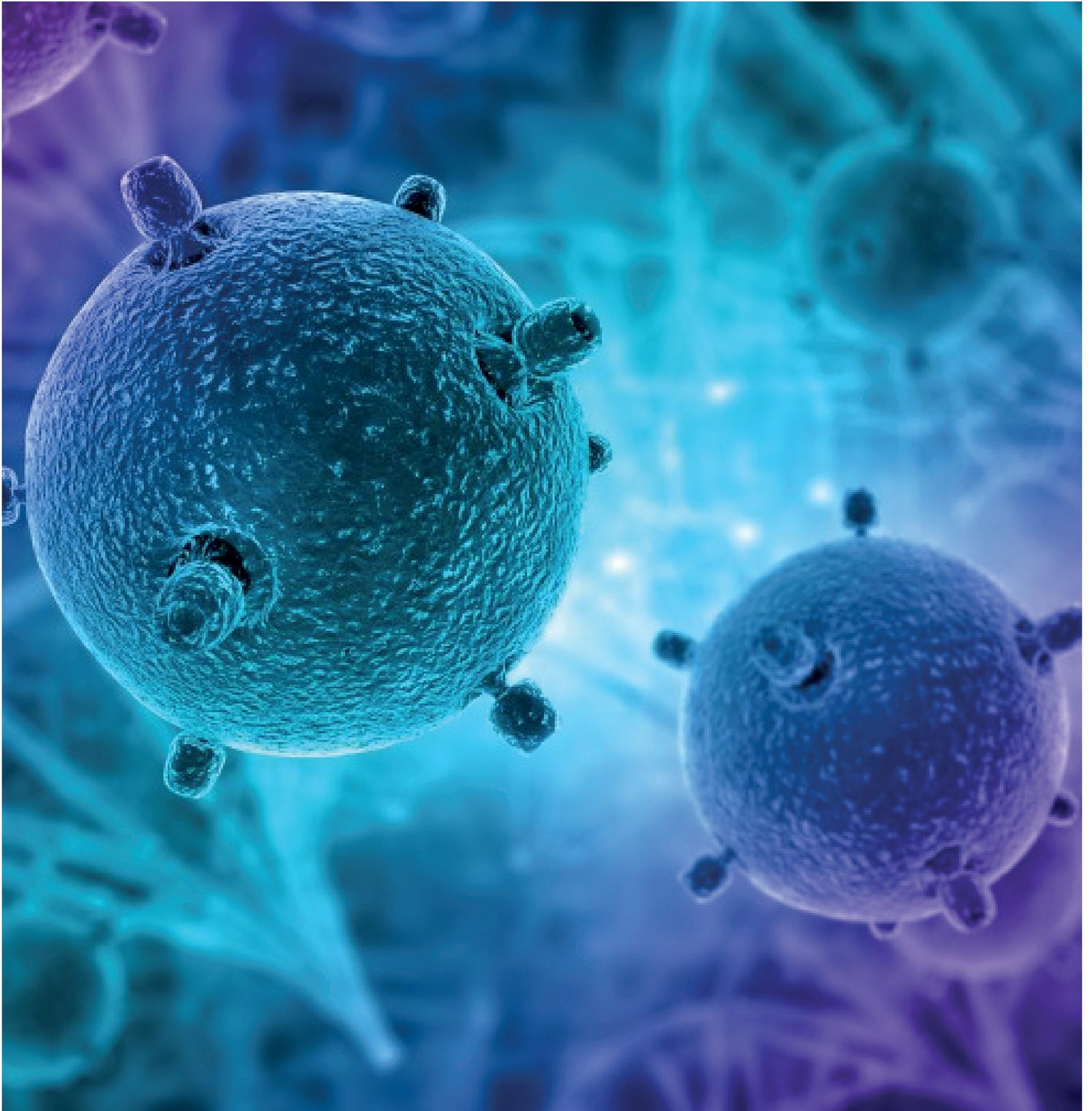


R E V I S T A

cuarzo

Publicación de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas

Edición impresa ISSN: 0121-2133 • Edición en línea ISSN: 2500-7181 • Volumen 23 Número 2 • Julio - Diciembre 2017 • Bogotá - Colombia





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 Jaime García Cadena

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.

JUAN DAVID RAMÍREZ GONZÁLEZ, MSC, PH.D.

Profesor Principal, Universidad del Rosario.

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-policie>).

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.



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 éste 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.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>).

Tablas: deben estar incluidas en el texto, numeradas en orden de aparición y con sus respectivos pie 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.

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. 159A-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>

Artículos originales

- Análisis determinístico de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *Escherichia coli*.....7
Diana Carolina Clavijo Buriticá, Bárbara Valeria Mejía, Lina María Rojas, Hector Leandro Sanenz Castro, Juvenal Yosa Reyes.
- Mortalidad y estancia hospitalaria relacionada con trauma ocupacional atendido durante el fin de semana en el servicio de emergencias, Bogotá 2007-2010.....16
Aníbal A. Teherán, Luis E. Alfonso, Albert Ávila, Juan Carlos Hernández, Claudia P. Pacheco, Edwin G. Chapeta I, Fernando J. Pimienta-Neira, Víctor M. Martínez.

Reporte de caso

- Miasis Intracerebral: Generalidades y limitantes en el tratamiento, reporte de caso.....25
Mariottiz Acuña SM, Cardona Castellanos DP, Corredor Quintero AB
- Idiopathic Spontaneous Pneumoperitoneum: a case description and emergency department management.....34
Juan Camilo Cardona, Paula Vélez, Juliana Ordoñez.

Análisis determinístico de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *Escherichia coli*

Diana Carolina Clavijo Buritica^{1,2}, Bárbara Váleria Mejía³, Lina María Rojas³, Héctor Leandro Sáenz Castro² & Juvenal Yosa Reyes⁴

¹ Departamento de Biología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá, Colombia.

³ Departamento de Ingeniería Química, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

⁴ Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia

Abstract

Motivation: The expression of σ^{32} factor is a response of *E. coli* under thermal shock conditions. The mechanism of induction of chaperone proteins and thermal shock proteases has been well studied, but much of the regulation network of the σ^{32} factor is not fully understood. For this reason, in this work a deterministic model of the network is proposed, which was solved by means of the tools present in Matlab® and then evaluated the influence of the transcription, translation and degradation speed on all concentrations of the species involved in the network, in order to determine which of these factors is the one that the cell possibly employs to regulate the expression of the factor σ^{32} .

Results: In the resolution of the ordinary equation system using the ode45 algorithm, it was corroborated that the mean life time of sigma 32 is 1 minute for the concentration in steady state. In addition, variations in rpoH transcription constants and σ^{32} mRNA degradation in the network (k_1 , k_2) were found to be non-significant in σ^{32} factor production, nor in the production of thermal shock proteins. On the other hand, from sensitivity analysis it was inferred that the k_3 translation constant of σ^{32} RNA is the most critical speed for regulating the expression of the σ^{32} factor in the network. Finally, with respect to k_{12} it is concluded that it is an important term in the stabilization of the σ^{32} factor.

Availability and Implementation: The analysis was conducted at MatLab_R 2011a and the source code is found in the Supplemental Material.

Keywords: Deterministic model, Transcription factor, σ^{32} factor, Gene regulation network

Autor de correspondencia:
Diana Clavijo
diana.calvijo@juanncorpas.edu.co

Como citar: Clavijo DC, Mejía BV, Rojas LM, Sáenz HL, Reyes JY. Análisis determinístico de la red de regulación génica involucrada en la expresión y la función del factor de transcripción σ^{32} en *Escherichia coli*. Revista Cuarzo 2017; 23 (2) 7-15.

Recibido: 9 de agosto de 2017
Aceptado: 20 de octubre de 2017
Publicado: 30 de diciembre de 2017

Resumen

Motivación: La expresión del factor σ^{32} es una respuesta de *E. coli* bajo condiciones de choque térmico. El mecanismo de inducción de las proteínas chaperonas y proteasas de choque térmico ha sido bastante estudiado, pero gran parte de la red de regulación del factor no se comprende completamente. Por esto, en este trabajo se plantea un modelo determinístico de la red, el cual fue solucionado por medio de las herramientas presentes en Matlab® y en seguida se evalúa la influencia de la velocidad de transcripción, de traducción y de degradación sobre todas las concentraciones de las especies involucradas en la red, con el fin de determinar cuál de estos factores es el que la célula posiblemente emplea para regular la expresión del factor σ^{32} .

Resultados: En la resolución del sistema de ecuaciones ordinarias mediante el algoritmo ode45, se corroboró que el tiempo de vida media de sigma 32 es de 1 minuto por la concentración en estado estacionario. Además se encontró que las variaciones en las constantes de transcripción de rpoH y degradación de σ^{32} mRNA de la red (k_1, k_2) no son significativas en la producción del factor, ni en la producción de las proteínas de choque térmico. Por otro lado, del análisis de sensibilidad se infirió que la constante de traducción k_3 de σ^{32} mRNA es la velocidad más crítica para la regulación de la expresión del factor σ^{32} en la red. Finalmente, con respecto a k_{12} se concluye que es un término importante en la estabilización del factor σ^{32} .

Disponibilidad e Implementación: El análisis se llevó a cabo en MatLab_R 2011a y el código fuente se encuentra en el Material Suplementario.

Palabras Clave: Modelo determinístico, Factor de transcripción, factor σ^{32} , Red de regulación génica.

Licencia creative commons



Introducción

La inducción de las proteínas de choque térmico en *Escherichia coli* es principalmente causado por el aumento en concentración del factor σ^{32} que se expresa del gen *rpoH*. El incremento de los niveles de σ^{32} depende tanto de la activación de la síntesis como de la degradación de la proteína (1–3).

Esta proteína es un factor muy inestable, con una vida media que va de 1 a 4 minutos y que disminuye a medida que aumenta la temperatura (4), está presente dentro de la célula con un nivel basal de algunas moléculas en estado libre. Es responsable de la producción de un gran número de proteínas chaperonas y proteasas necesarias para la regulación de la fisiología de la célula.

Un complejo de σ^{32} y RNA polimerasa denominado como holoenzima σ^{32} ($E\sigma^{32}$) reconoce los genes de estas proteínas chaperonas (*Jcomp* y *FtsH*), en seguida ésta holoenzima se une a la región del promotor induciendo la transcripción, traducción y por ende la expresión de algunas proteínas de choque térmico (chaperonas) como DnaK, DnaJ y GrpE, entre otras (5,6). Estas proteínas chaperonas inducen la formación del complejo JKE (*Jcomp*), el cual a su vez se une al factor σ^{32} para producir el complejo *Jcomp*- σ^{32} . Éste último junto con la proteína de choque *FtsH* promueven la degradación del factor σ^{32} y la regeneración del complejo JKE (Figura 1).

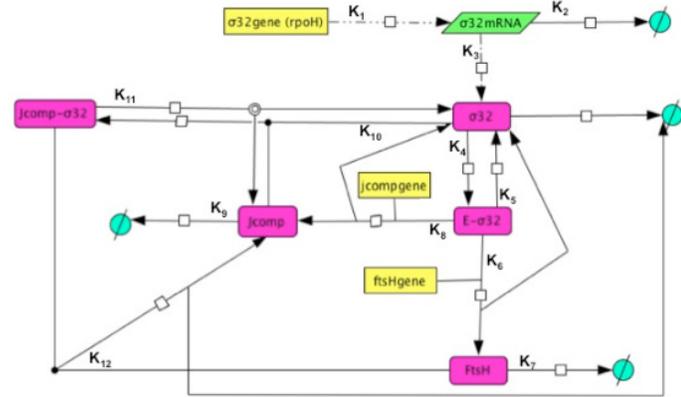


Figura 1. Red de regulación del factor- σ^{32} . Después de que la proteína σ^{32} es sintetizada, esta ayuda en la expresión de proteínas de respuesta al choque térmico como las proteasas y chaperonas. En amarillo se representa el DNA; en verde el RNA, en magenta las proteínas. La figura se encuentra construida sobre notación estándar SBGN (Systems Biology Graphical Notation).

Es así como la regulación del Factor σ^{32} es un proceso multivalente, que considera no sólo la transcripción y traducción del gen *rpoH* sino también los controles postraduccionales que se encuentran involucrados (7).

Varios estudios como los realizados por Kamath-Loeb y Gross en 1991 (8), Nagai y colaboradores en 1991 (9) y Morita y colaboradores en 1999 (1), indican que la abundancia celular del Factor σ^{32} se encuentra regulada a nivel traduccional a través de la estructura secundaria del mRNA (σ^{32} mRNA). Dos secuencias

en el mRNA de *rpoH*, una cerca del sitio de inicio de la traducción y otra interna, forman un elemento de estructura secundaria que es inhibido por altas temperaturas, permitiendo la traducción. Recientemente en 2013 Lim y colaboradores (10) indican como resultados de sus estudios que el Factor σ^{32} , se regula después de la traducción a través de procesos de degradación y por la inhibición directa de su actividad y que debe estar asociada con la membrana interna para ser regulada adecuadamente.

En esta investigación se desarrolla un modelo determinístico para representar la regulación de la proteína σ^{32} como respuesta de *E. coli* ante el choque térmico y posteriormente se evalúa el efecto de la velocidad de transcripción de *rpoH*, la traducción y degradación de σ^{32} mRNA sobre la dinámica de la red para finalmente determinar cual de estos factores es el que la célula posiblemente emplea para regular la expresión del Factor σ^{32} .

Se presenta un análisis de sensibilidad indicando el rol de la síntesis de σ^{32} en su regulación: partiendo del supuesto de que la inducción y la declinación de las proteínas de choque térmico pueden ser controladas cambiando la velocidad de transcripción de *rpoH* (k_1), traducción (k_3) y degradación (k_2) de σ^{32} mRNA del factor σ^{32} (11).

Métodos

Tomando como base el modelo biológico de la red de regulación del factor σ^{32} (Figura 1), las constantes de velocidad k para cada una de las reacciones implicadas en la red (Tabla 1) y las condiciones iniciales de concentración para cada especie de la red (Tabla 2), se planteó el sistema de ecuaciones diferenciales que representan las interacciones entre las especies (Ver ecuaciones 1 a 6).

$$\frac{d(\sigma^{32} \text{ mRNA})}{dt} = k_1[\sigma_{\text{gen}}^{32}] - k_2[\sigma^{32} \text{ mRNA}] - k_3[\sigma^{32} \text{ mRNA}] \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma^{32}}{dt} = & k_3[\sigma^{32} \text{ mRNA}] + k_5[E_{-} - \sigma^{32}] \\ & + k_8[E_{-} - \sigma^{32}][j\text{comp} \text{ gen}] \\ & - k_4[\sigma^{32}] + k_{11}[J\text{comp} - \sigma^{32}] \\ & - k_{10}[\sigma^{32}][J\text{comp}] \\ & + k_6[\text{ftsH} \text{ gen}][E_{-}(\sigma^{32})] \\ & - k_{12}[J\text{comp}_{-} - \sigma^{32}][\text{FtsH}] \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{d(E_{-} - \sigma^{32})}{dt} = & k_4[\sigma^{32}] - k_5[E_{-} - \sigma^{32}] - k_6[E_{-} - \sigma^{32}][\text{ftsH} \text{ gen}] \\ & - k_8[E_{-} - \sigma^{32}][j\text{comp} \text{ gen}] \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\text{FtsH}}{dt} = & k_6[E_{-} - \sigma^{32}][\text{ftsH} \text{ gen}] - k_7[\text{FtsH}] \\ & - k_{12}[\text{FtsH}][J\text{comp}_{-} - \sigma^{32}] \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \frac{dJ\text{comp}}{dt} = & k_{11}[J\text{comp}_{-} - \sigma^{32}] + k_8[E_{-} - \sigma^{32}][j\text{comp} \text{ gen}] \\ & + k_{12}[\text{FtsH}][J\text{comp}_{-} - \sigma^{32}] \\ & - k_{10}[J\text{comp}][\sigma^{32}] - k_9[J\text{comp}] \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \frac{d(J\text{comp}_{-} - \sigma^{32})}{dt} = & k_{10}[\sigma^{32}][J\text{comp}] - k_{11}[J\text{comp}_{-} - \sigma^{32}] \\ & - k_{12}[J\text{comp}_{-} - \sigma^{32}][\text{FtsH}] \end{aligned} \quad (6)$$

Para este modelo se asumió una cinética relativa a las ecuaciones de velocidad para las reacciones elementales que describen el sistema, bajo los parámetros que asume la ley de acción de masas para todas las especies de la red en equilibrio dinámico. El balance de materia que considera la diferencia entre las reacciones de generación o producción de la especie y las reacciones de consumo de la misma en la red fue considerado para todas las especies bajo los siguientes supuestos:

- * Depreciación del factor de dilución de la célula.
- * Concentración suficiente y disponible de nucleótidos a nivel celular.
- * Para la especie $E-\sigma^{32}$, pese a ser una proteína que actúa como un factor de transcripción para la expresión algunas proteínas chaperonas, que actúa en un proceso reversible de unión y separación del promotor del gen y que considera velocidades de unión y separación muy pequeñas y proporcionales, en este modelo no se asume la reversibilidad mencionada para la inducción de los genes *jcomp*gen y *fts*gen, tan solo se asume una irreversibilidad para las reacciones de unión de este factor de transcripción al gen, que son controladas por k_6 y k_8 (no se cuenta con los valores experimentales de la velocidad de separación) asumiendo también una diferencia significativa en los valores de las velocidades de unión y separación para cada caso, por lo anterior estas reacciones fueron asumidas como reacciones de consumo de la especie $E-\sigma^{32}$ para el balance de masa.

Posterior al planteamiento matemático del sistema, fueron obtenidos los perfiles de concentración mediante la función *ode45* para solución numérica de ecuaciones diferenciales, implementada en Matlab.

Tabla 1. Constantes de velocidad para la red de regulación de σ^{32} .

Constante (k)	Valor de k	Constante (k)	Valor de k
k_1	$1.4 \times 10^{-5} s^{-1}$	k_7	$7.40 \times 10^{-11} s^{-1}$
k_2	$1.4 \times 10^{-6} s^{-1}$	k_8	$4.41 \times 10^{-3} (nm*s)^{-1}$
k_3	$0.007 s^{-1}$	k_9	$6.40 \times 10^{-10} s^{-1}$
k_4	$0.7 s^{-1}$	k_{10}	$3.27 \times 10^{-4} (nm*s)^{-1}$
k_5	$0.13 (nm*s)^{-1}$	k_{11}	$4.4 \times 10^{-4} s^{-1}$
k_6	$4.41 \times 10^{-3} (nm*s)^{-1}$	k_{12}	$1.28 \times 10^{-6} (nm*s)^{-1}$

Tabla 2. Concentraciones iniciales en la red de regulación de σ^{32} .

Especie (Componente)	Concentración inicial (nm)	Especie (Componente)	Concentración inicial (nm)
$\sigma^{32}gen$	1	<i>Jcomp</i> gen	1
$\sigma^{32}mRNA$	6	<i>Jcomp</i>	56
σ^{32}	9	<i>Jcomp</i> - σ^{32}	7
<i>fts</i> gen	1	$E-\sigma^{32}$	1
<i>FtsH</i>	93		

Las gráficas de sensibilidad para las concentraciones de metabolitos, se obtuvieron mediante un loop en Matlab para 5 iteraciones en los cuales cada constante a evaluar se multiplicaba cada vez por un factor de 10. De esta manera, para k_1 las variaciones fueron: 1.4×10^{-7} - 1.4×10^{-6} - 1.4×10^{-5} - 1.4×10^{-4} - 1.4×10^{-3} , por ejemplo.

