

Los informes de esta sección fueron redactados con estilo periodístico por profesionales de la salud vinculados a SIIC en su condición de directores de oficinas científicas, corresponsales destacados o cronistas invitados.

La biomedicina latinoamericana en la encrucijada de ser útil o sólo ser formal: las asociaciones civiles en la investigación

Dr. Emilio J. A. Roldán

Columnista invitado

Departamento de Investigaciones Músculo-esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU), Buenos Aires, Argentina

América latina es un subcontinente en desarrollo habitado por 600 millones de personas. Se dice que los países en desarrollo no pueden darse el lujo de no investigar. Congruentemente, se proclama el aumento de fondos para investigación y la participación en planes de cooperación internacional de investigación. Se señala que debe evitarse la emigración de nuestros profesionales formados.^{1,2} Se asocia la investigación con la innovación y con la competitividad de un país,³ con la calidad de vida de sus habitantes y con el futuro de los pueblos. Sin embargo éstas y otras afirmaciones similares suenan huecas si no se busca un acuerdo social que tome en cuenta los destinos tangibles de la investigación científica en la región.

La producción latinoamericana actual es bastante pobre en su conjunto y en el impacto concreto de sus resultados, sin quitar mérito a los prestigiosos esfuerzos individuales de varios de nuestros investigadores. Si Latinoamérica súbitamente se desvaneciera del planeta, muy pocas cosas le cambiarían al resto del mundo en términos tecnológicos. Aumentar la producción, inversión y recursos en ciencia, sin modificar el impacto social sólo aumentaría la pobreza de sus resultados. La extrapolación de las estadísticas resulta engañosa, ya que no es la cantidad de investigadores o el porcentaje del PBI que se destina a investigación aquello que modificaría el futuro de los países sino el modo que se manejan las investigaciones, que además están financiadas con el esfuerzo social o privado de todos los ciudadanos.

Y precisamente son los ciudadanos, o bien las organizaciones civiles, los grandes ausentes en los debates latinoamericanos sobre política de inversiones en ciencia. Los europeos conocen muy bien este aspecto y ya en la conferencia de Lisboa, en el año 2000, los miembros del Parlamento Europeo decían: *"Los ciudadanos de Europa ya no están dispuestos a que la ciencia sea sólo el fruto de una discusión entre científicos y políticos..."*,³ y la ciencia que se hace con los impuestos de las personas debe atender las necesidades de las personas. Comentarios hechos en un contexto que planificaba hacer de Europa la comunidad con la economía más dinámica en el mundo. Ciertamente es envidiable la posición europea frente a "nuestra cultura" latinoamericana que todavía no imagina la intervención de las asociaciones civiles en los planes de investigación y desarrollo de la región.

La investigación biomédica no escapa a este panorama. A juzgar por los resultados, la región parece destinar los recursos disponibles a formar emigrantes, cooperar con las necesidades de los países desarrollados, repetir estudios poco relevantes, trabajar con planes de corto plazo, en estudios no integrados ni destinados a satisfacer las necesidades de la comunidad. Sólo así se explica, por ejemplo, que la inversión en la investigación de la enfermedad de Chagas, acumulada año tras año, y en el conjunto de los principales países latinoamericanos, haya superado largamente las inversiones promedio hechas para tratar otras enfermedades, y todavía no se hayan concretado terapéuticas efectivas.

Globalmente se incorpora tecnología en la medida que ésta se distribuye comercialmente desde los polos desarrollados, las que para algunas condiciones provocan una notable sobreoferta, y otras permanecen relegadas sólo porque no son del interés de los polos de desarrollo. Para la OPS, Latinoamérica es la región más inequitativa del mundo en materia de salud, y nosotros somos principales responsables de ello.

En la mentalidad de muchos de nuestros investigadores existe desde el vamos la obsesión por la emigración y la cooperación en "cualquier cosa" internacional. Obtener el doctorado para luego

aspirar a una beca en el exterior parece ser el objetivo de muchos investigadores jóvenes. Más preocupados por congeniar con el mundo desarrollado, en sus tesis doctorales difícilmente se encuentre un punto de conexión con la realidad latinoamericana. Los investigadores avanzados presentan pedidos de subsidios acotados a necesidades académicas y que parecen tender a aliviar situaciones salariales, repetidas año tras año, sin fundear en resultados tangibles para el resto de la sociedad. Se dice que para las universidades latinoamericanas resulta costoso mantener pacientes de invención, lo que muestra claramente que los proyectos están desconectados del circuito utilitario en nuestra sociedad. No hay patente más costosa de mantener que aquella que nunca se transforma en un bien industrial.

