

LAS TIC EN EL COMBATE DE LAS ENFERMEDADES DESATENDIDAS: UNA VISIÓN LATINOAMERICANA

Telefónica
FUNDACIÓN

Ariel

LAS TIC EN EL COMBATE DE LAS ENFERMEDADES DESATENDIDAS: UNA VISIÓN LATINOAMERICANA

Luis Germán Rodríguez L. (Coordinador general)

Alicia Ponte-Sucre (Coordinadora temática)

Telefónica
FUNDACIÓN

Ariel

Esta obra ha sido editada por Ariel y Fundación Telefónica, en colaboración con Editorial Planeta, que no comparten necesariamente los contenidos expresados en ella. Dichos contenidos son responsabilidad exclusiva de su autor.

© **Fundación Telefónica, 2014**

Gran Vía, 28
28013 Madrid (España)

© **Editorial Ariel, S.A., 2014**

Avda. Diagonal, 662-664
08034 Barcelona (España)

© de los textos: Fundación Telefónica.
© de las ilustraciones de cubierta: Shutterstock

Coordinación editorial de Fundación Telefónica: Rosa María Sáinz Peña
Coordinador general: Luis Germán Rodríguez L.
Coordinadora temática: Alicia Ponte-Sucre
Primera edición: xxxx de 2014

El presente monográfico se publica bajo una licencia Creative Commons del tipo: Reconocimiento - NoComercial - CompartirIgual



ISBN: 978-980-271-460-5

Depósito legal: B. xxxxxx-2014
Impresión y encuadernación: XXXXXXXXX
Impreso en Venezuela – Printed in Venezuela

El papel utilizado para la impresión de este libro es cien por cien libre de cloro y está calificado como **papel ecológico**.

Índice

Presentación	XI
<i>Pedro Cortez</i> Presidente Telefónica Venezuela y Fundación Telefónica Venezuela	
Coordinadores	XIII
Prefacio	XV
<i>Alicia Ponte-Sucre y Luis Germán Rodríguez L.</i>	
Prólogo	XIX
Tomando el destino en nuestras propias manos: la investigación científica al servicio de los problemas de salud presentes en América Latina <i>José Esparza</i>	
1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y evolución de las redes de comunicación y de conocimiento	1
<i>Humberto Guerra</i>	
1.1 Resumen	1
1.2 Introducción: enfermedades endémicas	2
1.3 Consideraciones geográficas, climatológicas, biológicas, sociales...	3
1.4 Intentos de solución: la salud pública	5
1.5 Consideraciones sobre los tipos de enfermedades	8
1.6 Aplicación de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) a problemas de salud seleccionados	9
1.6.1 Teleeducación en enfermedades parasitarias por teléfono: las teleconferencias	9
1.6.2 Aparición de las computadoras dedicadas a la atención primaria en la selva del Perú	11
1.6.3 Los sistemas nacionales de información en salud	13
1.6.4 Las lecciones de la epidemia de cólera de los noventa	14
1.6.5 Los proyectos de Enlace Hispano Americano de Salud, EHAS	15

1.6.6	El Proyecto Maniapure.....	24
1.6.7	El proyecto S.O.S. Telemedicina para Venezuela	25
1.7	A modo de cierre	27
2.	Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando Tecnologías de la Información y la Comunicación	29
	<i>Verónica Inés Thouvenot - Dra. Lilia Pérez-Chavolla. Con la participación de la lic. Isabel Lobos y la Dra. Arletty Pinel</i>	
2.1	Resumen	29
2.2	Introducción	30
2.3	Salud pública dentro del marco global de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y Millennium 2015	30
2.4	Penetración de las TIC en Latinoamérica y avances en las políticas para su aplicación en la salud pública	33
2.5	El uso de herramientas TIC para mejorar la salud en zonas remotas	39
2.5.1	TulaSalud: telemedicina en el área de Cobán, región de Alta Verapaz, Guatemala	39
	1. <i>Teleeducación</i>	40
	2. <i>Telesalud, mSalud y telemedicina</i>	40
	3. <i>Telecapacitación</i>	43
	4. <i>Apoyo a la Mesa de Gestión de Riesgos de Alta Verapaz</i>	43
	5. <i>Expansión de telemedicina en Alta Verapaz</i>	44
2.5.2	Teleeducación y telemedicina en zonas remotas de Panamá.....	45
	1. <i>Cambiando el paradigma de la educación sobre salud en la era digital</i> ...	46
	2. <i>Comenzando por la base: el Instituto Forestal Agropecuario del Darién</i> ...	48
2.6	Conclusiones	49
3.	Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> en pacientes con enfermedad de Chagas: Estado del Arte	55
	<i>Alejandro Gabriel Schijman</i>	
3.1	Resumen	55
3.2	Introducción	56
3.3	Problemática del diagnóstico de la enfermedad de Chagas	56
3.4	Principios de las técnicas de diagnóstico molecular	57
3.5	PCR en tiempo real	58
3.6	Variabilidad genética del <i>T. cruzi</i> y diagnóstico molecular	60
3.7	Secuencias utilizadas en métodos de PCR para detección del <i>T. cruzi</i>	62
3.8	Problemática de la implementación de la PCR para el diagnóstico y seguimiento en la enfermedad de Chagas	64
3.9	Estudio internacional de estandarización y validación de la PCR cualitativa para detección de infección por <i>T. cruzi</i>. Importancia de las TIC	68
3.10	Genética del <i>T. cruzi</i> y diseño de drogas parasiticidas	70
3.11	PCR como marcador de respuesta terapéutica	72
3.12	Agradecimientos	75

4. Contribución de la bioinformática y recursos on line a los estudios genómicos de <i>Trypanosoma cruzi</i>, agente causante de la enfermedad de Chagas	77
<i>José Luis Ramírez</i>	
4.1 Resumen	77
4.2 Introducción	78
4.3 El genoma del <i>T. cruzi</i> : un reto a la imaginación	83
4.4 Las tecnologías de la información y la comunicación fueron claves en la obtención del genoma del <i>T. cruzi</i>	85
4.5 La llegada del «Whole Genome Shot Gun Sequencing»	86
4.6 Los problemas para ensamblar el genoma del <i>T. cruzi</i>	88
4.7 Estado actual del estudio del genoma del <i>T. cruzi</i>	89
4.8 Las investigaciones posgenómicas	90
4.9 Next Generation Sequencing	93
5. La química inorgánica a la búsqueda del <i>magic bullet</i> en contra de enfermedades desatendidas; el caso de Latinoamérica	97
<i>Roberto A. Sánchez-Delgado y Victoria Medialdea</i>	
5.1 Resumen	97
5.2 Introducción	98
5.2.1 El <i>magic bullet</i>	98
5.3 Los compuestos inorgánicos en química medicinal	99
5.4 Compuestos metálicos en tripanosomiasis y leishmaniasis	101
5.4.1 Aspectos generales de las enfermedades y su tratamiento actual	101
5.4.2 Derivados metálicos de inhibidores de la biosíntesis de esteroides con actividad contra el <i>Trypanosoma cruzi</i> y la <i>Leishmania spp</i>	104
5.4.3 Compuestos metálicos con otros blancos de acción contra <i>Trypanosoma cruzi</i> y <i>Leishmania spp</i>	109
5.5 Compuestos inorgánicos y organometálicos con actividad antimalárica	112
5.6 Comentarios finales: el aporte de las TIC a la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios	118
5.7 Agradecimientos	120
6. Avances de la tecnología en microscopía de fuerza atómica: nuevas posibilidades para analizar la organización estructural de los protozoos patógenos	123
<i>Gustavo M. Rocha, Danielle P. Cavalcanti y Wanderley de Souza</i>	
6.1 Resumen	123
6.2 Introducción. Microscopía de barrido por sonda y su uso en el área biológica	124
6.2.1 AFM – Principios básicos	125
6.3 Modos de operación en la AFM	125
6.4 Aplicaciones de la AFM en el estudio de protozoos parásitos	127
6.5 Estructura celular	128

6.6	Complejos macromoleculares	133
6.7	Análisis del potencial de superficie	134
6.8	Medidas de fuerza (espectroscopía de fuerza).....	135
6.9	Perspectivas	135
6.10	Agradecimientos	135
7.	Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el estudio de la leishmaniasis en Colombia	137
	<i>Mónica Zuleta, Horacio Cadena e Iván D. Vélez</i>	
7.1	Resumen	137
7.2	Introducción	138
7.3	Los SIG en el estudio de enfermedades tropicales	142
7.4	Aplicación de los SIG en la generación de mapas de riesgo de leishmaniasis	146
7.5	Conclusiones y recomendaciones	155
7.6	Referencias	158
8.	Nuevos mecanismos de comunicación epidemiológica y de salud basados en la web o en la telefonía móvil: implicaciones e impacto potencial para Latinoamérica	163
	<i>Jaime R. Torres R. y Flor H. Pujol</i>	
8.1	Resumen	163
8.2	Introducción	164
8.3	Aplicaciones basadas en la web	165
8.4	Aplicaciones basadas en telefonía móvil	166
8.5	Reflexiones y propuestas	174
9.	La lista de discusión por e-mail sobre <i>Leishmania</i> (Leish-L), un foro para la integración del intercambio de información sobre una enfermedad desasistida	177
	<i>Jeffrey Shaw y Mariza M. Lacerda Shaw</i>	
9.1	Antecedentes	177
9.2	Introducción	178
9.3	Preparando el terreno para Leish-L	179
9.4	ATCC y la gestión de la colección de cepas	179
9.5	Organizando y poniendo Leish-L en funcionamiento	181
9.6	El reclutamiento de suscriptores	181
9.7	Una pregunta básica: ¿moderar o no moderar?	182
9.8	El auge y la caída de las listas de discusión sobre enfermedades parasitarias/desasistidas	183
9.9	Otras comunidades virtuales vinculadas a las enfermedades tropicales desasistidas	185
9.10	Conclusión	186
9.11	Referencias	187

Presentación

El lector tiene en sus manos un libro de importancia capital. Su tema son las enfermedades desatendidas (ED), esos procesos que afectan a los sectores más vulnerables de la población y que son objeto de especial atención para instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Este volumen evidencia cómo las Tecnologías de Información y Comunicación (TIC) se han convertido en herramientas indispensables para la búsqueda de soluciones a los problemas más graves de la salud. Los diferentes capítulos reflejan preocupaciones diversas, como la facilitación de la investigación básica, la provisión de servicios de salud en áreas remotas, y la creación de una nueva epidemiología que conecte la ciencia básica con la solución de problemas.

Fundación Telefónica Venezuela promueve este proyecto editorial porque tiene la certeza de que investigadores latinoamericanos realizan trabajos fundamentales para encontrar soluciones a los problemas de nuestra realidad, haciendo uso de las TIC como aliado fundamental en esta tarea.

Para alcanzar las metas de este libro se invitó a un conjunto de reconocidos investigadores latinoamericanos a compartir sus experiencias. Se quiso destacar

la relevancia de sus aportes contra las enfermedades desatendidas, los recursos basados en TIC que utilizan y el rol que estos desempeñan para hacer posible los avances alcanzados. También se les invitó a señalar los retos que sus investigaciones abren para los años venideros. Muchos son trabajos realizados por equipos multidisciplinarios y siete de los nueve artículos del libro fueron realizados por varios autores.

Como señala el experto de la OMS, José Esparza, los autores de este libro han contribuido con «el tesoro universal del conocimiento científico», ese acervo de información que le pertenece a todos los seres humanos.

Las TIC en el combate de las enfermedades desatendidas: Una visión latinoamericana desde la investigación básica, ofrece una oportunidad para actualizarse en temas de salud pública y al mismo tiempo representa una de las mejores noticias sobre nuestro continente, que avanza con pasos firmes y tecnología apropiada en el combate de las enfermedades desatendidas.

Pedro Cortez

Presidente

Telefónica Venezuela y

Fundación Telefónica Venezuela

Coordinadores

Coordinador general: **Luis Germán Rodríguez L.**

Licenciado en Computación, Universidad Central de Venezuela (UCV). Postgrados en Ciencias de la Computación, Universidad Simón Bolívar (Venezuela) y London School of Economics and Political Science (UK).

Profesor de la Universidad Central de Venezuela. Su área de investigación y docencia es Tecnologías de la Información y la Comunicación para el desarrollo con una amplia trayectoria docente en pregrado y postgrado. Miembro del Comité Gerencial e investigador del proyecto «Gestión del Conocimiento en la UCV».

Actualmente es asesor estratégico de los proyectos de educación y publicaciones de Fundación Telefónica Venezuela.

Consultor en desarrollos TIC y evaluación de impacto del uso de estas tecnologías para varias organizaciones. Entre estas vale mencionar el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), la Comunidad Andina de Naciones, United Nations Institute for Training and Research (UNITAR), Registro de Direcciones de Internet Para América Latina y Caribe (LACNIC), Internet Society y en Venezuela

el Ministerio de Ciencia y Tecnología, Banco Central de Venezuela, la Oficina de Planificación del Sector Universitario y varias otras instituciones financieras.

Consultor de la Fundación Redes y Desarrollo (Funredes) organización nogubernamental regional dedicada a proyectos en TIC para el desarrollo. Fue miembro del equipo coordinador de los proyectos Metodología e Impacto Social de las TIC en América (Mística) y Observatorio Latinoamericano de las TIC en Acción (Olística).

Fue coordinador nacional y posteriormente presidente-fundador de la Red Académica de Centros de Investigación y Universidades Nacionales (REACCIUN), primer proveedor de servicios de Internet en Venezuela. Fue director de la Escuela de Computación de la Facultad de Ciencias de la UCV. Fue consultor del Centro de Transferencia de Tecnología (CTT), empresa latinoamericana integradora de servicios de educación.

Frecuentes participaciones como invitado en foros y conferencias internacionales sobre el uso de las TIC como instrumento de desarrollo. Autor de varios artículos publicados en libros y revistas

reconocidas sobre las TIC y su inserción en diversos contextos organizacionales y sobre el desarrollo de la Internet en América Latina. Jugó papel activo en el Foro Permanente de Redes de América Latina y el Caribe. Participó en la Cumbre Mundial sobre la Sociedad de la Información (Ginebra 2003), donde presentó varios productos creados colaborativamente en América Latina y el Caribe.

Coordinadora temática: **Alicia Ponte-Sucre**

Profesora titular, Fisiología Humana, UCV; profesora de cursos de postgrado, UCV; profesora invitada en cursos y minisimposios e investigadora visitante a nivel internacional. Ha sido miembro de comisiones académicas de la Facultad de Medicina, del Instituto de Medicina Experimental y del Vicerrectorado Académico, UCV. Fue miembro de la Junta Directiva, Asociación para el Progreso de la Investigación Universitaria, UCV y de la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (AsoVAC). Ha sido coordinadora del postgrado en Ciencias Fisiológicas, jefe de la cátedra de Fisiología Humana y coordinadora de investigación de la Facultad de Medicina, UCV. Fue miembro fundador y vocal, y actualmente vicepresidenta de la Junta Directiva, Fundación Universitaria Fundadiagnóstica. Es editora de campo de revistas de renombre internacional y desde el año 1995 es profesora invitada de la Universidad de Würzburg, Alemania.

En el año 1999 recibió la prestigiosa beca Georg Forster, otorgada por la Fundación Alejandro de Humboldt de Alemania. En el año 2003 recibió la Orden José María Vargas (primera clase) de la UCV por sus méritos docentes, académicos y de investigación.

Su interés inicial fue el comportamiento fisicoquímico de membranas artificiales, la caracterización bioquímica de receptores sinápticos involucrados en la contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas, y los procesos de activación celular vinculados a estos receptores. Desde 1988 se dedica a la comprensión del metabolismo, sistemas de transporte, procesos de diferenciación celular y de interacción parásito-hospedero fundamentales para la supervivencia y el éxito de la infección por el parásito *Leishmania*, así como a la identificación y caracterización de productos naturales y compuestos diseñados contra dianas específicas, como potenciales agentes terapéuticos en contra de la leishmaniasis y la comprensión de los mecanismos fisiológicos asociados al desarrollo de la resistencia a drogas. Sus estudios han dado lugar a más de 60 publicaciones en libros y revistas especializadas, 80 participaciones en seminarios, simposios nacionales e internacionales y 160 comunicaciones libres en congresos y jornadas. Es editora de dos libros de reconocimiento internacional: *ABC transporters in microorganisms*, Horizon Scientific Press, Norwich, UK (2009) y *Drug Resistance in Leishmania parasites. Consequences, Molecular Mechanisms, and possible treatments*, Springer Verlag-Wien (2013). Ha sido asesora de proyectos relacionados con la evaluación de la actividad antiviral, antitumoral e inmunomoduladora de extractos de plantas de la familia Euphorbiaceae. Forma parte de la red del CYTED (Programa iberoamericano de ciencia y tecnología para el desarrollo) en la temática de «Creación de una red para la identificación de marcadores de resistencia y de identificadores de enfermedad en leishmaniasis canina».

Prefacio

Alicia Ponte-Sucre y Luis Germán Rodríguez L.

Las enfermedades desatendidas (ED) son dolencias que atacan principalmente, mas no exclusivamente, a los sectores de la población más vulnerables. Así son identificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su Oficina Regional para las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS).¹ Son endémicas en muchas zonas del mundo. Pueden ser desfigurantes, lo cual conduce a la estigmatización de la persona, y son discapacitantes, con consecuencias que se traducen en un gran número de horas por hombre perdidas año a año, y en la promoción de la pobreza.

Aunque las ED son en su mayoría prevenibles, la investigación científica sigue siendo un elemento fundamental en el diseño e implementación de herramientas de diagnóstico, epidemiológicas, preventivas y terapéuticas fundamentales para optimizar los sistemas de salud encargados de su control. Por otra parte, debido a la flexibilidad y plasticidad funcional de los organismos causantes de las ED, y a la redundancia de los mecanismos metabólicos implicados en su supervi-

encia, la generación de conocimiento en esta área de estudio está sometida a constantes retos que necesitan del apoyo permanente de tecnologías de punta, entre ellas las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC).

Por ello, dos premisas básicas motivan esta publicación que promueve la Fundación Telefónica de Venezuela. La primera es confirmar y resaltar un hecho esperanzador: los investigadores latinoamericanos realizan trabajos enmarcados en el denominado estado del arte en pro de la solución de problemas propios de nuestra realidad continental. En este caso se trata de combatir las ED. La otra premisa es que las TIC son un aliado fundamental en esta tarea pues dan sustento a diversas herramientas que se emplean y hacen viable obtener los resultados que acá se presentan.

Con estos argumentos se invitó a un conjunto de reconocidos investigadores latinoamericanos del área de las ciencias de la salud a compartir sus experiencias, destacando la relevancia de sus aportes

1 http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5753&Itemid=4141 (Último acceso: 21 de noviembre 2013)

contra las ED, los recursos basados en TIC que utilizan y el rol que estos desempeñan para hacer posible los avances alcanzados. También se les invitó a señalar algunos retos que sus investigaciones abren para las TIC.

El resultado de esta tarea, claramente, es un producto de gran interés para los investigadores y la comunidad en general. Todos los capítulos destacan el esmero de los autores invitados en ser más eficientes y efectivos para aportar salud a la población afectada por estas enfermedades. La agenda de investigación en este campo en Latinoamérica tiene su foco principal en las necesidades de los habitantes de estos países y el nivel de excelencia de lo que se está produciendo beneficia a esos sectores más vulnerables.

Vale destacar aspectos que caracterizan a las investigaciones aquí descritas y que detallan elementos claves necesarios para alcanzar el éxito en este camino. La colaboración intersectorial resalta como una condición fundamental para alcanzar la relevancia deseada. La participación de académicos junto a los sectores públicos de salud (a escalas regional, nacional y local), a diversos organismos no gubernamentales y al sector privado, genera un contexto propicio que garantiza la viabilidad de estas propuestas y el acercamiento a sus destinatarios finales, los ciudadanos. Esta misma característica, estimulada por climas propicios de colaboración interinstitucional, explica las variadas fuentes de financiamiento que apoyan y han conseguido mantener activas estas líneas de investigación.