Para complementar el análisis de sensibilidad se realizaron pruebas de knockout en las que se realizó la simulación llevando a cero las constantes de transcripción, traducción y degradación y las concentraciones de las especies de las proteínas chaperonas (escenarios de simulación).

Tabla 3. Escenarios de Simulación. X representa un valor de cero en la constante y en la concentración de la proteína correspondiente. Sólo se muestran los datos para los escenarios 1, 2, 3 y 12.

Variable	1	2	3	12
k_1	x			
k_2		x		
k_3			x	x
<i>FtsH</i>				x
<i>Jcomp</i>				x

Algoritmo

El algoritmo empleado en este trabajo se muestra en el material complementario.

Resultados

Después de planteado el modelo determinístico de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*, se realizó la simulación para todo el sistema en un tiempo $t=1min$, teniendo en cuenta la vida media de la proteína σ^{32} (Figura 2).

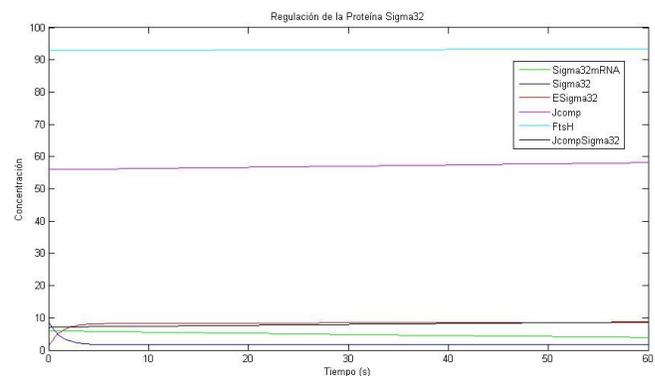


Figura 2. Simulación en un tiempo $t=1min$, de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. Modelo determinístico implementado en MatLab. Las líneas representan con un color particular las diferentes especies químicas involucradas en el modelo según la convención en el recuadro superior derecho. Se representan sobre las abscisas la variación en el tiempo y sobre las ordenadas la variación de la concentración.

Posteriormente se realizaron varias simulaciones a diferentes tiempos t con un máximo de $t=5h$, con el fin de encontrar el tiempo t en el cual el sistema alcanza un estado estacionario (Figura 3).

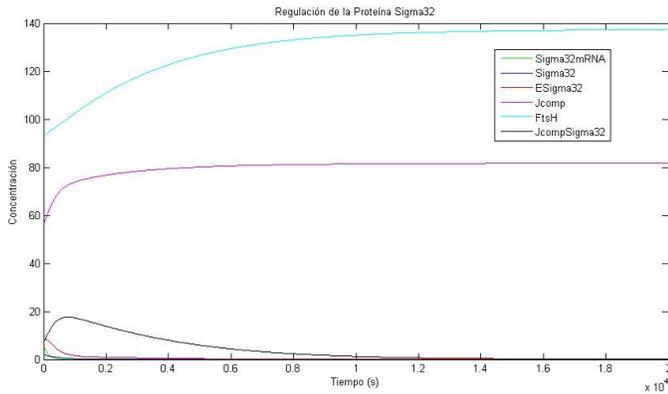


Figura 3. Simulación en un tiempo $t=5h$, de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. Modelo determinístico implementado en MatLab. Se nota la diferencia de comportamiento de las especies respecto de la Figura 1.

Con el fin de obtener mayor precisión y asegurar que el modelo planteado funcionaba adecuadamente, se modeló la red con el Software CellDesigner 4.3 (12,13) y se realizaron las simulaciones con COPASI (14) obteniendo resultados similares (Figura 4).

Se hizo un análisis de estabilidad del sistema variando los valores de las constantes cinéticas más representativas: k_1 que es la encargada de regular la velocidad de transcripción del gen $rpoH$ (σ^{32} gene), k_2 que regula la tasa de cambio de la degradación espontánea del mRNA (σ^{32} mRNA) y k_3 que regula la velocidad de síntesis de la proteína σ^{32} .

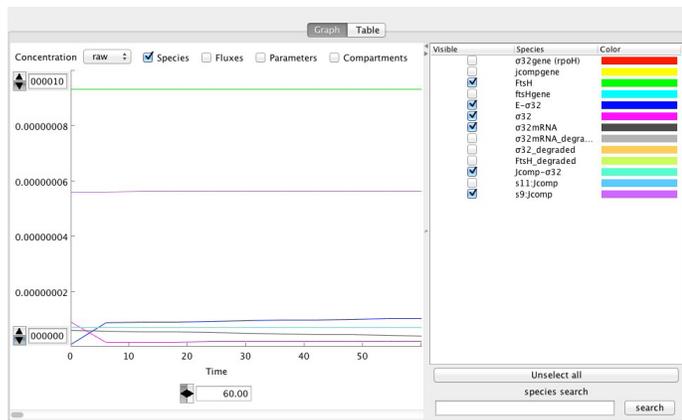


Figura 4. Simulación en un tiempo $t=1min$, de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. Modelo determinístico implementado en CellDesigner 4.3. Se presenta la interface del programa en la cual en el recuadro derecho se seleccionan las especies que se quieren visualizar con su respectiva notación de colores. Esta figura presenta los mismos resultados que la Figura 1 obtenida con Matlab.

Cada uno de los valores de k se variaron como se indica en la metodología para evaluar el efecto que éstos tienen sobre la ex-

presión dinámica ($1/nm^3s$) de las moléculas más representativas de la red como σ^{32} mRNA, σ^{32} , E- σ^{32} , FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32} . (Figuras 5, 6 y 7).

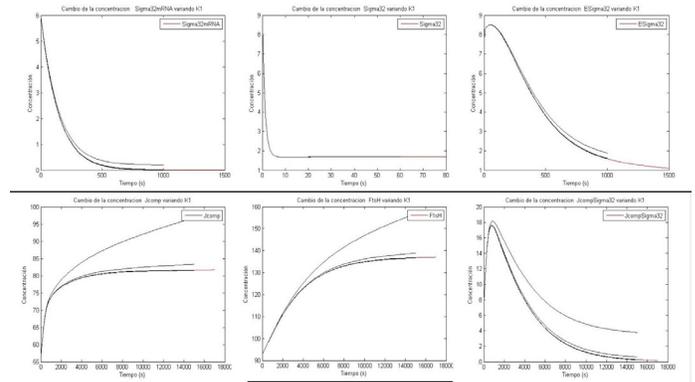


Figura 5. Cambio de la concentración de las especies de la red (en la fila superior de izquierda a derecha: σ^{32} mRNA, σ^{32} , E- σ^{32} , en la inferior, de izquierda a derecha Jcomp, FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32}) con respecto a las variaciones en los valores de la tasa de transcripción de $rpoH$ (k_1). Modelo determinístico implementado en MatLab.

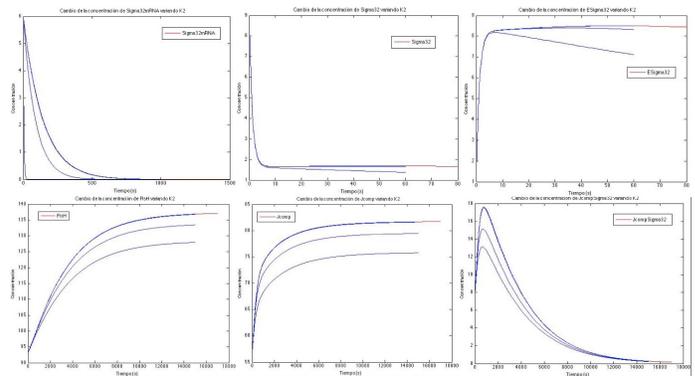


Figura 6. Cambio de la concentración de las especies de la red (en la fila superior: σ^{32} , E- σ^{32} , en la fila inferior: FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32}), con respecto a las variaciones en los valores de la tasa de degradación de σ^{32} mRNA (k_2). Modelo determinístico implementado en MatLab.

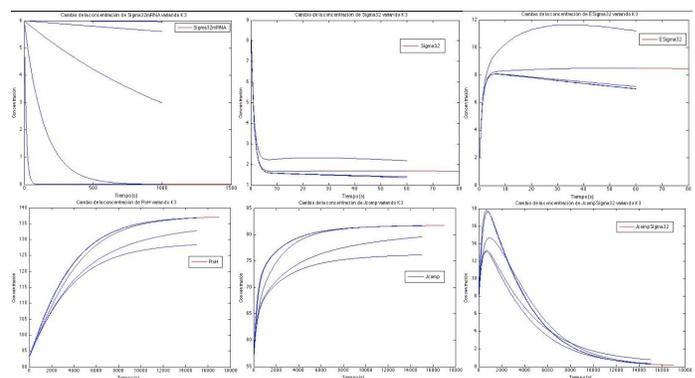


Figura 7. Cambio de la concentración de las especies de la red (en la fila superior: σ^{32} , E- σ^{32} , en la fila inferior: FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32}), con respecto a las variaciones en los valores de la tasa de traducción de σ^{32} mRNA (k_3). Modelo determinístico implementado en MatLab.

Adicionalmente se evaluó el efecto de k_{12} sobre el sistema debido a que está involucrada en la reacción de degradación de σ^{32} y que a su vez incrementa la concentración de Jcomp. (Figura 8).

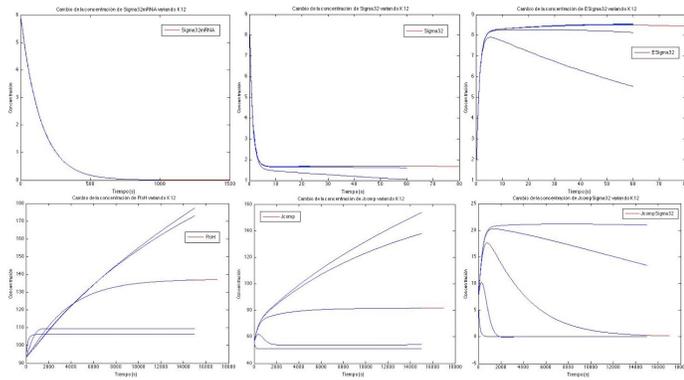


Figura 8. Cambio de la concentración de las especies de la red (en la fila superior: σ^{32} , E- σ^{32} , en la fila inferior: FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32}), con respecto a las variaciones en los valores de la tasa de descomposición del complejo Jcomp- σ^{32} y de inducción a la degradación de la proteína σ^{32} (k_{12}). Modelo determinístico implementado en MatLab.

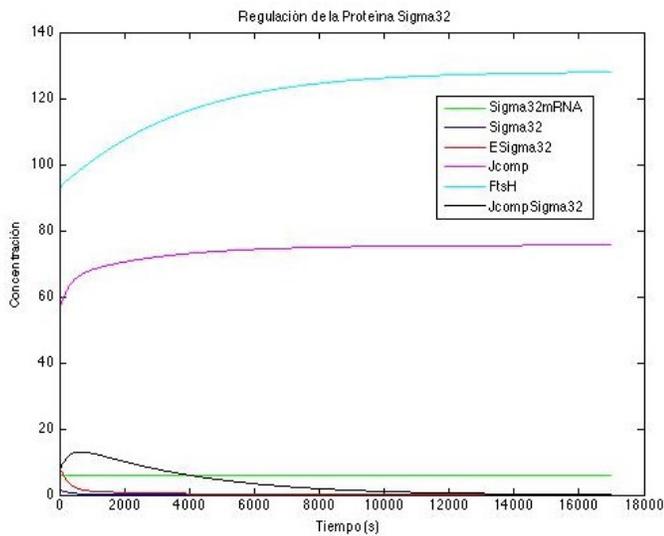


Figura 9. Simulación bajo las condiciones del escenario 3 de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. Modelo determinístico implementado en MatLab.

Dentro del análisis de sensibilidad se llevan las constantes k_1 , k_2 y k_3 a cero para determinar cual factor (transcripción de rpoH, traducción o degradación de σ^{32}) es el que la célula usa para regular la dinámica de la red. Para complementar este análisis se dejaron las condiciones iniciales de las proteínas FtsH y Jcomp en cero. Con esto se generaron 12 escenarios de simulación (Tabla 3).

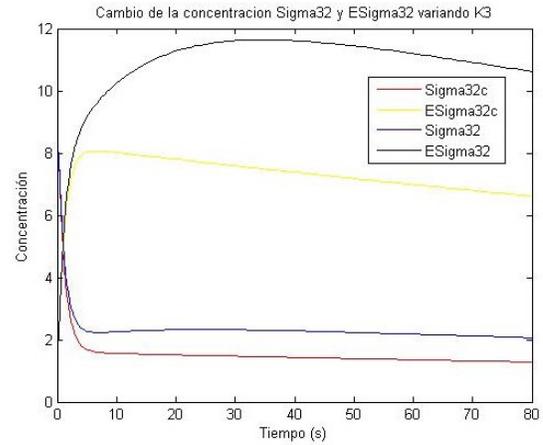


Figura 10. Simulación bajo las condiciones del escenario 3 de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. Los nombres que incluyen el subíndice c, indican que son las gráficas para cuando k_3 es cero, mientras que las que no lo tiene son con el k_3 establecido.

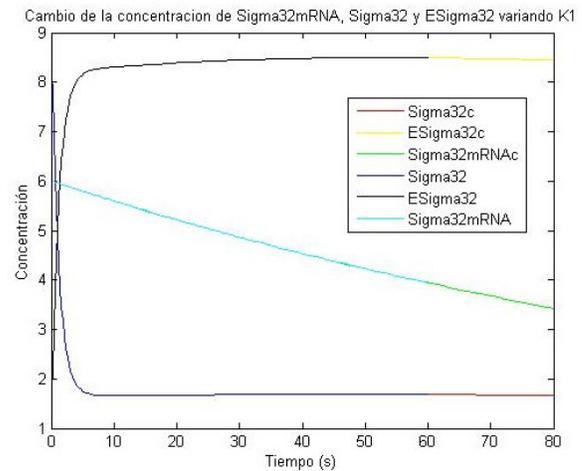


Figura 11. Simulación bajo las condiciones del escenario 1 de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. Los nombres que incluyen el subíndice c, indican que son las gráficas para cuando k_1 es cero, mientras que la que no lo tienen son con el k_1 establecido.

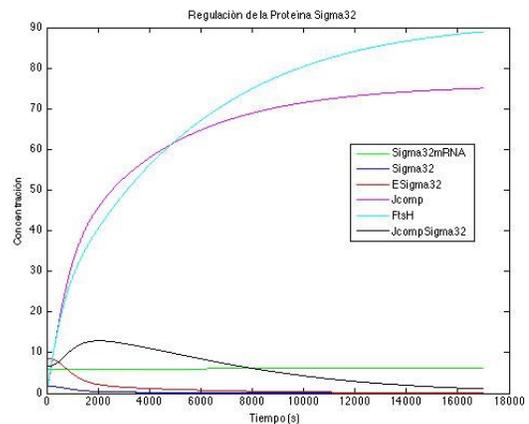


Figura 12. Simulación bajo las condiciones del escenario 12 de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. Modelo determinístico implementado en MatLab.

Discusión

Partiendo de los resultados que se muestran en la Figura 2 se tiene que a excepción de las proteínas FtsH y Jcomp, las especies del sistema alcanzan un estado estacionario en los primeros segundos de funcionamiento de la red, por lo cual fue necesario ampliar el tiempo de simulación para corroborar la estabilidad de todas las especies involucradas y por ende del modelo completo. De acuerdo a los resultados de la simulación en un tiempo $t=5h$, de la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli*. (Figura 3), se tiene que el modelo está bien planteado ya que cada una de las especies de la red consiguen llegar a un estado estacionario dentro de las primeras 4 horas planteadas en la simulación. Se considera que el comportamiento de FtsH y Jcomp, que son las especies que más tardan en llegar a un estado estacionario, posiblemente se debe a las altas concentraciones iniciales que se consideraron en el modelo, las cuales fueron necesarias para evitar una acumulación de la proteína σ^{32} a lo largo de la simulación.

Los resultados anteriores fueron corroborados mediante el Software de uso libre CellDesigner 4.3 en el cual las simulaciones arrojaron resultados similares a los planteados en el modelo que se está evaluando (Figura 2 y Figura 4), lo que corrobora que el modelo determinístico planteado en este trabajo para la red de regulación génica involucrada en la expresión y función del factor de transcripción σ^{32} en *E. coli* es coherente y muestra una buena aproximación. Además, éste sistema no es solamente coherente matemáticamente sino que también refleja el compor-

tamiento biológico esperado para una red de regulación de este tipo, como por ejemplo el comportamiento inversamente proporcional que se muestra entre la proteína σ^{32} y el complejo E- σ^{32} ; éste último muestra un incremento en su concentración a medida que σ^{32} se empieza a consumir dentro del sistema para ayudar a la formación de E- σ^{32} .

σ^{32} mRNA no presenta una variación significativa en el tiempo puesto que la velocidad de síntesis ($k_1=1.4 \times 10^{-5} s^{-1}$) es mucho menor comparada con la velocidad de traducción ($k_2=7 \times 10^{-3} s^{-1}$), lo que biológicamente indica que todo lo que se está transcribiendo de rpoH, se traduce casi de forma inmediata.

Por su parte Jcomp- σ^{32} muestra una variación dinámica muy pequeña, lo cual es coherente con el comportamiento biológico de la red, puesto que hay una concentración muy elevada de la proteína FtsH en el medio celular, lo que implica que todo el complejo Jcomp- σ^{32} que se genera se une a la proteína FtsH para degradar la proteína σ^{32} .

Al confirmar que el sistema matemático se ajusta al modelo biológico, se exploró el efecto de la velocidad de transcripción de rpoH (k_1), la velocidad de traducción (k_2) y de degradación (k_3) de σ^{32} mRNA en la dinámica de la red con la finalidad de establecer cual de estas variables es la que posiblemente emplea la célula para regular la expresión del factor- σ^{32} .

Así, como se mencionó en la metodología cada k fue evaluado con cinco puntos de variación sobre las especies del sistema, tal y como se indica en la Tabla 4.

Tabla 4. Efecto del cambio en los valores de k_1 , k_2 y k_3 , sobre la expresión dinámica ($1/nm^3s$) de las moléculas más representativas de la red como σ^{32} mRNA, σ^{32} , E- σ^{32} , FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32} . (+ indica que con el aumento en el valor del k correspondiente la expresión del componente aumenta, = indica que con el aumento en el valor del k correspondiente la expresión del componente no presenta ningún cambio significativo y - indica que con el aumento en el valor del k correspondiente la expresión del componente disminuye).