El investigador biomédico de Latinoamérica vive rodeado de carencias en materia de comunicación, transporte, insumos, energía, aparatología, edificaciones, y de políticas educativas y sanitarias, porque sus pares tecnocientíficos de esas respectivas especialidades también están desconectados del ambiente latinoamericano. A diferencia de los europeos, en América latina no tenemos un contexto comunitario de trabajo y entonces muchos de los esfuerzos en ciencia y tecnología terminan en situaciones cosméticas. Aquí se citan cuestionamientos aislados, porque la lista de necesidades insatisfechas y de incongruencias en investigación supera el objetivo de este artículo.

Un punto de partida para revertir el panorama actual es incluir a las asociaciones civiles en los aspectos relacionados con la investigación biomédica. La propuesta no tiene nada de original porque ya funciona así en Europa, donde esas organizaciones cuentan con "asientos" en los organismos de Salud, en los departamentos de regulación sanitaria, los de tecnología médica, y en los programas oficiales de distribución de recursos destinados a la investigación y asistencia. El solo hecho de insertar un actor no ligado a las urgencias políticas ni a los intereses académicos fructifica la investigación biomédica y dirige los esfuerzos hacia caminos concretos de solución. Las ventajas en términos de transparencia, búsqueda de objetivos, comunicación social, explotación de los resultados y aprovechamiento de los beneficios resultan obvias.

El entendimiento entre el investigador biomédico y las agrupaciones civiles debe ser mutuamente fomentado. El investigador desea ser reconocido, pero se encierra entre sus pares y escribe en idiomas en los que el 90% de la población latinoamericana es analfabeta. Además tiene el prejuicio de que la ciencia es entendible sólo por especialistas, y puede que las tecnologías sí lo sean, pero los resultados, o la falta de ellos, se sienten e interpretan por todo el mundo. En una cultura donde el médico no acostumbra explicarle a su paciente la naturaleza de su enfermedad ni la estrategia de su terapéutica porque piensa que con su saber basta, difícilmente se tolere que también se opine sobre cuáles, cuántas y qué prioridades tendrán las propuestas de investigación aceptables. Este es el nudo gordiano a desatar.

Sin embargo, la acción de las asociaciones civiles no depende de la voluntad de los científicos ni del mundo político. Es un derecho que se despliega naturalmente y que debe ser ayudado en el beneficio de todos. Trabajando en conjunto los investigadores biomédicos pasarán a cumplir un papel social mucho más determinante para el bienestar de su gente. Incluso un investigador biomédico puede ser también un asesor de una organización civil en otro tipo de ciencia o actividad social y así contribuir a solucionar las deficiencias propias de su medio ambiente que laboralmente lo afectan, como cuestiones educativas, de comunicación, financieras, administrativas, etc. El Estado, por su parte, debe hacer esfuerzos por sostener a las asociaciones civiles, en gran parte, para que puedan funcionar sin las presiones de los donantes, ni las intermitencias de la cooperación solidaria. Es importante que los Estados le otorguen prioridad al accionar de las asociaciones civiles en aquellos aspectos que no pueden resolver en lo inmediato, por no tenerlos incluidos entre las urgencias políticas en materia sanitaria, como son las enfermedades que hoy no tienen medios diagnósticos o tratamientos. De ese modo se le dará contención a la población relegada en atención sanitaria.

La investigación biomédica latinoamericana está hoy en la encrucijada de seguir siendo una formalidad, un gasto, o bien puede pasar a ser un factor utilitario concreto, una inversión. Adoptar el camino conveniente depende mucho de que los denominados "cerebros" de la sociedad y quienes representan al "poder" entiendan, se acerquen y trabajen junto con sus conciudadanos.

Y si estas modalidades de interacción se extienden a las demás ciencias puede que empecemos a contestarnos las preguntas sobre "cómo y cuándo llegarán el progreso y el bienestar a Latinoamérica".



Bibliografía

1. Congreso Mundial de Ciencias, Budapest, 1999.
2. Monge Vega A. Investigación, una necesidad para el desarrollo de los pueblos. Una reflexión sobre investigación y desarrollo de medicamentos en países en vías de desarrollo. Anales 7-36, 2006.
3. Parlamento Europeo. Programa ECRIN, 2006.