Se trata fundamentalmente de trabajos realizados por equipos multidisciplina-

rios y transdisciplinarios. Siete de los nueve artículos del libro son trabajos con varios autores. Es evidente que cada quien desde su especialidad aporta un bagaje invaluable para forjar un conocimiento construido colectivamente.

El uso de las TIC como sustento de estos proyectos y trabajos pone de relieve el amplio repertorio de herramientas de este tenor que están al servicio de la investigación básica para procurar una mayor calidad de vida de la humanidad. En los artículos que componen esta publicación es de uso cotidiano la Internet, muchas de sus aplicaciones como las listas, el correo electrónico o el World Wide Web, el empleo de la telefonía móvil y las novedosas *apps* desarrolladas con propósitos puntuales a este fin. El característico trabajo en equipo mencionado anteriormente se ha construido y consolidado sobre las redes existentes, no solo las telemáticas, sino las redes sociales, esa metaestructura donde se produce y comparte conocimiento. Algunos grupos demandan específicamente redes de muy alta velocidad para sus logros o capacidades distribuidas de almacenamiento y procesamiento en la nube.

Las telecomunicaciones están presentes para proveer servicios de telemedicina y telesalud o para facilitar la realización de tele/vídeo-conferencias. Radares, satélites y sensores remotos son otros dispositivos que dan sustento a los trabajos reseñados en esta publicación. La educación en línea es un valioso instrumento respaldado por estas redes.

En el campo de las aplicaciones informáticas surgen los sistemas de información geográfica, la computación gráfica que facilita novedosas opciones de visua-

lización del mundo intracelular y subatómico, la minería de datos y el cálculo aplicable a grandes volúmenes de datos (*big data*).

Como resultado de este trabajo multi y transdisciplinar han surgido nuevos campos de investigación vinculados con modelos computacionales complejos. Tal es el caso de la genómica, los bancos de genes, la bioinformática y la quimio-informática.

Es menester destacar como indicador de la vigencia de la presente publicación que en cuatro de los nueve artículos que aquí se incluyen se detalla la aplicación de conceptos de química computacional que han sido reconocidos con el Nobel de Química 2013. Los desarrollos computacionales de los laureados Karpus, Levitt y Warshel² constituyen el fundamento de

las sofisticadas herramientas necesarias para descifrar los retos asociados al análisis de sistemas y reacciones químicas complejas. Esas mismas herramientas las utilizan nuestros investigadores latinoamericanos para estudiar enfermedades tropicales, o como resaltó Hans Agren, miembro de la Academia Nobel «cada diminuto paso de procesos químicos complejos que son invisibles al ojo desnudo». Se confirma así que para las ciencias básicas son hoy tan pertinentes y requeridos los recursos basados en las TIC como los tubos de ensayo.

En síntesis, esta publicación está cargada de buenas noticias, para América Latina y el Caribe y para la investigación básica. Se avanza con pasos firmes y tecnología apropiada para derrotar a las enfermedades desatendidas.

2. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/press.pdf (Último acceso: 21 de noviembre 2013)

José Esparza

Hasta febrero de 2014 fue asesor principal en vacunas de la Fundación Bill & Melinda Gates, en Seattle, WA, y también profesor adjunto de Medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, en Baltimore, MD. De 1986 a 2004, trabajó en Ginebra, Suiza, con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y con el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el sida (ONUSIDA). Durante los últimos veinticinco años se ha dedicado al desarrollo de vacunas contra el VIH/sida. Entre 1974 y 1986 fue investigador del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), donde trabajó principalmente en rotavirus causantes de diarrea infantil, llegando a ser el jefe de su Centro de Microbiología y Biología Celular. Es miembro correspondiente extranjero de la Academia de Medicina de Venezuela. Obtuvo su título de Médico en la Universidad del Zulia (1968) y el PhD en Virología y Biología Celular en el Colegio de Medicina de Baylor, en Houston, TX (1974). Es autor de más de 175 artículos científicos.

Prólogo

Tomando el destino en nuestras propias manos: la investigación científica al servicio de los problemas de salud presentes en América Latina

José Esparza

Asesor principal en vacunas, Programa de Salud Global, Fundación Bill & Melinda Gates,
Seattle, WA, USA.

Profesor Adjunto de Medicina, Instituto de Virología Humana, Universidad de Maryland,
Baltimore, MD, USA.

Miembro correspondiente extranjero, Academia Nacional de Medicina, Caracas,
Venezuela.

Jose.Esparza@gatesfoundation.org

La constante búsqueda del conocimiento es una de las características esenciales del ser humano. Desde la antigüedad nos preguntamos acerca del cómo y el porqué del mundo que nos rodea. A partir del siglo XVII, con el perfeccionamiento del método científico, comenzamos a construir nuestra capacidad de modificar nuestro propio destino. Pero al mismo tiempo, al científico se le creó una gran responsabilidad ante la sociedad. Hacemos ciencia, no solo porque hacer ciencia está en nuestro ADN y nos hace

más humanos; también la hacemos porque crear conocimiento ofrece grandes posibilidades para mejorar las condiciones de vida de la sociedad en la cual vivimos.

La complejidad de la ciencia aumentó de una manera significativa en la segunda mitad del siglo XX, y con ello también se amplió la diversidad de los retos que nos estamos atreviendo a confrontar y solucionar. Esto ha llevado a la creación de modelos de colaboración en gran escala, llamados *Big Science*.¹ Esa ciencia

1 Esparza J, Yamada T. «The discovery value of “Big Science”». *J. Exp. Med.* 2007; 16; 204:701-4.

en «gran escala» es un complemento esencial al trabajo creativo del investigador individual, que en su laboratorio explora los límites mismos de la naturaleza. La ciencia colaborativa se basa en un conjunto de conceptos, técnicas, instrumentos y reactivos que nos permiten de una manera sistemática y coordinada, identificar y resolver problemas cuya solución resistiría al esfuerzo del investigador individual.

Pero ese trabajo en gran escala no hubiese sido posible sin el desarrollo paralelo de Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC). Bill Gates, para cuya fundación trabajo, se ha referido a esas tecnologías como agentes de cambio que están convirtiéndose en instrumentos de mejoras en la sociedad actual. Esas tecnologías nos han permitido el análisis e interpretación de cantidades masivas de información, tanto epidemiológicas como aquellas derivadas de los estudios modernos de biología de sistemas. Más aun, las TIC también han facilitado las comunicaciones en tiempo real entre miembros de comunidades de investigadores abocados a encontrar soluciones. La comunidad científica tiene ahora una gran oportunidad de retribuirle con creces a la sociedad, de quien ha recibido por años un apoyo que ha sido aportado con generosidad, confianza y esperanza.

Desde una perspectiva global, una de las mejores muestras de solidaridad internacional fue la decisión que en el año 2000 tomaron los 193 Estados miembros de las Naciones Unidas al aprobar Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM). La comu-

nidad internacional se comprometió formalmente en trabajar juntos y coordinar esfuerzos para lograr un mundo mejor para el año 2015.^{2,3} Para el beneficio del lector enumero los ocho objetivos:

1. Erradicar la pobreza extrema y el hambre.
2. Lograr la enseñanza primaria universal.
3. Promover la igualdad de género y el empoderamiento de la mujer.
4. Reducir la mortalidad de los niños menores de cinco años.
5. Mejorar la salud materna.
6. Combatir el VIH/sida, el paludismo y otras enfermedades.
7. Garantizar la sostenibilidad del medio ambiente.
8. Fomentar una alianza mundial para el desarrollo.

Para asegurarse de que dichos objetivos fuesen algo más que simples aspiraciones, los Estados miembros de las Naciones Unidas se fijaron metas específicas y plazos para su cumplimiento, y estamos muy cerca del plazo estipulado: año 2015. Es una certeza que la movilización alrededor de los ODM catalizó un esfuerzo y una solidaridad sin precedentes, mostrándose con ello lo mejor que nuestra condición de humanos puede ofrecer.

Tres de los ocho objetivos del desarrollo del milenio están directamente relacionados con el área de la salud. El ODM 4 espera reducir la mortalidad de menores de cinco años en dos tercios de lo que era en 1990; el ODM 5 confía reducir la tasa

2 Naciones Unidas. «Objetivos de Desarrollo del Milenio». Informe de 2012. Nueva York, 2012.

3 Gil González D, Palma Solís M, Ruiz Cantero MT, Ortiz Moncada MR, Franco Giraldo A, Stein A, Álvarez-Dardet Díaz C. «El reto para la salud pública de los Objetivos de Desarrollo del Milenio: un enfoque desde la epidemiología política». *Gac Sanit.* 2006; 20(supl 3):61-5.

de mortalidad materna en tres cuartas partes; y el ODM 6 aspira a que para el año 2015 se haya detenido y comenzado a reducir la propagación del VIH/sida, del paludismo y de otras enfermedades graves. Sin embargo, a pesar del enorme esfuerzo invertido, estamos lejos de alcanzar esos objetivos a nivel global, aunque en América Latina se han logrado avances importantes.⁴

Los países en desarrollo, en su conjunto, disminuyeron la mortalidad en niños menores de cinco años, de 97 muertes por mil infantes nacidos vivos en 1990, a 51 en el 2011, lo cual representa una disminución del 47%. Pero esos cálculos globales ocultan muchas tristes realidades. Aunque la mortalidad en menores de cinco años disminuyó en la América Latina en un 64%, a 19 por cada mil, en África subsahariana dicha mortalidad (109 por cada mil) es casi diez veces mayor al compararse con la de nuestro continente. Lo trágico de todo esto es que hoy en día disponemos de las herramientas que harían una realidad este objetivo, entre ellas, programas efectivos de vacunación. En este caso, la ciencia ha desarrollado las soluciones, pero ahora le toca a la sociedad el implementarlas. En abril del 2013 las Naciones Unidas hicieron un

nuevo llamado para aumentar los esfuerzos para controlar las dos causas mayores de mortalidad en ese grupo etario: las neumonías y las diarreas.⁵

En mis años como investigador activo en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), 1974-1985, entendí con claridad la necesidad de utilizar la ciencia para resolver nuestros propios problemas. Al regresar de mi postgrado en Estados Unidos, orienté mi laboratorio al estudio de los recién descubiertos rotavirus, los cuales constituyen una de las causas más importantes de la diarrea infantil.⁶ Nuestro enfoque fue el uso de la ciencia básica para tratar de entender y resolver los problemas de salud que afectaban a nuestros países.^{7,8} Lo importante era hacer ciencia de calidad y nunca se me presentó contradicción alguna entre hacer ciencia básica y su utilización práctica. Por el contrario, la ciencia básica produjo el conocimiento necesario para la solución del problema. Muchos años después, gracias al trabajo colaborativo de muchos investigadores alrededor del mundo, incluyendo de Venezuela, se logró el desarrollo de una vacuna contra los rotavirus, la cual está salvando muchas vidas, especialmente en los países en vías de desarrollo.^{9,10}

4 Lozano R, Gómez-Dantés H, Castro MV, Franco-Marina F, Santos-Preciado JL. «Avances en los Objetivos de Desarrollo del Milenio 4 y 5 en Mesoamérica». *Salud Pública Mex.* 2011; 53(Supl 3):S295-302.

5 WHO/UNICEF. *Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD)* Geneva, 2013.

6 Esparza J, Viera de Torres B, Piñero A, Carmona FO, Mazzali de Ilja R. «Rotaviruses in Venezuelan children with gastroenteritis». *Am J Trop Med Hyg.* 1977;26:148-51.

7 Esparza J, Gil F, Gorziglia M, Novo E, Urquidí V. «Rotavirus y gastroenteritis: Un nuevo enfoque a un viejo problema». *Investigación Clínica (Maracaibo)*. 1980;21:108-37.

8 Gorziglia M, Cashdollar WL, Hudson G, Esparza J. «Molecular cloning of a human rotavirus genome». *J Gen Virol.* 1983; 64:2585-95.

9 Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, Sáez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, López P, et al. «Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study». *Lancet.* 2008; 371:1181-9.

10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). «Progress in the introduction of rotavirus vaccine--Latin America and the Caribbean, 2006-2010». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60:1611-4.

Unos años más tarde, cuando trabajaba en la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, Suiza, me encontré en el centro de una de las más grandes aventuras médicas de nuestro tiempo. Un virus apenas descubierto en 1983, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya se estaba convirtiendo en la causa más importante de mortalidad en África, causando el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Observamos así, como en muy poco tiempo el sida hizo retroceder las ganancias en salud que con mucho esfuerzo se hicieron en ese continente, sobre todo a través de los programas de vacunación y de rehidratación oral para evitar las muertes por diarrea infantil.

Y fue bajo el liderazgo de la OMS que se organizó una respuesta internacional contra el VIH/sida, que ahora comienza a dar sus frutos, dentro del marco del ODM 6. Aunque la solidaridad y movilización social han sido esenciales en la lucha contra el sida, la realidad es que la investigación biomédica básica fue la que produjo los resultados que permitieron estructurar las intervenciones que han cambiado la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes que viven día a día con el VIH, y que promete reducir la propagación del virus.^{11, 12, 13 y 14} El reto que todavía la cien-

cia debe resolver, y que nos daría el instrumento más importante para controlar la epidemia, es el desarrollo de una vacuna contra el VIH/sida.¹⁵ Este desafío ha requerido que la comunidad científica internacional se reorganice de una manera más efectiva, con el sentido de urgencia necesario,^{16, 17} un proceso que ha sido facilitado por las TIC.

Jeffrey Sachs, profesor de la Universidad de Columbia, en Nueva York, quien fue uno de los arquitectos de los ODM, nos ha recordado recientemente que alcanzar los ODM a plenitud puede requerir hasta dos generaciones. Es así como Sachs ha propuesto que la continuación de los ODM sean los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), los cuales requerirán un mayor compromiso de todas las comunidades involucradas, incluyendo a la comunidad científica.¹⁸

El libro coordinado por mi amiga de muchos años, la profesora Alicia Pontes-Sucre, de la Universidad Central de Venezuela, recoge varios ejemplos de cómo las TIC son elementos esenciales en la búsqueda de soluciones a nuestros problemas de salud. Los diferentes capítulos del libro proveen una visión muy amplia de las oportunidades, desde la facilitación de la investigación básica hasta la provisión de servicios de salud en áreas

11 Esparza J, Tamashiro H, Chin J, Mann J. «Epidemiology and control of infections due to human immunodeficiency virus». In: *Current Topics in Medical Virology*. Chan, Dornsingham & Ling (Eds). World Scientific, 1989.

12 Esparza J. «SIDA: Donde la medicina y la política vuelven a encontrarse». *Política Internacional (Caracas)*. 1991; 21:18-22.

13 Esparza J. «EL SIDA en Venezuela: Lo que podemos aprender del resto del mundo». *Venezuela Analítica*. Febrero 1997 (<http://www.analitica.com/cienci2.html>)

14 Esparza J, Mathieson BJ. «Thirty years in review, and a look forward. In "30 years in 30 weeks"». *Global HIV Vaccine Enterprise HIVe website*. Diciembre 2011. <http://www.hivvaccineenterprise.org/hive/feature/781>

15 Esparza J, Bhamarapravati N. «Accelerating the development and future availability of AIDS vaccines: why, when, where and how». *Lancet*. 2000; 355:2061-6.

16 Esparza J. «The Global HIV Vaccine Enterprise». *Intl Microbiol*. 2005; 8:93-101.

17 Esparza J. «A tale of two vaccines: lessons from polio that could inform the development of an HIV vaccine». *AIDS*. 2013;27:1-5.

18 Sachs JD. «From the millennium development goals to sustainable development goals». *Lancet*. 2012; 379:2206-11.

difíciles de acceder, pasando por su uso en la creación de una nueva epidemiología que conecte la ciencia básica con la solución de problemas.

El énfasis de muchos capítulos es sobre las enfermedades parasitarias que afectan a nuestros países, en donde nuevas vacunas podrían hacer una gran diferencia.¹⁹ Se estima que cerca de 12 millones de personas están infectadas por *Leishmania* en el mundo, muchas de ellas en la América Latina; y 10 millones de personas sufren de la enfermedad de Chagas, todas en la América Latina.²⁰ Esa patología local ha estimulado la actividad científica de muchos de nuestros colegas en la región.²¹ Un reciente estudio cientométrico documentó un aumento dramático en la colaboración entre investigadores que estudian la enfermedad de Chagas, enfatizándose de nuevo las ventajas de la ciencia en gran escala, característica de la investigación moderna.²²

Los autores de los diferentes capítulos del libro son personas que han contribuido, y continúan aportando datos, a lo que yo he llamado «el tesoro universal del conocimiento científico», que es el acervo de información que pertenece a toda la humanidad. Asimismo, los autores de los diferentes capítulos son personas que están al tanto de su responsabilidad social de aplicar ese conocimiento a la solución de nuestros problemas de salud. Me causó un especial placer leer los capítulos es-

critos por personas que fueron mis estudiantes, colegas y/o amigos durante mis años de trabajo en el IVIC y en Venezuela. Este libro, patrocinado por la Fundación Telefónica de Venezuela y cuya coordinadora temática es la profesora Ponte-Sucre, es un excelente ejemplo de variedad en la unidad. Los diferentes capítulos describen la variedad de problemas que las enfermedades desatendidas presentan en la América Latina, así como también los diferentes enfoques que se están utilizando para su solución, todos ellos dentro de los retos y promesas definidas en los ODM. Pero también existe una unidad metodológica en el libro, en el cual las TIC juegan un papel fundamental.

Cinco de los capítulos nos ilustran cómo las TIC contribuyen directamente a la solución práctica de los problemas. Thouvenot *et al.* describen cómo una robusta red comunicacional ha contribuido a mejorar los servicios de salud en Guatemala y Panamá. El capítulo escrito por Vélez *et al.*, discute cómo los sistemas de información geográfica y de tecnologías de computación ayudan a comprender mejor la epidemiología de la leishmaniasis en Colombia y en la región. Y sendos capítulos por Guerra, Shaw y Lacerda Shaw, y Torres y Pujol, elaboran sobre las redes de comunicación y conocimiento en la vigilancia epidemiológica en la América Latina y su importancia en la toma de decisiones en salud pública.

19 Bethony JM, Cole RN, Guo X, Kamhawi S, Lightowlers MW, Loukas A, Petri W, *et al.* «Vaccines to combat the neglected tropical diseases». *Immunol Rev.* 2011; 239:237-70.

20 Hotez P. «Enlarging the "audacious goal": elimination of the world's high prevalence neglected tropical diseases». *Vaccine* 2011; 29:5:D104-10.

21 Ramos JM, González-Alcaide G, Gascón J, Gutiérrez F. «Mapping of Chagas disease research: analysis of publications in the period between 1940 and 2009». *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44:708-16.

22 González-Alcaide G, Park J, Huamaní C, Gascón J, Ramos JM. «Scientific authorships and collaboration network analysis on Chagas disease: papers indexed in PubMed (1940-2009)». *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012; 54:219-28.

Pero las TIC también juegan un papel fundamental en la investigación básica, tal como lo demuestran los otros cuatro capítulos del libro. Tres capítulos discuten la biología del *Trypanosoma cruzi*, el agente etiológico de la enfermedad de Chagas. Los capítulos por Schijman y Ramírez describen cómo los estudios del genoma del parásito buscan en las TIC apoyo para su uso futuro en investigaciones más aplicadas. El capítulo escrito por de Souza *et al.*, describe técnicas de microscopía de fuerza atómica para estudiar la organización submicroscópica de los parásitos patógenos. Finalmente, Sánchez-Delgado y Medialdea nos relatan el esfuerzo de investigación que se lleva a cabo en la región para diseñar, sintetizar y evaluar nuevos fármacos contra enfermedades desatendidas, lo cual requiere el uso de sofisticadas herramientas informáticas y el establecimiento de equipos multidisciplinarios de trabajo localizados en diferentes países.