Aumento en Valores de k	σ^{32} mRNA	σ^{32}	E- σ^{32}	FtsH	Jcomp	Jcomp- σ^{32}
k_1 - Elevado	+	+	+	+	+	+
k_2 - Elevado	=	=	=	=	=	=
k_3 - Elevado	-	+	+	+	+	+

Al variar k_1 (Figura 5) se observa que la expresión de σ^{32} en el sistema no cambia significativamente, sin embargo la concentración de σ^{32} mRNA muestra un aumento considerable, lo que indica que no todo el gen que se está transcribiendo se está traduciendo, puesto que para este escenario de simulación se mantiene el valor original de k_3 (Velocidad de traducción de σ^{32} mRNA); estos resultados concuerdan con lo que biológicamente ocurre a nivel celular. Por otro lado el aumento que sufre la expresión de los demás componente de la red se puede explicar debido a las altas concentraciones consideradas en las condiciones iniciales de FtsH y Jcomp que se emplean en el modelo determinístico, ya que tan solo un pequeño aumento en la concentración de σ^{32} es altamente sensible para la expresión de los complejos proteicos.

Con respecto al aumento de la velocidad de degradación de

σ^{32} mRNA (k_2 elevado. Tabla 4), se observa que la expresión de σ^{32} disminuye muy poco puesto que aunque se aumenta el valor de k éste sigue siendo muy bajo para afectar la síntesis del Factor σ^{32} y por ende la expresión de los demás componente de la red de regulación (Figura 6).

Por otro lado, el efecto que presentan los cambios en la velocidad de traducción del σ^{32} mRNA (k_3) para el modelo determinístico planteado, también arrojan resultados biológicamente compatibles. Estos datos indican que con un aumento en la velocidad de traducción, la concentración de σ^{32} mRNA disminuye y la expresión tanto de σ^{32} , como de E- σ^{32} , FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32} aumentan significativamente, tal y como se espera que ocurra a nivel celular (Figura 7 y Tabla 4), puesto que se requiere que para la expresión de una proteína la concentración de

mRNA disminuya por la velocidad de traducción asociada. Con lo anterior se puede indicar que la velocidad de traducción es la que aparentemente emplea la célula para regular la expresión del Factor- σ^{32} , lo cual está de acuerdo con los resultados de los trabajos realizados por Kamath-Loeb y Gross en 1991 (8), Nagai y colaboradores en 1991 (9) y Morita y colaboradores en 1999 (1).

Adicional al análisis realizado anteriormente, en este trabajo se buscó evaluar en el modelo la reacción gobernada por k_{12} , en la que por acción de la interacción entre Jcomp- σ^{32} y FtsH se consigue la degradación del factor- σ^{32} , obteniendo que un incremento tanto en el valor de k_{12} como en las concentraciones de E- σ^{32} , σ^{32} , FtsH, Jcomp y Jcomp- σ^{32} disminuyen tal y como se presenta en la Figura 8. Este resultado era esperado, debido a que se está aumentando la velocidad de degradación de la proteína σ^{32} , empleando la proteína FtsH y el complejo Jcomp- σ^{32} . De esta manera se disminuye sus concentraciones y la concentración de E- σ^{32} disponible en el medio según el mecanismo de regulación. Sin embargo, la constante k_{12} no sólo implica la degradación de σ^{32} sino el aumento de Jcomp en el medio, pero este disminuye ya que la velocidad de síntesis de Jcomp- σ^{32} continúa siendo mayor comparada con la velocidad de producción de Jcomp.

Complementando el estudio con el análisis de sensibilidad que se planteó en la metodología, se obtuvo que llevando a cero k_3 la concentración de FtsH, Jcomp- σ^{32} , E- σ^{32} y Jcomp- σ^{32} disminuyen debido a que no se está traduciendo σ^{32} mRNA, afectando así todo el sistema (Figuras 9 y 10), lo cual concuerda con la propuesta que se realiza en cuanto a que es la velocidad de traducción la que aparentemente emplea la célula para regular la expresión del Factor- σ^{32} ; mientras que cuando se lleva el valor de k_1 a cero (Figura 11), los valores en las concentraciones para la proteína σ^{32} y E- σ^{32} siguen el mismo comportamiento debido a que el valor de k_1 inicial es bajo ($k_1=1.4 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) y no existe un cambio significativo en el valor de k_1 . Por otro lado, cuando el valor de k_2 es cero tampoco se presentan cambios representativos en los perfiles de concentración de σ^{32} y E- σ^{32} , debido a que inicialmente este valor también es muy pequeño ($k_1=1.4 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$). Además se puede observar (Figura 11) que σ^{32} mRNA disminuye debido a que la concentración inicial que hay en el medio que se va consumiendo en la síntesis de σ^{32} .

Para el escenario de simulación 12 (Figura 12) en donde k_3 , Jcomp y FtsH se hacen cero se puede ver que la concentración del factor- σ^{32} no llega a cero en 60 segundos, pues el mecanismo de degradación que supone la reacción entre Jcomp- σ^{32} y FtsH no se lleva a cabo con la misma frecuencia, ya que no hay suficiente chaperona y proteasa. Sin embargo a medida que se produce σ^{32} se obtiene Jcomp, FtsH y estos a la final estabilizan la producción del factor- σ^{32} después de aproximadamente 4000 segundos. También cabe notar que las concentraciones de las proteínas de choque térmico llegan al estado estacionario en un dato menor comparado con la corrida de datos originales pues la concentración (suministro) solo proviene de la que se induzca por E- σ^{32} . Para terminar, la concentración de σ^{32} mRNA permanece casi constante en la concentración inicial, pues al suponer $k_3=0$ no se consume para producir σ^{32} pero se ve un poco el aumento por el proceso de transcripción.

A partir de estudio se recomienda continuar la investigación planteando un modelo en el que se considere para el balance de materia de la especie E- σ^{32} , la reversibilidad de las reacciones de inducción de los genes jcompgen (k_{-8}) y ftsHgen (k_{-6}), siempre y cuando se cuente con los valores experimentales de las velocidades de separación del inductor transcripcional de cada gen, sin embargo con esto se esperaría que al ser bajas las velocidades de unión y separación y considerando una proporcionalidad entre ellas, en el modelo tengan que ser despreciadas ya que matemáticamente los términos se cancelarían.

Conclusiones

La velocidad de traducción de σ^{32} mRNA es la que posiblemente emplea la célula para regular la expresión del Factor- σ^{32} .

El factor σ^{32} y las especies del sistema relacionadas con éste alcanzan un estado estacionario en los primeros 60 segundos, lo que corrobora los datos encontrados en la bibliografía para la vida media del factor.

Al multiplicar las constantes de transcripción y degradación por un factor de 100 y por un factor de (1/100) no se presentan cambios significativos en las concentraciones, por lo que se concluye que la célula no regula la producción del factor mediante estas reacciones.

Al multiplicar la constante de traducción por un factor de 100 y por un factor de (1/100) se presentan cambios significativos en las concentraciones, por lo que se concluye que la célula regula la concentración de σ^{32} mediante la traducción del σ^{32} mRNA.

Referencias

- 1 Morita MT, Tanaka Y, Kodama TS, Kyogoku Y, Yanagi H, Yura T. Translational induction of heat shock transcription factor sigma32: evidence for a built-in RNA thermosensor. *Genes Dev* [Internet]. 1999 Mar 15; 13(6):655–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10090722>
- 2 Goff SA, Goldberg AL. Production of abnormal proteins in *E. coli* stimulates transcription of lon and other heat shock genes. *Cell* [Internet]. 1985 Jun; 41(2):587–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3886165>
- 3 Straus DB, Walter WA, Gross CA. The heat shock response of *E. coli* is regulated by changes in the concentration of σ^{32} . *Nature* [Internet]. 1987 Sep 24; 329(6137):348–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306410>
- 4 Morita MT, Kanemori M, Yanagi H, Yura T. Dynamic interplay between antagonistic pathways controlling the sigma 32 level in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2000 May 23; 97(11):5860–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801971>
- 5 Srivastava R, Peterson MS, Bentley WE. Stochastic Kinetic Analysis of the *Escherichia coli* Stress Circuit Using σ^{32} -Targeted Antisense. *Biotechnol Bioeng* [Internet]. 2001; 75:120–9. Available from: <http://dept-info.labri.fr/~beurton/Enseignement/Modelisation/Articles/Sigma32Srivastava.pdf>
- 6 Gamer J, Bujard H, Bukau B. Physical interaction between heat shock proteins DnaK, DnaJ, and GrpE and the bacterial heat shock transcription factor sigma 32. *Cell* [Internet]. 1992 May 29; 69(5):833–42. Available from: <http://>

- 7 Wang QP, Kaguni JM. A novel sigma factor is involved in expression of the rpoH gene of *Escherichia coli*. J Bacteriol [Internet]. American Society for Microbiology (ASM); 1989 Aug; 171(8):4248–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2546916>
- 8 Kamath-Loeb AS, Gross CA. Translational regulation of sigma 32 synthesis: requirement for an internal control element. J Bacteriol [Internet]. 1991 Jun; 173(12):3904–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2050641>
- 9 Nagai H, Yuzawa H, Yura T. Interplay of two cis-acting mRNA regions in translational control of sigma 32 synthesis during the heat shock response of *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1991 Dec 1; 88(23):10515–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1961716>
- 10 Lim B, Miyazaki R, Neher S, Siegele DA, Ito K, Walter P, et al. Heat Shock Transcription Factor σ 32 Co-opts the Signal Recognition Particle to Regulate Protein Homeostasis in *E. coli*. Horwich AL, editor. PLoS Biol [Internet]. 2013 Dec 17; 11(12):e1001735. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24358019>
- 11 Grossman AD, Erickson JW, Gross CA. The htpR gene product of *E. coli* is a sigma factor for heat-shock promoters. Cell [Internet]. Elsevier; 1984 Sep 1; 38(2):383–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6380765>
- 12 Funahashi A, Matsuoka Y, Jouraku A, Kitano H, Kikuchi N. Celldesigner: A Modeling Tool for Biochemical Networks. Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference [Internet]. IEEE; 2006. p. 1707–12. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4117804/>
- 13 Funahashi A, Matsuoka Y, Jouraku A, Morohashi M, Kikuchi N, Kitano H. CellDesigner 3.5: A Versatile Modeling Tool for Biochemical Networks. Proc IEEE [Internet]. 2008 Aug; 96(8):1254–65. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4567412/>
- 14 Hoops S, Sahle S, Gauges R, Lee C, Pahle J, Simus N, et al. COPASI—a COMplex PATHway Simulator. Bioinformatics [Internet]. 2006 Dec 15; 22(24):3067–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032683>

Material complementario

1. Sistema de ecuaciones diferenciales.

```
function dx=model_sigma32(t,x)
global k1 k2 k3 k4 k5 k6 k7 k8 k9 k10 k11 k12

dx=zeros(6,1); % Vector Columna
dx(1)=k1-k2*x(1)-k3*x(1);
dx(2)=k3*x(1)+k5*x(3)+k8*x(3)-k4*x(2)+k11*x(6)-k10*x(2)*x(4)+k6*x(3)-k12*x(5)*x(6);
dx(3)=k4*x(2)-k5*x(3)-k6*x(3)-k8*x(3);
dx(4)=k6*x(3)-k7*x(5)-k12*x(5)*x(6);
dx(5)=k11*x(6)+k8*x(3)+k12*x(5)*x(6)-k10*x(4)*x(2)-k9*x(4);
dx(6)=k10*x(2)*x(4)-k11*x(6)-k12*x(6)*x(5);
```

2. Solución del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (ode45)

```
global k1 k2 k3 k4 k5 k6 k7 k8 k9 k10 k11 k12;

%Unidades

k1=1.4e-5;          %1/s
k2=1.4e-6;          %1/s
k3=0.007;           %1/s
k4=0.7;             %1/s
k5=0.13;            %1/nm*s
k6=4.41e-3;         %1/nm*s
k7=7.40e-11;        %1/s
k8=4.41e-3;         %1/nm*s
k9=6.40e-10;        %1/s
k10=3.27e-4;        %1/nms*s
k11=4.4e-4;         %1/s
k12=1.28e-6;        %1/nm*s
```

```
A=1;               %Sigma32gen
D=1;               %ftshgen
F=1;               %Jcomp-gen
Bo=6;              %Sigma32mRNA
Co=9;              %Sigma32
Io=1;              %E-Sigma32
```

```

Go=56;          %Jcomp
Eo=93;          %ftsH
Ho=7;           %Jcomp-Sigma32

Xo=[Bo;Co;Io;Go;Eo;Ho]; %Condiciones Iniciales

%Programa

[t,X] = ode45(@model_sigma32,[0 17000],Xo);

Sigma32mRNA=X(:,1);
Sigma32=X(:,2);
ESigma32=X(:,3);
Jcomp=X(:,4);
FtsH=X(:,5);
JcompSigma32=X(:,6);

plot(t,Sigma32mRNA,'g',t,Sigma32,'-b',t,ESigma32,'-r',t,Jcomp,'m',t,FtsH,'c',t,JcompSigma32,'k');
title('Regulación de la Proteína Sigma32')
legend('Sigma32mRNA', 'Sigma32', 'ESigma32', 'Jcomp', 'FtsH','JcompSigma32')
xlabel('Tiempo (s)')
ylabel('Concentración')

```

3. Análisis de sensibilidad.

```

clear all
[t,X] = ode45(@model_sigma32,[0 80],Xo);

Sigma32mRNA=X(:,1);
Sigma32=X(:,2);
ESigma32=X(:,3);
Jcomp=X(:,4);
FtsH=X(:,5);
JcompSigma32=X(:,6);

plot(t, Sigma32,'red');
hold on

k8=4.41e-3/1000;
for i=1:5
k8=(k8*10);
[t,X] = ode45(@model_sigma32,[0 60],Xo);

Sigma32mRNAv=X(:,1);
Sigma32v=X(:,2);
ESigma32v=X(:,3);
Jcompv=X(:,4);
FtsHv=X(:,5);
JcompSigma32v=X(:,6);

plot(t,Sigma32v,'black');
title('Cambio de la concentracion Sigma32 variando K8')
legend('Sigma32v')
xlabel('Ti')
end

```

Mortalidad y estancia hospitalaria relacionada con trauma ocupacional atendido durante el fin de semana en el servicio de emergencias, Bogotá 2007-2010.

Anibal A. Teherán^{1,3*}, Luis E. Alfonso¹, Albert Ávila², Juan Carlos Hernández³, Claudia P. Pacheco⁴, Edwin G. Chapeta¹, Fernando J. Pimienta-Neira², Víctor M. Martínez⁴.

¹ Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

² Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

³ Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia.

⁴ Clínica del Occidente S.A. Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia:
Anibal Teherán
anibal.teheran@juanncorpas.edu.co.

Como citar: Teherán AA, Alfonso LE, Ávila A, Hernández JC, Pacheco CP, Chapeta EG, et al. Mortalidad y estancia hospitalaria relacionada con trauma ocupacional atendido durante el fin de semana en el servicio de emergencias, Bogotá 2007-2010. *Revista Cuarzo* 2017;23 (2) 16-25.

Recibido: 23 de agosto de 2017
Aceptado: 25 de septiembre de 2017
Publicado: 30 de diciembre de 2017

Resumen

Objetivo. Los desenlaces del trauma ocupacional agudo (TOA) pueden estar condicionados al desarrollo industrial y al momento de la semana de ocurrencia; se comparó la mortalidad y estancia hospitalaria (EH) de trabajadores que presentaron TOA en diferentes momentos de la semana.

Métodos. Estudio descriptivo retrospectivo, en el que se utilizó la base de datos administrativa de trabajadores atendidos por TOA, entre enero de 2007 y diciembre de 2010, en una Clínica de III nivel en Bogotá, se comparó la mediana de estancia hospitalaria (EH) y el riesgo de mortalidad (OR; IC95%) en pacientes atendidos por TOA entre semana (ES) y en fin de semana (FdS); la frecuencia de eventos fue ponderada (p) por los días ES-p (4 días) y FdS-p (3 días).

Resultados. Se evaluaron 65.169 registros médicos, en FdS-p y en ES-p ocurrieron 4295 y 13071 TOA, respectivamente; los TOA predominaron en hombres, adultos-jóvenes (edad mediana 30-33 años). La mediana de EH ES fue 0,43 horas (h) y en FdS 0,48 h (p: 0,000). Los TOA ocurridos en trabajadores de 45-64 años (3,47;1,76-6,76), atendidos en la noche (3,27;1,64-6,40), en FdS (4,57;1,25-18,4) y en noche-FdS (4,49;1,64-14,0) presentaron el riesgo más elevado de mortalidad.

Conclusión. Los trabajadores atendidos por TOA durante el FdS tienen mayor EH, riesgo de muerte y baja frecuencia de atenciones por Medicina Especializada que los atendidos ES. Los protocolos institucionales de atención por TOA podrían contemplar este efecto, para brindar atenciones seguras y equitativas, independiente del momento de atención.

Palabras clave: trauma ocupacional; efecto fin de semana; estancia hospitalaria; mortalidad; lesiones; Colombia.

Introducción

Todo suceso repentino que sobrevenga por causa o con ocasión del trabajo, y que produzca en el trabajador una lesión orgánica, una perturbación funcional o psiquiátrica, una invalidez o la muerte, se define como accidente laboral (1).

Los accidentes laborales requieren planes estratégicos enfocados en la prevención, recuperación temprana y rehabilitación exitosa. Los métodos de prevención y el procedimiento de atención de accidentes, en empresas adheridas a estándares locales e internacionales, deben ajustarse a las características y severidad de los accidentes, sin desmejorar la ejecución de estos procesos en aquellos siniestros ocurridos durante el fin de semana.

Según la Organización Internacional del Trabajo (OIT) cada 15 segundos muere un trabajador y 153 sufren accidentes relacionados con su ocupación, estimando 2,3 millones de muertes y 317 millones de accidentes laborales por año (2). Para el 2010, Europa presentó cerca de 2,5 millones de accidentes no fatales y 3.515 accidentes fatales. En 2013, Estados Unidos de América (EUA), tuvo 4.585 accidentes fatales (3, 4). En 2012, Argentina reportó 661.431 accidentes laborales, incluyendo informes de enfermedades profesionales, y en 2014, Chile encontró 187.932 accidentes, excluyendo los tipificados como enfermedades profesionales (5, 6).

Durante el 2013 Colombia informó 543.079 accidentes laborales, 755 muertes y Bogotá presentó la mayor accidentalidad (7). Entre 2001-2009 la economía Bogotá creció 4,2%, impulsada por la construcción, comercio y transporte, entre otros sectores (8). Asimismo, la accidentalidad aumentó desde 3.2-6.6 (periodo 2000-2006) a 5.0-7.7 accidentes/100 trabajadores-año (periodo 2007-2010) (9).

El momento de ocurrencia del evento ha sido relacionado con el desenlace clínico y ocupacional de los trabajadores, específicamente en términos de EH y mortalidad.

En general, el trauma ocurrido en FdS se ha relacionado con un riesgo excesivo de muerte, por factores como: la disminución de la oferta asistencial e inexperiencia del personal a cargo de la demanda de pacientes, la disminución de recursos asistenciales/técnicos/biológicos y las limitaciones logísticas en los procesos de atención prehospitalaria en este momento de la semana (10).

