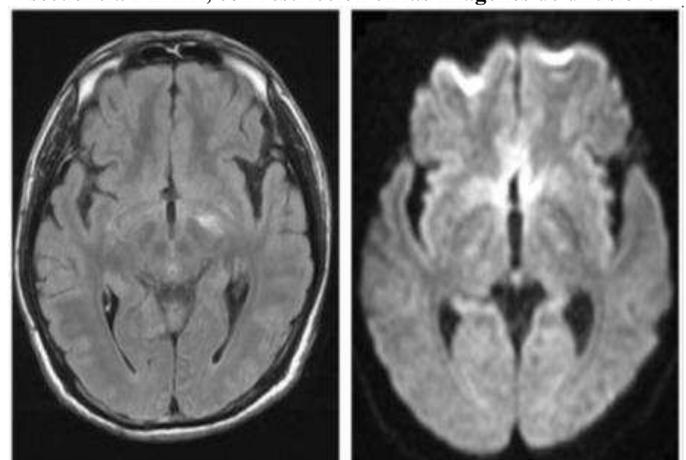


Fuente: Tomado de Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. J Neurol Sci.

Otra de las lesiones que se pueden presentar son los criptocomas representan una respuesta de hipersensibilidad parenquimatosa a los hongos (23).

Algunos pacientes con infección por criptococosis pueden presentar infartos cerebrales agudos, que muestran señales en difusión (Imagen 8).

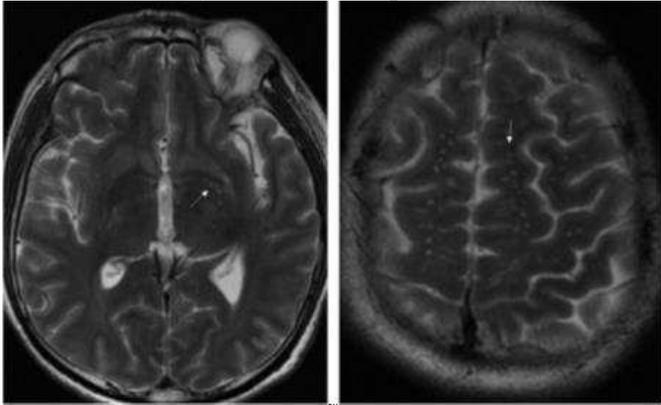
Imagen 8: Imagen hiperintensa a nivel ganglio basal izquierda en secuencia FLAIR, con restricción en las imágenes de difusión.



Tomado de Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. J Neurol Sci.

Otras de las lesiones descritas son la presencia de Espacios dilatados de Virchow-Robin en ganglios basales y sustancia blanca periventricular (Imagen 9).

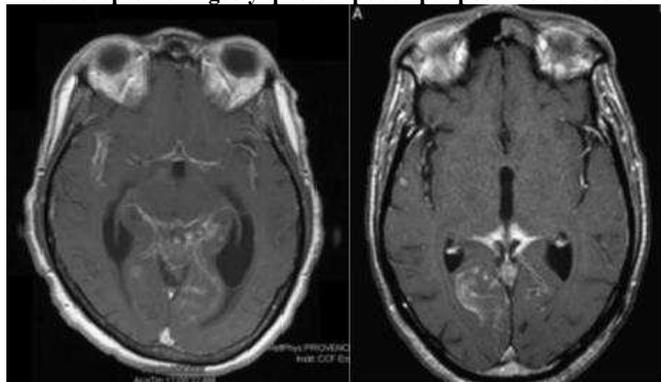
Imagen 9: Se observa en secuencia T2, lesiones hiperintensas sugestivas de espacios dilatados de Virchow-Robin en ganglios basales y sustancia blanca periventricular.



Fuente: Tomado de Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. J Neurol Sci.

Así mismo en la Meningitis por *Cryptococcus* se puede observar la presencia de realce meníngeo, en un estudio realizado por Sarkis RA et al en el 2015, con 19 pacientes, el 74% de estos tenían resultados anormales en las imágenes de RM de cerebro con contraste. En este estudio los pacientes con infección por *Cryptococcus* sin estado de inmunosupresión asociado a VIH se documentó que casi el 60% de los pacientes que recibieron contraste mostraron realce leptomeníngeo. Dos de esos pacientes, con realce nodular, sugestivo de granulomas y, potencialmente, una respuesta inflamatoria robusta a diferencia de la respuesta observada en pacientes VIH positivos. Se piensa comúnmente que la meningitis es una meningitis basilar. La afectación leptomeníngea puede provocar hiperintensidad T2 reactiva extensa en el parénquima adyacente.