Aunque algunos de esos capítulos puedan parecer muy de ciencia básica, estoy seguro que sus autores no tienen ninguna duda sobre su importancia práctica, inmediata o futura, tal como yo lo vivencí hace muchos años cuando trabajaba con rotavirus, o en mis esfuerzos más recientes en relación con la búsqueda de una vacuna contra el VIH/sida.²³

La tensión entre la llamada investigación impulsada por la curiosidad del investigador y aquella impulsada por consideraciones prácticas es, hasta cierto punto, artificial. Dicha separación se la

debemos en gran parte a Vannevar Bush, quien fue asesor científico del presidente norteamericano Franklin Delano Roosevelt. En 1945 Bush publicó un informe titulado «Ciencia, la frontera sin fin», en el cual proponía dicha separación, basado en su convicción de que la ciencia básica era sumamente importante, ya que es el origen y motor fundamental de cualquier desarrollo práctico futuro.²⁴ Bush expresó preocupación de que si el esfuerzo científico básico no era protegido de manera especial, muy rápidamente sería «canibalizado» por las necesidades más apremiantes, o más atractivas (desde el punto de vista económico o político), de la investigación utilitaria. Esa situación pondría en desventaja a las generaciones futuras, las cuales podrían encontrarse con un tesoro de conocimientos saqueado por la generación anterior. Es así como Bush formalizó el modelo lineal de investigación, en el cual la investigación básica precede a la aplicada, y esta al desarrollo de nuevos productos o procesos.

Una interesante alternativa al modelo lineal fue propuesta por Donald Stokes, quien trabajó en la Universidad de Princeton, en su libro titulado *El cuadrante de Pasteur*.²⁵ Stokes propuso un modelo de investigación, no lineal, sino bidimensional. Una dimensión sería inspirada por la búsqueda del conocimiento fundamental y la otra por consideraciones prácticas relacionadas con el uso de la ciencia. Stokes representó su propuesta en cuatro cuadrantes, dependiendo de cómo la investigación respondía a una o ambas de las

23 Esparza, J. «A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine». *Vaccine*. 2013 (en prensa).

24 Bush V. *Science — the endless frontier*. United States Printing Office, Washington, DC, 1945.

25 Stokes D. *Pasteur's quadrant: basic science and technological innovation*. Brooking Institution Press, Washington, DC, 1997.

dos motivaciones. Su conclusión fue que la mayor parte de la investigación biomédica es inspirada tanto por la necesidad de expandir las fronteras del conocimiento, como por consideraciones de carácter más práctico. Es así como Stokes ubicó a las ciencias biomédicas en el llamado cuadrante de Pasteur. Stokes escogió dicho nombre para honrar al investigador francés, quien siempre consideró a ambos tipos de investigación, básica y aplicada, como «frutos del mismo árbol», el árbol de la ciencia.

La única posibilidad que tiene la ciencia en la América Latina de poder responder a las necesidades de la sociedad es ubicándose en el cuadrante de Pasteur. La ciencia básica debe ser protegida para no depender de las prioridades que son definidas en otras latitudes y que pueden no corresponder a nuestras necesidades. Pero, asimismo, los investigadores deben saber responder, con soluciones de calidad, a las propias necesidades de la sociedad.

Solo así podremos tomar el destino en nuestras propias manos.

Humberto Guerra Allison

Graduado en Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. PhD en Microbiología, Baylor College of Medicine, Estados Unidos de América. Miembro del equipo fundador, liderado por el Dr. Hugo Lumberas, del reconocido Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (IMT-AvH) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en Lima. La investigación del Dr. Guerra se centra en el diagnóstico, la patogénesis y la inmunología de las enfermedades bacterianas como la brucelosis, la tuberculosis, la enfermedad de Carrión y la producida por *Mycobacterium ulcerans* o úlcera de Buruli; ha incursionado en cólera, leishmaniasis, lepra, malaria, fasciolosis y otras enfermedades. Actualmente es profesor emérito de Medicina y continúa acudiendo a diario al Laboratorio de Microbiología Clínica en el IMT-AvH.

1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y evolución de las redes de comunicación y de conocimiento

Antonio Humberto Guerra Allison

Profesor emérito de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH),
Departamento de Medicina; miembro del Instituto
de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la UPCH.
humberto.guerra@upch.pe

1.1 Resumen

Los serios problemas por las enfermedades infecciosas y tropicales, prevalentes en áreas rurales, alejadas de los servicios de salud, incluyen el originar brotes y epidemias. Ello obliga a concentrar esfuerzos en actividades diagnósticas y terapéuticas para resolverlos.

Las medidas preventivas y de promoción de la salud, como las inmunizaciones, la educación sanitaria, la capacitación de personal y la atención por especialistas son limitadas por las distancias, dificultades geográficas, climáticas y de costo.

La preocupación por ofrecer mejores condiciones de vida para las poblaciones rurales, y el propio deseo de superación de esas comunidades, ha propiciado el desarrollo de iniciativas para mejorar los

servicios con la posibilidad de consultas a distancia, utilizando tecnologías cada vez más avanzadas. Los profesionales y auxiliares de la salud que trabajan en lugares alejados de los especialistas y de los laboratorios más desarrollados han encontrado formas de asesoría y de consulta, aprovechando la capacidad de las herramientas de comunicación. Esta evolución se está produciendo de manera más notable en las áreas rurales más remotas, donde no existen los servicios de agua y desagüe, electricidad y teléfono, donde las enfermedades infecciosas y tropicales adquieren el carácter de endémicas.

Las redes de comunicación se están tendiendo y ya llevan información de diverso tipo que ayuda a paliar las dificultades y a preparar a las poblaciones a condiciones mejores. En el contexto de la sa-

lud, se producen la teleeducación, el teleadiestramiento, la teleconsulta, el tele-diagnóstico, las teleconferencias clínicas y, en fin, el paralelo de las actividades de prevención, promoción y atención presenciales, en forma virtual.

Las redes colaborativas nacionales y regionales de salud, que utilicen cada vez mejor las Tecnologías de la Información y la Comunicación, contribuirán a un desarrollo más justo y solidario de las comunidades rurales.

1.2 Introducción: enfermedades endémicas

Al contemplar el espectro de enfermedades que aquejan a nuestra especie, destacan nítidamente las enfermedades infecciosas como un grupo para las que las perspectivas de control y solución han mejorado contundentemente en el último siglo. El concepto de higiene y su aplicación, las inmunizaciones, los medicamentos, entre los que los antibióticos han tenido éxitos muchas veces dramáticos, son responsables de la gran reducción de la morbilidad y mortalidad producidas por este tipo de enfermedades. No obstante, las enfermedades endémicas persisten en los países de menores recursos, y particularmente en las poblaciones rurales menos favorecidas, manteniendo su vigencia y desafiando el ingenio y los recursos de los profesionales de salud.

Las enfermedades endémicas son características de cada población humana, propias de su entorno geográfico, biológico y social, y por ello son difíciles de controlar. Están muy difundidas y una proporción importante de cada población

puede padecerlas en un momento determinado; aunado a esto la existencia de portadores sanos hace todavía más compleja la resolución de los problemas que causan. En cuanto a su etiología, las enfermedades endémicas pueden ser causadas por virus, bacterias, hongos, parásitos y ectoparásitos.

Los síntomas que producen dependen del número de agentes patógenos que hayan logrado invadir al organismo hospedero, su distribución en el mismo, su reacción de defensa innata y la presencia o no en el hospedero de una sensibilización alérgica o de la inmunidad adquirida por una infección previa.

Estas enfermedades están concentradas en los lugares más pobres, entre las poblaciones más deprimidas económicamente y que carecen de los servicios de salud; esto es debido a la lejanía o aislamiento geográfico de estas zonas y la escasa densidad de población, en áreas poco pobladas o de frontera. Allí, los establecimientos de salud, de educación, de extensión agrícola, de cultura en general, son menos frecuentes, sus actividades son menos efectivas y las comunidades tienen pocos recursos externos para mantenerse. Desafortunadamente, debido a la conjunción de factores señalados, las condiciones higiénicas, de salubridad y nutricionales de esas poblaciones son muy pobres, con lo que la mortalidad infantil y materna, la esperanza de vida al nacer, la calidad de vida y otros indicadores de salud son extremadamente deficientes e incluso alarmantes. Como ejemplo cito aquí palabras de la Dra. Carol Zavaleta, durante su período de servicio civil en la selva peruana, enfrentada a las condiciones de salud en las que se encontraban los niños de la zona: «Estas han sido mis últimas

1. Diagnóstico y vigilancia de las enfermedades principales en Latinoamérica, rol y...

aventuras; estoy francamente sorprendida de la actitud de la gente “nativa” hacia la medicina y su fuerte convicción mágico-religiosa... pero lo que más me sorprende es que hayan sobrevivido así por tanto tiempo, en medio del polvo, la falta de higiene, el agua de río, la dieta a base de carbohidratos... y nosotros, ahora, ¿les ayudamos realmente, o qué?...».

1.3 Consideraciones geográficas, climatológicas, biológicas, sociales...

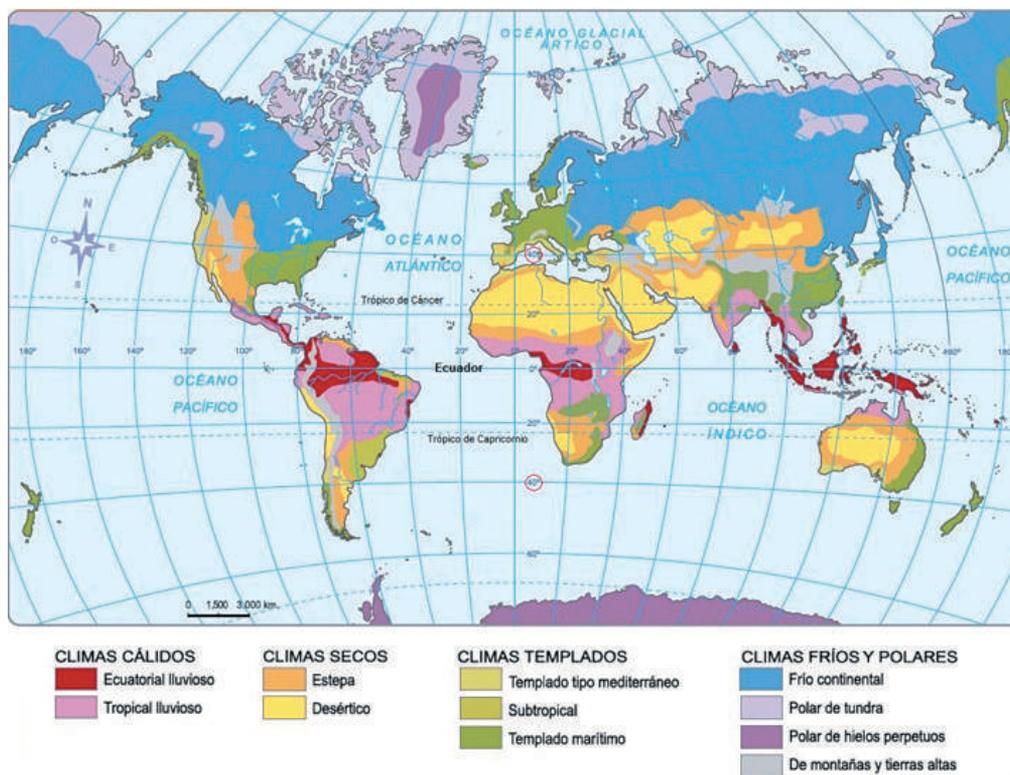
La exploración y comprensión de las enfermedades endémicas requiere ubicar las comunidades que las sufren y de las que hablamos aquí; debido a ello necesitamos aproximaciones geográficas adecuadas. Gran parte de Latinoamérica se encuentra en la zona intertropical del globo terráqueo, es decir, entre las dos líneas imaginarias limitadas por los trópicos de Cáncer y de Capricornio, cada una a 23° 26' 16" del Ecuador (gráfico 1.1). Lo que llamamos clima tropical, cálido, sin heladas, mayormente húmedo, caracterizado por abundante biodiversidad, se extiende a través de un área todavía mayor, más al norte y más al sur de esas líneas imaginarias, y gana cada día más terreno debido al fenómeno

del cambio climático o calentamiento global. Incluso, en algunas discusiones acerca del tema, se considera las latitudes a 30 grados del Ecuador como significativas en la determinación del clima.¹

Las largas cordilleras dispuestas de norte a sur a lo largo de la parte este del continente sudamericano modifican el clima local, al afectar la circulación atmosférica de aire y la evaporación de agua; además, debido a la altura de las cadenas montañosas ocurre que, a mayor latitud (mayor distancia del Ecuador), más frío; pero a mayor altitud (mayor altura sobre el nivel del mar), igualmente más frío, en este caso acompañado de una menor presión atmosférica y por ello escasez de oxígeno. El principio de los pisos altitudinales, concepto básico en ecología, está resumido en el famoso esquema de la geografía de las plantas del volcán Chimborazo, descripción que debemos al trabajo realizado por Alexander von Humboldt.² Precisamente a causa del cambio climático, hoy en día se observa el gradual ascenso de especies de animales, y más lento de plantas, desde climas más cálidos hasta más templados por las cuestas de las montañas. Acompañando a estos animales y plantas se traslada y muchas veces expande la biota que los acompaña. Esto incluye la microbiota (simbiótica, comensal y

1. Van der Pluijm, Ben A., Lesley T. Sefcik. «Inquiries in Global Change». Unit 3b. «Earth's Changing Biomes». Global Change courses at the University of Michigan. Ann Arbor, 2007. http://www.globalchange.umich.edu/gctext/Inquiries/Inquiries_by_Unit/Unit_3b.htm (Último acceso 30 de marzo 2013).
2. Von Humboldt, Alexander, Aimé Bonpland, 1805. «Essai sur la géographie des plantes: accompagné d'un tableau physique des régions équinoxiales, fondé sur des mesures exécutées, depuis le dixième degré de latitude boréale jusqu'au dixième degré de latitude australe, pendant les années 1799, 1800, 1801, 1802 et 1803. Levrault, París, 1805. Visto en la Biodiversity Heritage Library <http://biodivlib.wikispaces.com/About> y específicamente en: <http://www.biodiversitylibrary.org/item/37872#page/11/mode/1up> (Último acceso 10 de Marzo 2013). Se puede observar el gráfico «Géographie des Plantes Équinoxiales», en la página 156 del libro o directamente en: <http://biodiversitylibrary.org/page/9869921> y como ilustración independiente de «Geographie der Pflanzen in der Tropen Ländern» en: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/archive/1/10/20120408085700%21Alexander_von_Humboldt_-_Geographie_der_Pflanzen_in_den_Tropen-Laendern_-_stacked.jpg?uselang=es (Último acceso 30 de marzo 2013).

Gráfico 1.1 Climas del mundo. Imagen esquemática de los climas del mundo. Se indican los trópicos y latitudes. Modificado de: http://1.bp.blogspot.com/-4ASBTJvf3sU/TZqBQpshj8I/AAAAAAAAAcs/VM-P3u4teTcw/s1600/climas_mundo.jpg



patógena), los virus, bacterias, hongos y parásitos, y adicionalmente los ectoparásitos, a los que podemos considerar como micropredadores, así como los invertebrados transmisores y vectores de las enfermedades. Ello acarrea consecuencias importantes en la distribución de las enfermedades en seres humanos, imponiendo el desarrollo de nuevas medidas preventivas.³

Es fundamental considerar también la influencia decisiva que los aspectos biológicos y sociales tienen sobre las enfermedades en los humanos. Entre los factores biológicos individuales debemos considerar la genética, la historia y el ambiente personal, condiciones que determinan la constitución de cada individuo. Los roles principales los tienen la nutrición en etapas tempranas, los hábi-

3. Organización Mundial de la Salud. Día Mundial de la Salud, 2008: «El cambio climático: un problema para el sector de la salud». OMS, Ginebra, 2008. <http://www.who.int/world-health-day/theme/es/index.html> (Último acceso 30 de marzo 2013).

1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

tos alimenticios y el ejercicio físico. A nivel poblacional la contribución genética se percibe en las diversas etnias, en las que algunas características adquieren expresión y prominencia. Entre los factores sociales destacan lo económico, la cultura, la educación, la familia, los hábitos higiénicos, las condiciones de habitación, trabajo, descanso y diversión, y los viajes y migraciones, con su constelación de cambios y adaptaciones en el lugar de destino. Es decir, que existe un espectro de condiciones del mundo físico, biológico y social que determinan la prevalencia de las enfermedades y a la vez modulan su gravedad, en el sentido de su capacidad de transmisión y el riesgo que representan para las personas que viven en una zona determinada. Es por ello imprescindible encontrar mecanismos para revertir los efectos negativos de estos determinantes y desarrollar acciones de salud pública efectivas y equitativas.⁴

1.4 Intentos de solución: la salud pública

Habiendo esbozado las complejidades que acompañan la problemática de las enfermedades infecciosas y endémicas, debemos abocarnos a describir cuáles podrían ser parte de las posibles soluciones. Durante los siglos XIX y XX la salud se

limitaba casi exclusivamente a atender pacientes individuales; la incorporación de la medicina curativa y de rehabilitación le permitió adquirir herramientas eficaces para combatir enfermedades. El desarrollo de las ciencias biológicas, de la estadística y la demostración del origen bacteriano de muchas enfermedades permitieron la implementación de estrategias para optimizar la medicina preventiva, lo cual permitió a su vez incorporar la salud pública, la salud de las poblaciones, como una obligación de los Estados. Muchos países adoptaron políticas acordes y se crearon organismos específicos para la promoción, mantenimiento y recuperación de la salud. Así, surgieron secretarías o ministerios de salud o de higiene en las últimas décadas del siglo XIX e inicios del siglo XX.⁵ La siguiente definición, «La salud pública es el esfuerzo organizado de la sociedad —principalmente a través de sus instituciones de carácter público— para mejorar, promover, proteger y restaurar la salud de las poblaciones por medio de actuaciones de alcance colectivo», aparece en un documento más reciente, pero expresa claramente el propósito de la salud pública.⁶

La internacionalización de actividades de toda índole y la necesidad de evitar la propagación de epidemias propiciaron desde el siglo XIX la celebración de conferencias sanitarias internacionales, la primera de las cuales tuvo lugar en París en

4. Iñiguez Rojas, Luisa. «Geografía y salud: temas y perspectivas en América Latina». *Cad. Saúde Pública* v14 n.4 Rio de Janeiro, 1998. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1998000400012> (Último acceso 30 de marzo 2013).

5. Torres-Goitia T., Javier. «Desarrollo y Salud. Historia de la medicina social y de la atención primaria de la salud». Artes Gráficas Sagitario, Bolivia, 2008.

6. Organización Panamericana de la Salud. «Capítulo 4. Fundamentos de la renovación conceptual». <http://www.bvsde.paho.org/bvsadi/fulltext/fundacap4.pdf> (Último acceso 10 de marzo 2013). En «La Salud Pública en las Américas. Nuevos Conceptos, Análisis del Desempeño y Bases para la Acción». *Publicación Científica y Técnica* No. 589 Washington, D.C., 2002. <http://es.scribd.com/doc/19028062/FESP-Salud-Publica-en-Las-Américas> (Último acceso 30 de marzo 2013).