Se ha evidenciado que la EH en unidad de cuidados intensivos de víctimas de accidentes laborales es mayor que en las víctimas de otros tipos de trauma y puede oscilar entre 1-22 días (11, 12). En una investigación realizada en personal de enfermería, se encontró riesgo aumentado de accidentes laborales al realizar actividades después de las horas laborales, incluidas las tipificadas como días de FdS; además obtuvo una relación directa entre los días de incapacidad y la presentación de un accidente en horario no laboral (13). En trabajadores de industrias manufactureras, se demostró mayor riesgo de amputación entre los trabajadores que presentan accidentes durante el FdS (14).

Clínica del Occidente S.A., es una entidad privada que entre 2007-2010, atendía trabajadores de aproximadamente el 70% de las empresas Administradoras de Riesgos Laborales (ARL) de Colombia y se ubicaba en un área influenciada por una actividad laboral relevante Bogotá; mensualmente ingresaban alrededor de 15.000 urgencias, 50% de origen traumático, y anualmente atendía entre 14.000-20.000 trabajadores con TOA. Dado el impacto funcional y social que se deriva de una lesión ocupacional y la oportunidad presentada por la casuística de TOA en la Clínica del Occidente S.A., utilizamos datos los administrativos de la ocurrencia de este evento, para comparar la distribución de TOA ES y en FdS, y evaluar su influencia en la EH y el riesgo de muerte.

Metodología

Diseño, lugar y selección de pacientes.

Se realizó un diseño descriptivo retrospectivo utilizando información contenida en una base de datos administrativa con 851.710 pacientes atendidos por urgencias entre 2007-2010 en una institución de III nivel (Clínica del Occidente, S.A.), entre ellos 65.169 con accidentes laborales; se incluyeron pacientes entre 15-64 años, codificados con diagnóstico de TOA según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE-10); se excluyeron pacientes con datos incompletos (Material suplementario 1). La EH media (DE), previamente reportada en la institución, era de 5,9 (25,9) días con esta se calculó una muestra de 10.308 pacientes (confianza 95%, margen de error: 1 día). Los análisis y reportes de esta investigación se ajustaron a la guía metodológica Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (15).

Descripción de base de datos.

Contenía fechas y horas (formato militar) de atención, muerte y egreso hospitalario, recodificadas según los calendarios de cada año estudiado, para clasificar los eventos ocurridos ES/FdS; incluía variables sociodemográficas, servicio de atención y 4 códigos CIE-10, 2 de ingreso y 2 de egreso.

Variables

Las variables evaluadas se midieron de manera global y en cada momento de la semana. Se recolectó información sobre la EH (horas), a partir de las fechas-h de ingreso/egreso, la frecuencia de mortalidad por año y específicas para las variables sociodemográficas, lugar de atención definitiva, frecuencia de eventos atendidos en cada servicio, área anatómica, causa y mecanismo del trauma. No se incluyó la ocupación del trabajador dado que esta información fue carente en más del 70% de los casos incluidos y en el resto no fue diligenciada bajo una categorización estandarizada o ajustada a alguna normatividad nacional o internacional.

VARIABLES RESULTADO.

Los desenlaces evaluados fueron la EH y el riesgo de muerte (OR, IC95%) de trabajadores que ingresaron ES o en FdS, según características sociodemográficas o clínicas.

Definición de fin de semana (FdS) y recolección de datos.

Se definió evento en FdS como el tiempo transcurrido entre 1900 horas del viernes hasta las 0659 horas del lunes, o hasta las 0659 horas del martes en caso de lunes festivo; todo evento ocurrido fuera del intervalo FdS se clasificó como evento ES (16).

La base de datos se filtró para seleccionar registros con códigos CIE-10 iniciados con las letras: S-T y W-Y (lesiones por causa externa). Posteriormente se recodificaron según el área anatómica: cabeza/cuello, tronco, miembros superiores e inferiores; causa del trauma: intoxicaciones/envenenamientos, caídas, por vehículos en movimiento, quemaduras/corrosiones, otras causas; mecanismo del trauma: esguinces/torceduras/luxaciones, amputaciones, heridas, fracturas y cuerpos extraños; la edad se agrupó entre 15-44 o 45-64 años; la EH se calculó en horas, a partir del momento de ingreso y se clasificó como ingreso nocturno a todo evento ocurrido entre las 1900-0659 horas.

Análisis estadístico.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS® Versión 24 y Minitab® Versión 18, para presentar y analizar los resultados. Los datos se expresaron en medianas (p25-p75) y proporciones; se comparó la mediana de EH y otras variables cuantitativas, implementando estadística no paramétrica para realizar comparaciones entre datos continuos (U Mann-Whitney, Kruskal Wallis) o categóricos (Chi cuadrado); se estableció una $p < 0,05$ (dos colas) como significativa. Se estimó el riesgo de muerte y trauma en FdS (OR, IC95%), según condiciones sociodemográficas o características del trauma, a partir de la frecuencia de eventos en cada momento de la semana ponderado por el número de días ES (4 días) o en FdS (3 días).

Resultados

Características generales

Se incluyeron 65.169 registros médicos, la mayoría de las exclusiones fueron secundarias a codificación CIE10 no correspondiente a una lesión traumática (Material suplementario 1).

La mayoría de pacientes ingresó ES y después de ponderar por el número de días en cada momento de la semana, el ratio de atenciones ES:FdS pasó desde 2,8 en el 2008 hasta 3,1 en 2010.

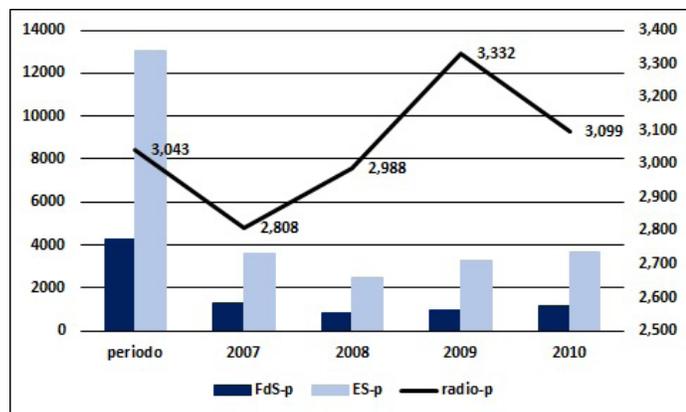
Tabla No. 1 | Características sociodemográficas y generales de trabajadores con TOA atendidos ES y FdS durante el periodo 2007-2010.

Características generales (n) (%)	Fin de semana, n (%)	Entre semana, n (%)	Total
Años	12885 (19,8)	52284 (80,2)	65169
2007	3868 (30,2)	14482 (27,3)	18350 (28,2)
2008	2508 (19,5)	9991 (19,1)	12499 (19,2)
2009	2956 (22,9)	13131 (25,1)	16087 (24,7)
2010	3553 (27,6)	14680 (28,1)	18233 (27,9)
Sexo			
Hombres	9822 (76,2)	41290 (78,9)	51112 (78,4)
Mujeres	3023 (23,8)	10994 (21,1)	14057 (21,6)
Edad, mediana (Q1-Q3)	31 (25-40)	31 (25-40)	31 (25-40)
Grupos de edad			
15-44 años	10868 (84,3)	43705 (83,6)	54573 (83,7)
45-64 años	2017 (15,7)	8579 (16,4)	10596 (16,3)
Área de manejo			
Hospitalización	3792 (7,3)	1723 (13,4)	5515 (8,5)
Ambulatorio	48492 (92,7)	11162 (86,6)	59654 (91,5)
Momento del día			
Día	8152 (63,3)	44843 (85,8)	52991 (81,3)
Noche	4733 (36,7)	7441 (14,2)	12178 (18,7)

n: población. Q1: percentil 25, Q3: percentil 75

Los trabajadores con TOA se caracterizaron por ser hombres y adultos jóvenes; la minoría requirió hospitalización y predominantemente ingresaron durante el día; en los años 2007 y 2010, respectivamente, se presentaron la mayor frecuencia de eventos (Tabla 1 y Figura 1).

Figura 1. Frecuencia anual de TOA ponderado por momento de la semana y radio ES/FdS de TOA.



ES: Entre semana, FdS: Fin de semana. ES-p: entre semana ponderado, FdS-p: fin de semana ponderado. TOA: trauma ocupacional agudo.

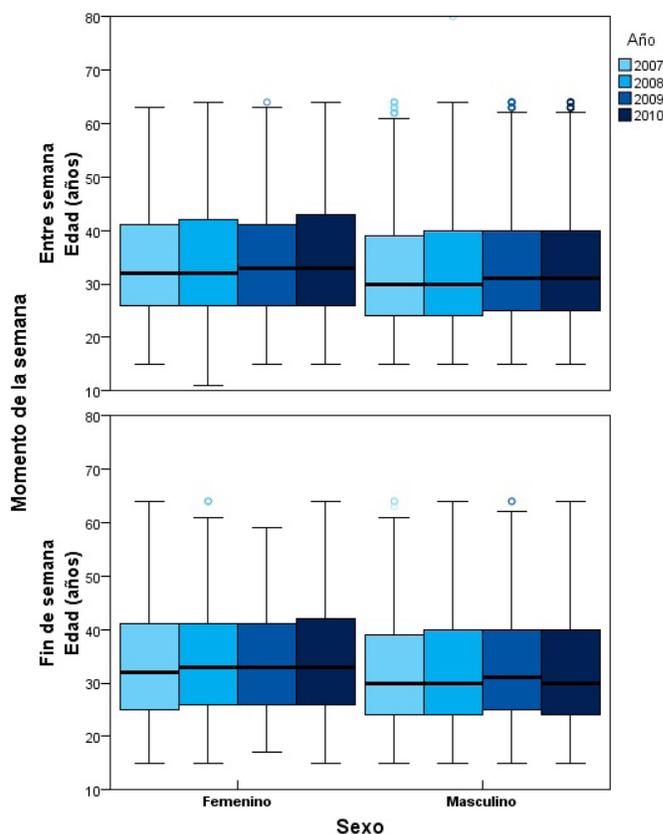
Las mujeres atendidas ES presentaban mayor edad (mediana) que los hombres (33 vs 30 años; $p: 0,000$) (Figura 2). La ocurrencia de TOA ES, en ambos sexos, aumentó progresivamente en el periodo estudiado, pero en el 2010 se evidenció una disminución en la ocurrencia de TOA entre las mujeres (datos no mostrados). Características clínicas del TOA.

Tabla No. 4 Características clínicas del TOA atendido ES y en FdS.

CARACTERÍSTICA DEL TRAUMA	FdS n: 4295 (%)	ES n: 13071 (%)	Total 17366	OR (IC95%)
Miembros superiores	1798 (41,9)	5762 (44,1)	7560 (43,5)	1,01 (0,94-1,08)
Heridas	1120 (26,1)	3385 (25,9)	4505 (25,9)	1,01 (0,93-1,09)
Miembros inferiores	992 (23,1)	3165 (24,2)	4156 (23,9)	0,94 (0,87-1,02)
Cabeza/Cuello	832 (19,4)	2304 (17,6)	3136 (18,1)	1,12 (1,03-1,22)
Área anatómica no especificada	499 (11,6)	1277 (9,8)	1776 (10,2)	1,21 (1,09-1,35)
Luxaciones, esguinces, torceduras	377 (8,8)	1172 (9,0)	1549 (8,9)	0,98 (0,86-1,10)
Fracturas	372 (8,7)	1149 (8,8)	1521 (8,8)	0,98 (0,87-1,11)
Tronco	264 (6,1)	770 (5,9)	1034 (6,0)	1,05 (0,94-1,20)
Cuerpo extraño	219 (5,1)	732 (5,6)	951 (5,5)	0,91 (0,77-1,06)
Quemaduras, corrosiones, congelamientos	227 (5,3)	639 (4,9)	866 (5,0)	1,09 (0,93-1,27)
Vehículos en movimiento	219 (5,1)	245 (1,9)	465 (2,7)	2,81 (2,34-3,38)
Amputaciones	42 (1,0)	143 (1,1)	185 (1,1)	0,89 (0,63-1,25)
Intoxicaciones	11 (0,3)	33 (0,2)	44 (0,3)	1,01 (0,49-1,97)
Otras causas externas	4 (0,1)	11 (0,1)	15 (0,1)	1,11 (0,31-3,37)
Caidas de altura	1 (0,0)	1 (0,0)	2 (0,0)	3,04 (0,08-118,7)

Las frecuencias (n, %) están ajustadas por el número de eventos en cada momento de la semana ponderado por el número de días entre semana (ES, 4) o en fin de semana (FdS, 3).

Figura 2. Edad de trabajadores con TOA, atendidos ES y FdS.



TOA: trauma ocupacional agudo, FdS: Fin de Semana, ES: entre semana.

Los traumas ocurridos en miembros superiores, las lesiones causadas por cuerpos extraños y aquellas tipificadas como luxaciones-esguinces-torceduras fueron las codificadas con mayor frecuencia, sin embargo, entre las mencionadas no se encontró un riesgo adicional de presentación en los diferentes momentos de la semana.

Durante el FdS se identificó un riesgo adicional de TOA que comprometían el área anatómica de cabeza/cuello, de lesiones en sitios no especificados, que frecuentemente correspondieron a traumas en múltiples partes del cuerpo (dato no mostrado) y de lesiones causadas por vehículos en movimiento. Las causas de trauma menos codificadas fueron la caída e intoxicaciones, y el área anatómica con menor frecuencia de eventos fue el tronco (Tabla 4).

La mayoría de pacientes fueron atendidos en los servicios de Urgencias por los Servicios de Medicina General, Ortopedia, Oftalmología y Cirugía Plástica; la frecuencia de trabajadores

atendidos por Medicina General aumentó en el FdS, mientras que la frecuencia de trabajadores atendidos por los Servicios de Ortopedia, Oftalmología y Cirugía General disminuye en éste momento de la semana, con diferencias estadísticas al comparar entre los dos momentos de la semana (Material suplementario 2); no se encontraron diferencias estadísticas al comparar las frecuencias de atención, por momento de la semana, en los otros Servicios de atención.

Estancia hospitalaria.

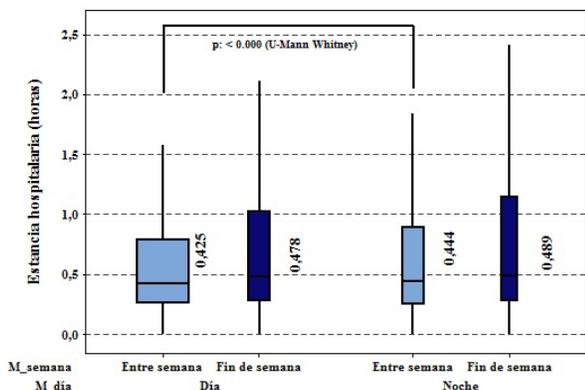
La mediana (p25-p75) de EH, fue 0.44 h (0.27-0.84); entre los TOA atendidos ES 0.43 h (0.26-0.81) y FdS 0.48 h (0.28-1.07), con diferencias entre los dos momentos (p: 0,000). La EH en FdS, también fue mayor al estratificar por año estudiado, sexo, grupo de edad, momento del día, área de manejo y estado al egreso (Tabla 2). Los trabajadores atendidos por TOA ES, durante la noche, presentaron mayor EH que los atendidos en el día; este efecto no se identificó en los ingresos del FdS (Figura 3).

Tabla No. 2 Comparación de estancia hospitalaria, ES y FdS según características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.

Características	EH			Valor p
	ES Mediana (Q1-Q3)	FdS Mediana (Q1-Q3)	Total Mediana (Q1-Q3)	
Año				
2007	0,48 (0,35-0,76)	0,52 (0,37-0,86)	0,49 (0,37-0,86)	0,000
2008	0,51 (0,28-0,76)	0,63 (0,30-1,37)	0,54 (0,30-1,37)	0,000
2009	0,44 (0,26-0,90)	0,47 (0,26-4,54)	0,44 (0,26-4,54)	0,002
2010	0,33 (0,17-1,06)	0,34 (0,19-6,17)	0,33 (0,19-6,17)	0,000
Sexo				
Femenino	0,43 (0,26-0,81)	0,49 (0,28-1,27)	0,44 (0,28-1,27)	0,000
Masculino	0,42 (0,26-0,78)	0,46 (0,27-0,93)	0,43 (0,27-0,93)	0,000
Grupo de edad				
15-44 años	0,43 (0,27-0,80)	0,48 (0,28-1,00)	0,44 (0,28-1,00)	0,000
45-64 años	0,42 (0,26-0,81)	0,50 (0,28-2,09)	0,44 (0,28-2,09)	0,000
Momento del ingreso				
Día	0,43 (0,26-0,79)	0,48 (0,28-1,02)	0,43 (0,28-1,02)	0,000
Noche	0,44 (0,26-0,90)	0,49 (0,29-1,15)	0,46 (0,29-1,15)	0,000
Área de manejo				
Ambulatorio	0,40 (0,25-0,70)	0,43 (0,25-0,80)	0,41 (0,25-0,80)	0,000
Hospitalización	9,08 (3,74-21,02)	17,63 (6,99-47,38)	10,73 (6,99-47,38)	0,000
Estado al alta				
Vivo	0,43 (0,26-0,81)	0,48 (0,28-1,05)	0,44 (0,28-1,05)	0,000
Muerto	12,10 (0,38-55,39)	20,56 (6,32-86,54)	17,81 (6,32-86,54)	0,000

Se implementó la prueba de U Mann Whitney para realizar las comparaciones de la mediana de estancia hospitalaria entre cada una de las condiciones identificadas en las filas. **Q1**: percentil 25, **Q3**: percentil 75

Figura 3. Estancia hospitalaria según momento de la semana y del día.



Se comparan las medianas de estancia hospitalaria. M_semana: momento de la semana, M_día: momento del día. El ancho de las cajas corresponde a las distribución de pacientes en cada momento, del día o semana, donde se realizó la medición especificada en el eje lateral izquierdo.

Tabla No. 3 Riesgo de muerte de trabajadores con TOA atendidos ES y FdS.

Características	Vivos n (%)	Muertos n (%)	OR (IC95%)	P
Año				
2007	18348 (28,2)	2 (5,7)	0,15 (0,02-0,54)	0,000
2008	12492 (19,2)	7 (20)	1,05 (0,43-2,33)	0,435
2009	16066 (24,7)	21 (60)	4,58 (2,33-9,22)	0,000
2010	18228 (28,0)	5 (14,3)	0,43 (0,15-1,04)	0,032
Sexo				
Femenino	14052 (21,6)	5 (14,3)	1,65 (0,68-4,79)	0,151
Masculino	51082 (78,4)	30 (85,7)		
Grupo de edad				
45-64 años	10582 (16,2)	14 (40)	3,47 (1,71-6,76)	0,000
15-44 años	54552 (83,8)	21 (60)		
Momento - ingreso				
Noche	12159 (18,7)	15 (42,9)	3,27 (1,64-6,40)	0,000
Día	52975 (81,3)	20 (57,1)		
Área de manejo				
Hospitalización	5483 (8,4)	32 (91,4)	116 (39,5-477,7)	0,000
Ambulatorio	59651 (91,6)	3 (8,6)		
Momento - semana				
Fin de semana	12867 (19,8)	18 (51,4)	4,57 (1,25-18,4)	0,000
Entre semana	52267 (80,2)	17 (48,6)		
Fin de semana-Noche*	4720 (36,7)	13 (72,2)	4,49 (1,64-14,0)	0,002

OR: Odds Ratio; el OR para el momento de la semana se estimó a partir del número de eventos en cada momento de la semana ponderado por el número de días entre semana o en fin de semana. * Se estimó el riesgo con un análisis estratificado, con corrección de Mantel-Haenszel. La frecuencia de casos entre semana y en fin de semana puede, para cada característica evaluada puede ser consultada en la base de datos que quedará disponible en el repositorio institucional.