Imagen 10: Se observa en las imágenes de T1 con contraste, realce leptomeníngeo y quiste hipocampal posterior derecho.



Fuente: Tomado de Sarkis RA, Mays M, Isada C, Ahmed M. MRI findings in cryptococcal meningitis of the non-HIV population. Neurologist. 2015.

El criptococo como primoinfección pulmonar se puede observar en la radiografía de tórax con la presencia de nódulos no calcificados e infiltrados pulmonares, derrame pleural, linfadenopatías hiliares y cavitaciones pulmonares.

Tratamiento. El manejo de la criptococosis se establece con desoxicolato de anfotericina B (AmBd), el cual constituye el manejo principal del tratamiento de la criptococosis grave, incluida la meningoencefalitis (Tabla 5). Se recomienda una dosis de inducción estándar de 0,7 a 1 mg/kg/día. La anfotericina B liposomal (3-6 mg/kg/d) se ha convertido en una alternativa preferida con resultados similares y de menor nefrotoxicidad, y se recomienda específicamente para la inducción primaria en pacientes con riesgo de disfunción renal. La flucitosina (5-FC) se usa en combinación terapia con AmBd como terapia de primera línea en la meningitis criptocócica o criptococosis pulmonar a dosis de 100 mg/kg/día en dosis divididas. La combinación representa el régimen fungicida más potente, con una esterilización del LCR más rápida y menos recaídas, y se asocia con una menor mortalidad atribuible (4). Al combinarlo representa un régimen de tratamiento más potente. La interrupción del tratamiento está relacionada con pobres desenlaces con aumento de la mortalidad (1-6).

La falla terapéutica temprana, se caracteriza por la persistencia de antígeno y cultivo para *cryptococcus* positivo en LCR después de 14 días de fase de inducción, motivo por el que se debe repetir en los siguientes 14 días y realizar nuevamente estudio de LCR (25).

Aunque la terapia de inducción combinada sigue siendo la primera línea recomendada para la criptococosis grave, la disponibilidad de 5-FC es limitada en entornos donde las tasas de la enfermedad es alta y mortalidad son las más altas.

Terapias de combinación alternativas se han investigado; la más eficaz es AmBd más fluconazol (800 mg/día), lo que resulta en mejores tasas de eliminación de hongos, recuperación neurológica, y supervivencia en comparación con AmBd solo o en combinación con dosis más bajas de fluconazol. Esta combinación ofrece una opción más factible y potencialmente viable para una terapia inicial eficaz en entornos donde el acceso al 5-FC es limitado.

No se recomienda la monoterapia con fluconazol para la meningitis, dado que la inducción dada su naturaleza fungistática, escaso éxito y mayores tasas de recaída, así como mayores tasas de resistencia en la recaída. Sin embargo, en áreas sin acceso a AmBd, deben comenzarse dosis altas (1200 mg /d) de fluconazol.

Un régimen de 3 etapas de inducción, consolidación y mantenimiento es el tratamiento estándar para la meningitis criptocócica en todos los pacientes, independientemente de los factores de riesgo del huésped.

Se han sugerido en la meningoencefalitis por *C. gattii*, independientemente del estado inmunológico del huésped, debido a la gravedad observada de la enfermedad neurológica en este grupo de pacientes, en general debe tratarse de manera similar *C. neoformans*.

Después de la consolidación, la supresión a largo plazo se inicia con fluconazol oral (200 a 400 mg/día). Este enfoque ha disminuido las tasas de recaída de aproximadamente el 40% a menos del 5% en pacientes gravemente inmunosuprimidos(26).

La profilaxis secundaria se interrumpe después de 1 a 2 años de tratamiento antifúngico en pacientes. Los otros triazoles (itraconazol, voriconazol y posaconazol) son activos contra cepas criptocócicas in vitro y, en combinación con AmBd, tienen una actividad fungicida similar a la del 5-FC, pero debido a las diferencias en la biodisponibilidad, penetración del LCR, interacciones farmacológicas, costo y falta de estudios sólidos en cryptococosis, estos agentes no se recomiendan como agentes de primera línea para la consolidación o el mantenimiento, sin embargo, pueden tener un papel en los casos refractarios (27).

Una vez culminada esta fase se da continuidad al tratamiento en fase de mantenimiento con fluconazol 200-400 mg/día por largo término. Se ha considerado continuar por 1 o 2 años (4).

Tabla 5: Recomendaciones de tratamiento para la meningoencefalitis criptocócica.