1851. La quinta de tales conferencias se reunió en Washington en 1881, a raíz de una epidemia de fiebre amarilla originada en Río de Janeiro en 1870 y que llegó a Norteamérica en 1878. La primera de las conferencias internacionales de los Estados americanos, reunida en Washington D.C. de octubre 1889 a abril de 1890, creó la Oficina Internacional de las Repúblicas Americanas, luego Unión Panamericana, hoy en día Organización de Estados Americanos (OEA). La Oficina Sanitaria Internacional (OSI) y las reuniones (convenciones o conferencias) de representantes sanitarios de los gobiernos americanos surgieron como consecuencia de la Segunda Conferencia Internacional de los Estados Americanos, de octubre de 1901 a enero de 1902, en Washington D.C. La OSI se convirtió en la Organización Sanitaria Panamericana (OSPA) en 1947 y en la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1958. La Primera Convención Sanitaria Internacional se efectuó también en Washington, entre el 2 y el 5 de diciembre de 1902, con 11 países representados. Si bien inicialmente el propósito de la OSI era controlar la difusión de las enfermedades transmisibles —dentro y fuera de los países americanos— y, como corolario de ello, coleccionar la información estadística referente a los brotes y epidemias, ya desde los años veinte la actividad de esta oficina comenzó a propagarse para mejorar los servicios de salud e

implementar actividades de formación de recursos humanos para la salud.⁷

Las autoridades nacionales de salud y la Organización Panamericana de la Salud concentraron inicialmente su atención y sus fondos según la mortalidad producida por las distintas enfermedades. Así, en la selección de enfermedades que aparece en el Código Sanitario Panamericano de 1924 están: la peste bubónica, el cólera, la fiebre amarilla, la viruela, el tifus exantemático, la meningitis cerebroespinal epidémica (meningocócica), la encefalitis letárgica epidémica (virus de las encefalitis equina), la poliomiелitis aguda epidémica, la influenza o gripe epidémica, fiebres tifoideas y paratíficas y las que pudieran ser agregadas.⁸ Esta forma de actuar está fundamentada parcialmente en el hecho de que los datos de mortalidad constituyen cifras relativamente confiables, que los sistemas manuales de recolección de datos lograban proporcionar. A medida que los recursos para recabar información y procesarla han mejorado, se han establecido prioridades y se han asignado posiciones a las diversas enfermedades, de acuerdo con criterios como la magnitud de la carga o lastre que representan para los individuos y las poblaciones, las razones para su persistencia, el estado del conocimiento científico sobre ellas, las posibles intervenciones de control, con estimados de su costo-efectividad, y el estado de las investigacio-

7. Hernández Álvarez, Mario, Diana Obregón Torres. «La Organización Panamericana de la Salud y el Estado Colombiano. Cien años de Historia. 1902 - 2002». Bogotá, 2002. http://www.col.ops-oms.org/centenario/libro/OPSestado100_print.htm (Último acceso 30 de marzo 2013).

8. Organización Panamericana de la Salud. «Código Sanitario Panamericano». En Documentos Básicos de la Organización Panamericana de la Salud, decimoctava ed., Documento Oficial 341. Washington D.C., 2012. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18908&Itemid= (Último acceso 30 de marzo 2013).

1. Diagnóstico y vigilancia de las enfermedades principales en Latinoamérica, rol y...

nes.⁹ Este cúmulo de información ha permitido la implementación de programas de erradicación y control, cuyo éxito ha sido variable, y está como fundamento de las iniciativas de múltiples organizaciones nacionales e internacionales que enfrentan los retos actuales para lograr el desarrollo necesario, la promoción de la salud, la equidad y la lucha contra la pobreza.¹⁰

Un ejemplo ilustrativo lo constituye el Programa Especial de Investigación y Adiestramiento en Enfermedades Tropicales (TDR), que diseñó en 2002 un sistema mediante el cual asignó fondos para el estudio y control de las diez enfermedades que pertenecen a su mandato. Después de insistir en que el programa necesita la búsqueda tanto de comprensión científica de las enfermedades como de la aplicación de la ciencia, los líderes del programa plantearon una matriz para las decisiones, siguiendo una tabla de doble entrada. Tomaron en cuenta los índices de mortalidad, la evaluación de lo que se denomina AVAD (en inglés DALY, o años de vida ajustados en función de la discapacidad del paciente) y aspectos característicos específicos de cada enfermedad, incluyendo su tendencia epidemiológica. La asignación de recursos estuvo fundamentalmente basada en los AVAD. El orden de prioridad

que se estableció fue: malaria, tuberculosis, tripanosomiasis africana, filariasis linfática, leishmaniasis, oncocercosis, esquistosomiasis, dengue, enfermedad de Chagas y lepra.^{11,12}

Las necesidades de atención de salud en los países de la región de las Américas son cubiertas en gran parte por los respectivos ministerios de salud. Estos ministerios son mejor reconocidos por su capacidad de brindar atención acorde con la demanda de recuperación de la salud, a través del sistema de establecimientos como ambulatorios, puestos y centros de salud, clínicas y hospitales, que requieren inversiones económicas importantes. Además, estas instituciones gubernamentales deben mantener programas entre los que se encuentran los de las enfermedades inmunoprevenibles de la infancia, las enfermedades zoonóticas (que pasan de animales a personas), las enfermedades metaxénicas (transmitidas por vectores, usualmente insectos), las enfermedades crónicas (sobre todo cáncer, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades mentales y adicciones) y la atención de la salud ambiental. En este último renglón destacan las actividades dedicadas a las aguas (potables y servidas), los resi-

9. Gómez-Dantés, Héctor, María Victoria Castro, Francisco Franco-Marina, Paula Bedregal, Jesús Rodríguez García, Azalea Espinoza, William Valdez Huaracaya, Rafael Lozano, Red de Investigación sobre Carga de la Enfermedad del Observatorio de la Salud. Iniciativa para América Latina y el Caribe. «La carga de enfermedad en países de América Latina». *Salud Pública Mex.* 2011; 53 supl 2:572-577. <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v53s2/03.pdf> (Último acceso 10 de marzo 2013).
10. Organización Panamericana de la Salud. «Capítulo 3. Orígenes y escenarios actuales». http://www.digesa.minsa.gob.pe/publicaciones/descargas/salud_americas/03--CH3--15-34.pdf (Último acceso 30 de marzo 2013). En «La Salud Pública en las Américas. Nuevos Conceptos, Análisis del Desempeño y Bases para la Acción». *Publicación Científica y Técnica* No. 589. Washington, D.C., 2002. <http://es.scribd.com/doc/19028062/FESP-Salud-Publica-en-Las-Americas> (Último acceso 30 de marzo 2013).
11. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. «TDR belongs to Pasteur's quadrant». 2002a. <http://www.who.int/tdr/research/progress/0102/introduction/en/index3.html> (Último acceso 30 de marzo 2013).
12. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. «Introduction: TDR priority-setting: the strategic emphases matrix». 2002b. <http://www.who.int/tdr/research/progress/0102/introduction/en/index4.html> (Último acceso 30 de marzo 2013).

duos sólidos, la prevención y mitigación de desastres producidos por fenómenos naturales (inundaciones, terremotos, tormentas, huracanes) y las dedicadas al control de desechos químicos (solventes, combustibles, agroquímicos, fertilizantes, pesticidas e insecticidas, residuos de la actividad minera, etc.), que invaden los espacios laborales, domésticos y de esparcimiento.¹³

Por lo que antecede no es de extrañar que la constelación de enfermedades y prioridades a atender por los ministerios de salud opaque a la denominada categoría de enfermedades desatendidas, olvidadas o huérfanas, no incluidas en las categorías señaladas o que reciban atención insuficiente.¹⁴

1.5 Consideraciones sobre los tipos de enfermedades

Nos interesa revisar las enfermedades endémicas principales en Latinoamérica, las que son atendidas y las que están relegadas.

Entre las primeras destacan la malaria, tuberculosis y el VIH/sida, con un mayor número de casos anuales, que producen pérdidas considerables en bienestar y trabajo, empobrecen a quienes las padecen y a sus familias, pueden causar la muerte y justificadamente reciben atención preferencial de los ministerios de salud y de las agencias internacionales.

En segundo término tenemos las enfermedades de fácil transmisión y con una incidencia de miles de afectados. Entre ellas destacan el dengue, las diarreas infantiles y las enfermedades respiratorias agudas; estas enfermedades requieren ser atendidas, causan discapacidad temporal, pueden obligar a realizar gastos económicos importantes a las familias afectadas y a los servicios de salud, pero rara vez son letales.

Un tercer grupo de enfermedades con menor incidencia, pero con aparición como brotes o epidemias, pueden causar lesiones importantes, dejar secuelas invalidantes e incluso ser letales. Entre ellas tenemos el cólera, la enfermedad de Carrión, la fiebre tifoidea, la influenza, la meningitis meningocócica, la peste, el tífus y la fiebre amarilla. La rabia pertenece a este grupo de enfermedades; sin embargo, por su particularidad de ser una enfermedad con una altísima letalidad, la analizamos aparte.

Cuando reparamos en la variedad de enfermedades y las formas en que pueden ser clasificadas, reconocemos que además de los criterios ya expresados (mortalidad, capacidad de producir discapacidades permanentes, número de víctimas en cada población determinada, y así sucesivamente), existe la percepción de que algunas de ellas exigen mayor atención y son consideradas como prioritarias. La rabia, la peste, la lepra, la leishmaniasis tegumentaria, algunas micosis deformantes y los parásitos intestinales o «gusanos», que

13. Organización Mundial de la Salud. «Programas y proyectos». OMS, Ginebra. <http://www.who.int/entity/es/> la versión completa, que incluye las Enfermedades tropicales desatendidas, <http://www.who.int/entity/en/index.html> (Último acceso 30 de marzo 2013).

14. Organización Panamericana de la Salud. «Enfermedades infecciosas desatendidas». http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=903&Itemid=1103&lang=es (Último acceso 30 de marzo 2013).

1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

estigmatizan a los pacientes, provocando temor y rechazo en la población sana, son ejemplos de ello.

El listado de enfermedades desatendidas u olvidadas varía en su número y clasificación según cada agencia internacional. La Organización Mundial de la Salud señala el mayor número, 17: úlcera de Buruli (enfermedad por *Mycobacterium ulcerans*), Chagas, dengue, dracunculiasis (gusano de Guinea), equinococosis, tripanosomiasis africana, leishmaniasis, lepra, filariasis linfática, oncocercosis, esquistosomiasis, geohelmintiasis, tracoma, rabia, frambesia o pian, cisticercosis y teniasis, enfermedades parasitarias por tremátodos, transmitidas por alimentos (clonorchiasis, opisthorchiasis, paragonimiasis, fasciolosis), sífilis congénita, tétanos neonatal, malaria y peste; luego añade tres: la podoconiosis (elefantiasis por toxicidad geoquímica), las mordeduras de serpientes venenosas y la strongiloidosis (que podría considerarse una geohelmintiasis).¹⁵

1.6 Aplicación de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) a problemas de salud seleccionados

En los párrafos que siguen se presentarán experiencias que representan diferentes etapas en la aplicación progresiva de las Tecnologías de la Información y la Comunicación a los problemas de salud, especí-

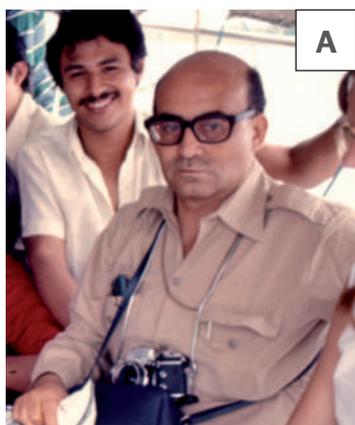
ficamente en enfermedades endémicas en localidades de América Latina. Deben tomarse como ejemplos de esa evolución, mas no como una historia cronológica.

1.6.1 Teleeducación en enfermedades parasitarias por teléfono: las teleconferencias

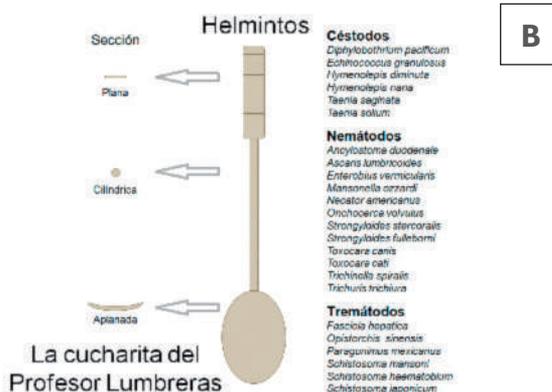
Una experiencia interesante fue la realizada en el verano de 1985 para atacar los problemas de salud de las comunidades alejadas, específicamente del departamento de San Martín. La idea de efectuar conferencias telefónicas para actualizar la información manejada por los médicos le fue presentada al Dr. Hugo Lumbreras, fundador y primer director del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), por funcionarios de la empresa Entel Perú (gráfico 1.2). El adelanto tecnológico en telecomunicación de aquel entonces permitía ya las «llamadas en conferencia». La llamada era simultánea a varios teléfonos, sin límite geográfico dentro del territorio nacional. El Dr. Lumbreras accedió con entusiasmo a realizar varias teleconferencias en lo que ahora se llama «tiempo real» en un local de la compañía Entel Perú, y dirigirse a los 20 a 25 médicos de los establecimientos de salud del departamento de San Martín en sus respectivos centros de trabajo, mayormente hospitales y centros de salud del Ministerio de Salud, donde ellos recibirían la charla a través de parlantes. El departamento de San Martín se encuentra en la selva del Pe-

15. Organización Mundial de la Salud. «Neglected tropical diseases». http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (Último acceso 25 de mayo 2013).

Gráfico 1.2 A) Prof. Dr. Hugo Lumbreras, rodeado de alumnos de pregrado de Medicina, en visita docente-asistencial a comunidades ribereñas del río Amazonas, 1973. B) La cucharita del prof. Lumbreras, ayuda mnemotécnica para recordar los grupos de helmintos parásitos del hombre. Aparecen los nombres de algunos de los principales. Imagen redibujada. C) El plato o torta del prof. Lumbreras, ayuda mnemotécnica para recordar los grupos de protozoarios parásitos intestinales. Entamoeba histolytica aparece con hemáties fagocitadas; Balantidium coli muestra su citostoma y vacuolas; el ooquiste esporulado de Cyclospora cayetanensis tiene dos esporozoítos con dos esporozoítos cada uno; el quiste de Giardia lamblia se reconoce por los flagelos y cuatro núcleos. Imagen redibujada; algunos nombres científicos actualizados

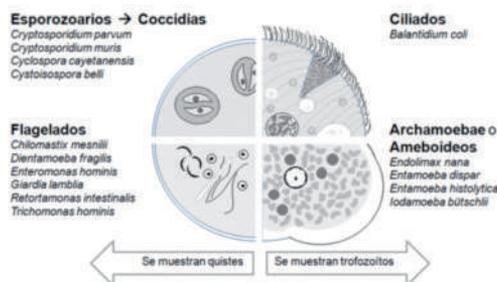


A



B

Protozoarios intestinales



C

El plato o torta del Prof. Lumbreras

1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

rú, tiene un área de 51.253,31 km², mayor a la ocupada por Costa Rica, y contaba en 1985 con una población de poco más de 700.000 habitantes. Las poblaciones principales, donde se concentraban los médicos, son Tarapoto, Moyobamba (la capital), Juanjuí, Tocache, Saposo, Bellacista, Huicungo, Pachiza, Tingo de Saposo y otras. Al ser teleconferencias, no había imágenes. Para suplir esta deficiencia, el profesor Lumbreras ideó una ingeniosa solución: preparó sus clásicos esquemas de representación de los tipos de parásitos intestinales, una cuchara de tres segmentos para los tres tipos de helmintos (céstodos, nemátodos y tremátodos) y un plato de cuatro sectores para los cuatro grupos de protozoarios (amebas, ciliados, esporozoarios y flagelados), redactó los rótulos y un texto explicativo y distribuyó el material a los médicos con anticipación, como hojas mimeografiadas (gráfico 1.2). La serie de teleconferencias fue un éxito y el conocimiento transmitido, incluyendo los métodos de diagnóstico microscópico y los regímenes de tratamiento para cada parásito, quedó consolidado en los médicos participantes a través de las animadas sesiones de preguntas y respuestas.

Es interesante resaltar parte de la introducción redactada por el prof. Lumbreras:

Este es un ensayo para llegar más objetivamente con la revisión del conocimiento a los colegas que trabajan fuera de Lima y que ahora tienen el privilegio de la telecomunicación. (...) el problema de las parasitosis intestina-

les en nuestra Amazonía debe merecer una atención prioritaria. Debe procurarse no solamente la recuperación individual, sino el control de la familia, la colectividad. (...) los logros más grandes se han obtenido cuando ha participado la comunidad, pero esta requiere saber cómo puede participar. De allí que es necesario que los profesionales de la salud estén bien informados.

En breves palabras, una elocuente justificación de la educación continua y su importancia.¹⁶

1.6.2 Aparición de las computadoras dedicadas a la atención primaria en la selva del Perú

Un ejemplo pionero de la aplicación de TIC está escenificada en esfuerzos iniciados en el Perú. Entre 1984 y 1986 se llevó a cabo un proyecto en el río Pichis, que surgió de conversaciones sostenidas entre el director del Área de Salud de Chanchamayo, Dr. Manuel Quimper, e investigadores de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins, Drs. Robert (Bob) Gilman, Paul Skillicorn y William (Bill) Spira. El proyecto denominado «Atención primaria de salud con microcomputadoras en las comunidades del río Pichis, Puerto Bermúdez» también se llamó Prometheus o Prometeo; obtuvo financiamiento de la AID (Agencia para el Desarrollo Internacional, Estados Unidos) y otras ayudas económicas. El apoyo permitió dotar de computadoras «porta-

16. Guerra, Humberto. «Hugo Lumbreras: El Profesor Universitario». pp. 87-88. En *Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt* (1968-1989). A. Zavaleta, Editor. Megaprint Ediciones, Lima. pp. 85-88, 1990.

bles» Hewlett Packard, del tamaño y peso de una máquina de escribir grande, a diez puestos de salud (establecimientos del primer nivel, a cargo de un sanitario) de poblados ribereños del Pichis. Mediante el uso de estas computadoras se adiestró a los sanitarios locales, de la etnia Asháninka, para desempeñar sus funciones con apoyo de la tecnología (gráfico 1.3). Esta experiencia permitió que los sanitarios aprendieran a escribir a máquina, prepararan los archivos relativos a la demografía y salud de la población a su cargo, organizaran sus tareas diarias y registraran en formatos diseñados para ello la atención que daban en el servicio de salud. Podemos contar entre los registros recolectados en aquel entonces los referidos a control de niños sanos, desarrollo y crecimiento infantil, inmunizaciones, control prenatal de gestantes, algunas enfermedades clave, como diarreas y enfermedades respiratorias agudas, y suministros de medicinas y otros insumos.

Las computadoras almacenaban la información y la médica a cargo del programa, la Dra. Gina Tambini, la recolectaba en otra computadora (de supervisión y monitoreo) que llevaba consigo en las visitas periódicas a cada puesto de salud. La carencia de electricidad, usual en nuestras zonas rurales más alejadas, se solventó de forma innovadora y económica (los investigadores estadounidenses involucrados en el proyecto compraron restos de celdas solares, residuos de la fabricación de las mismas, y en Lima se construyeron con ellos paneles capaces de recargar baterías ordinarias). Los programas (o *software*) específicos se diseñaron y optimizaron a medida que las actividades se desarrollaban. Los dos años de funcionamiento del proyecto demostraron las ventajas del sistema, y los propios pobladores, en una asamblea comunal, le dieron su aprobación en forma muy característica: «Lo mejor es tener médicos en las postas, pero si no hay, un sanitario con computadora está bien...».

Gráfico 1.3 A) La Dra. Gina Tambini, médica coordinadora local del proyecto Prometeo, revisando el trabajo de un sanitario del proyecto, en la Selva Central, año 1985. Imagen proporcionada por la Dra. Tambini, OPS, Washington D.C. B) La Srta. Mirtha Mishari, Sanitaria de Cahuapanas, única sanitaria de sexo femenino del área del proyecto Prometeo, rema la canoa para sus visitas domiciliarias. Imagen proporcionada por la Dra. Tambini, OPS, Washington D.C.