Mortalidad.

Ocurrieron 35 muertes en el periodo estudiado, la mayoría durante 2009 (n: 21, 60%) en hombres entre los 15-44 años, atendidos durante el FdS, en el día o ingresados al servicio de hospitalización (Tabla 3).

El riesgo de muerte fue mayor en trabajadores atendidos durante el año 2009 (OR:4,58); en el subgrupo de 45-64 años de edad; y en los pacientes atendidos en la noche o durante el FdS; un análisis estratificado determinó un riesgo aumentado de muerte en trabajadores que presentaron el trauma durante la noche en el FdS (Tabla 3).

Discusión.

Esta investigación evidenció que los trabajadores atendidos por TOA en una institución de III nivel durante el FdS, presentaron mayor EH y riesgo de muerte; asimismo, estos desenlaces fueron más evidentes en trabajadores atendidos en noches de FdS.

El desarrollo de la investigación fue realizado en una clínica cercana a una zona industrial, que durante el periodo estudiado, atendía cerca del 70% de los accidentes laborales de esta área de flujo, lo que determinó la casuística necesaria para evaluar la influencia del FdS en los desenlaces tempranos de trabajadores atendidos por TOA.

El riesgo y costo anual del TOA es muy elevado en países en vía de desarrollo, donde largas h de exposición laboral en actividades de alto riesgo ocupacional como la agricultura, construcción, transporte y minería, constituyen un determinante fundamental en la ocurrencia de este evento (17).

El horario laboral extendido implica trabajo nocturno o en FdS, momentos relacionados con desmejoría en la calidad en la prestación de servicios de salud (17-19), asimismo, desenlaces negativos en las víctimas de trauma, como efectos adversos derivados de la aplicación de medicamentos, estancia hospitalaria prolongada, sobreutilización de ayudas diagnósticas y la muerte (20, 21); los resultados de esta investigación confirman que, en víctimas de TOA, atendidos durante la noche o el FdS, la EH y el riesgo de muerte fueron mayores, sugiriendo que además de la intencionalidad y la naturaleza del trauma, el momento de la semana influye en desenlaces tempranos intrahospitalarios.

Cabe anotar que, aunque la ocurrencia del TOA se ha relacionado con el horario laboral extendido, los trabajadores que habitualmente laboran en horario nocturno o durante el FdS y son atendidos en el servicio de emergencias a causa de un TOA presentaron mayores EH (10, 11, 13, 14, 19).

Esta investigación también identificó que el riesgo de muerte fue mayor entre trabajadores atendidos por TOA durante el horario nocturno, el FdS o ambas condiciones. Estudios observacionales realizados en población general de países desarrollados no lograron establecer un riesgo adicional de muerte durante el FdS o al discriminar en viernes/sábado/domingo; esta discrepancia puede deberse a dos factores, el primero que esas investigaciones se realizaron en áreas metropolitanas con sistemas de trauma organizados y el segundo a la estimación del riesgo muerte, sin ponderar el número de muertos, por el número de días en cada momento de la semana (16, 19, 20).

Durante el FdS se determinó mayor riesgo de sufrir lesiones que comprometen cabeza/cuello o causadas por vehículos en movimiento. Hallazgos previos de dos investigaciones no relacionadas, evidenciaron que el TOA está presente el 10% de los casos de trauma craneoencefálico (TCE) y que en la mayoría de los pacientes que fallecieron con TOA/TCE, el mecanismo del trauma más frecuente fue relacionado con un vehículo motorizado (21, 22). Cabe mencionar que la definición en este artículo de cabeza/cuello se ajustó al área anatómica (CIE-10), más no al compromiso cerebral, por lo tanto se incluyeron pacientes con lesiones de cualquier índole, por ejemplo corrosiones/quemaduras, heridas, cuerpos extraños, entre otras.

Un hallazgo relevante fue la distribución de consultas por servicios ES/FdS, donde se evidenció que la atención prestada por Medicina General fue mayor en el FdS, evidenciando concurren-

temente, que, en este momento de la semana también disminuyó la atención por las especialidades más frecuentemente consultadas ES. Los datos suministrados no permiten determinar la pertinencia de una valoración especializada, para las atenciones presentadas durante el FdS, sin embargo se corroboró una hipótesis sobre la disminución de la frecuencia de atención especializada en este momento de la semana.

Entre las limitaciones de esta investigación se debe mencionar, el uso de una base de datos administrativa, que trae consigo problemas de codificación (CIE-10) que pudieron influenciar dos aspectos: la tipificación del mecanismo del trauma, evidenciada por la baja frecuencia de eventos por caída de altura, una causa frecuente en otras series de TOA y la clasificación del área anatómica del trauma, debido a la incertidumbre en los registros codificados como “múltiples traumas” y “no especificados”. Por los anteriores aspectos se limitó la determinación del riesgo de muerte según características específicas de trauma, además la carencia de variables clínicas en una base de datos administrativa limita la identificación de otros factores relacionados con los desenlaces medidos en el efecto fin de semana.

Los hallazgos permiten concluir que los pacientes que ingresaron por TOA durante el FdS presentan mayor EH y riesgo de muerte en comparación con aquellos que ingresaron ES; además se identificó una redistribución en el Servicio de atención en el FdS, con una baja frecuencia de atenciones prestadas por médicos especialistas. Estos resultados permitirán redistribuir y priorizar los procesos de atención de los pacientes con TOA, dado el alto riesgo desenlaces tempranos negativos posiblemente relacionados con el momento del ingreso.

En futuras investigaciones se debe esclarecer la influencia de factores como, el momento de ocurrencia del evento, la interacción con variables clínicas para determinar el riesgo de muerte y la influencia, disponibilidad y pertinencia de la atención especializada durante la prestación del servicio en diferentes momentos de la semana.

Conclusión

Los pacientes víctimas de un TOA durante el FdS, presentan un riesgo elevado de muerte y mayor EH; este riesgo aumenta en pacientes entre 45-64 años o con compromisos anatómicos específicos, por lo que se deben establecer protocolos institucionales que propendan por modelos integrales de atención 24 horas continuas, los 7 días de la semana (24/7), optimizando la oportunidad y calidad de atención. Se deben realizar estudios posteriores que permitan evaluar la pertinencia o no de las valoraciones por especialistas durante el FdS para determinar si es causa directa o no en los desenlaces o si se está sobrevalorando la consulta de especialistas en atenciones dentro de la semana.

Lista de abreviaturas

TOA: trauma ocupacional agudo
FdS: fin de semana
ES: entre semana
EH: estancia hospitalaria

Declaraciones

Agradecimientos

A la Clínica del Occidente por proporcionar la información contenida en bases de datos que permitió ejecutar la presente investigación.

Fondos

No se requirió financiación externa.

Disponibilidad de datos

La base de datos utilizada puede ser obtenida al solicitarla al autor de correspondencia.

Contribución de autores

Todos los autores participaron de manera equitativa en el diseño del estudio, recolección y análisis de los datos, sometimiento del manuscrito y resolución de inquietudes o dudas por parte de los evaluadores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Aprobaciones éticas y consentimiento de participantes

Esta investigación se clasificó sin riesgo, según la Resolución 008430/1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Se ejecutó después de la aprobación del Comité de Investigaciones de la Clínica del Occidente S.A.

Consentimiento para publicación

Este manuscrito no contiene datos de las personas individuales. El consentimiento para la publicación de los pacientes por lo tanto no es relevante.

Referencias

1. Republica de Colombia, Congreso de la Republica. Ley 1562 de 2012 por la cual se modifica el sistema de riesgos laborales y se dictan otras disposiciones en materia de salud ocupacional. Santa Fe de Bogotá: Congreso de la Republica; 2012. Disponible en: <http://wsp.presidencia.gov.co/Normativa/Leyes/Documents/ley156211072012.pdf>. Acceso el 18 de diciembre de 2015.
2. Organización Internacional del Trabajo [Sede web]. Ginebra: OIT; 1996-2015 [Acceso 11 de diciembre de 2015]. Organización Internacional del Trabajo. Seguridad y salud en el trabajo. Disponible en <http://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/lang-es/index.htm>.
3. Eurostat Statistics Explained. [Sede web]. European Union; 1995-2013 [Acceso 17 de diciembre de 2015]. Eurostat. Accidents at work statistics. Disponible en http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Accidents_at_work_statistics.
4. U.S. Bureau of labour statistics. [Sede web]. New York: BLS; 1995-2005 [Acceso 17 de diciembre de 2015]. U.S. Bureau of labour statistics. Revision of the 2013 Census of Fatal Occupational Injuries (CFOI) counts. http://www.bls.gov/iif/oshwc/cfoi/cfoi_revised13.pdf
5. Superintendencia de Riesgos del Trabajo. [Sede web]. Argentina: SRT; 2014-2015 [Acceso 18 de Diciembre de 2015]. Superintendencia de Riesgos del Trabajo. Descienden en un 9% los accidentes de trabajo en Argentina. <http://www.srt.gob.ar/index.php/2013/45-noviembre-2013/102-descienden-en-un-9-los-accidentes-de-trabajo-en-argentina>.
6. Superintendencia de Seguridad Social. Informe anual. Estadísticas sobre seguridad y salud en el trabajo. Superintendencia de Seguridad Social, Gobierno de Chile. Santiago: SUSESO; 2015.
7. Ministerio del Trabajo. [Sede web]. Bogotá: MINTRABAJO; 2013-2015 [Acceso 18 de diciembre de 2015]. MINTRABAJO. En Colombia 44 personas murieron al mes por accidentes de trabajo: Gobierno. Disponible en: <http://www.mintrabajo.gov.co/medios-junio-2012/1980-en-colombia-44-personas-murieron-al-mes-por-accidentes-de-trabajo-gobierno.html>.
8. Observatorio de la Region Bogotá-Cundinamarca. Comportamiento de la economía de la Región en el primer semestre de 2011. Camara de Comercio de Bogotá. Bogotá: Dirección de estudios e investigaciones; 2011. Informe No. 13.
9. Sistema General de Riesgos Laborales [Sede web]. Bogotá: FASECOLDA; 2015 [Acceso 18 de diciembre de 2015]. Sistema General de Riesgos Laborales. RL Datos Riesgos Laborales. Disponible en: <https://consultas.fasecolda.com/rpDatos/>.
10. Psoinos CM, Emhoff TA, Sweeney WB, Tseng JF, Santry HP. The dangers of being a "weekend warrior": A new call for injury prevention efforts. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(2):469-73.
11. Robertson-More C, Wells BJ, Nickerson D, Kirkpatrick AW, Ball CG. The economic and logistical burden of care for severe work-related injuries in a level 1 tertiary care trauma referral center. Am J Surg. 2015 Sep;210(3):451-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.01.023. Epub 2015 May 1.
12. Londoño JL, Restrepo H, Poveda J, Mahecha CG, Rocha LF, Cortés JM. Costo de las prestaciones causadas por accidentes laborales en trabajadores de la industria de la construcción afiliados a la ARPISS, seccionales de Caldas, Risaralda y Santander. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 1997;15(1):121-14.
13. de Castro AB, Fujishiro K, Rue T, Tagalog EA, Samaco-Paquiz LP, Gee GC. Associations between work schedule characteristics and occupational injury and illness. Int Nurs Rev. 2010 Jun;57(2):188-94. doi: 10.1111/j.1466-7657.2009.00793.x.
14. McCall BP, Horwitz IB. An assessment and quantification of the rates, costs, and risk factors of occupational amputations: analysis of Kentucky workers' compensation claims, 1994-2003. Am J Ind Med. 2006 Dec;49(12):1031-8.
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007 Oct 20;335(7624):806-8.
16. Carr BG, Reilly PM, Schwab CW, Branas CC, Geiger J, Wiebe DJ. Weekend and night outcomes in a statewide trauma system. Arch Surg. 2011;146(7):810-7.
17. Schoenfeld EM1, McKay MP. Weekend emergency department visits in Nebraska: higher utilization, lower acuity. J Emerg Med. 2010 May;38(4):542-5.
18. Nanchal R, Kumar G, Taneja A, Patel J, Deshmukh A, Tarima S, et al. Pulmonary embolism: the weekend effect. Chest. 2012 Sep;142(3):690-6.

19. Vegso S, Cantley L, Slade M, Taiwo O, Sircar K, Rabinowitz P. Extended work hours and risk of acute occupational injury: A case-crossover study of workers in manufacturing. *Am J Ind Med.* 2007 Aug;50(8):597-603.
20. Weinberg JA, Fabian TC. Does Volume Affect Outcome with Severe Trauma? *Adv Surg.* 2015;49:235-45.
21. Ricciardi R, Nelson J, Francone TD, Roberts PL, Read TE, Hall JF, et al. Do patient safety indicators explain increased weekend mortality? *J Surg Res.* 2016 Jan;200(1):164-70.
22. International Labour Organization. Estimating the Economic Costs of Occupational Injuries and Illnesses in Developing Countries: Essential Information for Decision-Makers. International Labour Office. Geneva. Programme on Safety and Health at Work and the Environment. 2012.
23. Brogmus GE. Day of the week lost time occupational injury trends in the US by gender and industry and their implications for work scheduling. *Ergonomics.* 2007 Mar;50(3):446-74.
24. Laupland KB, Ball CG, Kirkpatrick AW. Hospital mortality among major trauma victims admitted on weekends and evenings: a cohort study. *J Trauma Manag Outcomes.* 2009 Jul 27;3:8. doi: 10.1186/1752-2897-3-8.
25. Salem AM, Jaumally BA, Bayanzay K, Khoury K, Torkaman A. Traumatic brain injuries from work accidents: a retrospective study. *Occup Med (Lond).* 2013 Jul;63(5):358-60. doi: 10.1093/occmed/kqt037. Epub 2013 Apr 18.
26. Tiesman HM, Konda S, Bell JL. The epidemiology of fatal occupational traumatic brain injury in the U.S. *Am J Prev Med.* 2011 Jul;41(1):61-7. doi: 10.1016/j.amepre.2011.03.007.
27. Metcalfe D, Perry DC, Bouamra O, Salim A, Lecky FE, Woodford M, Et al. Is there a 'weekend effect' in major trauma? *Emerg Med J.* 2016 Dec;33(12):836-842. doi: 10.1136/emermed-2016-206049. <http://emj.bmj.com/content/33/12/836.long>
28. M. T. Zacher, K.-G. Kanz, M. Hanschen, S. Häberle, M. van Griensven, R. Lefering, V. Bühren, P. Biberthaler, S. Huber-Wagner, and the Trauma-Register DGU®. Association between volume of severely injured patients and mortality in German trauma hospitals. *Br J Surg.* 2015 Sep; 102(10): 1213 - 1219. doi: 10.1002/bjs.9866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758415/>
29. Sergey Tarima, Allison Ertl, Jonathan I. Groner, Laura D. Cassidy. Factors Associated with Patients Transferred from Undesignated Trauma Centers to Trauma Centers. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Sep; 79(3): 378- 385.

Material suplementario

Material suplementario I. Algoritmo de selección de pacientes.



El diagrama de flujo describe el proceso de depuración de la base de datos suministrada por la Clínica del Occidente S.A.; los recuadros grises corresponden a la población excluida de la base de datos original; ARL: Administradora de Riesgos Laborales.

Material suplementario 2. Servicio que atendió a trabajadores con TOA ES y en FdS.

SERVICIO	FdS n: 4199 (%)	ES n: 12855 (%)	Total 17055	Valor-p
<i>Medicina General</i>	2585 (61,6)	6470 (50,3)	9055	0,000
<i>Ortopedia</i>	1416 (33,7)	5640 (43,9)	7056	0,000
<i>Cirugía Plástica</i>	70 (1,7)	295 (2,3)	365	0,017
<i>Oftalmología</i>	80 (1,9)	345 (2,7)	425	0,005
<i>Cirugía General</i>	21 (0,5)	45 (0,4)	66	0,223
<i>Neurocirugía</i>	13 (0,1)	24 (0,1)	36	0,195
<i>Neurología</i>	6 (0,3)	14 (0,2)	20	0,765
<i>Medicina Interna</i>	5 (0,1)	5 (0,0)	10	0,134
<i>Otorrinolaringología</i>	2 (0,0)	15 (0,1)	16	0,342
<i>Urología</i>	1 (0,0)	2 (0,0)	4	0,749
<i>Cirugía Vasculat</i>	0 (0,0)	3 (0,0)	3	0,990

Las frecuencias (n, %) están ajustadas por el número de eventos en cada momento de la semana ponderado por el número de días entre semana (4) o en fin de semana (3).

Miasis Intracerebral, Generalidades y limitantes en el tratamiento, reporte de caso

Mariottiz Acuña SM¹, Cardona Castellanos DP², Corredor Quintero AB³

¹ Estudiante de pregrado de medicina - XII semestre de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Médica interna del Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios Armenia.

² Estudiante de pregrado de medicina - XII semestre de la Universidad de Boyacá, Médica interna del Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios Armenia.

³ Neurólogo Clínico, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (F.U.C.S.), Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, Armenia, Colombia.

Autor de correspondencia: Sandy-mariottiz@juanncorpas.edu.co

Como citar: Mariottiz SM, Cardona DP, Corredor, AB. Miasis intracerebral: generalidades y limitantes en el tratamiento, reporte de caso. Revista Cuarzo 2017; 23 (2) 26-34.

Recibido: 25 de julio de 2017

Aceptado: 10 de octubre de 2017

Publicado: 30 de diciembre de 2017

Resumen

La Miasis es un parasitismo de los tejidos vivos o necróticos y órganos de los seres humanos causados por larvas de díptero, dentro de la clasificación según su localización se describe la miasis cavitaria, la miasis cerebral se describe como una entidad excepcionalmente rara, en esta se puede presentar la invasión del tejido meníngeo y encefálico, posterior a la perforación de los huesos del cráneo. Presentamos el caso de un paciente atendido en servicio de urgencias del Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios de Armenia - Colombia, quien consultó por múltiples cuadros de cefalea y malestar general, encontrando ulceración excavada, mal oliente, con infestación por larvas y huevos en el cuero cabelludo de región parietal y occipital con pérdida de tejido, recibió inicialmente manejo médico, los cuales no se lograban finalizar, dado que en la mayoría de ocasiones el paciente solicitaba retiros voluntarios. Luego de varios reingresos hospitalarios y tratamientos incompletos, el paciente ingresa al servicio de urgencias con gran deterioro neurológico, empeoramiento en su estado clínico y posteriormente fallece.