Recomendaciones de tratamiento para la meningoencefalitis criptocócica.	
Terapia de inducción	Duración
Régimen primario:	
<ul style="list-style-type: none"> AmBd (0,7 a 1 mg/kg/día) más flucitosina (5-FC) (100 mg/ kg /día) 	2 semanas.
Régimen alternativo:	
<ul style="list-style-type: none"> Si el 5-FC es intolerante o no está disponible: AmBd (0,7 a 1 mg/kg/día) o L-AMBc (3-4 mg/kg/día) o ABLc (5 mg/kg /día). 	4 a 6 Semanas.
<ul style="list-style-type: none"> AmBd (0.7-1mg/kg/día) asociado a fluconazol (800 mg/día). 	2 semanas.
<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol (800 mg/día, de preferencia 1200 mg/día) asociado a 5-FC (100 mg/kg/día). 	6 semanas.
<ul style="list-style-type: none"> Fluconazole (800-2000 mg/día, de preferencia 1200 mg/día). 	
<ul style="list-style-type: none"> Itraconazole (200 mg dos veces día). 	10 a 12 semanas.
Terapia de consolidación:	
<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol (400 mg/día). 	8 semanas.
Terapia de mantenimiento o supresora:	
<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol (200 mg / día) 	Más de 1 año.
Regimen Alternativo:	
<ul style="list-style-type: none"> Itraconazole (200 mg dos veces día). 	Igual o Más de 1 año.
<ul style="list-style-type: none"> AmBd (1 mg/kg IV por semana). 	

Fuente: Clin Infect Dis 2010.

Abreviaturas. 5-FC, flucitosina; ABLc, complejo lipídico de anfotericina B; AmBd, desoxicolato de anfotericina B; BID, dos veces al día; L-AMB, anfotericina B liposomal.

Adaptado de Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la enfermedad criptocócica: actualización de 2010 de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas. Clin Infect Dis 2010.

Complicaciones. Una de las principales complicaciones en la meningitis por cryptococo de forma frecuente es el incremento de la presión intracraneana generada por la obstrucción del flujo de salida del LCR secundaria al agrupamiento de levaduras, incrementando la morbilidad y mortalidad en estos pacientes (4). Junto con la optimización de la terapia antifúngica, el manejo del aumento intracraneal; la presión es de importancia crítica en la meningoencefalitis criptocócica.

Las imágenes intracraneales deben realizarse antes de la punción lumbar, sobre todo si hay alteración del estado mental o déficit neurológicos focales están presentes. Se debe obtener la presión de apertura (PA) basal en todos los pacientes. Se debe controlar el aumento de la presión intracraneal cuando los pacientes son sintomáticos, aunque los datos emergentes sugieren que puede ser beneficioso punciones lumbares terapéuticas, independientemente de la presión de apertura inicial en entornos con recursos limitados; de ser necesario en pacientes sintomáticos se recomienda realizar un control estricto de la presión de apertura con punciones lumbares a repetición (diaria o día de por medio), hasta que la PA sea estable durante > 2 días, inserción de drenaje lumbar, ventriculostomía o derivación ventriculoperitoneal, si se desarrolla hidrocefalia obstructiva.

Se ha recomendado la consulta neuroquirúrgica en casos de meningoencefalitis debido a *C. gattii*, donde la inflamación del SNC suele ser grave (28).

Tratamientos médicos tales como corticosteroides (a menos que se sospeche de IRIS o en casos de infección grave por *C. gattii*), por lo general, no se recomiendan, así como el manitol y acetazolamida.

Algunos pacientes presentan meningoencefalitis por *C. neoformans* persistente, esta es definida como un cultivo positivo a pesar de un mes de tratamiento antimicótico, o la recaída descrita como la presencia de nuevos síntomas y signos clínicos con cultivo positivo posterior de la mejoría clínica y esterilización micótica de LCR. La indicación es reiniciar la fase de inducción por un tiempo más prolongado y con dosis más alta según tolerancia del paciente y complicaciones (4, 26,27).

IV. CONCLUSIÓN

Es importante tener en cuenta que la cryptococosis meníngea es la neuroinfección micótica más frecuente en nuestro medio, y aunque es una entidad de muy baja incidencia en paciente

inmunocompetente siempre se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial, para dar un tratamiento rápido y oportuno, con el fin de disminuir las complicaciones, la morbilidad, y la mortalidad.

Conflicto de Intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Abreviaturas

FLAIR: Recuperación de inversión atenuada de fluido

PA: Presión de apertura.

LCR: Líquido cefalorraquídeo

RM: resonancia magnética

PIC: hipertensión endocraneana

FNT: factor de necrosis tumoral

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

5-FC: flucitosina

ABL: complejo lipídico de anfotericina B

AmBd: desoxicolato de anfotericina B

BID: dos veces al día

L-A MB: anfotericina B liposomal.