1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

Para este momento los planes incluían implementar un contacto radial entre los puestos de salud y la jefatura del área, además del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, de forma periódica, y la nueva etapa requería considerable financiamiento adicional. Lamentablemente el sistema de áreas de salud cambió y las computadoras y otros materiales utilizados en el mismo se destinaron a funciones administrativas en dependencias de salud más centrales, interrumpiendo la evolución del proyecto. Ciertamente esta experiencia es un antecedente histórico sumamente interesante.¹⁷

1.6.3 Los sistemas nacionales de información en salud

Los ministerios de salud de América Latina se organizaron en los años treinta y cuarenta, a partir de instituciones con fines parecidos pero menos amplios y de menor ámbito. La Organización Panamericana de la Salud, con el sistema de conferencias sanitarias, fue fundamental en labores desde la formación de recursos humanos hasta la instalación de programas de acción similares en muchos países. Poco a poco los ministerios asumieron más tareas, a partir de la atención de las personas en establecimientos nacionales. Más aún, los ministerios de los diferentes países latinoamericanos han tenido un desarrollo paralelo. La función de contabilizar la información relativa a las diferentes enfermedades y realizar

las estadísticas correspondientes es un ejemplo de ello. Las tablas estadísticas iniciales incluían categorías como «enfermedades respiratorias» o «enfermedades diarreicas», y los informes contenían páginas y páginas de columnas de números difíciles de comprender. A inicios de los setenta, y con mayor fuerza en los ochenta, la situación cambió. Las computadoras permitían listar los datos y trabajar con ellos de tal forma que tanto los ministerios como los profesionales de salud pudieran analizar, mediante curvas y mapas, la evolución de las tendencias de las enfermedades objeto de esa contabilidad. Los departamentos de estadística e informática se complementaron con las direcciones de epidemiología, que comenzaron a realizar la vigilancia de las diferentes enfermedades, enriqueciendo la información con la búsqueda activa de los casos en las diferentes localidades donde aparecían los brotes.

En cuanto a la parte de Tecnologías de la Información y la Comunicación, las redes telefónicas encontraron límites. En los años cincuenta y sesenta el teléfono era propio de las ciudades; el servicio existía hasta donde el tendido de cables, las torres y los sistemas de repetidoras podían llegar. Los ministerios de salud organizaron redes de comunicación radial, basados en unidades de onda corta (HF), económicas y con alcance a todas las localidades, pero con muchos inconvenientes. Por ejemplo, el ruido de fondo, el uso alterno del micrófono entre los dos interlocutores (el famoso «cambio» y al final la despedida con «cambio y fuera»), la

17. Guerra H., 1990. «El Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Pasado, Presente y Proyecciones Futuras». p. 53. En *Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (1968-1989)*. A. Zavaleta, Editor. Megaprint Ediciones, Lima. pp. 27-62.

falta de privacidad y de mantenimiento por especialistas electrónicos. Debido a ello el servicio de radiofonía quedaba circunscrito a las actividades administrativas y solo ocasionalmente se transmitía información relativa a emergencias, desastres o epidemias. La información clínica, referente a los pacientes «en tiempo real», no llegaba a ser transmitida por el servicio de radiofonía.

Durante los ochenta se ensayó el sistema de información directamente desde las unidades de atención de salud. Se diseñaron hojas de información para cada consulta. Se adoptó el nombre de «Health Information System» o HIS para el sistema. El mismo se introdujo gradualmente, en forma de planes piloto. A medida que la capacidad de computación creció, se organizaron cuadros de personas, estadísticos de profesión, con una formación especial, con una mística para cumplir su trabajo a tiempo y dispuestos a combatir la «mala data».^{18, 19, 20}

1.6.4 Las lecciones de la epidemia de cólera de los noventa

A comienzos del año 1991 hubo en el Perú una experiencia aleccionadora que vale la pena relatar, el inicio de la epidemia del cólera, que puso a prueba todos los sistemas de salud. No era suficiente acu-

mular cifras para saber lo que ocurría en el territorio nacional. Era necesario despachar equipos (humanos) de auxilio a cada zona de forma inmediata, una vez que llegaba la información de la aparición de las víctimas. Estos equipos usaban los criterios epidemiológico-clínicos adecuados para aplicar la terapia de rehidratación endovenosa, seguida por la rehidratación vía oral, salvar vidas e instruir a la población (contactos de cada paciente, vecinos y otros pobladores) sobre las medidas preventivas necesarias de utilizar. A la vez, informaban las incidencias de la epidemia y enviaban muestras de heces en medios de transporte Cary-Blair al Laboratorio Central del Instituto Nacional de Salud para determinar la causa de la diarrea acuosa en cada localidad (por cultivo e identificación de los agentes), con el especial cuidado de confirmar la presencia de las cepas epidémicas de *Vibrio cholerae* O1. Esta estrategia permitió a los servidores de la Oficina General de Epidemiología y del Instituto Nacional de Salud cumplir su papel cabalmente y contribuir a que la epidemia de cólera en el Perú, a pesar de las enormes cifras de afectados (medio millón en cuatro años), mantuviera bajas las tasas de mortalidad, por debajo de 1% (gráfico 1.4)^{21, 22}.

Como corolario, todos los países de América mejoraron sus sistemas de in-

18. Rienhoff, Otto. pp. 51-57- «Health Informatics and Telematics in Latin-America: Scenarios and Actors». En *Health, Information Society and Developing Countries*. Sosa-Iudicissa, Marcelo, Jeffrey Levett, Salah Mandil, Peter F. Beales, Eds. IOS Press, 1995.

19. «Introduction to Latin American Case-Studies». pp. 59-62. En *Health, Information Society and Developing Countries*. Sosa-Iudicissa, Marcelo, Jeffrey Levett, Salah Mandil, Peter F. Beales, Eds. IOS Press, 1995.

20. Campos, Miguel, Humberto Guerra. «Health Telematics in Perú». pp. 93-102. En *Health, Information Society and Developing Countries*. Sosa-Iudicissa, Marcelo, Jeffrey Levett, Salah Mandil, Peter F. Beales, Eds. IOS Press, 1995.

21. Gotuzzo Eduardo, Javier Cieza, Luis Estremadoyro, Carlos Seas. «Cholera. Lessons from the epidemic in Perú». *Infect Dis Clin North Am.* 8: 183, 1994.

22. Tauxe, Robert V., Eric D. Mintz, Robert E. Quick. «Epidemic cholera in the new world: translating field epidemiology into new prevention strategies». *Emerg Infect Dis.* 1: 141-146, 1995. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2626892/pdf/8903186.pdf> (Último acceso 30 de marzo 2013).

1. Diagnóstico y vigilancia de las enfermedades principales en Latinoamérica, rol y...

formación en salud, y lo aprendido con «el modelo del cólera», todavía vigente, aportó experiencias, vivencias y ejemplos a los servicios a todos nuestros países. Este se ha aplicado hoy en día a muchas otras patologías. Por ejemplo, existen «salas de situación», o situacionales, y actualizaciones frecuentes mediante documentos elaborados en cada localidad y para las principales enfermedades (gráficos 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 y 1.9). Ya es frecuente la discusión en clínica sobre brotes de diferentes enfermedades y cómo lograr su prevención, el uso de los conceptos de canales epidémicos, zonas de silencio epidemiológico, señales de alarma y toda una terminología anteriormente menos usual. Los informes de las direcciones de epidemiología mejoran cada día y actualmente pueden ubicarse gráficas y mapas

alusivos a una enfermedad en particular muy poco tiempo después de haberse recogido la información.

1.6.5 Los proyectos de Enlace Hispano Americano de Salud, EHAS

Al finalizar los noventa se hizo patente el siguiente gran desafío: la incorporación sistemática de las dependencias de atención de salud de los lugares más apartados, la inclusión de la información recabada a nivel rural y del aporte de los agentes de salud más modestos, los sanitarios, en forma más orgánica a todo el sistema de salud. Nuevamente los proyectos específicos tomaron un derrotero innovador, que consistió en llevar las comunicaciones a lugares sin líneas telefónicas, a tra-

Gráfico 1.4 La progresión del cólera a través de América desde su aparición en la costa del Perú en 1991. El seguimiento electrónico de la epidemia mantuvo la información día a día. Tomado de: <http://www1.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/cholera-situacion-91-02.pp>

Epidemia de cólera en las Américas

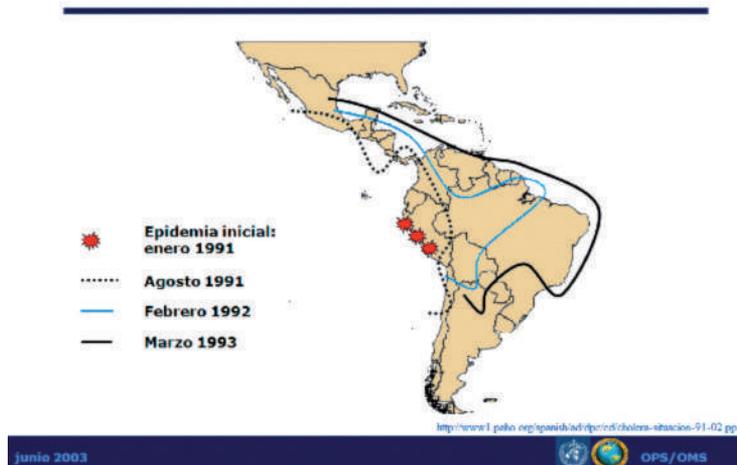


Gráfico 1.5 La Sala Situacional de la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú contiene mapas de las enfermedades bajo vigilancia. Ejemplo de malaria por *Plasmodium vivax*, Semana Epidemiológica 11, 2013. Tomado de: <http://www.dge.gob.pe/vigilancia/sala/2013/SE11/malaria.pdf>

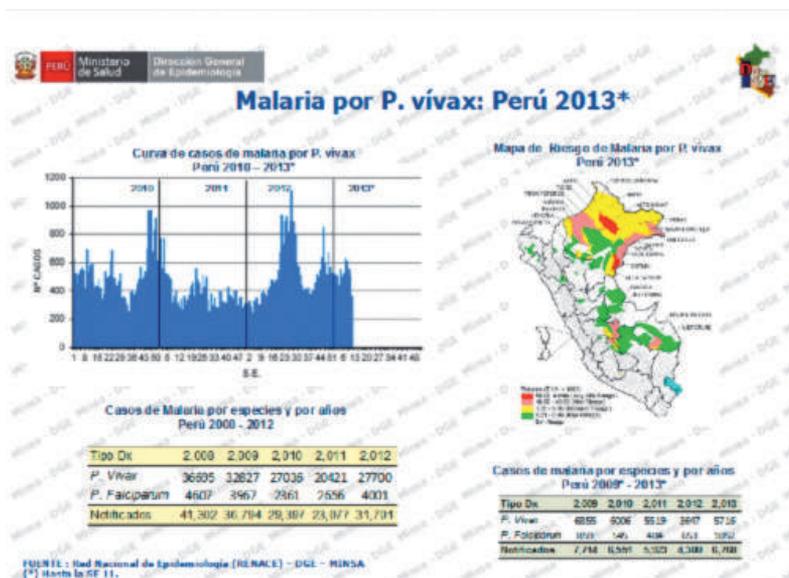
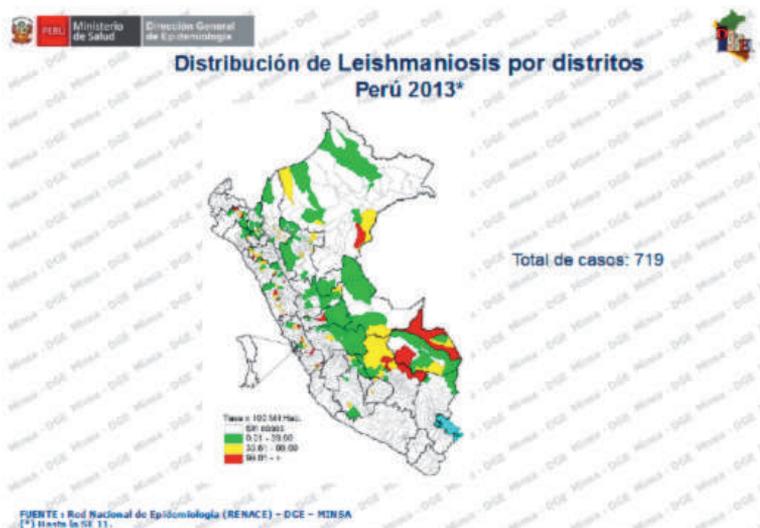


Gráfico 1.6 La Sala Situacional de la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú contiene mapas de las enfermedades bajo vigilancia. Ejemplo de leishmaniasis, Semana Epidemiológica 11, 2013. Tomado de: <http://www.dge.gob.pe/vigilancia/sala/2013/SE11/leishmaniasis.pdf>



1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

Gráfico 1.7 La Sala Situacional de la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú contiene mapas de las enfermedades bajo vigilancia. Ejemplo de dengue, Semana Epidemiológica 11, 2013. Tomado de: <http://www.dge.gob.pe/vigilancia/sala/2013/SE11/dengue.pdf>

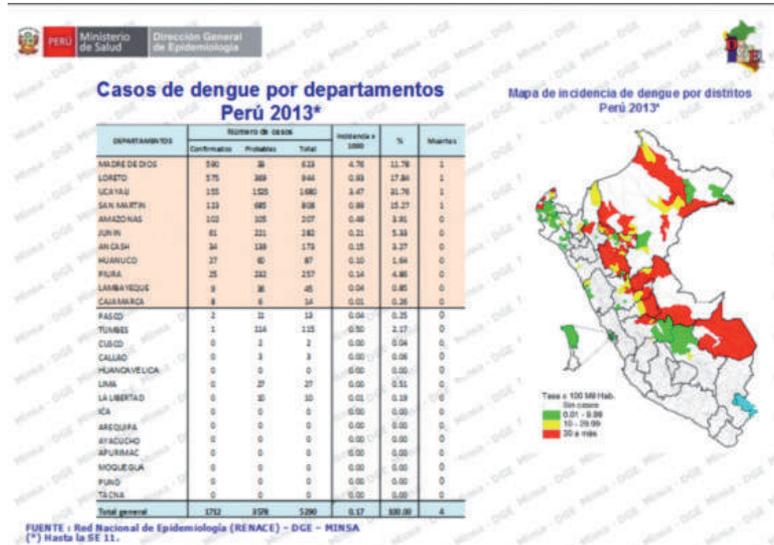


Gráfico 1.8 La Sala Situacional de la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú contiene mapas de las enfermedades bajo vigilancia. Ejemplo del canal epidemiológico de enfermedades diarreicas agudas, Semana Epidemiológica 11, 2013. Tomado de: <http://www.dge.gob.pe/vigilancia/sala/2013/SE11/edas.pdf>

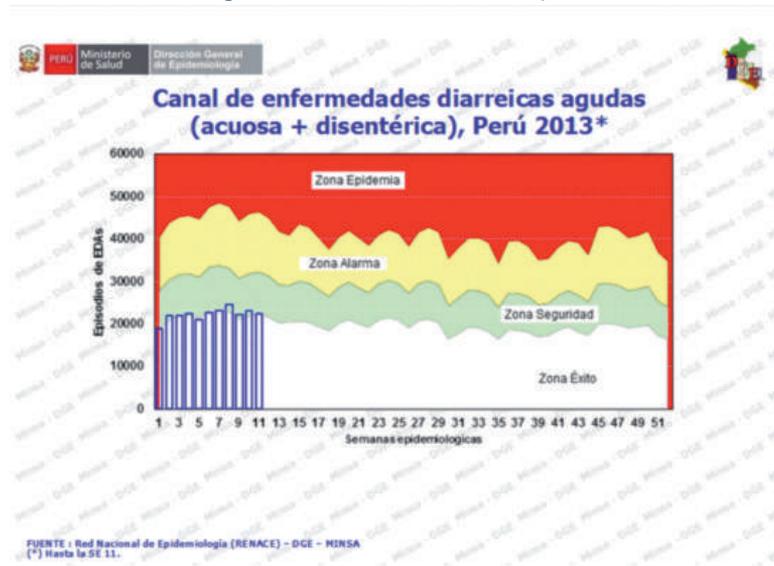
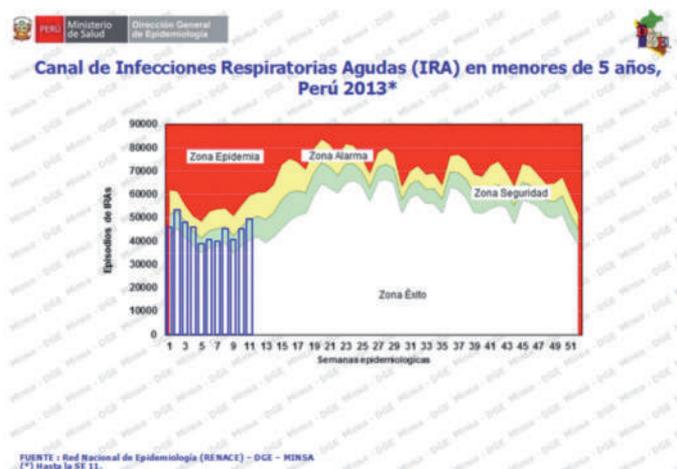


Gráfico 1.9 La Sala Situacional de la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú contiene mapas de las enfermedades bajo vigilancia. Ejemplo del canal epidemiológico de infecciones respiratorias agudas, Semana Epidemiológica 11, 2013. Tomado de: <http://www.dge.gob.pe/vigilancia/sala/2013/SE11/iras.pdf>



vés de un sistema de radio, diseñado para grandes unidades territoriales (en el caso del Perú, el proyecto piloto abarcó la mitad de toda la provincia de Alto Amazonas, del departamento de Loreto, en la selva).

Andrés Martínez y Valentín Villarroel, ingenieros de telecomunicaciones provenientes de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM), estuvieron realizando estudios de doctorado en Ingeniería Biomédica y Tecnología Sanitaria a fines de los años noventa. En ese tiempo exploraron las condiciones generales y los sistemas de comunicación en los establecimientos del Ministerio de Salud de varias provincias del Perú, que fueron Morropón (Piura), en la sierra, Moyobamba (San Martín), en la selva, e Ilay (Arequipa), en la costa. Procuraban tabular en esos establecimientos los retos que la optimiza-

ción de las comunicaciones pudiera contribuir a solucionar. De regreso en la UPM con los Drs. Ings. Francisco del Pozo y Joaquín Seoane prepararon el proyecto llamado Enlace Hispano Americano de Salud, EHAS, con el objetivo de proporcionar al personal sanitario de los puestos de salud, en los lugares más remotos y privados de las comodidades de las ciudades, herramientas de información y comunicación para mejorar los servicios a prestar a las poblaciones en las que trabajan. Andrés Martínez y Valentín Villarroel regresaron al Perú en 1998, munidos del proyecto, ya en vías de aprobación por la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI). Ellos representaban al Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT) de la UPM y a la Asociación Madrileña de Ingenieros Sin Fronteras, ISF. Buscaron en el Perú dos socios para el proyecto, la Pontificia Universi-

1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

dad Católica como socio tecnológico, con el Dr. Ing. David Chávez a cargo, y la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) como responsable del Centro Coordinador Nacional, para las actividades propiamente en salud, sobre todo de capacitación al personal sanitario. Esta responsabilidad quedó a mi cargo, Dr. Humberto Guerra. El proyecto EHAS fue adoptado como proyecto institucional por ambas universidades peruanas, que se comprometieron a cumplirlo. Este modelo de tener un socio tecnológico y un socio para los temas de salud se adoptó en cada país donde se ha implantado un proyecto EHAS.

Mediante una sucesión de proyectos y financiamientos diversos, y el entusiasta compromiso de las instituciones en convenio, se logró establecer el laboratorio de comunicaciones de bajo costo en Lima, con el Dr. Ing. David Chávez y un equipo de ingenieros colaboradores, como Luis Camacho, Jaime Vera, César Córdova y otros más. Se seleccionó como sede del proyecto piloto la provincia de Alto Amazonas, departamento de Loreto, propuesta por el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, por haber sido la base de un proyecto sobre dermatología sanitaria, continuado por otro de apoyo a la Atención Primaria de Salud en la Región Loreto. Los dos proyectos estuvieron vigentes varios años, desde 1987 hasta 1998. El excelente apoyo local desde el Hospital de Santa Gema, en Yurimaguas, la capital provincial, por parte de su director, el Dr. Hugo Rodríguez, fue fundamental para su éxito.

Los problemas a resolver en Alto Amazonas eran serios. Las grandes distancias

que debían recorrerse a través de los ríos, debido a la ausencia de carreteras; las frecuentes evacuaciones de enfermos, generalmente con escasa o nula coordinación previa con el establecimiento de destino; la carga de trabajo representada por los informes mensuales, que debían ser consignados desde cada puesto de salud a cada centro de salud y de cada centro al hospital en Yurimaguas. Los hospitales y centros cuentan con médicos, dentistas, enfermeras y otro personal de salud, mientras que los puestos los opera un sanitario. Los 41 establecimientos involucrados en el proyecto incluyeron al hospital Santa Gema, siete centros de salud y 33 puestos de salud, los últimos sin teléfono ni electricidad. El Organismo Supervisor de Inversión Privada en Telecomunicaciones, Osiptel, instaló siete teléfonos satelitales en los centros de salud.