Palabras clave: Miasis, cerebral, cavitaria, Dípteros, Parasitismo, Tratamiento

Abstract

Myiasis is an infection by parasites that invade living or necrotic tissues and organs, it is caused by the larvae of diptera. The classification according to localization is divided into cavity myiasis in which it can invade the meninges and brain after the perforation into the skull; this condition is extremely rare (1), like the case we are going to discuss a patient who came to the emergency room (ER) service of the Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios Armenia - Colombia, for multiple episodes of headache and general discomfort; in the ER was found an excavated ulceration, smelly, with larvae and eggs in the parietal and occipital region, with scalp involvement and loss of tissue, he received treatment but they could not finish because the patient sign voluntary retirement of the hospital. After several admissions to the hospital and unfinished treatments, the patient comes to the ER service with large neurological deterioration, worsening clinical condition and he finally pass away.

Cerebral myiasis is exceptionally rare, most of the reports comes from developing countries and in Colombia there is not reports in literature of this that's why the need arises of report this clinical case of myiasis and more specifically his affectation on the brain.

Keywords: Myiasis, Cerebral, Cavitary, Diptera, Parasitism, treatment



Introducción

El término Miasis, sustantivo derivado del griego (mya), fue propuesto por primera vez por el entomólogo inglés Frederick William Hope en 1840 para definir la infestación o parasitismo de los tejidos vivos o necróticos y órganos de humanos y animales provocada por larvas de dípteros (1), en contraposición a las causadas por larvas de insectos en general, y definido poco más de un siglo después por Zumpt en 1965, la Miasis es conocida como la infestación del hombre vivo con larvas de dípteros que se nutren de los tejidos del huésped (vivos o muertos) (2,3).

El ciclo total del parásito dura de 3 a 8 semanas; es más corto en verano. El parásito pasa por diferentes etapas, dentro de las que describen la de huevo, larva, pupa y adulto (2,4).

Existen diferentes tipos de clasificaciones dependiendo del grado de parasitismo, el tipo de alimentación, el tejido afectado y su localización (2,4,5). Dentro de las más utilizadas para la práctica clínica encontramos la clasificación según su localización: (3).

1. Cavitarias: cuando el ataque de larvas tiene lugar, preferentemente, en la extremidad cefálica (senos paranasales y conducto auditivo externo). Las larvas destruyen cartílagos y huesos, ocasionando procesos mutilantes y complicaciones serias, e incluso mortales, de acuerdo con la región afectada. A la perforación de los huesos del cráneo puede seguir la invasión del tejido meníngeo y encefálico, causando meningoencefalitis y hemorragias. (3).

2. Cutáneas: Este tipo de miasis se presenta en tres formas clínicas:

- Forma forunculoide; Se presentan en la piel lesiones con franco aspecto forunculoso que contiene la larva en su interior, saliendo está en dos o tres semanas al exterior.
- Forma lineal rampante; La larva al migrar bajo la piel va creando dermatofismo.
- Forma subcutánea; con tumores ambulatorios. Se forman tumefacciones profundas y dolorosas que a los pocos días se atenúan y desaparecen. Este proceso se repite en 10 semanas hasta que la última tumoración se ulcera dejando salir la larva (3).

3. Intestinal: En este caso las larvas son capaces de sobrevivir una vez ingeridas, desarrollarse e incluso multiplicarse en el tracto digestivo del hombre, señalando la posibilidad de reproducción de algunas larvas de insectos, sin necesidad de completar su ciclo, conocida con el nombre de pedogénesis (3).

Dentro de los principales factores de riesgo se han descrito: La exposición de úlceras, infecciones bacterianas de heridas o cavidades naturales (3), ingesta de alimentos contaminados, el hábito de dormir a la intemperie (indigencia) y pacientes con funciones físicas o mentales disminuidas (6), hospitalizados en nosocomios, carencia de condiciones higiénicas adecuadas, la diabetes, el estado inmunocomprometido (7) y el retraso en la búsqueda de atención médica agravan este problema (3,4,6).

Un diagnóstico oportuno resulta importante no sólo para aliviar los síntomas del paciente sino también para prevenir el establecimiento de moscas causantes de miasis en regiones donde no son endémicas (1). La estrategia de prevención constituye una de las herramientas más significativas frente a esta patología, factores modificables como higiene personal, cuidado de heridas, control de la población de dípteros y el mantenimiento de medidas sanitarias a personas procedentes de áreas rurales y grupos socioeconómicos bajos quienes tienen un mayor riesgo (6), es precisamente en estas variables donde se debería intervenir.

Para el tratamiento se deben tener en cuenta diferentes aspectos como: El tipo de miasis, su localización, el estado general del paciente, incluyendo, estado de las lesiones, tiempo de evolución, e infecciones asociadas a dicha infestación (2,8), dependiendo de ello se puede iniciar manejo mediante extracción manual de larvas, o bloqueo del aporte de oxígeno a dichas larvas con sustancias como el cloroformo, éter o creolina (8). Se ha descrito la utilización de diferentes métodos como el aceite, parafina, petróleo, cintas, yesos, esmalte de uñas o cera de abejas entre otros para estimular la salida de estas larvas (2).

Otros mecanismos para el desbridamiento de tejidos comprometidos, son la extracción quirúrgica de larvas bajo microscopía por el riesgo de dejar una larva o parte de ella dentro de la lesión y posteriormente pueda convertirse en infección o granuloma (2). Como tratamiento farmacológico efectivo encontramos la ivermectina con gran poder insecticida y vermífida única utilizada en humanos, se puede usar de forma segura, es económica y de fácil administración, combinado también con ungüentos de aversectina se han encontrado resultados importantes en su uso sistémico (8), así como también se han visto excelentes resultados con el uso de agentes antibacterianos – antiparasitarios principalmente usados contra infecciones por agentes anaerobios tales como el metronidazol. Es importante el conocimiento de esta patología, a fin de poder identificarla rápidamente e instaurar el tratamiento necesario, ya que generalmente es un cuadro autolimitado y cura sin dejar secuelas importantes (5).

Los sitios anatómicos más comúnmente afectados por la miasis son ojos, heridas cutáneas, senos paranasales, oídos, pulmones, intestinos, vesícula biliar, vagina, cavidades nasales (70-75%), y de forma menos frecuente, la cavidad oral, cerebral y traqueopulmonar (1,6). De las anteriormente mencionadas describiremos la presentación de un caso de Miasis cerebral.

Miasis Cerebral

En el último registro acerca de miasis realizado por Clinical Microbiology Review se describe a la miasis cerebral como excepcionalmente rara, con nueve casos confirmados y dos casos adicionales con sospechas clínicas y radiológicas, de las cuales la evolución suele ser fatal, con dos casos supervivientes (1).

Las especies identificadas fueron: *Hypoderma bovis*; *Phaenicia sericata*, *Hypoderma lineatum*, *Hypoderma* spp., y *Dermatobia homini*. Referente a la ubicación de la infestación, esta parece tener una predilección por los lóbulos frontales, como se observa en siete de los nueve casos (1). Puesto que el lóbulo

frontal es el más grande y comúnmente involucrado en lesiones cerebrales traumáticas, es estadísticamente más probable que se vea afectado por cualquier proceso en general (3).

El primer caso de miasis cerebral humana fue descrito por Froemin y Kaznelson en 1939 (3), desde entonces, sólo algunos casos han sido reportados en la literatura mundial hasta la fecha, y la mayoría de los informes de miasis en la literatura se originan en países en vía de desarrollo o se han detectado en países industrializados a partir de personas provenientes de regiones tropicales y subtropicales (3). Dentro de los mismos se encuentra el reporte del caso de un inmigrante Colombiano quien dentro de sus antecedentes tuvo una fractura frontal del cráneo y miasis foruncular posterior en la herida(10), con historia de 2 años de cefaleas no específicas y dificultades de aprendizaje, el examen neurológico completo fue normal, al igual que los exámenes paraclínicos, razón por la cual se realizó una RMN cerebral en la cual se evidenciaron múltiples lesiones cerebrales con alta sospecha diagnóstica de miasis cerebral sin confirmación de la misma, ante la no autorización de intervenciones quirúrgicas por parte de la familia.

Ahora bien, se calcula que en América Latina existe un subregistro de los casos de miasis en comparación con los que epidemiológicamente debería padecer la población, teniendo en cuenta los riesgos que implican la localización geográfica y el hábitat de estos insectos en estas regiones (3).

Es por esto que surge la necesidad de reportar en la literatura la presentación de un caso de Miasis y más específicamente siendo la afectación del mismo a nivel cerebral.

Presentación de Caso Clínico

Día 0, Paciente de 45 años de edad en abandono social, habitante de la calle y consumidor de sustancias psicoactivas, con antecedentes médicos desconocidos relacionados con otras patologías, con múltiples consultas al servicio de urgencias por cuadros de cefalea y malestar general, encontrando al examen físico la presencia de lesiones en el cuero cabelludo, región parietal y occipital consistente en ulceración excavada inicialmente de 15cm mal oliente con infestación por larvas y huevos, con pérdida de tejido del cuero cabelludo (ver imagen 1), recibiendo manejo inicialmente con antibióticos, antiparasitarios, curaciones de herida, desbridamientos de zonas necróticas, extracción manual de larvas, proponiéndose también intervención quirúrgica reconstructiva con colgajos e injertos de piel, sin embargo

no se lograba finalizar, puesto que en la mayoría de ocasiones el paciente en su grado de abstinencia por consumo de sustancias psicoactivas, solicitaba retiros voluntarios o fugas del hospital teniendo estancias hospitalarias no mayores a 48 horas.

75 días después el paciente ingresa con sobreinfección de cuero cabelludo, con defecto de cobertura, calota expuesta en región parieto-occipital aumentando su tamaño a 20 cm de diámetro en 19 días, con perforación ósea redondeada en región parieto-occipital con compromiso de ambas regiones parietales, con presencia de bolsillo a nivel occipital, en malas condiciones generales, caquéctico, estado de malnutrición crónica, compromiso neurológico dado por estado de estupor, mirada con desviación forzada a la derecha y pupilas con isocoria hiporeactiva 5mm bilateral, movilizándolo hemicuerpo derecho espontáneamente y hemiplejía izquierda.



Imagen 1. Lesiones en el cuero cabelludo, región occipital consistente en ulceración excavada inicialmente de 15cm mal oliente con infestación por larvas y huevos, con pérdida de tejido del cuero cabelludo.

Se solicita primera tomografía computarizada de cráneo simple (ver imagen 2), donde se evidencia ventriculomegalia asimétrica acompañada de zonas de leucomalacia, sistema ventricular y cisternal localizado en la línea media, lesión hipodensa en región fronto-parietal derecho, con pequeño neumoencéfalo frontal derecho contiguo a lesión hipodensa descrita, edema vasogénico frontoparietal severo con borramiento de cisuras en hemisferio derecho, además de ello tabla ósea en región parietooccipital derecha con erosión de los bordes e irregularidad en la continuidad, sospechando de absceso cerebral frontoparietal fase cerebritis por probable miasis intracerebral.

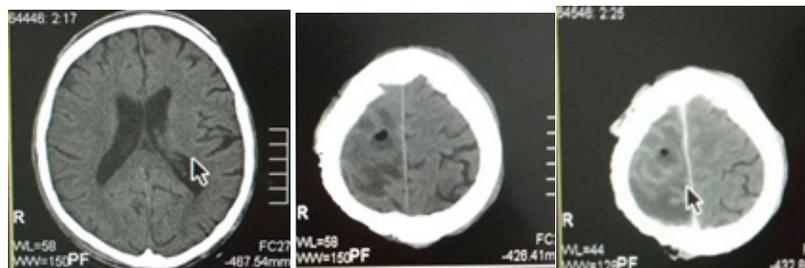


Imagen 2. Tomografía de Cráneo simple No 1. A. Ventriculomegalia asimétrica acompañada de zonas de leucomalacia, sistema ventricular y cisternal localizado en la línea media. B. y C. Área de hipodensidad frontoparietal derecho, localizada con pequeño neumoencéfalo frontal derecho contiguo a lesión hipodensa descrita. Espacios subaracnoideos con discreta disminución de su amplitud por edema cerebral difuso.

78 días después del ingreso inicial, paciente con compromiso neurológico por glasgow 10/15, no obedece órdenes, movilizándose espontáneamente hemicuerpo derecho, al dolor no retira ninguna extremidad, siguiendo con la mirada al examinador, espontáneamente, gesticulación de sonidos guturales y emaciado, en el día 79 se solicita tomografía de cráneo con contraste (ver imagen 3), en la que se aprecia área de hipodensidad en región fronto-parietal derecha sugestivo de edema con presencia de neuromoencefalo, un área mixta localizada sobre la región fronto-parietal derecha con área circunscrita y captación irregular del medio de contraste con neuromoencefalo, sugestivo de proceso infeccioso (absceso), y disminución de la amplitud de los espacios subaracnoideos, en el día 81 el paciente se encontraba somnoliento, nistagmus horizontal, desviación lateral de la mirada a la derecha, pulsos débiles, con desviación de la comisura labial a la izquierda, sialorreico, fuerza muscular 0/5 en hemicuerpo izquierdo, reflejos de miembros inferiores en estado de clonus (+++/++++), presentando episodios de crisis discognitivas, epilepsia focal sintomática. Se considera paciente cursando con absceso cerebral frontoparietal, fase cerebritis, muy probable miasis intracerebral, por miasis cutánea y en calota.

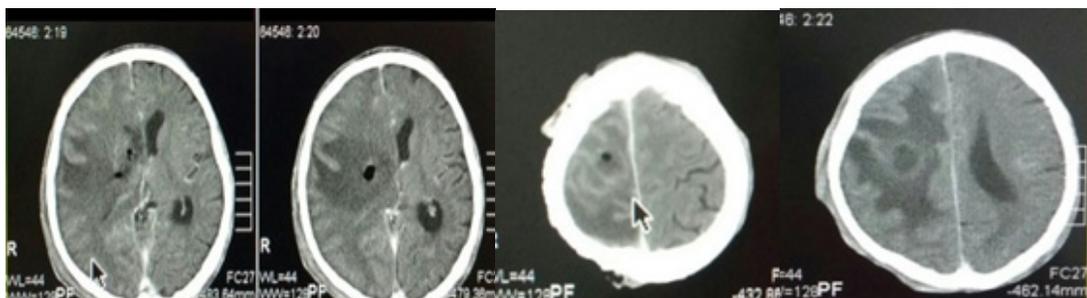


Imagen 3. Tomografía de Cráneo con contraste No 2. A, B y C Área de hipodensidad en región fronto-parietal derecha sugestivo de edema con presencia de neuromoencefalo, D. Área mixta localizada sobre la región fronto-parietal derecha con área circunscrita y captación irregular del medio de contraste con neuromoencefalo, sugestivo de proceso infeccioso (absceso) y disminución de la amplitud de los espacios subaracnoideos.

Teniendo alta probabilidad etiológica por miasis, se consideró paciente con probable absceso, con defecto en tabla ósea, riesgo de crisis focales complejas no convulsivas razones anteriores por las cuales durante las cortas hospitalizaciones se realizaron curaciones de la herida, y desbridamiento de zonas necróticas solicitadas por cirugía plástica, así como también extracción manual de larvas y huevos (ver imagen 4), se utilizaron medicamentos tópicos como apósitos biológicos de Gentamicina, Nitrofurazona o Terramicina, antibiótico terapia endovenosa en diferentes ciclos durante sus ingresos con Oxacilina 2 gr cada 4 horas, Clindamicina 600 mg cada 6 horas, Meropenem 1 gr cada 8 horas, gentamicina 80 mg cada 12 horas, Metronidazol 500 mg cada 8 horas y en última instancia Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas, Dicloxacilina 500mg vía oral cada 6 horas, antiparasitario con Ivermectina 60 gotas vía oral dosis única y 10 gotas en lesiones y otros medicamentos que fueron ordenados por los servicios de psiquiatría para el manejo de la abstinencia, Haloperidol ampolla 5 mg im cada 12 horas, Clozapina 25mg cada 12 horas, Pipotiazina 50mg im dosis unica, Levomepromazina 7- 7-15, por parte del servicio de medicina interna utilizaron medicamentos tales como Eritropoyetina 4000 UI semanales, Ácido fólico 1 mg vía oral cada día, sulfato ferroso 200 mg vía oral cada día para el manejo de la desnutrición crónica principalmente, además de ello se utilizó Ácido valproico 250mg vía oral cada 12 horas y Levetiracetam 500 mg cada 12 horas vía oral para manejo de episodios de crisis convulsivas. Así como también resaltamos que durante las diferentes consultas e intentos de hospitalización se tomaron paraclínicos donde principalmente se encuentran pruebas de función renal sin alteraciones, hemogramas con anemia normocítica (Hemoglobina: 7.0 g/dL, Hematocrito: 24.5%, MCV: 84.8 μm^3), trombocitosis ($720 \times 10^5/\text{mm}^3$) esta última posiblemente asociado al proceso infeccioso del cuero cabelludo que cursaba el paciente, y en última hospita-

lización leve leucocitosis y neutrofilia (Leucocitosis $12.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ Neutrófilos 84.4%), no se encuentran otras alteraciones, durante estancias hospitalarias.



Imagen No. 4. Lesiones en el cuero cabelludo, región occipital en ulceración excavada de 20 cm posterior a extracción manual de larvas y huevos.

De igual manera se propone al servicio de neurocirugía realizar biopsia de tejido neurológico comprometido, sin embargo, consideran que, dado el estado nutricional del paciente, y debido a las limitaciones por la no disponibilidad de insumos en nuestra institución pública, no era posible realizar prioritariamente la intervención, por lo que se considera que este retraso incrementó el deterioro en el paciente disminuyendo la probabilidad de mayor recuperación.

Pasados 85 días de su ingreso inicial el paciente no realiza contacto visual con examinador, mirada fija al frente, no emite lenguaje; posterior a tratamiento de desbridamiento por el servicio de cirugía plástica, tratamiento antibiótico endovenoso ya descrito y control de crisis convulsivas con antiepilépticos, el paciente fallece en hospitalización.

EVENTOS IMPORTANTES DEL PACIENTE DURANTE HOSPITALIZACIONES.