Las enteroparasitosis en la Argentina: abordaje, conciencia y prevención

Dr. Diego Pochat

Médico Pediatra Clínico
Miembro de la Sociedad Argentina de Pediatría
Buenos Aires, Argentina

Dr. Gustavo Aprigliano

Médico Pediatra Clínico
Miembro de la Sociedad Argentina de Pediatría
Buenos Aires, Argentina

Las enteroparasitosis componen un conjunto de afecciones causadas principalmente por protozoarios y helmintos¹ y están consideradas por la Organización Mundial de la Salud como la principal causa de infección en seres humanos. Si bien constituyen un problema de salud tanto en países desarrollados como en los denominados "en vías de desarrollo", son un fenómeno dinámico, cuya prevalencia, tipos de parásito y demás variables difieren entre países, comunidades o Estados.

Entre los factores de riesgo se destacan: condiciones sanitarias deficientes, bajo nivel socioeconómico, escasa disponibilidad de agua potable, inadecuada eliminación de excretas y climas tropicales. Por sus características, estos factores hacen de las enteroparasitosis un valioso indicador sanitario ambiental, socioeconómico e incluso cultural.² Entre las complicaciones asociadas con la enteroparasitosis se encuentran los cuadros diarreicos, obstrucción intestinal, desnutrición, anemia, infecciones del tracto genitourinario en niñas y trastornos del crecimiento y desarrollo, que afectan predominantemente a la población infantil.³

A pesar de lo descrito y de ser una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, no hay datos sobre la incidencia de infecciones parasitarias pediátricas en nuestro país. La única información disponible es regional, con prevalencias de alrededor del 40%,⁴ aunque dispares en los criterios de detección, prevención y tratamiento.⁵

Frente a esta situación, en 2006 se realizó un estudio epidemiológico en pacientes pediátricos atendidos en tres consultorios privados de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los objetivos propuestos fueron: contribuir al conocimiento de la importancia de las enteroparasitosis en la población analizada y determinar los tipos más frecuentes de parásitos y sus posibles asociaciones.

Sobre 286 pacientes estudiados, se obtuvieron resultados positivos en 101 niños (69.75% de recuperación de muestras); esto significa una prevalencia del 35.4%. El 16.20% de los pacientes presentó poliparasitosis; *Enterobius vermicularis* fue el parásito hallado con mayor frecuencia (22.4%).

Los autores sostienen la importancia de vincular las medidas de prevención antiparasitarias con la modificación de los hábitos, la educación y el bienestar de la población, y destacan que la prevención deberá fundamentarse en una toma de conciencia

social, que cuente con la participación de toda la comunidad, desde médicos y sanitaristas, hasta padres, docentes y funcionarios de la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable.



Bibliografía

1. Kumate R, Gutiérrez G. Manual de infectología. 11ª ed. México, D.F.: Francisco Méndez Cervantes, p. 69, 1988.
2. Matzkin R, Galván M, Miranda O, Merino D, Balbachán S. Parasitosis entéricas en una población escolar periurbana de Resistencia, Chaco. Area Médica. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, 2000.
3. Bonono RA, Salata RA. Enfermedades por protozoos. En: Nelson, editor. Tratado de pediatría. 15ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana, pp. 1214-7, 1997.
4. Simon RD. Pinworm infestation and urinary tract infection in young girls. Am J Dis Child 128:21-22, 1974.
5. Cardozo S. y col. En: www.unne.edu.ar/cyt/2002/03-medicas/M-103.pdf.

Intoxicación por alimentos contaminados con toxinas de hongos

Dr. Héctor R. Rubinstein

Director Oficina Científica SIIC Córdoba, Córdoba, Argentina
Dr. en Ciencias Químicas. Profesor Titular Microbiología de los Alimentos, Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Dr. Martín G. Theumer

Licenciado en Bioquímica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Las micotoxinas son compuestos sintetizados durante el metabolismo secundario de hongos filamentosos. Luego de su síntesis durante el crecimiento y almacenamiento de los cereales, los tratamientos de producción de alimentos no logran destruirlas eficientemente, por lo que de esta manera ingresan en la cadena alimentaria humana y de animales de producción, originando pérdidas anuales de varios millones de dólares, no sólo debido a los problemas causados en la salud pública, sino también por la desvalorización de los productos agrícolas.

Las aflatoxinas, fumonisinas, ocratoxinas, los tricotecenos, la zearalenona, la toxina tremorgénica y los alcaloides del cornezuelo de centeno son las micotoxinas que han tenido el mayor impacto en la salud humana y animal, así como en la agronomía.