La instalación de los equipos EHAS en los puestos y centros de salud seleccionados en Alto Amazonas, así como la puesta en marcha del proyecto de comunicaciones, estuvo plena de aventura y desafíos. Hubo una importante participación local. Los municipios y sus pobladores contribuyeron con múltiples tareas y brindaron su apoyo para lograr las modificaciones necesarias en cada establecimiento para dar cabida a los equipos del sistema EHAS.

La electricidad necesaria para los puestos de salud provino de paneles solares, con regulador automático, inversor y banco de baterías. El resto de la dotación requerida fue un radio transceptor VHF, un módem para el radio, una impresora de impacto y una computadora. Inicialmente las computadoras fueron portátiles (*laptops*) y luego se

reemplazaron por otras, de escritorio, más robustas; cada antena de radio estaba colocada en una sólida torre de 15 a 30 metros, protegida de tormentas por un pararrayos con puesta a tierra. La inversión económica para dotar cada puesto fue alrededor de 4.200 dólares americanos. Los centros necesitaban los servidores, los cuales representaron una inversión mayor. Sin embargo, se hizo el esfuerzo de reducir los costos de operación al mínimo: los radios de los puestos de salud permitían transferencia de voz y de datos, sin costos de uso; el teléfono en los centros de salud se comunicaba por Internet a Lima cada tres horas, es decir ocho veces diarias, con pequeñas demoras en el intercambio de los mensajes.²³

Desde su puesta en marcha en 2001, el sistema VHF instalado ha contado con módems de 9.600 bps en un canal estándar de 12,5 kHz, lo que ha permitido una velocidad de transmisión de unos 17 kbps de datos reales. Este escaso ancho de banda limita las comunicaciones al correo electrónico y la transmisión de datos e imágenes; por este hecho los puestos no pueden acceder a Internet (gráfico 1.10).

La Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) se hizo responsable principalmente de la capacitación del personal de salud, lo cual se logró de diversas formas —cursos a distancia, en temas de salud relevantes al área de la selva—; la Pregunta al Día (PAD) para estimular la comunicación con un desafío diario de conocimientos; la respuesta a las consultas en general y a las consultas específi-

cas, a veces «con paciente presente», a través de los facilitadores correspondientes; la segunda opinión para afinar los diagnósticos y tratamientos; el acceso a la información en salud existente en la biblioteca de la UPCH, como parte del proyecto original. El equipo estuvo conformado inicialmente por los médicos Jesús Peinado, Carlos Kiyán, José Luis Rojas, Arturo Castello, la licenciada en Comunicación Social Jamine Pozú y los licenciados en Informática Víctor Roque, Luis Fucay y Ellar Llacsahuanga. El Dr. Jesús Peinado se alejó poco después de comenzado el proyecto para proseguir su adiestramiento en el extranjero. Quien surgió entonces como líder nato y cohesionador del equipo fue Carlos Kiyán, a quien se le reconoció como coordinador ejecutivo del grupo (gráfico 1.11).

A las actividades programadas inicialmente se sumó, al observarse progresos demasiado lentos en la capacitación del personal de salud en la operación de los equipos y en informática, la realización de talleres presenciales con manuales y prácticas preparados para ese fin. Esto permitió reforzar el aprendizaje de cada grupo, la instrucción en ofimática y en los rudimentos del mantenimiento de todo el equipo que les sería confiado. Estos talleres adoptaron estrategias para la enseñanza dirigida a los adultos (andragogía). Los conocimientos se reforzaron más adelante, ya a distancia, en la operación cotidiana de los sistemas y con el acompañamiento en las comunicaciones más familiares y «en confianza» entre los miembros del equipo de

23. Martínez, Andrés, Valentín Villarroel, Joaquín Seoane, Francisco Del Pozo. «A study of a rural telemedicine system in the Amazon region of Perú». *J Telemed Telecare*. 10: 219-225, 2004.

1. Diagnóstico y vigilancia de las enfermedades principales en Latinoamérica, rol y...

Gráfico 1.10 Proyecto EHAS - Alto Amazonas. A) Instalaciones en uso en un puesto de salud. B) Sanitaria e instalaciones en el puesto de salud de Nuevo Mundo. C) Instalaciones en uso en un puesto de salud

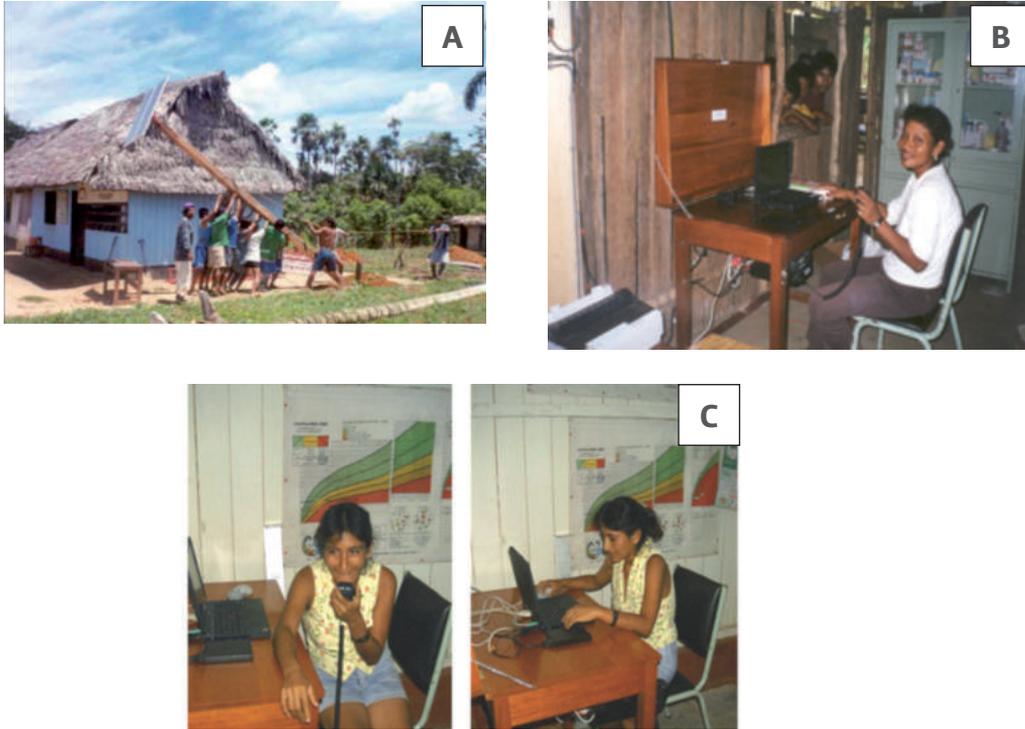
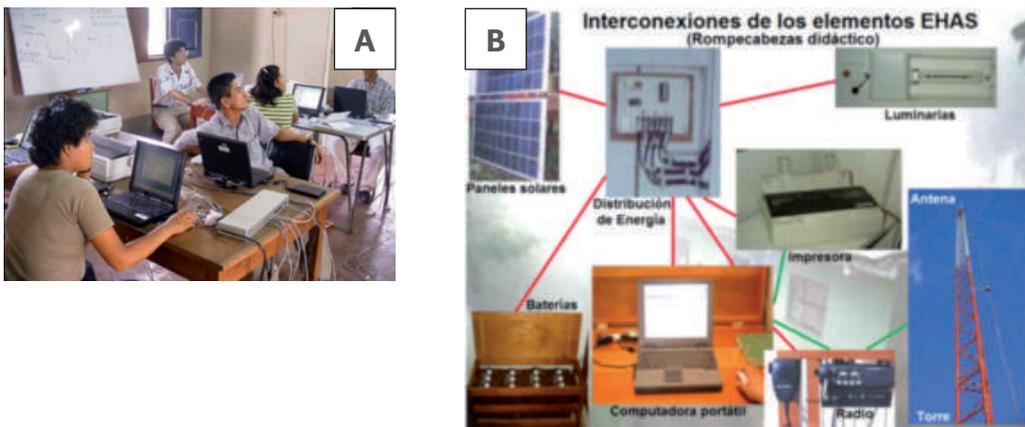


Gráfico 1.11 Proyecto EHAS - Alto Amazonas. A) Instrucción en el empleo de computadoras. Los médicos Carlos Kiyán (cerca de la ventana) y Arturo Castello (al centro) conducen la sesión entre los sanitarios en adiestramiento. B) Una de las tareas para la enseñanza de informática, diseñada como rompecabezas: las interconexiones de los equipos EHAS



instrucción EHAS y los sanitarios adiestrados.

Esta actividad ha sido evaluada a lo largo de los años y los resultados han sido absolutamente favorables. El proyecto piloto en Alto Amazonas ha sido el modelo utilizado para optimizar la cobertura de salud en los lugares donde más se necesita y para servir a quienes más precisan. Los destinatarios del proyecto EHAS son los sanitarios, quienes, trabajando cada uno en su puesto de salud, deben enfrentarse a diario con los pobladores de sus localidades y atenderlos con toda dedicación. El contacto diario, aunque remoto, con los médicos de los centros de salud, el intercambio de inquietudes y preguntas con quienes pueden rápidamente responder, la coordinación a tiempo con quienes deben recibir a un paciente a ser referido para su atención a niveles más complejos, la confianza de sentirse apoyados en el trabajo realizado, se tradujeron en cifras muy positivas que realzan el éxito alcanzado.^{24, 25}

Desde el punto de vista económico, los gastos de operación y mantenimiento, además de los costos de los equipos, fueron amortizados en solo treinta y dos meses, gracias a los ahorros resultantes de la disminución de los traslados de los sanitarios y de la reducción de la evacuación de pacientes. Si a esto se le suma el ahorro indirecto, producido por la presencia continua de un personal que no debía ausentarse de su lugar de trabajo ni utili-

zar su tiempo en preparar los viajes, la recuperación de la inversión ocurrió en solo trece meses. Esto sin contar con los beneficios económicos producidos al reducirse los días perdidos de trabajo por los pacientes, la disminución de la letalidad y del número de discapacitados. Si tomamos en cuenta este elemento, la amortización podría considerarse realizada en un tiempo aun menor.²⁶

Las ventajas intangibles de este proyecto se traducen en una mayor confianza de los pobladores en los servicios de salud, una mejoría real de la salud general de la población, una mayor equidad en la distribución de salud, una vida comunitaria plena y un orgullo especial por ser parte de esos logros en una comunidad que progresa.

A varios años de iniciados estos proyectos podemos constatar que las instalaciones de sistemas de comunicación por la Fundación EHAS en colaboración con el Grupo de Telecomunicaciones Rurales de la Pontificia Universidad Católica del Perú en Loreto, y del «Proyecto control de malaria en zonas fronterizas de la Región Andina: un enfoque comunitario» o Pamafro están activos. Para 2010 había cerca de 100 estaciones, incluyendo varias con capacidad de conexión satelital a Internet. El sistema WiFi a lo largo del trayecto del río Napo, interconectando 15 establecimientos de salud desde Cabo Pantoja hasta Iquitos (además de un centro educativo y otras instituciones), es

24. Martínez Andrés, Diego M. López, Alberto Sáez, Joaquín Seoane, Álvaro Rendón, Richard Shoemaker, Ignacio Fernández. «Improving epidemiologic surveillance and health promoter training in rural Latin America through information and communication technologies». *Telemed & e-Health*. 11: 468-476, 2005.

25. Proyecto @LIS: «4. Enlace Hispano Americano de Salud (ehas)». En *Newsletter de @LIS*. Vol 1: 4, 2005. http://ec.europa.eu/europeaid/where/latin-america/regional-cooperation/alis/documents/newsletter1alis_es.pdf (Último acceso 30 de marzo 2013).

26. Martínez, Andrés, Valentín Villarreal, Jaime Puig-Junoy, Joaquín Seoane, Francisco Del Pozo. «An economic analysis of the EHAS telemedicine system in Alto Amazonas». *J. Telemed Telecare*. 13: 7-14, 2007.

1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

probablemente el más largo del mundo, con 445 kilómetros. Otra red sigue el curso del río Putumayo, frontera con Colombia, con 12 estaciones en puestos de salud, ocho de las cuales están en el Perú.²⁷

En el área andina del Perú se ha desarrollado una parte del proyecto EHAS-@LIS, que comprende dos provincias, Quispicanchis y Acomayo, servidas por 12 estaciones en otros tantos establecimientos de salud de la Red Cusco Sur (gráfico 1.12). Estas instalaciones se construyeron conjuntamente con otras en el Valle del Cauca, Colombia, donde se presta servicio a cinco hospitales, dos centros de salud y 27 puestos de salud, y en Guantánamo, Cuba, con 22 consultorios médicos de familia, tres hospitales, tres policlínicas universitarias y la Dirección Municipal de Salud conectados. La inauguración de la Red de Telemedicina Rural de la Red Cusco Sur se realizó en el Centro de Salud de Sangarará, al culminar el Primer Foro Iberoamericano de Telemedicina Rural en el Cusco. Estuvieron presentes la Dra. Patricia Villa, representando al Organismo Andino de Salud (ORAS); el Dr. Humberto Guerra, por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH); el Dr. Ing. Andrés Martínez, presidente de la recién creada Fundación Enlace Hispano Americano de Salud (EHAS); el Dr. Ing. David Chávez, de la Pontificia

Universidad Católica del Perú, y el Dr. Philippe Rasquin, de la Unión Europea, como también autoridades de salud de Lima y del Cusco. El foro mismo fue inaugurado por la ministra de Salud de entonces, Dra. Pilar Mazzetti.²⁸

Los informes de los tres países donde se implementó el proyecto EHAS-@ALIS son positivos. Se brindó apoyo a establecimientos cuyo relativo aislamiento evitaba que los profesionales estuvieran bien informados. Las redes y el hecho de poder entrar en comunicación con los otros miembros de las mismas, la discusión de sus necesidades y la apertura a Internet han permitido un mejor desarrollo de sus capacidades, lo cual se ha reflejado en la calidad de atención a sus pacientes.^{29,30}

El proyecto EHAS-@ALIS tuvo entre sus objetivos la preparación de cursos de refresco sobre enfermedades y su manejo, para ser impartidos «a distancia» y favorecer así el adiestramiento continuo del personal de salud. Este tipo de cursos incluía a todo el personal de salud, desde los sanitarios hasta los médicos. Los cursos se prepararon de acuerdo con una metodología resultado de las experiencias anteriores y denominada por sus creadores como «el orden lógico de los procesos». El valor de este método, en que los facilitadores educativos contribuyen a la

-
27. Oña, Ricardo. «CITED y la investigación en TIC para el desarrollo». Iquitos, Loreto, Perú, 2011. <http://www.iiap.org.pe/Upload/Conferencia/CONF112.pdf> (Último acceso 30 de marzo 2013).
28. López, Diego M., David Chávez, Andrés Martínez. «Primer Foro Iberoamericano de Telemedicina Rural. Compartiendo experiencias y planteando nuevos desafíos». En *Revista eSalud.com*. <http://www.revistaesalud.com/index.php/revistaesalud/issue/view/6> (Último acceso 30 de marzo 2013).
29. Feo, Óscar, David Chávez, Humberto Guerra, Andrés Martínez, Valentín Villarroel, Comité Editorial. «Memoria del Proyecto EHAS-@LIS». Matices Impresos, Lima, Perú, 2006. http://gtr.telecom.pucp.edu.pe/download/publicaciones/EHASALISMem_ESP.pdf (Último acceso 25 de mayo 2013).
30. Debandi, Florencia, Claudio Dondi, Fabio Nascimbeni. «@lis Alianza entre Europa y América Latina para la Sociedad de la Información». p. 68. En: *Publicación Final del Programa @LIS*. @LIS ISN, 2006. http://ec.europa.eu/europeaid/where/latin-america/regional-cooperation/alis/documents/final_publication_es.pdf (Último acceso 30 de marzo 2013).

Gráfico 1.12 Red de telemedicina del norte del Perú. Se debe al Grupo de Telecomunicaciones Rurales (GTR) de la Pontificia Universidad Católica del Perú y la Fundación EHAS. Tomado de: <http://www.iiap.org.pe/Upload/Conferencia/CONF209.pdf>



formación del alumno, sin asumir posiciones de autoridad, estriba en permitir a los participantes resolver los problemas planteados y adquirir confianza en su capacidad de tener cada vez mayor éxito. Un producto interesante de la actividad del grupo de la UPCH con la contribución de los distintos equipos fue la del boletín *Taita Sani-cho*, que continuó produciéndose durante un tiempo luego de concluido el financiamiento del proyecto. Esto demuestra el grado de compromiso adquirido por los participantes con los objetivos del mismo.

1.6.6 El Proyecto Maniapure

A diferencia de otros proyectos que se reseñan en este capítulo, el Proyecto Maniapure surgió de una forma original. El Dr. Tomás Sanabria, cardiólogo de Caracas, es aficionado a pilotear aviones y pescar en localidades remotas. Una de ellas, la región de Maniapure, estado Bolívar, se convirtió hacia 1968 en su favori-

ta. Algunos miembros de la familia empezaron a enseñar las primeras letras a los niños de la población indígena cercana y poco a poco surgió un gran proyecto que sigue siendo liderado por el Dr. Tomás Sanabria, con una fundación, la Fundación Maniapure, que apoya las actividades del Centro La Milagrosa.

El Centro La Milagrosa sirve a unas 40 comunidades, 33 criollas y siete de indígenas de la etnia panare, en un territorio de 150 km². El centro se convirtió en un consultorio ambulatorio que realiza atenciones médicas, odontológicas, de laboratorio y de nutrición. El responsable es un médico que reside allí por un año. Además rotan casi continuamente estudiantes de Medicina en adiestramiento, de facultades de Medicina tanto venezolanas como del extranjero, en condición de pasantes voluntarios, que suelen permanecer desde tres meses hasta un año. Los pasantes de las universidades que tienen convenio con el centro y reciben créditos

1. Diagnóstico y vigilancia de las endemias principales en Latinoamérica, rol y...

académicos permanecen de diez a veintidós semanas. Los voluntarios lo son realmente, tienen un código de conducta para que la visita sea agradable y productiva para todos y se fomenta que sean autofinanciados.

Las instalaciones inicialmente muy modestas del Centro La Milagrosa han mejorado con el aporte financiero de empresas, personas individuales y voluntarios. Las capacidades de telemedicina son importantes y los diagnósticos y sugerencias terapéuticas de médicos especialistas de Caracas, e incluso en ocasiones del extranjero, son fundamentales para el funcionamiento del centro. El concepto prevalente es que los pacientes con enfermedades complejas deben en lo posible ser atendidos en sus localidades de origen, así que hay que beneficiarlos con lo mejor a fin de evitar que tengan que desplazarse. Esto implica la utilización de elementos auxiliares de laboratorio o de examen clínico posibles de ser observados a distancia, como microscopios, estetoscopios, electrocardiógrafos, aparatos de ultrasonido y así sucesivamente.

Los progresos de La Milagrosa se han expandido a otras comunidades y la fundación apoya hoy en día otras localidades, como Gran Sabana, Wonken, Kamarata, Uriman y Puerto Ayacucho, cada una de las cuales es un esfuerzo y un logro en sí mismo.

La actividad desde 1968 del grupo ahora denominado Fundación Maniapure le ha valido importantes aportes. Su éxito ha sido tal que gracias a fondos de la Corporación Andina de Fomento existe un

proyecto similar en el Ecuador, con tres sedes.³¹

1.6.7 El proyecto S.O.S. Telemedicina para Venezuela

Este proyecto es muy reciente, ya que fue iniciado en 2007; se construye y desarrolla sobre un centro activo desde hace muchos años y pionero en el área de publicaciones en revistas en línea sin costo o de acceso libre, el Caibco, el Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas, en el Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. El creador e impulsor del proyecto es el Dr. Héctor Arrechdera, quien gestionó y obtuvo un importante financiamiento de la empresa petrolera francesa Total. El Dr. Arrechdera le dedica todo su entusiasmo con un equipo de colaboradores, muchos de ellos médicos jóvenes.