DÍAS	HALLAZGOS	DIAGNOSTICOS	TRATAMIENTO	FECHA DE EGRESO
DÍA 0	Lesiones en cuero cabelludo en región occipital: ulceración de 15 cms, mal oliente, infestación por miasis: múltiples consultas, retiros voluntario no finaliza tratamiento, paciente de mal aspecto, descuidado	1.Miasis en cuero cabelludo 2. Celulitis de cuero cabelludo	- Ivermectina repetir en 36 horas - Curaciones y desbridamiento de zonas necróticas - oxacilina 2 gr iv cada 4 horas en 100 cc - clindamicina 600 mg iv cada 6 horas en 100 cc de ssn - ivermectina dar 45 gotas via oral hoy / repetir en 5 días	DÍA 0 RETIRO VOLUNTARIO
DÍA 6	Deterioro de estado general lesión ulcerativa escavada de 15 cm de diámetro región parietal bordes irregulares con pérdida de tejido de cuero cabelludo, zonas de tejido necrótico, miasis, larvas y huevos, olor fétido, exposición de calota. Valoración por cirugía plástica: curación con fitoestimuline diariamente, mantener cerrada la herida. Valoración Por Nutrición: Desnutrición Grado II	1. Miasis Cutánea 2. Abandono Social 3. Antecedente De Consumo De Spa 4. Desnutrición Proteico calórica Severa	-Meropenem 1 gr iv cada 8 horas día 0 -Clindamicina 600 mg iv cada 8 horas día 0 -Ivermectina 45 gotas via oral dosis única Curaciones de herida	RETIRO VOLUNTARIO POR ABSTINENCIA AL CONSUMO DÍA 8
DÍA 10	Cabeza con defecto de cobertura y exposición ósea a nivel de parietal derecho, con ulcera de aproximadamente 15 cm, Con zonas de tejido necrótico, con presencia de miasis larvas y huevos, olor fétido. - Valoración por cirugía plástica curaciones diarias igual manejo antibiótico - Valoración por psiquiatría: ácido valpròico tabletas 250mg vo 1-0-1.2. Levomepromazina gotas 10-10-20. - Valoración por medicina interna: continuar antibióticos cierra interconsulta manejo por plástica	1.Miasis cutánea de cuero cabelludo región parietal derecha 2. Síndrome de abstinencia	- Meropenem 1 gr iv cada 8 horas - Clindamicina 600 mg iv cada 8 horas - Ivermectina 45 gotas vía oral dosis unica. - Midazolm 10 mg im dosis única.	RETIRO VOLUNTARIO DÍA 11
DÍA 31	Remitido del hospital del sur: cefalea, malestar general Valoración por psiquiatría clozapina 25mg 1 - 0 - 1. 2. Se cierra interconsulta. Medicina interna se cierra ic se sugiere tto antibiótico y antiparasitario		- Oxacilina 2amp iv cada 6 horas - Clinidamicina 1 amp iv cada 8 horas - Ivermetina 60 gotas vo ahora repetir en 15 días aplicar zona afectada 10 gotas ahora	RETIRO VOLUNTARIO DÍA 32

DÍA 50	<p>Remitido del sur por anemia y herida en cuero cabelludo con sobreinfección, Calota expuesta en región occipital de 20x20cm aproximadamente.</p> <p>Defecto de cobertura- exposición de calota a nivel coronal, con bordes eritematosos</p> <p>30/03/2017 ivermectina 60 gotas una dosis por 3 días</p>	<p>1.Miasis cutánea,</p> <p>2. Celulitis,</p> <p>3. Sx anémico a estudio,</p> <p>4. Ap consumo de spa,</p> <p>5. Desnutrición</p>	<p>- Haloperidol amp 5 mg im cada 12 horas</p> <p>- Ácido fólico amp 1 mg vo cada día</p> <p>- Sulfato ferroso tab 200 mg vo cada día</p> <p>- Oxacilina amp 1 gr 2 amp iv cada 4 horas</p> <p>- Clindamicina amp 600 mg iv cada 6 horas</p> <p>- Ivermectina 60 gotas vo cada día por 3 días</p>	<p>S A L I D A VOLUNTARIA</p> <p>DÍA 53</p>
DÍA 64	<p>Remitido del hospital del sur, cefalea intensa Exposición de calota en área occipital, con avulsión parcial de región frontoparietal con abundantes larvas en bolsillo formado por avulsión.</p> <p>Plástica: curaciones diaria con terramicina o furasin gentamicina 80mg/2 ml solucion inyectable 1 amp ev cada 12 horas</p> <p>Psiquiatria pipotiazina 25mg, aplicar 2 amp im dosis unica. Levomepromazina gotas. 7-7-1</p>	<p>1. Miasis cutánea a nivel occipito-parietal bilateral.</p> <p>2- Farmacodependencia.</p> <p>3- Desnutrición proteico-calórica.</p>	<p>- Dicloxacilina tab 500 mg dar 1 tab vo cada 6 horas</p> <p>- Furacin + extracción de larvas manual</p> <p>- Curaciones diaria con terramicina o furasin --gentamicina 80 mg 1 amp ev cada 12 horas</p> <p>- Pipotiazina 25mg, aplicar 2 amp im dosis única.</p> <p>-levomepromazina gotas. 7-7-15</p>	<p>RETIRO VOLUNTARIO</p> <p>DÍA 65</p>
DÍA 77	<p>Remitido del hospital del sur por hemiplejia izquierda, Ulcera de aproximadamente 20 cm, en región de galea aponeurita. Comprometiendo ambas regiones parietales bolsillo a nivel occipital</p> <p>Hemiparesia izquierda no rigidez nucal somnoliento IDx: Encefalitis por infección hematogena por miasis, vs tumor cerebral vs hemorragia vs absceso cerebral</p> <p>Firma retiro voluntario se arrepiente 26/04/2017 Agitación psicomotora, cae de la cama con contusión, hematoma y palpación irregular osea.</p> <p>Valoración por neurología malas condiciones generales, caquectico estado de malnutrición crónica. Estuporoso, mirada con desviación forzada a la derecha no cruza línea media, hiporeactiva 5mm bilateral, moviliza hemicuerpo derecho espontáneamente, Hemiplejia izquierda.</p> <p>Manejo por neurocirugía por el compromiso de la lesión para drenaje del tejido y corrección del defecto óseo del paciente con complicación actual de neumocéfalo.</p> <p>27/04/2017: Perdida de cuero cabelludo en región superior de región parieto occipital extensa, con exposición de calota.</p>		<p>- gentamicina 2 amp dia</p> <p>Curaciones diaria con furasin</p> <p>26/04/2017</p> <p>- metronidazol 500mg iv cada 8 horas</p> <p>-clindamicina 600mg iv cada 6 horas</p> <p>-acido valproico 250mg vo cada 12 horas (suspensión)</p> <p>Valoración por neurocirugía</p> <p>28/04/2017 cambio antibiotico ciprofloxacina 500mg cada 12 horas, fi 28/abr/2017.</p>	<p>DÍA 85</p> <p>FALLECE</p>

Se desconoce tiempo de evolución. Membranas fibrinopurulentas en cráneo y piel de bordes.

Gcs 10/15. Alerta, no obedece órdenes, informa enfermería que moviliza espontáneamente hemicuerpo derecho, Al dolor no retira con ninguna extremidad. Sigue con la mirada al examinador, espontáneamente gesticula sonidos ininteligibles. Emaciado. No úlceras en piel de otras partes del cuerpo.

27/04/2017: Pérdida de cuero cabelludo en región superior de región parieto occipital extensa, con exposición de calota.

28/04/2017: Paciente somnoliento, responde al llamado, nistagmus horizontal, desviación lateral de la mirada pulsos débiles se evidencia desviación de comisura labial izquierda, sialorreico, disminución de la fuerza muscular en hemicuerpo izquierdo 0/5, reflejo rotuliano izquierdo +++/ +++++, miembro superior izquierdo con evidente edema en mano, no es posible valorar el examen mental del paciente; Herida cruenta limpia sin miasis sin necrosis, tejido de granulación.

29/04/2017 absceso cerebral frontoparietal fase cerebritis, probable miasis intracerebral². Miasis cutánea y en calota en resolución

01/05/2017 episodios de crisis discognitivas inicio levetiracetam 500 mg cada 12 horas vo Dx. epilepsia focal sintomática

03/05/2017 apertura ocular espontánea, no realiza contacto visual con examinador, desviación de mirada fija al frente, no emite lenguaje, No comprende ordenes sencillas, hemiparesia izquierda. No signos de meningismo. Igual manejo.

Discusión

Dentro de los principales tipos de clasificación de la miasis, se denota según su localización la Miasis cavitaria, en la cual el ataque de larvas tiene lugar preferentemente, en la extremidad cefálica (senos paranasales (12) y conducto auditivo externo). En donde a la perforación de los huesos del cráneo puede continuar con la invasión del tejido meníngeo y encefálico (3), como se describe en el presente caso; La miasis cerebral se describe como una patología excepcionalmente rara (1), la mayoría de los informes de miasis se originan en países en vía de desarrollo (3), y en Colombia no se ha encontrado reportes oficiales en la literatura (11).

Frente a la invasión cerebral, en la literatura se ha descrito una mayor predilección por la afectación de los lóbulos frontales

(13), puesto que estos son de mayor tamaño y comúnmente involucrado en lesiones cerebrales traumáticas (3). Se conoce un reporte de caso de un paciente con Miasis cerebral asociada a la colocación de un colgajo de craneoplastia (9), y un caso de miasis cerebral postraumática en un paciente VIH (+) y habitante de calle (2,3,7), razón por la cual traemos dichos casos a correlación.

Teniendo en cuenta los mismos, los principales factores de riesgo para la presentación de esta patología son: La exposición de úlceras, infecciones bacterianas de heridas(3), ingesta de alimentos contaminados, el hábito de dormir a la intemperie (indigencia), carencia de condiciones higiénicas adecuadas (3,4,6), factores de riesgo que en su gran mayoría eran presentados por el paciente del caso descrito.

El diagnóstico definitivo se hace al visualizar e identificar la larva macroscópicamente a través de su morfología (3). Para el presente caso fue evidente la alta probabilidad diagnóstica frente al compromiso con el que cursaba el paciente, sin embargo, la confirmación del género no fue posible frente a las limitantes propias de técnicas de laboratorio en la institución hospitalaria. En cuanto al tratamiento de la miasis, este consiste principalmente en la remoción de las larvas, requiriendo la extracción manual de la aplicación de sustancias tóxicas que induzcan la salida de las larvas desde los tejidos y cavidades (11). Tal como se realizó al paciente del presente caso durante los diferentes ingresos hospitalarios, sin embargo la mayor limitante para el manejo en este paciente fueron los múltiples retiros voluntarios posterior al inicio de diferentes tratamientos, por su desafortunado estado de abstinencia, a las diferentes sustancias psicoactivas, además de ello por ser habitante de la calle su condición clínica se veía mayormente comprometida, motivo por el cual los esquemas antibióticos y antiparasitarios en el tratamiento de dicha patología no se lograban completar, repercutiendo en el mal pronóstico y evolución de la misma, evidenciado en el fallecimiento del paciente, esto soportado en reportes de la literatura en donde se describe que la mortalidad de las miasis es menor a 10%, sin embargo generalmente asociándose a lesiones cerebrales (3).

Se propone por parte de equipos de salud y trabajando en conjunto con entidades del estado planear actividades de promoción y prevención de estas patologías en las calles, para así brindar un manejo según el caso a nivel intrahospitalario precoz, es complejo adecuar un tratamiento acorde si el paciente ante su estado de compromiso por consumo de sustancias psicoactivas no se torna colaborador para su adecuado tratamiento y evolución satisfactoria, gracias a fugas y retiros voluntarios de los centros de salud, como en el caso del paciente reportado, sin embargo se debe plantear una ley considerando que estos pacientes se encuentran bajo los efectos de las sustancias psicoactivas no se debe tener en cuenta las decisiones que estos tomen sobre sí mismos, se consideraría que bajo estos efectos no son 100% conscientes de las decisiones que tomen, esto siempre y cuando estas decisiones repercuten o desfavorecen su tratamiento, para así poder en conjunto manejar alteraciones secundarias a las sustancias psicoactivas y de esta manera obtener un buen resultado del tratamiento de este tipo de patologías como la miasis, de igual manera se verán disminuidos los casos en las calles evitando también el desenlace fatal de estos paciente.

El presente caso coincide con los apartados citados, referente a los factores de riesgo, la localización de las lesiones, diagnóstico y medidas terapéuticas, es importante resaltar que en Colombia no se encontraron casos que reporten en la literatura la presentación de miasis cerebral, sin embargo, no queriendo expresar que no se presente, por lo que sugiere la existencia de subregistros y motiva a la realización de estudios e investigaciones referentes a esta patología.

Conclusiones

La miasis cerebral es una enfermedad extremadamente rara, con pocos registros en la literatura mundial referentes al mismo, sin embargo, no por esto una patología de fácil abordaje puesto que

en muchos casos el acceso a los servicios de salud o factores inherentes de cada paciente, modifican el curso propio de la patología. La presentación de esta patología predomina en personas con antecedentes de fractura de cráneo y miasis cutánea.

El diagnóstico oportuno de este tipo de patologías en urgencias se ve limitado por múltiples factores, principalmente por efectos secundarios al consumo de sustancias psicoactivas y ser habitante de calle, lo que además en este paciente limito el uso oportuno de estudios como la tomografía computarizada de cráneo simple lo que probablemente habría evidenciado un compromiso inflamatorio mucho antes que el paciente ingrese a urgencias finalmente con un gran compromiso neurológico.

Es de gran importancia tener en cuenta y evaluar en este tipo de pacientes factores de riesgo para la presentación de miasis cerebral, principalmente la condición de habitante de calle y mala higiene, frente a estas mismas cabe mencionar que pese a que las múltiples estrategias establecidas en los últimos años por el estado colombiano para mejorar la calidad de vida de los habitantes de la calle y erradicar dicha condición, los esfuerzos de los gobiernos locales por la resocialización de esta población han sido infructuosos ya que no han logrado mitigar este fenómeno social. La prevención de la habitabilidad en la calle implica llegar directamente al lugar donde se encuentran estas personas en riesgo, lo importante es que existan políticas públicas que puedan tener aplicación directa para esta población, sumado a esto las problemáticas con el consumo de estupefacientes, en ocasiones para los mismos paciente presenta un obstáculo frente a la resocialización e incluso para recibir un tratamiento médico como se vio reflejado en el caso presentado.

Las limitaciones no son solo inherentes al entorno psicosocial del paciente sino también a las limitantes en nuestra institución teniendo en cuenta el precario sistema de salud con respecto a la pronta oportunidad de los insumos para la intervención neuroquirúrgica, que limitó la corroboración del diagnóstico con la confirmación de la presencia de la larva y su género.

Por último, mencionar que como en la mayoría de las patologías, la prevención juega un papel muy importante, sin embargo, lo que se evidencia es el ingreso de pacientes al servicio de urgencias con grandes compromisos, por esto un diagnóstico y tratamiento oportuno, pueden llegar a modificar el pronóstico de la miasis cerebral.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses en este estudio.

Referencias

1. Francesconia. Fabio, Lupi Omar. Myiasis, *Clinical Microbiology Reviews*, 2012; 25 :79-105
2. Allevato Miguel, Miasis. *Act Terap Dermatol* 2005; 28: 272
3. Piña-Tornés AA, Salvador-Fernández CL, Lindao-Camacho R, González Longoria-Boada LB, Vintimilla-Burgos NP, Selles M. Miasis cutánea masiva que simula invasión cerebral. Presentación de caso y revisión de la literatura. *MÉD.UIS*. 2016;29(2):145-53.

4. Cruz Ceballos Filemón, Miasis, Universidad Nacional Autónoma De México Facultad De Medicina Veterinaria Y Zootecnia - Clínica De Los Bovinos I, Disponible en: <http://www.ammveb.net/clinica/miasis.pdf>
5. Mengarelli RH, Cevallos MV. Manejo de las miasis en heridas agudas y crónicas: Presentación de casos y revisión de la bibliografía. *Rev. argent. dermatol.* [Internet]. 2012 Sep [citado 2017 Jul 31]; 93(3). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2012000300004&lng=es.
6. Arenas-Rojas AM, Barajas-Ramírez NA. Miasis oral en un paciente adolescente con déficit neurológico crónico. *MÉD UIS.* 2015;28(3):381-5.
7. Terterov Sergei, Taghva Alexander, MacDougall Matthew, Giannotta Steven, Posttraumatic Human Cerebral Myiasis, *World Neurosurgery*, 2010;73(5):557-559.
8. Duque S. Francisco L., Rafael Valderrama H., Jorge Gonzalez R. TRratamiento de miasis oral con ivermectina. Notificación de tres casos causados por *Cochliomia hominivorax* (Coquerel). *Rev Fac Odont Univ Ant*, 1998; 10 (1): 41-47.
9. Giri SA, Kotecha N, Giri D, Nayak N, Sharma A, Cerebral Myiasis associated with artificial cranioplasty flap: A Case Report, *World Neurosurgery*, 2015: 1-9
10. Marco de Lucas, E. Diez Consuelo, Gutiérrez F. Montaña Arnáiz, J, Mandly Andrés Gonzalez, Sánchez. E, Valle N; Case report Unusual MRI findings in a patient with history of frontal fracture and skin infestation by fly larvae as a possible sign of intracerebral myiasis; *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008; 110 (8): 725 – 728.
11. González C., Salamanca J.C., Olano V., Pérez C. Miasis Cavitaria. Reporte De Un Caso. *rev. fac. med.* 2008; 16 (1): 95-98.
12. Taha A. Jana, Navid Redjalb, Brian P. Walcottb, Sameer A. Sheth. Intranasal myiasis: A rare complication of transnasal skull base surgery. *Case Reports/Journal of Clinical Neuroscience* 2013; (20): 1178–1180.
13. Cheshier SH; Bababegy SR; Higgins D; Parsonnet J; Huhn SL, Cerebral myiasis associated with angiosarcoma of the scalp: case report. *Neurosurgery.* 2007; 61(1): E167

Idiopathic Spontaneous Pneumoperitoneum: a case description and emergency department management

Juan Camilo Cardona¹, Paula Vélez², Juliana Ordoñez³.

¹ Emergency Medicine Resident. Universidad del Rosario. Fundación Santa Fe de Bogotá University Hospital.

² Surgery Resident. Universidad Militar Nueva Granada. Clínica San Rafael University Hospital.

³ Surgeon. Professor. Universidad Militar Nueva Granada. Clínica San Rafael University Hospital.

Abstract

Spontaneous pneumoperitoneum is the presence of free air in abdominal cavity, usually related with hollow organ injury. It is considered idiopathic if there are no causes identified. We present a woman's case, with no important comorbidities, who went to the Emergency Department for abdominal pain with inespecific characteristics, with main finding of pneumoperitoneum after studies. Through radiologic Evaluation we ruled out intestinal structural compromise and managed her case in a conservative manner with success.

Spontaneous pneumoperitoneum is the presence of free air or gas in abdominal (peritoneal) cavity, usually related with hollow-organ injury. It is considered idiopathic if there are no identified causes. We present a woman's case, with no important comorbidities, who went to the Emergency Department for abdominal pain with inespecific characteristics, with a main finding of pneumoperitoneum after studies. Through radiologic evaluation we ruled out intestinal structural commitment and managed her case in a conservative manner with success.

Key words: Pneumoperitoneum. Conservative treatment. Emergency treatment. Intestinal perforation.

Introduction

Pneumoperitoneum is the presence of free gas in the peritoneal cavity, outside the hollow viscera, and its finding is always abnormal. The main diagnostic method is standing chest radiograph in which is possible to identify a radiolucent image just inferior to the diaphragm. Its most common cause is perforation of hollow viscus that generates peritonitis (1). However, there is a subgroup of patients whose presentation is not compatible with acute abdomen or is related to a surgical cause (iatrogenic) and is therefore considered spontaneous pneumoperitoneum. Another subgroup of patients is defined as idiopathic if no cause is identified after in-hospital studies (2).

Pneumoperitoneum is the presence of free gas in the peritoneal cavity, outside the hollow viscera, and its finding is always abnormal. The main diagnostic method is chest standing radiograph in which is possible to identify a radiolucent image just inferior to the diaphragm. Its most common cause is perforation of hollow viscus that generates peritonitis (1). However, there is a subgroup of patients whose presentation is not compatible with acute abdomen or is related to a surgical cause (iatrogenic) and is therefore considered spontaneous pneumoperitoneum. Another subgroup of patients is defined as idiopathic if no cause is identified after in-hospital studies (2).