Distintos factores pueden afectar el crecimiento fúngico y la producción de toxinas; algunos de ellos pueden ser controlados externamente. En este sentido, los aceites esenciales (AE) de plantas aromáticas representan una gran reserva de estructuras químicas con actividad biológica; existe suficiente evidencia experimental que relaciona estos compuestos con una potencial utilidad como agentes insecticidas, herbicidas, fungicidas, antioxidantes y saborizantes.

Nuestro grupo ha observado disminución de la producción de toxinas por la presencia de AE de orégano (AEO) en maíz.¹ Algunas de las propiedades antitoxicogénicas del AEO podrían ser conferidas fundamentalmente por sus compuestos mayoritarios, los monoterpenos.² El potencial antimicrobiano de estos últimos estaría relacionado con las estructuras químicas, con sus grupos funcionales y con sus arreglos estereoquímicos.³ Comprobamos que el timol y el carvacrol son los monoterpenos responsables de la actividad antifúngica y antitoxicogénica del AEO.¹ En estos casos se observó disminución de la producción de fumonisina e inhibición de la capacidad germinativa de los conidios fúngicos. La interacción de estos terpenos con las membranas plasmáticas fúngicas, y los cambios producidos en los componentes de éstas serían sus mecanismos de acción más importantes.⁴ A pesar de estas informaciones, no se conocen la mayoría de los mecanismos responsables de la acción antitoxicogénica de los monoterpenos.

Por otra parte, las micotoxicosis son enfermedades inducidas en humanos y animales que consumen alimentos contaminados con distintos niveles de micotoxinas. La magnitud de la toxicidad de estos compuestos depende de numerosos factores como la

especie animal, el sexo, los mecanismos y formas de acción, el metabolismo y el sistema inmune de los organismos afectados. Aunque en el presente se encuentran caracterizadas químicamente más de 400 micotoxinas, las investigaciones se han focalizado fundamentalmente en aquellas de mayor impacto en la salud humana y de animales de granja. Desde este punto de vista, las aflatoxinas, fumonisinas y ocratoxinas son las toxinas fúngicas con mayor importancia en la provincia de Córdoba.

La coexistencia de micotoxinas en cereales puede ser una situación común, aunque actualmente se conocen sólo de manera parcial los efectos tóxicos causados por el consumo individual de algunas de estas toxinas, existe poca información sobre la posible interacción de las micotoxinas en la inducción de micotoxicosis en humanos y animales de producción.

En un modelo de micotoxicosis en ratas pudimos determinar una acción combinada de toxinas de hongos en la inducción de los efectos tóxicos en general, e inmunotóxicos en particular, producidos por la ingestión subcrónica de una mezcla de micotoxinas.^{5,6} Específicamente, en el hígado de ratas que ingirieron la mezcla se observaron hepatocitos muertos por apoptosis y una proporción importante de células en distintas etapas de mitosis, inducida posiblemente como un mecanismo compensador de la pérdida del parénquima.⁷

Varios mecanismos pueden intervenir en la inducción de los efectos tóxicos de estas toxinas en células de ratas expuestas *in vivo* o *in vitro*. La genotoxicidad, en algunos casos secundaria a la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), y la interacción de las micotoxinas con membranas biológicas podrían participar en estos mecanismos tóxicos.

Aunque en la actualidad no existen dudas sobre la capacidad mutagénica de algunas toxinas del hongo *Aspergillus*, escasas evidencias relacionan la fumonisina (producida por especies del hongo *Fusarium*) con una acción genotóxica. Esta última micotoxina produjo fragmentación del ADN nuclear en fibroblastos humanos en ausencia de un efecto citotóxico evidente, estos resultados sugieren la posible existencia de al menos un mecanismo no descrito aún para este efecto genotóxico.⁸

La exposición *in vivo* o *in vitro* a mezclas de estas toxinas en forma individual o conjunta induce daño genético en células mononucleares de bazo (determinado por aumentos en la frecuencia de micronúcleos [MN]). Sin embargo, la actividad genotóxica de un xenobiótico es científicamente reconocida sólo luego de haber sido demostrada mediante diferentes metodologías. Además, no hemos caracterizado aún los mecanismos que indujeron aumentos de la frecuencia de los MN.