(VIH)/SIDA: inmunodeficiencia humana

TAR: terapia antirretroviral

IRIS: síndrome de reconstitución inmune

Agradecimientos: Se hace especial mención de agradecimiento al departamento de Medicina Interna, el grupo de docencia e investigación, y a la dirección científica y general del Hospital Universitario Clínica San Rafael.

Consentimiento para publicación: Consentimiento para publicación: Después de obtener el consentimiento informado por escrito por parte del paciente, para la realización del reporte de caso, se sometió al Comité de Ética de investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael. Una copia está disponible para revisión.

Contribuciones de los autores: El manuscrito final, ha sido redactado, revisado y aprobado por todos los autores, quienes participaron en el cuidado del paciente.

Fondos: Esta investigación fue financiada por los investigadores.

REFERENCIAS

1. Knoke M, Schwesinger G. One hundred years ago: the history of cryptococcosis in Greifswald. *Medical mycology in the nineteenth century. Mycoses.* 1994;37:229–33.
2. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009;23:525–30.
3. Litvintseva A, Marra R, Nielsen K, et al. Evidence of sexual recombination among *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates in sub-Saharan Africa. *Eukaryot Cell.* 2003; 2(6):1162–8.
4. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016 Mar;30(1):179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006. PMID: 26897067; PMCID: PMC5808417.
5. Thakur K, Wilson M. Chronic Meningitis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2018;24(5):1298-1326.
6. Zhu LP, Wu JQ, Xu B, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007. *Med Mycol* 2010;48(4):570–579. doi:10.3109/13693780903437876. [PubMed: 20392150.
7. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gatti*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol* 2015; 78:16–48.
8. Lin X, Hull C, Heitman J. Sexual reproduction between partners of the same mating type in *Cryptococcus neoformans*. *Nature.* 2005; 434:1017–21. [PubMed: 15846346]
9. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *Cryptococcal Active Surveillance Group. J Infect Dis.* 1999; 179:449–54. [PubMed: 9878030]
10. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16:837–74. [PubMed: 12512184].
11. Firacative, C., Lizarazo, J., Illnait-Zaragoz, M. and Castañeda, E., 2018. The status of cryptococcosis in Latin America. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(7).
12. Galnareh-Olalde, J., Loza-Jalil, S., Gómez-Peña, F., Muñoz-Abraham, O., Pavía-Aubry, V. and de Luna-Gallardo, D., 2014. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Médica Del Hospital General De México*, 77(3), pp.137-141.
13. Escandón P, De Bedout C, Lizarazo J, Agudelo C, Tobón Á, Bello S et al. Criptococosis en Colombia: resultados de la encuesta nacional, 2006-2010. *Biomédica.* 2012;32(3).
14. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, et al. Epidemiology and host-and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. *Australasian Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis.* 2000; 31:499–508. [PubMed: 10987712]
15. Brizendine K, Baddley J, Pappas P. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(6):727–34.
16. Escandón, P., Lizarazo, J., Agudelo, C. and Castañeda, E., 2018. Cryptococcosis in Colombia: Compilation and Analysis of Data from Laboratory-Based Surveillance. *Journal of Fungi*, 4(1), p.32.
17. Phillips P, Galanis E, MacDougall L, et al. Longitudinal clinical findings and outcome among patients with *Cryptococcus gattii* infection in British Columbia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1368–76
18. Panackal AA, Williamson PR. Fungal Infections of the Central Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1662-78. doi: 10.1212/CON.0000000000000241. PMID: 26633781.
19. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS* 2013;2013:471363.
20. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, et al. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 1994;32:1680–4.
21. Wu TC, Koo SY. Comparison of three commercial cryptococcal latex kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 1983;18:1127–30.
22. Jarvis JN, Percival A, Bauman S, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma and

- urine from patients with HIV associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;53:1019–23.
23. Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. *J Neurol Sci.* 2016 Sep 15;368:132-7. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.069. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27538616.
 24. Sarkis RA, Mays M, Isada C, Ahmed M. MRI findings in cryptococcal meningitis of the non-HIV population. *Neurologist.* 2015 Jan;19(2):40-5. doi: 10.1097/NRL.0000000000000000. PMID: 25607331.
 25. Bozette SA, Larsen RA, Chiu J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment for cryptococcal meningitis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:580–4.
 26. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;149:2301–8.
 27. Franco-Paredes C, Womack T, Bohlmeier T, et al. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:348–55.