El propósito de este proyecto es llevar las herramientas de información y comunicación a establecimientos de atención primaria de salud ubicados en los estados Amazonas, Nueva Esparta y Delta Amacuro, para proporcionar acceso a servicios de teleconsulta y tele-diagnóstico de parte de especialistas de la Universidad Central de Venezuela a los pacientes. Incorpora en una red alrededor de 100 establecimientos y realiza actividades de investigación de necesidades, que intenta cubrir con la experiencia y experticia de los profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.³²

31. Fundación Proyecto Maniapure. <http://www.maniapure.org/> (Último acceso 30 de marzo 2013).

32. Proyecto S.O.S. Telemedicina para Venezuela. <http://caibco.ucvve/SOSTelemedicina.pdf> (Último acceso 30 de marzo 2013).

Gráfico 1.13 Proyecto Maniapure. Vista aérea de las instalaciones del Centro La Milagrosa, noviembre de 2012. Modificado de: <http://www.facebook.com/photo.php?fbid=10151159417016089&set=a.10150637336846089.387671.32289271088&type=1&permPage=1>



Gráfico 1.14 Proyecto S.O.S. Telemedicina para Venezuela, Universidad Central de Venezuela. Plataforma operativa. Tomado de: http://telesalud.ucaldas.edu.co:8082/telesalud/images/pdf/Hector_Arrechedera_opt.pdf



1.7 A modo de cierre

En los ejemplos que hemos revisado rápidamente observamos cómo en proyectos de salud basados en la telemedicina, con énfasis en lo rural, es un denominador común el empeño en mejorar las condiciones de salud de los pobladores más desvalidos de nuestros países. Los profesionales de distintas especialidades realizan esta tarea con un afán casi místico.

Esa dedicación ha hecho posible logros como los que aquí referimos y que en nuestra región son tan significativos.

Siempre necesitaremos más personas con ese grado de convicción y entrega para establecer mejores condiciones para nuestras poblaciones. Las enfermedades endémicas probablemente continuarán golpeando a nuestras poblaciones rurales y no rurales, y es nuestro empeño vencerlas en su propio terreno.

Verónica Inés Thouvenot

Máster in Business Administration en Gestión y Desarrollo de Proyectos, IAE - Écoles Universitaires de Management, Francia. Posgrado en Derecho Médico y Economía de la Salud, Universidad de Medicina de Lyon y doctorado en Matemática Avanzada y Toma de Decisiones en Salud Pública Humanitaria. Consultora de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la UIT, con experiencia de campo y en salud electrónica, telemedicina, *e-learning* y salud humanitaria. Científico Sénior (OMS) e investigadora en el Centro Europeo de Salud Humanitaria de Lyon. Directora del grupo de trabajo «Mujeres y salud en línea» en Millennia2015. Ha llevado a cabo misiones de campo en diversos países para evaluar el impacto del uso de las TIC para la salud en los países en desarrollo. Participa activamente como ponente en conferencias internacionales y es miembro del Comité Consultivo de Vigilancia y Evaluación de la Health Information For All (HIFA2015).

Dra. Lilia Pérez-Chavolla

Graduada de maestría y doctorado en Comunicación, Universidad Estatal de Ohio, Estados Unidos. Consultora para el sistema de las Naciones Unidas en el área de comunicaciones para el desarrollo. Su trabajo y publicaciones se centran en la aplicación de las tecnologías de la información y la comunicación para promover el desarrollo, en particular en las esferas de salud, el medio ambiente y el gobierno. Ha participado en diversas conferencias y cuenta con publicaciones sobre el uso de las TIC para el desarrollo, políticas de oportunidad digital, reforma regulatoria, el servicio universal, y temas de interés para consumidores de servicios de telecomunicaciones.

Licenciada Isabel Lobos

Guatemalteca, enfermera y administradora educativa, diplomada en Epidemiología y Epidemiología Sociocultural, Atención de Enfermería en Materno-infantil y en Administración Pública. Maestrante en Educación con Énfasis en Modelos Alternativos. Posee amplia experiencia en docencia, gerencia y dirección de la Escuela de Enfermería de Cobán Alta Verapaz. Fue consultora de proyectos de salud pública y salud comunitaria en la Cruz Roja Guatemalteca Delegación Cobán y en el Proyecto de Reforma Sectorial de Salud de la Unión Europea, Apresal. Trabajó en la gerencia de proyectos de salud comunitaria en la ONG Prestadora de Servicios de Salud Talita Kumi. Coordinó el Proyecto de Promoción de Enfermería para la Atención Primaria de Salud de la Escuela de Enfermería de Cobán y la Escuela de Enfermería de Newfoundland, Canadá. Actualmente es directora ejecutiva de la Asociación TulaSalud, ONG cuya misión es apoyar al Ministerio de Salud en el fortalecimiento de la atención primaria de salud, dirigida a poblaciones rurales, indígenas y postergadas, basada en eSalud.

Dra. Arletty Pinel

Es bióloga y zoóloga de la George Washington University, Estados Unidos. Médica psiquiatra, Universidad de São Paulo, Brasil, y especialista en neuropsicoendocrinología y sexualidad humana, universidades de Cornell y Columbia, Estados Unidos. Reconocida internacionalmente por sus trabajos pioneros e innovadores en las áreas de salud sexual y reproductiva, VIH y sida, discapacidad y tecnología aplicada a la salud y al desarrollo social. Es directora ejecutiva de la firma de consultoría Genos Global e impulsó la creación y coordina el diplomado en Telemedicina e Informática Médica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá y en la Universidad Tecnológica de Panamá. La Dra. Pinel apoya técnicamente a decenas de países de todas las regiones del mundo y ha recibido múltiples premios en reconocimiento a su labor profesional. Después de ocupar altos cargos en organismos internacionales, en los últimos años se ha enfocado en las tecnologías de la información y la comunicación para el desarrollo (TICD) especialmente en lo que se refiere a la formación de recursos humanos en países en vías de desarrollo.

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando Tecnologías de la Información y la Comunicación

Verónica Inés Thouvenot (), Dra. Lilia Pérez-Chavolla (**), licenciada Isabel Lobos (***) y Dra. Arletty Pinel (****)*

(*) Directora de la red global Millennia2015 «Mujeres y salud en línea»
www.millennia2015.org/Women_and_eHealth
thouvenot.veronique@millennia2015.org

(**) Consultora TIC, Estados Unidos - www.linkedin.com/liliaperezchavolla
perez-chavolla.2@osu.edu

(***) Directora ejecutiva de TulaSalud, Guatemala - <http://www.tulasalud.org/>
isabel@tulasalud.org

(****) Directora de Genos Global, Panamá - <http://genosglobal.com/>
pinel@genosglobal.com

2.1 Resumen

Las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) siguen expandiéndose rápidamente en el mundo, gracias en parte a reducciones graduales en sus costos de adquisición, uso, mantenimiento y actualización, especialmente en telefonía móvil celular. Las TIC se aplican en diversas áreas de la industria y el comercio, así como en la educación, salud y gobierno. Este artículo analiza los servicios de salud dentro del

marco de los Objetivos del Milenio 4 y 5 en zonas remotas de América Latina y el Caribe, donde el acceso y uso de las TIC pueden ayudar a proveer servicios a poblaciones de escasos recursos. El artículo enfatiza la perspectiva del usuario y en particular la de las mujeres, pacientes, enfermeras, doctoras y ayudantes comunitarias, quienes son las más comprometidas con los asuntos de salud en zonas remotas. Se describen dos proyectos de eSalud en Guatemala y Panamá, iniciados por comunita-

des locales, con recursos limitados para responder a las necesidades de salud materna e infantil en dichas zonas.

2.2 Introducción

Las nuevas tecnologías están revolucionando al mundo, ofreciendo oportunidades para las zonas remotas y las personas que viven en lugares apartados de ser atendidas por médicos a kilómetros de distancia. Gracias a computadoras portátiles, tabletas, teléfonos móviles inteligentes con sensores y otras tecnologías periféricas, es posible llegar al último kilómetro donde viven las poblaciones más aisladas. Para ser efectivas, estas tecnologías necesitan asimismo de infraestructuras adecuadas de electricidad y telecomunicaciones, y de personal capacitado para su uso. La eSalud permite mejoras en los procesos de atención al usuario a través del desarrollo de plataformas de comunicación y de enseñanza médica que interactúan en tiempo real para proveer soluciones efectivas que ahorran tiempo y dinero.

Sin embargo, aún quedan muchos desafíos que el sector salud debe enfrentar a nivel mundial. Cambios demográficos y ambientales, el envejecimiento progresivo de la población, la migración urbana y la movilidad social y económica son algunos de los factores que se combinan con la emergencia de nuevas enfermedades y pandemias generadas por el estilo de vida moderna. Estos retos son exacerbados en zonas remotas, donde gran parte de la población enfrenta problemas de pobreza, desnutrición y falta de servicios de saneamiento. Además, el uso de dialectos en comunidades indígenas y rurales exige el

uso de profesionales de la salud familiarizados con su cultura. En ese contexto, las TIC permiten diagnosticar y atender en forma oportuna a pacientes de estas zonas, así como organizar su traslado a centros de salud o evitarlo, de ser posible. Para obtener estos beneficios, es indispensable formar y entrenar a los profesionales de salud en el uso de las tecnologías; asimismo, se requiere mejorar la conectividad en zonas remotas y entrenar a la población en el uso de las tecnologías, transportes y medicamentos disponibles. En suma, el éxito de las aplicaciones TIC en el sector salud requiere de una red coordinada de profesionales de salud, de transporte y telecomunicaciones que trabajen en conjunto por el bienestar de la población local.

Este artículo examina los servicios de salud dentro del marco de los Objetivos del Milenio 4 y 5 en las zonas remotas de América Latina y el Caribe, donde el acceso y uso de las TIC pueden ayudar a proveer servicios a poblaciones con recursos limitados. Se presentan dos proyectos de eSalud que están siendo implementados en Guatemala y Panamá, donde se enfatiza la perspectiva del usuario y en particular el rol de las mujeres, enfermeras, doctoras y ayudantes comunitarias en la provisión de salud en zonas remotas.

2.3 Salud pública dentro del marco global de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y Millennium 2015

En 1990, las Naciones Unidas y sus países miembros se comprometieron al alcance de ocho objetivos de desarrollo

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

humano para el año 2015¹ que abarcan la lucha contra la extrema pobreza y el hambre, el logro de la enseñanza primaria universal, la igualdad entre géneros, mejoras en la salud infantil y materna, el combate del VIH/sida y otras enfermedades, la sostenibilidad del medio ambiente y el fomento de una asociación mundial. Los objetivos 4 y 5 se relacionan directamente con la salud: el objetivo 4 busca reducir en dos terceras partes la mortalidad de niños menores de cinco años antes del 2015,² y el objetivo 5 disminuir en un 75% la tasa de mortalidad materna.³ Las TIC son herramientas poderosas en la obtención de estas metas, pues facilitan llevar la atención de salud a zonas remotas y alcanzar a las poblaciones más aisladas, las cuales son en general también las más pobres.

En paralelo a estos objetivos, se han desarrollado iniciativas privadas que apoyan este marco global y empoderan a actores de la sociedad civil. Así nació en 2007 la iniciativa Millennia2015, lanzada por el Instituto de Investigación Europea Destree, en Namur, Bélgica. Millennia2015 tiene como meta «actuar para conseguir la igualdad de género, el empoderamiento de las mujeres y su entera participación en las decisiones políticas, económicas y sociales, en complementariedad con los hombres, con el objetivo de construir futuros más justos y éticos, de cara al horizonte del año 2025».⁴ En noviembre de 2013, Millennia2015 cuenta con una red de más de 10.000 miembros en 140 países, que construyen conjuntamente una base de

conocimiento para el empoderamiento de las mujeres dentro del marco de la solidaridad digital, y una plataforma de inteligencia, compuesta por 1.315 páginas en cuatro idiomas (inglés, francés, español, alemán) de su sitio web.

En agosto de 2010, Millennia2015 creó el grupo específico Mujeres y eSalud (WeHealth en inglés, o MeSalud en español) para estudiar las nuevas tecnologías y sus aplicaciones para la salud pública y las mujeres, bajo la dirección de la Dra. Verónica Thouvenot, experta para las Naciones Unidas en eSalud. MeSalud está analizando cómo las mujeres acceden y usan las tecnologías para la salud, en particular en las zonas remotas y aisladas. Con este fin, de 600 miembros en 65 países recolectan y reúnen actualmente informaciones que entrelazan las áreas de salud, género y tecnologías.

El área de mujeres abarca varias audiencias de interés, de todas las edades; si es posible, que habiten en localidades de bajo ingreso, barrios urbanos y comunidades rurales. Se analiza el papel de las mujeres en cuatro categorías: como beneficiarias, como usuarias profesionales de la salud, como ingenieras y técnicas constructoras, y como líderes. Igualmente, la salud se considera a todos los niveles: comunitaria, regional, nacional, internacional y capacitación relacionada con la prevención y promoción de la salud. Finalmente, el área de tecnología y las TIC incluye desde las más sencillas, como las radios locales, televisión y teléfonos celulares, hasta las más sofisticadas, como

1 <http://www.un.org/spanish/millenniumgoals/>

2 <http://www.un.org/spanish/millenniumgoals/childhealth.shtml>

3 <http://www.un.org/spanish/millenniumgoals/maternal.shtml>

4 http://www.millennia2015.org/index_es

Gráfico 2.1 *Mujeres y eSalud, el punto de interconexión entre las áreas de salud, mujeres y las TIC*



Fuente: Millenia2015.

telemedicina, telerradiología y teleimágenes.

Para investigar el material que cubre estas tres áreas, se creó una lista de palabras claves —descrita en el Anexo 1— que guio las búsquedas en sitios web, librerías electrónicas, blogs y publicaciones, en francés, inglés y español. Los resultados del estudio, presentados en la conferencia de Millenia2015 en París a finales del 2011⁵ y en la conferencia MEDETEL 2013 en Luxemburgo,⁶ se concentran en los siguientes diez puntos:⁷

1. El análisis de la información demuestra significativamente que las «Mujeres y la eSalud» necesitan ser consideradas dentro del contexto de una realidad compleja y multidimensional, cubriendo un rango de sectores y protagonistas, con múltiples objetivos, metas y ambiciones. Hay una necesidad urgente de mejorar los mecanismos de coordinación y co-

municación en todos los niveles, con particular atención a las mujeres que viven en campamentos de refugiados y áreas de conflicto y violencia.

2. La combinación de la brecha digital y la brecha de género afectan dramáticamente el acceso de las mujeres al área de eSalud en todos los niveles, como beneficiarias, usuarias, diseñadoras y líderes; y en particular, en las áreas rurales donde viven más del 75% de las mujeres.
3. Claramente, el costo de dispositivos, conexiones y comunicación es una gran barrera para las mujeres que necesitan acceder y utilizar las TIC en la salud.
4. La educación de las mujeres en el uso de las TIC es una preocupación que se menciona repetidamente en entrevistas y reportes. El analfabetismo y la discapacidad también constituyen un impedimento muy grande en el uso de las TIC por mujeres.

5 http://www.millenia2015.org/proceedings_seminar_2011

6 http://www.millenia2015.org/MedeTel_WeHealth

7 http://www.millenia2015.org/tempFiles/208638854_0.8739893/Millenia2015_WeHealth_resultados_preliminaarios_2011-11-21.pdf

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

5. La radio y la televisión continúan teniendo un papel importante en la disseminación de información de salud; y deberían interactuar más con teléfonos móviles y servicios de Internet para alcanzar a más mujeres.
6. mSalud o salud móvil muestra resultados interesantes, pero estos se mantienen limitados a proyectos piloto que difícilmente se expanden a niveles nacionales. Las mujeres que tienen la experiencia de recibir mensajes SMS relacionados con la salud valoran más el servicio cuando los mensajes son entregados con voz.
7. Es importante que las mujeres reciban servicios de eSalud en su propio idioma o dialecto. Esto incluye todo tipo de actividades de eSalud, mSalud, telemedicina, ficha clínica electrónica, SMS, etc.
8. La telemedicina se mantiene como sector «masculino» en todos los niveles —médico, técnico y de ingeniería—. Las mujeres se benefician como pacientes donde estos servicios están disponibles. Muy pocas de ellas son médicas, enfermeras o parteras activas que utilicen los servicios de telemedicina. El futuro reporte de mujeres en eSalud (WeHealth) proveerá la experiencia de un grupo de mujeres extraordinarias que trabajan en telemedicina y telesalud y son líderes en este sector en países en desarrollo.
9. Los miembros de MeSalud han propuesto la opción de establecer líneas

telefónicas de llamadas gratis dedicadas a mujeres para que contacten a centros y trabajadores de salud. En particular, se busca apoyar a mujeres que viven en situaciones difíciles de violencia, de desastres naturales, guerras/conflictos y como refugiadas.

10. La mayoría de las mujeres mencionan entre las principales áreas de interés el recibir información regularmente sobre salud materno-infantil, salud familiar, control de enfermedades, VIH/sida, malaria, cáncer y vacunación.

Los resultados del estudio fueron presentados en la conferencia de Millenia2015 en la Unesco, que se llevó a cabo en París, Francia, el 3 de diciembre de 2012.⁸ Entre los nuevos hallazgos, se destacan el uso de las redes sociales, como Facebook y Twitter, para informarse sobre la salud; la necesidad de la banda ancha para zonas remotas; el multilingüismo, incluyendo los dialectos locales, y la formación de parteras indígenas.

2.4 Penetración de las TIC en Latinoamérica y avances en las políticas para su aplicación en la salud pública

En el 2012, casi una cuarta parte de la población (21%) de Latinoamérica y el Caribe (LAC) vivía en áreas rurales;⁹ la población rural se caracteriza por una situación

8 http://www.millennia2015.org/millennia2015_unesco_conference_2012

9 Datos del Banco Mundial para el 2012: <http://data.worldbank.org/topic/agriculture-and-rural-development>.

de pobreza más crítica¹⁰ y un acceso más limitado a servicios básicos y de infraestructura de comunicación que sus contrapartes urbanas. Entre la población rural, las mujeres y niñas enfrentan una mayor desventaja debido a disparidades en términos de salud, ingresos, educación, y su capacidad de acción y decisión.¹¹ La Organización de las Naciones Unidas considera que empoderar a las mujeres y mejorar su acceso a servicios básicos, incluyendo servicios de salud, puede tener un efecto multiplicador, capaz de reducir la mortalidad infantil,¹² la materna y el número de casos de desnutrición.¹³

En este sentido, las aplicaciones de las Tecnologías de la Información y la Comunicación en el área de salud tienen un gran potencial para la región, particularmente aquellas que utilizan tecnología celular móvil. La penetración promedio de esta tecnología en LAC ha crecido un 25% anual desde 2005, llegando a sobrepasar el 100% de usuarios entre la población total en 2011,¹⁴ un nivel de penetración particularmente notable cuando se le compara con el promedio de los países en desarrollo y con el crecimiento de líneas telefónicas fijas en la región (gráfico 2.2). El rápido aumento en la penetración del servicio y reducciones en el costo de

uso hacen de la telefonía móvil una de las infraestructuras más apropiadas para apoyar la provisión de servicios de salud en comunidades remotas y de bajos recursos en la región.

Hay aún, sin embargo, varios retos que impiden explotar todos los beneficios que las TIC pueden proveer al sector salud. Aunque varios países de la región han alcanzado altos niveles de suscripción móvil celular con respecto a su población (gráfico 2.3), la brecha digital entre las zonas urbanas y rurales persiste en general en LAC. No obstante, se espera que la combinación de estrategias político-económicas —tales como la apertura a la competencia en el sector móvil celular, las políticas de servicio universal, la introducción de operadores de redes móviles virtuales, reducciones en las tarifas de terminación móvil y la disponibilidad de la modalidad de prepago— contribuyan a difundir el servicio a zonas remotas.

