

## Academia Nacional de Medicina - Abbott 2008

### Rotavirus, efectos adversos evitables y otras investigaciones

Revista Medicina - Vol. 30 No. 4 - Diciembre 2008

La Academia Nacional de Medicina con la colaboración de Laboratorios Abbott otorgó en noviembre de 2008 la segunda versión del Premio a las Ciencias Médicas, uno en las áreas de ciencias médicas y experimentales y otro en el área de ciencias clínicas. Presentamos aquí algunas notas sobre los trabajos ganadores y los que obtuvieron menciones honoríficas.

**El Premio en el área de las Ciencias Básicas** lo obtuvieron profesores de la Universidad Nacional de Colombia en Bogotá, pertenecientes al Laboratorio de Biología Molecular de Virus de la Facultad de Medicina y al Departamento de Química de la Facultad de Ciencias. Se trata de los investigadores Carlos Arturo Guerrero Fonseca, Martha Calderón, Orlando Acosta y Fanny Guzmán. El trabajo se titula "**Interferencia de la infección por rotavirus mediante la inhibición de la actividad de la proteína disulfuro isomerasa (PDI) de la membrana celular de las líneas MA 104 y Caen-2**".

El profesor Guerrero es experto en rotavirus, agentes infecciosos que mutan con gran facilidad y que son la principal causa de gastroenteritis en el mundo. Dicha enfermedad -que tiene acción en humanos, aves y mamíferos de interés económico- se genera cuando el virus ingresa generalmente por vía oral y afecta al aparato digestivo, causando vómito, diarrea y deshidratación agudas.

El tema que lo trasnocha son los rotavirus, agentes infecciosos que mutan con gran facilidad y que son la principal causa de gastroenteritis en el mundo.

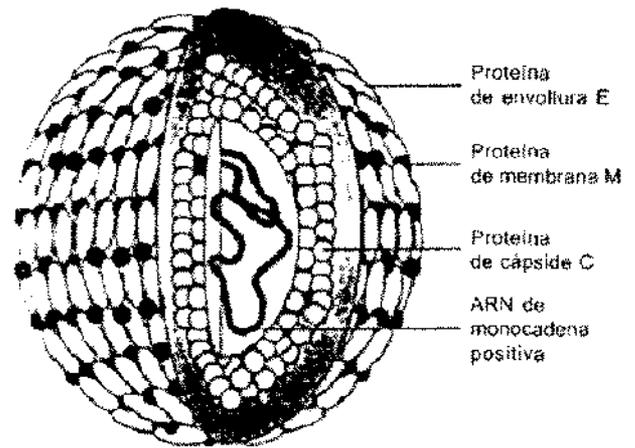
Dicha enfermedad, que tiene acción en humanos, aves y mamíferos de interés económico, ingresa generalmente por la boca y afecta al intestino, causando vómito y diarrea agudas. Los más perjudicados por sus efectos son los niños menores de tres años. El profesor Guerrero es médico de la Universidad del Valle en Cali, y tiene un doctorado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (donde precisamente trabajó con el profesor Carlos Arias en su actual proyecto de investigación sobre la identificación y caracterización de receptores celulares enterocíticos para rotavirus) además de dos maestrías (en genética y en farmacología) de la Universidad Nacional de Colombia. Ha obtenido diferentes premios de investigación, entre los cuales se cuentan dos otorgados en ciencias básicas por la Academia Nacional de Medicina, en los años 2004 y 2005. Los co-autores son también investigadores de reconocida trayectoria.

Ellos han planteado que los resultados obtenidos permiten fortalecer la propuesta del mecanismo consistente en la interacción del rotavirus con varias proteínas de la membrana celular; de estas, la integrina av-beta-3, la Hsc70 ("heat shock protein") y la proteína disulfuro isomerasa (PDI), forman un complejo proteico. Durante su entrada, el rotavirus estaría utilizando diferentes proteínas virales o diferentes dominios de ellas, en un evento secuencial de múltiples interacciones con las distintas moléculas receptoras de la membrana celular. Para que se produzcan los cambios conformacionales requeridos por las proteínas virales, la actividad de la PDI de membrana

debe intervenir, dado que al bloquear esta actividad con anticuerpos o con diferentes reactivos, se disminuye la infección viral. Por primera vez se informó a nivel internacional en este estudio que la PDI está implicada en el proceso de entrada a la célula de los rotavirus, al menos a través de su sistema redox. Esto permite buscar herramientas terapéuticas ya existentes o bien en experimentación, que interfieran con la actividad enzimática disulfuro-isomerasa, con el fin de combatir la gastroenteritis humana por rotavirus, o la de aquellos animales con interés zootécnico.

Las **menciones honoríficas en el área de Ciencias básicas** fueron dos y correspondieron a profesores de las Universidades del Bosque y Nacional. Los bioquímicos José Ignacio Neissa Vásquez (médico) y Jaime E. Castellanos (odontólogo), ambos anteriormente vinculados a la Universidad Nacional, recibieron mención por su trabajo titulado "**Evaluación de la expresión de TNF- $\alpha$  y su efecto en la muerte celular de células SH-SY5Y infectadas con virus dengue 2**", cuyo resumen fue publicado en el Journal of Neurovirology 2006; 12: 59.