Case report

A 60-year-old woman consulted to the emergency department for 24 hours of intermittent abdominal pain, moderate intensity, located mainly in the epigastrium but spread to the rest of the upper abdomen, mild postprandial exacerbation, related to 2 emetic episodes. The patient described a feeling of distension in the same location. She informed similar episodes of self-limiting pain for 6 months. In outpatient setting, she had a digestive endoscopy 4 months ago, without definite diagnosis. She had smoking history of 15 packs / year, cholecystectomy 8 years ago, without other pathological or surgical events. In systems review, a decrease in the number of stools was identified, without weight loss, melena or fever. At the physical examination, vital signs were normal, she was

Correspondence author:
Juan Camilo Cardona
juanca.cardona@urosario.edu.co

Como citar: Cardona JC, Vélez P, Ordoñez J. Idiopathic spontaneous pneumoperitoneum: a case description and emergency department management. Revista Cuarzo 2017; 23 (2) 35-39.

Recibido: 28 de octubre de 2017
Aceptado: 25 de noviembre de 2017
Publicado: 30 de diciembre de 2017



not pale or dyspneic, without positive findings in the sensory or thoracic organs. In abdominal examination, inspection and auscultation were normal; slight pain was generated with epigastric palpation, without identifying signs of peritoneal irritation and not reproducing the pain that made her consult.

We decided to rule out intestinal obstruction and took an abdominal standing radiograph (Figure 1A), that showed a radiolucent region inferior to both hemidiaphragms, suggestive of pneumoperitoneum. We took a chest x-ray for better visualization (Figure 1B). She was hospitalized by the general surgery department.

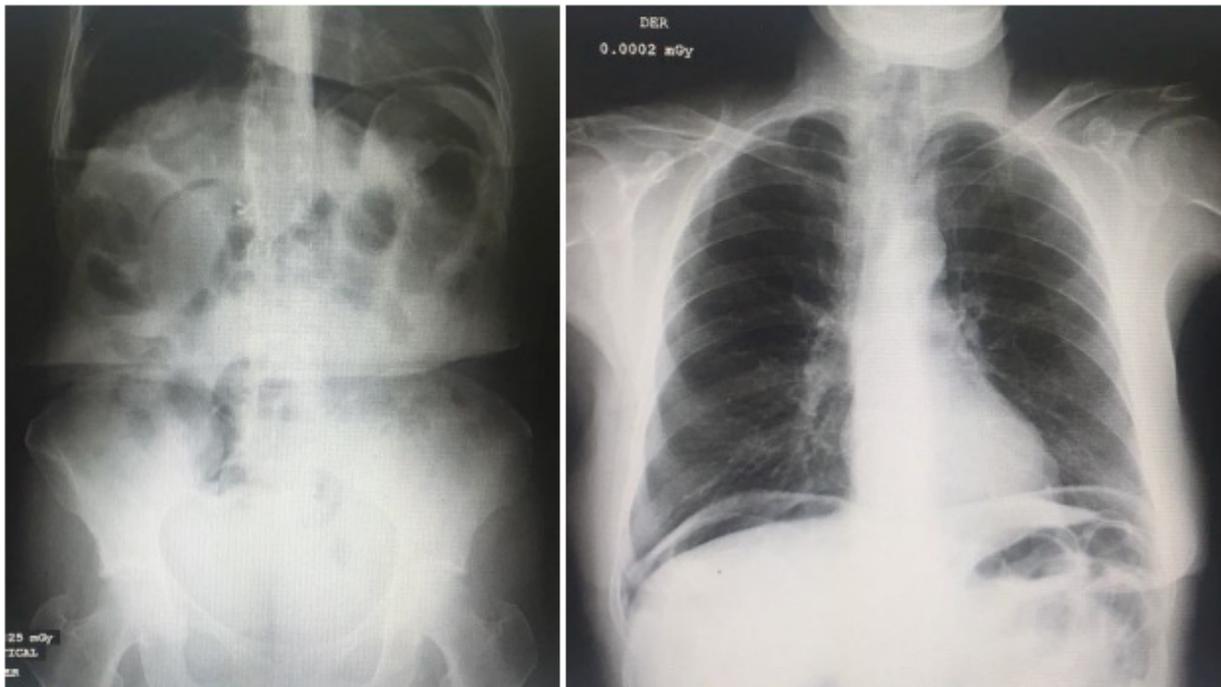
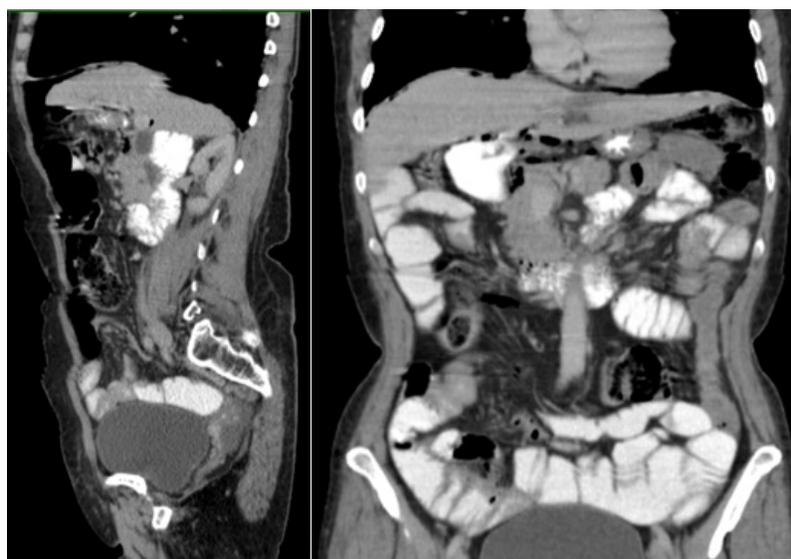


Figure 1A. Standing abdomen x-ray without obstructive pattern with image suggestive of pneumoperitoneum. Figure 1B. Standing chest X-ray confirming the presence of pneumoperitoneum.

In the interrogation, the patient denied having suffered trauma or any other procedures, other than the aforementioned endoscopy. Hemogram, electrolytes, arterial blood gases and serum lactate were normal; coproscopy no showed occult blood. We took a contrast-enhanced abdominal tomography with a General Electric equipment of 16 multidetectors (Figures 2A and 2B) and identified a pneumoperitoneum chamber without contrast leak

points. During her hospitalization, she had absolute diet and antispasmodic management with improvement of symptoms (Figure 3). Her oral tolerance was tested successfully. In outpatient control she reported sporadic episodes of mild self-limited pain and chest radiograph kept showing a pneumoperitoneum chamber without changes.



Figures 2A y 2B. Abdominal tomography in sagittal and coronal views demonstrating the presence of pneumothorax and ruling out contrast leaks into the peritoneal cavity.

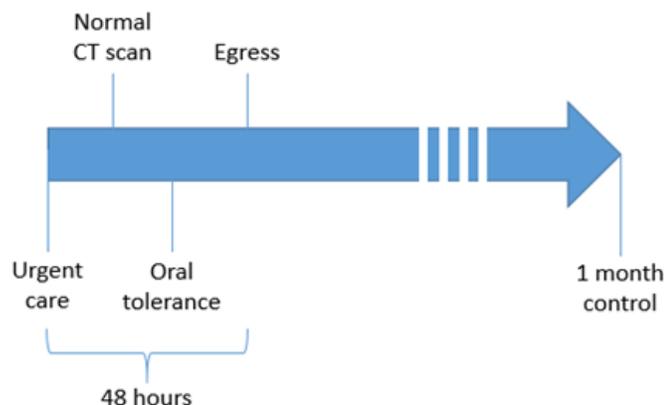


Figure 3. Timeline of events in patient care.

Discussion

Spontaneous pneumoperitoneum can be produced by thoracic causes such as pulmonary abscesses, chronic obstructive pulmonary disease, complications of mechanical ventilation, bronchopleural fistulas; abdominal causes such as intestinal pneumatosis, abdominal abscesses and infections, intestinal obstruction; pelvic causes as uterine rupture, postcoital state and postpartum exercises (2-5). See Table 1.

Table 1. Causes of spontaneous pneumoperitoneum. Adapted from Williams et al (2).

Cause	Mechanism
Pneumomediastinum	Trauma or foreign body in the esophagus, causing pneumoperitoneum that later filters through the diaphragm.
Pneumothorax	Same as in pneumomediastinum.
Cardiopulmonary resuscitation	Blunt chest trauma secondary to chest compressions, or as a consequence of visceral perforation.
Mechanical ventilation	Volutrauma and air filtration in the perivascular and peribronchial space.
Thoracic abscess	Due to the difference in pressures between atelectasis and open alveoli.
Vaginal warm showers, postpartum, postcoital state	Through the fallopian tubes that communicate the uterine cavity with the abdominal cavity.
Pneumatosis intestinalis	Filtration through the perivascular space.

Table 2 shows all cases reported in last 10 years of pneumoperitoneum and its probable or confirmed causes. Other idiopathic cases have been reported in which conservative management was successful, given the absence of pain or signs of acute abdomen (8). In our case, discharge was decided without endoscopic or surgical interventions for same reason.

Table 2. Other causes of spontaneous pneumoperitoneum reported in the last 10 years. M, man. W, woman. HTA, arterial hypertension. DM2, type 2 diabetes mellitus. CT, computed axial tomography. BUN, blood urea nitrogen. OSA, obstructive sleep apnea. COPD, chronic obstructive pulmonary disease. CRP, C-reactive protein.

Reference	Sex, age	Presentation	Past medical history	Laboratories	Cause	Management
Eenhuis et al (11).	W, 42	Acute abdomen, shock	History of 1 pregnancy and partum, treated recently for urinary infection	Leukocytosis, elevated CRP, metabolic acidosis, acute kidney injury	Spontaneous pelvic-abdominal peritonitis due to actinomyces	Antibiotics

Approximately 90% of spontaneous cases are explained by gastric or duodenal perforations (1), however we had no findings suggestive of those in this case. In the review by Mularski et al (6) they found that most common cause was iatrogenia with a proportion of 25% due to endoscopic procedures. Please recall that patient had an endoscopy 4 months earlier, was already symptomatic by the time and notice no change in pain characteristics after the procedure. It would only make sense if assumed that pneumoperitoneum did not cause her symptoms and resulted as a benign complication of endoscopy.

Another possible explanation is that pneumoperitoneum was secondary to constipation, as in the case reported by Yamana et al (7), in which the tomography showed abundant fecal matter in colon and the exploratory laparotomy had no findings; however, that case showed clear acute course, in contrast to our case.

As mentioned, some diseases and pelvic trauma can also produce pneumoperitoneum. In the case reported by Shapey et al (10), they documented pneumoperitoneum in a patient diagnosed with pyometra. They suspected air leaking through the vaginal cavity or anaerobic metabolism from microorganisms as possible causes. In our case, no gynecological symptoms or imaging findings suggestive of this origin were documented.

Lewinson (4)	W, 85	No symptoms	Not reported	Not reported	Spontaneous idiopathic pneumoperitoneum	Conservative treatment
De Smet et al (12)	W, 56	Shock and cardiorespiratory arrest. Previous 2 weeks with abdominal pain	HTA, bisoprolol	Metabolic acidosis, other tests normal	Perforated duodenal ulcer	Laparotomy
Carzolio-Trujillo et al (13)	M, 21	Trauma in a traffic accident	Non	Not reported	Blunt chest trauma, Macklin effect	Conservative treatment
Peña-Ros et al (14).	M, 55	Abdominal pain and fever	DM2, Ischemic heart disease, treated tongue neoplasm	Leukocytosis, metabolic acidosis	Splenic abscess	Splenectomy and antibiotics
Kuczia et al (15)	M, 72	Mild abdominal pain in a patient with positive ventilation by tracheostomy	COPD, respiratory insufficiency	Leukocytosis, normal CRP.	Idiopathic, mechanical ventilation is suspected	Exploratory laparotomy due to suspicion of intestinal perforation
Narra et al. 2015 (16)	M, 48	Sudden abdominal pain and vomiting with signs of peritoneal irritation	DM2, hospitalized for high intermittent 6 months fever.	Leukocytosis, high creatinine and blood urea nitrogen.	Splenic abscess	Exploratory laparotomy due to suspicion of intestinal perforation
Sucandy et al. 2012. (17)	M, 65	6-week abdominal pain exacerbated with signs of peritoneal irritation	HTA and dyslipidemia	Leukocytosis, bands, creatinine and BUN elevation, hyperlactatemia	Hepatic metastases, colon primary tumor	Exploratory laparotomy
Kim et al. 2012 (18).	W, 80	Sudden and severe abdominal pain	Cholangiocarcinoma	Abdominal CT showing hepatic necrosis and perihepatic emphysema	Emphysematous hepatitis	Percutaneous drainage
El et al. 2011 (19)	W, 60	Acute abdominal pain	Immediate colonoscopy, removal of colonic polyp	Not reported	Colonic perforation after colonoscopy	Conservative treatment
Vischio et al. 2010 (20)	W, 49	Nausea, vomiting, dyspepsia	Systemic sclerosis, pulmonary fibrosis	Normocytic anemia	Pneumatosis intestinalis.	Conservative treatment
Aganovic et al. 2012 (21)	M, 72	Chest pain	Not mentioned	Not mentioned	Jejunal diverticular disease	Conservative treatment
Al-Mufarrej et al. 2009 (22)	M, 20	Acute cervical pain, cervical subcutaneous emphysema	Not important	Normal	Unknown	Conservative treatment
Garrido et al. 2009 (23)	M, 66	Sudden abdominal pain and emesis. Septic shock	HTA, DM2, OSA, pancreatitis	Not mentioned	Hemorrhagic pancreatitis	Exploratory laparotomy

Conclusion

Although some authors recommend urgent surgery in all cases (9), we believe that expectant management and laboratory/imaging studies in the emergency department are prudent in cases without signs of peritoneal irritation and patients with good general state. Also having in mind the burden of morbidity and possible complications of a laparotomy.

References

1. Mann CM, Bhati CS, Gemmell D, Doyle P, Gupta V. Spontaneous pneumoperitoneum : Diagnostic and management difficulties. Case report. 2010. Dec; 22(6):568-70
2. Williams NM, Watkin DF. Spontaneous pneumoperitoneum and other nonsurgical causes of intraperitoneal free gas. Postgrad Med J. 1997. Sep;73(863):531-7
3. Law-Courter J, Frank L, Townes D. A case of spontaneous pneumoperitoneum. Am J Emerg Med. 2005;23(3):398-9.
4. Lewinson RT, Lewinson RE, Graves PS. Spontaneous pneumoperitoneum with subcutaneous emphysema. 2016;2:1-2.
5. Pitiakoudis M, Zazos P, Oikonomou A, Kirmanidis M, Kouklakis G, Si-mopoulos C. Spontaneous idiopathic pneumoperitoneum presenting as an acute abdomen : a case report. J Med Case. 2011. Feb; 27(5): 86.
6. Mularski RA, Sippel JM, Osborne ML. Pneumoperitoneum: A review of nonsurgical causes. Crit Care Med. 2000 Jul;28(7):2638-44.
7. Yamana I, Noritomi T, Takeno S, Tatsuya H, Sato K, Shimaoka H, Yamaguchi R, Ishii F, Yamada T, Yamashita Y. Spontaneous Pneumoperitoneum due to Constipation. Case Rep Gastroenterol. 2015 Nov 14;9(3):361-5
8. Clements WDB, Gunna BR, Archbold JAA, Parks TG. Idiopathic spontaneous pneumoperitoneum - avoiding laparotomy - a case report. Ulster Med J. 1996;65(1):84-6.
9. Rodrigues de Freitas Junior W, Malheiros CA, Kassab P, Ilias EJ. Idiopathic spontaneous pneumoperitoneum. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(6):2011.
10. IM Shapey, T Nasser, P Dickens, M Haldar, MH Solkar. Spontaneously perforated pyometra: an unusual cause of acute abdomen and pneumoperitoneum. Ann R Coll Surg Engl. 2012 Nov; 94(8): e246-e248
11. Eenhuis LL, de Lange ME, Samson AD, Busch ORC. Spontaneous Bacterial Peritonitis due to Actinomyces Mimicking a Perforation of the Proximal Jejunum. The American Journal of Case Reports. 2016;17:616-620.
12. De Smet R, De Paepe P, Buylaert W, Idrissi SH. Spontaneous tension pneumoperitoneum presenting as an out of hospital cardiac arrest: A case report and review of the literature. Acta Clin Belg 2016;71(4):258-262.
13. Carzolio-Trujillo, Héctor Alejandro; Navarro-Tovar, Fernando; Padilla-Gómez, César Isaac; Hernández-Martínez, Iván Arturo; Herrera-Enríquez, Javier. Trauma contuso de tórax con neumomediastino y neumoperitoneo secundario a efecto Macklin. Reporte de un caso. Cirugía y Cirujanos. 2016; 84(5):409-14.
14. Peña-Ros E, Méndez-Martínez M, Vicente-Ruiz M, Sánchez-Cifuentes Á, Martínez-Sanz N, Albarracín Marín-Blázquez A. Neumoperitoneo por absceso esplénico: un reto diagnóstico. Reporte de un caso. Cirugía y Cirujanos. 2015; 83(5):433-7.
15. Kuczia M, Kurowska M, Kubica B. Spontaneous Pneumoperitoneum in a Patient After Ventilation Therapy. Polish Journal of Surgery. 2015; 86(12):601-3.
16. Narra RK, Jehendran MV. Ruptured splenic abscess causing pneumoperitoneum: a rare cause revisited. BMJ Case Reports. 2015; Mar 20.
17. Sucandy I, M.D., Gallagher S, M.D., Josloff RK, M.D., Nussbaum ML, M.D. Severe Clostridium Infection of Liver Metastases Presenting as Pneumoperitoneum. Am Surg 2012;78(7):E338-9
18. Kim JH, Jung ES, Jeong SH, et al. A case of emphysematous hepatitis with spontaneous pneumoperitoneum in a patient with hilar cholangiocarcinoma. The Korean Journal of Hepatology 2012;18(1):94-97.
19. El Ramli R, Koulaouzidis A, Godfrey H, Gasem J. Rupture of a big ovarian cyst and pneumoperitoneum post-colonoscopy and endoscopic mucosal resection. Arab J Gastroenterol. 2011 Sep;12(3):154-5.
20. Vischio J, Matlyuk-Urman Z, Lakshminarayanan S. Benign spontaneous pneumoperitoneum in systemic sclerosis. J Clin Rheumatol. 2010 Dec;16(8):379-81.
21. Aganovic L, Lee YK, Chu PK, Cassidy FH. Recurrent non-surgical pneumoperitoneum due to jejunal diverticulosis. J Emerg Med. 2012 Sep;43(3):e175-9.
22. Al-Mufarrej F, Gharagozloo F, Tempesta B, Margolis M. Spontaneous cervicothoracolumbar pneumorrhachis, pneumomediastinum and pneumoperitoneum. Clin Respir J. 2009 Oct;3(4):239-43.
23. Garrido F, Sancho E, Gasz A, Menéndez Sanchez P, Gambi Pisonero D. Pneumoperitoneum secondary to spontaneous gaseous gangrene of the pancreas due to Klebsiella sp. Gastroenterol Hepatol. 2009 Oct;32(8):585-6.