En términos generales, el daño oxidativo está asociado con el deterioro de enzimas, ácidos nucleicos, lípidos de membranas y proteínas, por ERO ($O^{\cdot -}$, H_2O_2 y OH^{\cdot}). Estudios recientes sugieren que el daño genético inducido como consecuencia del estrés oxidativo puede contribuir a la citotoxicidad y carcinogenicidad de las micotoxinas.^{9,10} En este sentido, el uso de biomarcadores de estrés oxidativo puede proporcionar más evidencia sobre la relación entre daño oxidativo a macromoléculas (p. ej.: ADN) y cáncer. La electroforesis de células individuales en gel (ensayo de

cometa), la medida de bases oxidadas en el ADN (p. ej.: 8-OHdG), y la determinación de enzimas que previenen la oxidación de macromoléculas celulares (p. ej.: catalasa y superóxido dismutasa) son ejemplos de ensayos funcionales para evaluar posibles asociaciones entre genotoxicidad y estrés oxidativo en células expuestas a diferentes noxas, por ejemplo micotoxinas.¹¹ Existen pocos datos sobre la capacidad de estas toxinas para concentrarse en biomembranas y cambiar su organización molecular; alteraciones que podrían modificar las funciones biológicas en las que intervienen las membranas celulares. La alteración del metabolismo de esfingolípidos inducido por FB1, evento aceptado como central en la toxicología de la fumonisina,¹² podría no ser un efecto directo sobre las enzimas de síntesis y degradación lipídica, sino efectos de FB1 sobre la organización de los sustratos, los cuales a su vez son componentes de las biomembranas. Este podría ser un mecanismo que explique posibles efectos moduladores de las micotoxinas sobre la acción biológica de las proteínas intrínsecas de membrana, modulando mecanismos de transducción de señales.



Bibliografía

1. Lopez AG, Theumer MG, Zygodlo JA, Rubinstein HR. Aromatic plants essential oils activity on *Fusarium verticillioides* Fumonisin B(1) production in corn grain. *Mycopathologia* 158(3):343-9, 2004.
2. Dambolena JS, Lopez AG, Zygodlo JA, Cánepa MC, Theumer MG, Rubinstein HR. Inhibitory effect of cyclic terpenes (limonene, menthol, menthone and thymol) on *Fusarium verticillioides* MRC 826 growth and its fumonisin B1 biosynthesis. *Toxicol* (en prensa).
3. Dorman HJ, Deans SG. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol* 88(2):308-16, 2000.
4. Lucini EI. Tesis doctoral: Cambios en la composición lipídica del micelio de *Sclerotinia sclerotium* (Lib.) de Bary y *Sclerotium cepivorum* berk por acción de los terpenos. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales. Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba 2004.
5. Theumer MG, Lopez AG, Masih DT, Chulze SN, Rubinstein HR. Immunobiological effects of fumonisin B1 in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Clin Diagn Lab Immunol* 9(1):149-55, 2002.
6. Theumer MG, Lopez AG, Masih DT, Chulze SN, Rubinstein HR. Immunobiological effects of AFB1 and AFB1-FB1 mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Toxicology* 186(1-2):159-70, 2003.
7. Theumer MG, Lopez AG, Aoki MP, Cánepa MC, Rubinstein HR. Subchronic mycotoxicoses in rats. Histopathological changes and modulation of the sphinganine to sphingosine (Sa:So) ratio imbalance induced by fumonisin B1, due to the coexistence of aflatoxin B1 in the diet. *Food Chem Toxicol* (en prensa).
8. Galvano F, Russo A, Cardile V, Galvano G, Vanella A, Renis M. DNA damage in human fibroblasts exposed to fumonisin B(1). *Food Chem Toxicol* 40(1):25-31, 2002.
9. Guerra MC, Galvano G, Bonsi L, Speroni E, Costa S, Renzulli C, Cervellati R. Cyanidin-3-O-beta-glucopyranoside, a natural free-radical scavenger against aflatoxin B1- and ochratoxin A-induced cell damage in a human hepatoma cell line (Hep G2) and a human colonic adenocarcinoma cell line (CaCo-2). *Br J Nutr* 94(2):211-20, 2005.
10. Domijan AM, Zeljezic D, Milic M, Peraica M. Fumonisin B(1): oxidative status and DNA damage in rats. *Toxicology* 232(3):163-9, 2007.
11. Hwang ES, Kim GH. Biomarkers for oxidative stress status of DNA, lipids, and proteins in vitro and in vivo cancer research. *Toxicology* 229(1-2):1-10, 2007.
12. IPCS-WHO. Fumonisin B1. Environmental health criteria 219. International Programme on Chemical Safety, Editor. World Health Organization. Geneva, 2000.