El dengue es una enfermedad humana producida por un virus del mismo nombre (figura 1) que se transmite por la picadura de mosquitos del género Aedes. La infección cubre una amplia gama de presentaciones clínicas que van desde la ausencia de sintomatología hasta la muerte, siendo la población pediátrica la más susceptible. La clasificación de la enfermedad es discutida y actualmente se encuentra en revisión por considerarse impráctica e inexacta, al excluir complicaciones inusuales, pero que pueden comprometer severamente al paciente. Algunas manifestaciones neurológicas como la cefalea o el dolor de espalda son frecuentes, pero otras son raras, como las mono y polineuropatías, somnolencia, delirio, confusión y convulsiones y hacen parte de cuadros clínicos severos. Los mecanismos moleculares y celulares involucrados en estas manifestaciones neurológicas, son prácticamente desconocidos y requieren atención. Diversas investigaciones sugieren que la apoptosis neuronal y sobre-regulación de algunas citoquinas en el cerebro, como la TNF- $\alpha$ , pueden hacer parte de la neuro-fisiopatología en murinos. Los autores del estudio que recibió esta mención honorífica concluyeron que las células SH-SY5Y son susceptibles y permisivas al virus dengue tipo 2 y por ello son un buen modelo para el estudio de la neuro-infección. El virus induce un proceso de muerte celular en las



**FIGURA 1.** Esquema de la estructura del virus dengue.

células del modelo, que involucra un mecanismo apoptótico. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) induce un proceso de muerte en estas células, que -al menos en parte- depende de la apoptosis; las células SH-SY5Y sobre-expresan mensajeros del TNF- $\alpha$ , como consecuencia de la infección viral. Por otro lado, la TNF- $\alpha$  incrementa la mortalidad celular inducida por la infección por dengue.

Una segunda **mención honorífica en el Área de las Ciencias Básicas** fue otorgada a los doctores Javier A. Escobar Pérez y Natasha Vanegas Gómez -del Instituto de Genética Molecular Bacteriana de la Universidad del Bosque- y Aura María Leal Castro, de la Universidad Nacional. Su trabajo se titula "**Análisis in vitro de la formación de biofilm y sus características moleculares en aislamientos clínicos de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (SARM), provenientes de puntas de catéter y bacteremia**".

El **premio en el Área de las Ciencias Clínicas** lo recibió el epidemiólogo Hernando Gaitán Duarte, por su trabajo **Incidencia y Evitabilidad de Eventos Adversos en Pacientes Hospitalizados en algunas Instituciones Hospitalarias en Colombia, 2006. Lecciones aprendidas. Investigación cuantitativa y cualitativa** (parcialmente publicado en la Revista de Salud Pública, 2008; 10: 215-226).

La incidencia de eventos adversos evitables relevante en los varios hospitales de Colombia, fue la conclusión del trabajo, cuyo objetivo fue determinar la incidencia, clasificación, evitabilidad e impacto de los eventos adversos (EA) para establecer su importancia como problema en algunos hospitales en Colombia.

Se estudió una cohorte prospectiva de pacientes hospitalizados al menos 12 horas en varias instituciones. Fueron evaluados 6.688 sujetos durante el periodo de vigilancia. Se detectaron 505 pacientes con eventos de tamización positivos. Un total de 310 sujetos presentaron al menos un evento adverso; De estos se consideró evitable el evento adverso en 189 de los mismos. Ocurrió discapacidad permanente en 1,3% y la mortalidad asociada al evento fue de 6,4%. Se incrementó la hospitalización como consecuencia del EA un total de 1 072 días.



FIGURA 2. Obesidad abdominal.

La mención honorífica en el área Clínica fue dada al grupo VILANO de la Fundación Cardiovascular de Colombia y UIS, Floridablanca y Bucaramanga, Santander, con la colaboración

del grupo de fisiología de la Universidad Complutense de Madrid. El trabajo ha sido recientemente publicado (Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderón J, Bolívar IC, Castillo VR, Gutiérrez M, Carreño M, Oubiña MD, Cachofeiro V, López-Jaramillo P. ***The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors.*** Int J Cardiol. 2008 Oct 13".

Los investigadores concluyen que en los pacientes con enfermedad coronaria severa, la presencia

de obesidad abdominal (Figura 2) está asociada con un desequilibrio en las concentraciones de leptina y adiponectina, con una disminución en la relajación dependiente del endotelio y con el fortalecimiento de la respuesta a la angiotensina II. En el estudio mencionado, estos cambios fueron independientes de otros factores de riesgo cardiovascular, que incluyen la resistencia a la insulina y los niveles de los marcadores inflamatorios. Los cambios mencionados se valoraron por la reactividad vascular ex vivo, los niveles circulantes de las adipoquinas y los marcadores inflamatorios en presencia de obesidad abdominal de pacientes sometidos a cirugía de puente aorto-coronario. La mitad de treinta y cuatro pacientes a quienes se practicó el procedimiento presentaban obesidad abdominal definida como la circunferencia de cintura de 90 cm en hombres y de 80 cm en mujeres. Para los experimentos de reactividad vascular ex-vivo y morfometría se utilizaron segmentos de arteria mamaria interna. La obesidad abdominal se asoció con niveles altos de leptina y bajos de adiponectina.

Al ofrecer estos premios la Academia Nacional de Medicina y Abbott cumplen con sus propósitos de fomentar la investigación científica y de destacar la labor de los investigadores que con inteligencia y tesón desarrollan sus estudios en diferentes regiones del país para beneficio de la medicina nacional. Los resultados de tales investigaciones son especialmente importantes, no sólo por su nuevo aporte a la ciencia, sino por sus favorables efectos sobre los problemas sanitarios del país.

A continuación, presentamos los trabajos ganadores.