Otra barrera importante en el aprovechamiento de las aplicaciones de eSalud y mSalud es el nivel de acceso y uso de servicios de Internet y, en particular, de banda ancha —fija y móvil— en los países de la región. Como se ilustra en el gráfico 2.4, el porcentaje de la población en LAC que usa Internet ha rebasado el 30%,

10 En 2011, el Mapa de Pobreza para LAC, elaborado por Sedlac y el Banco Mundial, ubica las zonas de pobreza extrema, con ingresos menores de USD 2,50 por día, en las partes centrales de los países andinos —en particular en el altiplano de Bolivia—, en las áreas rurales de Paraguay, del noreste de Brasil y en algunos países centroamericanos. En el Caribe, Haití, como la única nación menos desarrollada del continente, registra el rango más alto de pobreza. <http://sedlac.econo.unlp.edu.ar/eng/briefs-detalle.php?idE=18>.

11 Banco Mundial (2012). *Informe sobre el desarrollo mundial 2012: igualdad de género y desarrollo*, pp. 13-14. <http://siteresources.worldbank.org/INTWDR2012/Resources/7778105-1299699968583/7786210-1315936231894/Overview-Spanish.pdf>.

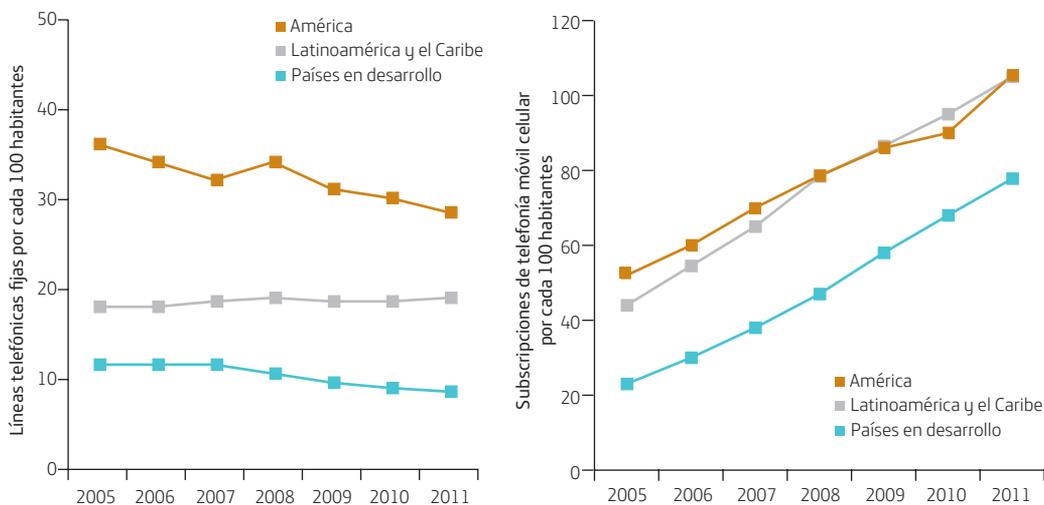
12 En 2010, Bolivia, Guatemala, Guyana y Surinam aún tenían rangos de mortalidad infantil superiores al promedio regional, y los rangos permanecen altos en los demás países de LAC, con la excepción de San Kitts y Nevis, Cuba, Chile, Antigua y Barbuda, Argentina y Uruguay, que estaban por debajo del promedio regional. Nuevamente Haití representaba el caso extremo, con una mortalidad infantil cinco veces por arriba del promedio, según indicadores del Banco Mundial.

13 Naciones Unidas (2012). *Objetivos de Desarrollo del Milenio. Informe de 2012*, p. 28. <http://www.undp.org/content/dam/undp/library/MDG/spanish/MDG%20Report%202012%20-%20Complete%20Spanish.pdf>.

14 Las cifras presentadas en esta sección y en el Anexo 2 reflejan los datos más recientes publicados por la Unión Internacional de Telecomunicaciones (UIT).

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

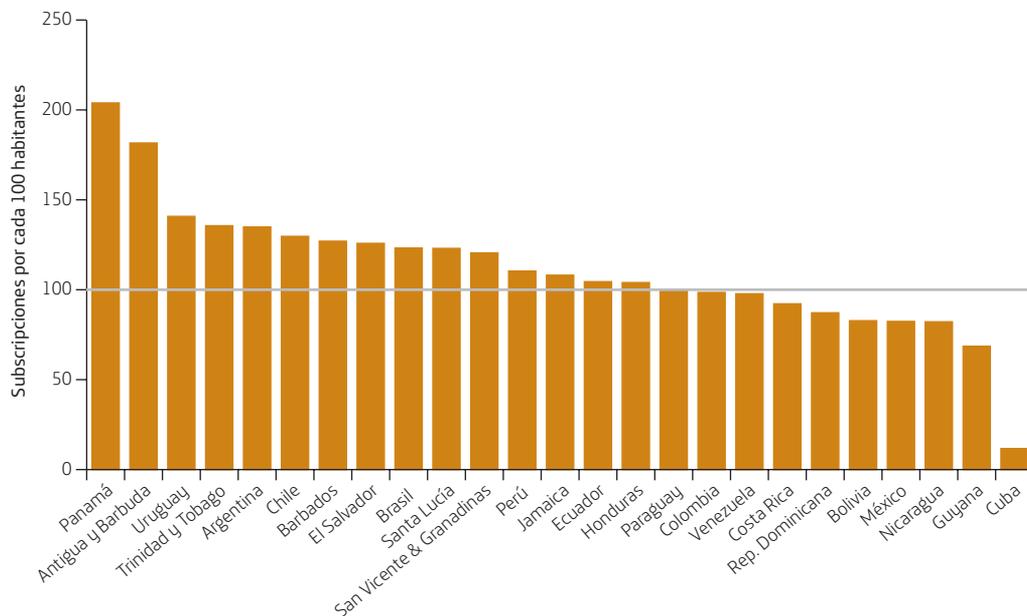
Gráfico 2.2 Crecimiento en la penetración de telefonía fija y móvil celular en Latinoamérica y el Caribe (2005-2011)*



Fuente: Base de datos sobre Telecomunicaciones e Indicadores TIC Mundiales de la UIT.

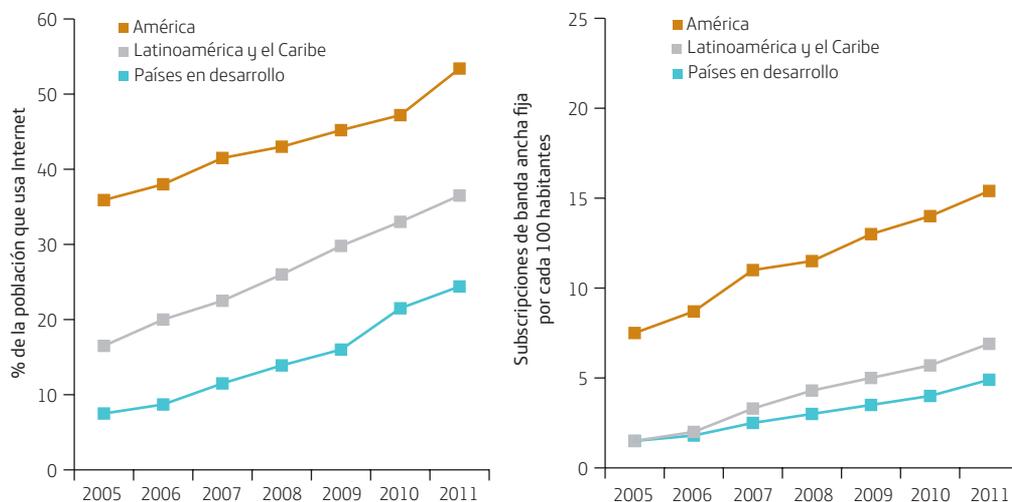
* Nota: Los gráficos para América reflejan datos de todo el continente, incluyendo Estados Unidos y Canadá.

Gráfico 2.3 Suscriptores al servicio de telefonía móvil celular en Latinoamérica y el Caribe, 2012



Fuente: Base de datos sobre Telecomunicaciones e Indicadores TIC Mundiales de la UIT.

Gráfico 2.4 Crecimiento en el número de usuarios de Internet y en la penetración de servicios de banda ancha fija en Latinoamérica y el Caribe (2005-2011)*



Fuente: Base de datos sobre Telecomunicaciones e Indicadores TIC Mundiales de la UIT.

* Nota: Los gráficos para América reflejan datos de todo el continente, incluyendo Estados Unidos y Canadá.

sobrepasando las tendencias del resto de los países en desarrollo, pero aún por debajo de la penetración en Estados Unidos y Canadá.

A pesar de estos avances, el alto costo del servicio de banda ancha fija con respecto al ingreso medio de la población y el acceso limitado a la infraestructura en zonas rurales ha mantenido el número de suscriptores a este servicio en LAC relativamente deprimido en comparación con el resto de las Américas. Los resultados a nivel nacional muestran gran variación en el grado de acceso a servicios de Internet en los hogares de LAC (gráfico 2.5), así como en la penetración de la tecnología de banda ancha fija (gráfico 2.6) y móvil (gráfico 2.7) a través de la región.

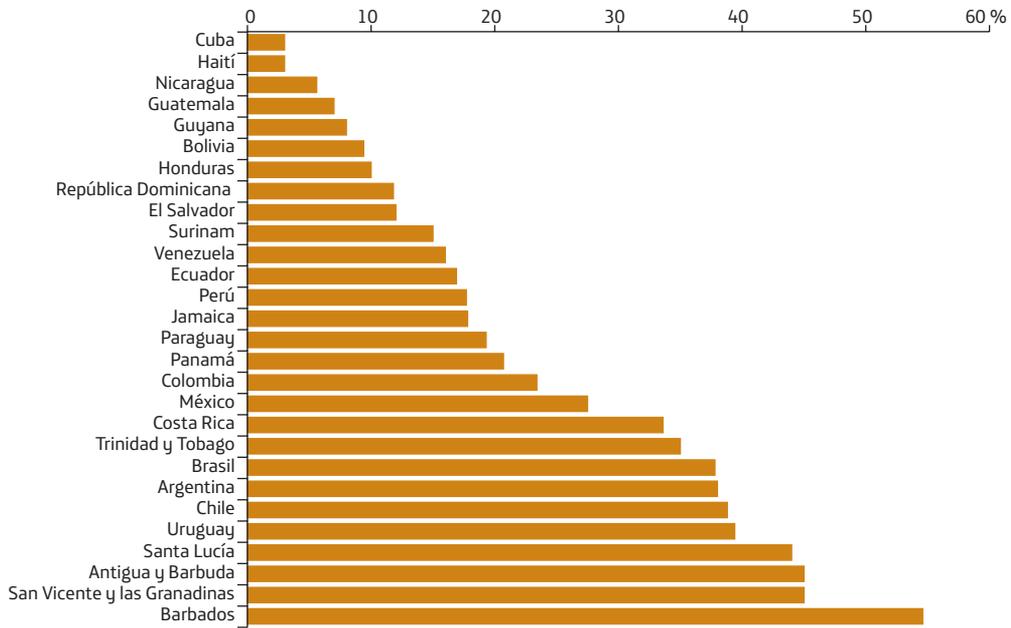
Reconociendo la importancia de la banda ancha para proveer servicios bási-

cos digitales a la población y fomentar el desarrollo sostenible, la mayoría de los países latinoamericanos han establecido políticas de telecomunicación que promueven el despliegue y uso de la tecnología tanto en su versión fija como móvil (véase Anexo 3). Algunos países, como México, han establecido agendas digitales para el desarrollo de estas y otras tecnologías; otros, como Panamá, han incorporado los planes de banda ancha a políticas de servicio universal o, como Guatemala, a agendas de desarrollo nacional y rural; y otros, como Costa Rica, Ecuador, Perú, Brasil y República Dominicana, han establecido planes nacionales enfocados específicamente en el despliegue de banda ancha.

Aunque el resto del Caribe está rezagado en el desarrollo de planes naciona-

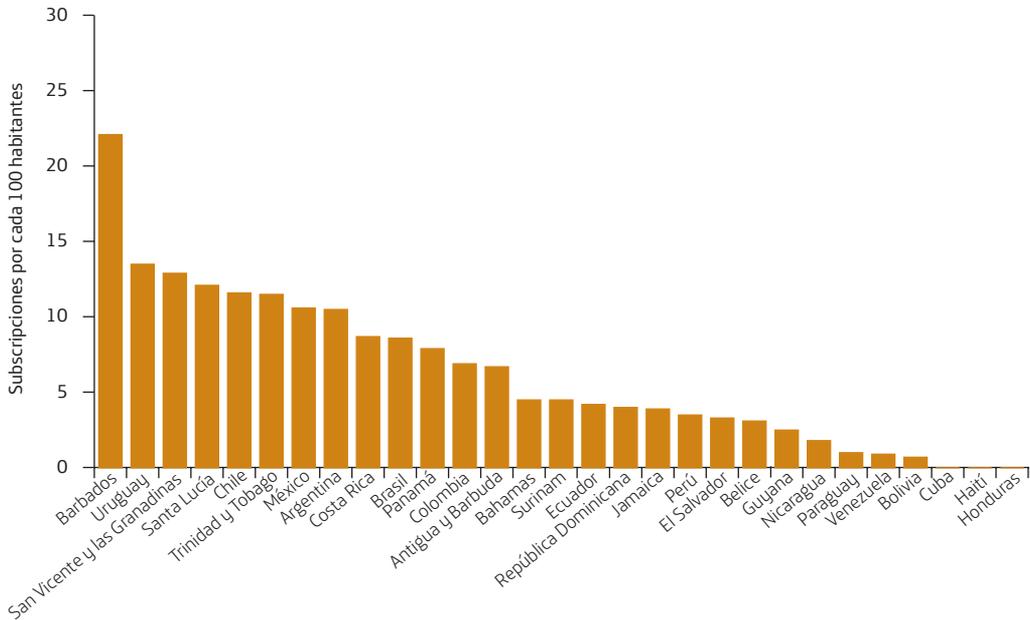
2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

Gráfico 2.5 Penetración de Internet en los hogares en Latinoamérica y el Caribe, 2012



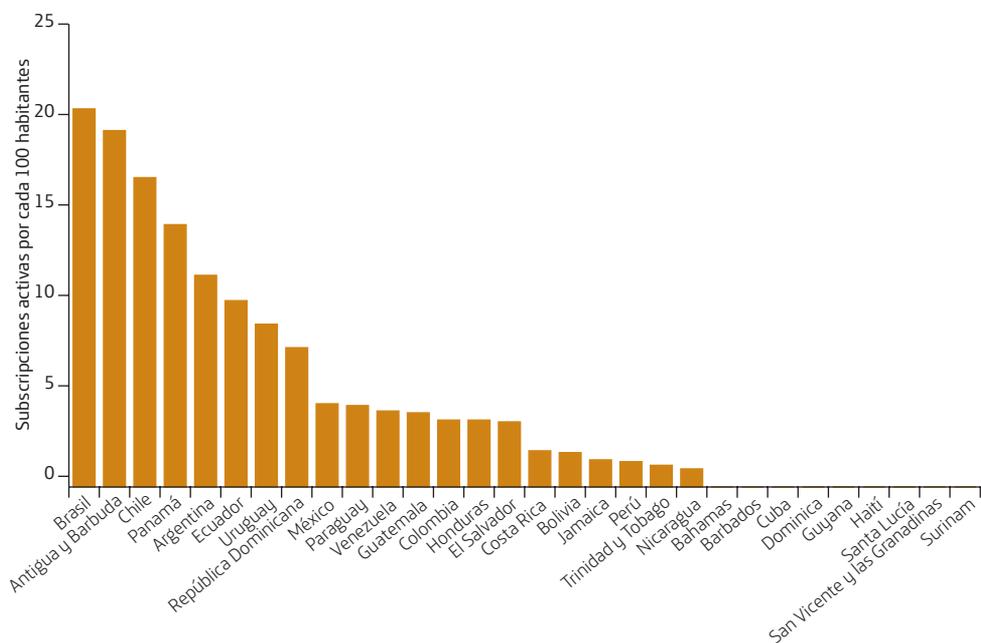
Fuente: Base de datos sobre Telecomunicaciones e Indicadores TIC Mundiales de la UIT.

Gráfico 2.6 Subscripciones de banda ancha fija en Latinoamérica y el Caribe, 2012



Fuente: Base de datos sobre Telecomunicaciones e Indicadores TIC Mundiales de la UIT.

Gráfico 2.7 Penetración de suscripciones activas de banda ancha móvil en Latinoamérica y el Caribe, 2012



Fuente: Base de datos sobre Telecomunicaciones e Indicadores TIC Mundiales de la UIT.

les, a nivel regional está promoviendo, con el apoyo del Banco Mundial, el despliegue de redes nacionales y regionales de banda ancha a través del Programa Regional de Infraestructura de Telecomunicaciones para el Caribe (Carcip, por sus siglas en inglés).¹⁵ Las políticas de promoción de la banda ancha incluyen medidas para reducir los costos iniciales de acceso y las tarifas de uso, empleando iniciativas gubernamentales a través de operadores de servicios públicos (Venezuela, Costa Rica y Uruguay) o de la colaboración pú-

blica-privada empleando acuerdos comerciales, como es el caso de Brasil.¹⁶

El acceso a la tecnología de banda ancha es esencial para la provisión de servicios de eSalud y mSalud que requieren gran capacidad para la transmisión de imágenes en tiempo real y con alta resolución, de modo que faciliten el diagnóstico a distancia. Por ello, Brasil, Chile, Ecuador, México y Perú han complementado sus políticas TIC con políticas para el sector salud, enfocadas en la telesalud, la telemedicina y la informatización del sector.¹⁷ En el

15 ASEP y UIT (2012, julio). «Progress Report on Telecommunication/ICTs in the Americas Region: Broadband for Socio-Economic Development». Connect Americas 2012 report, pp. 37-38.

16 UIT (2012). «Measuring the Information Society 2012», p. 98.

17 En 2011, Cuba y Belice contaban con políticas de eSalud, pero no de telecomunicaciones. Fuente: María C. Jiménez Marroquín (2011). «eHealth Policy in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Content Analysis of National Policies». Master's Thesis, Department of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto. pp. 63-67.

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

caso de Brasil, el plan nacional de banda ancha da prioridad a la conectividad rural para proveer servicios digitales de salud, educación y gobierno a comunidades remotas.¹⁸

Esta coordinación entre los ministerios de Telecomunicaciones y Salud es un factor indispensable para asegurar que los proyectos de telemedicina y eSalud emplazados en la región tengan bases tecnológicas firmes —fundamentadas en criterios de interoperabilidad, estándares de salud y compatibles con la capacidad tecnológica existente o planeada en cada país— que les permitan crecer en escala de modo sostenible.

2.5 El uso de herramientas TIC para mejorar la salud en zonas remotas

Como ejemplo del valor de las TIC en la lucha contra las enfermedades de la pobreza, se examinan a continuación dos proyectos de eSalud provistos por miembros de MeSalud. Estas iniciativas fueron lanzadas por comunidades en áreas remotas de Guatemala y Panamá, con recursos limitados, para responder a necesidades locales de salud materna e infantil.

2.5.1 TulaSalud: telemedicina en el área de Cobán, región de Alta Verapaz, Guatemala¹⁹

TulaSalud es una organización no gubernamental guatemalteca que funciona con apoyo de la Fundación Canadiense

Tula. Su misión es colaborar con el Ministerio de Salud para disminuir la mortalidad materno-infantil y mejorar los servicios de salud de la población rural del país, enfatizando la atención primaria, la interculturalidad, el enfoque de género y el uso de las TIC. Sus acciones se enmarcan dentro de la rama de eSalud. Gracias a esta modalidad, los pacientes se desplazan menos, se aumenta el área de acción de los servicios de salud y se promueve la formación y capacitación de recursos humanos en áreas rurales y postergadas del país, entre otras ventajas.

Históricamente, las acciones de TulaSalud tienen como antecedente el Proyecto de Promoción de Enfermería para la Atención Primaria de Salud en Guatemala, un proyecto bilateral de los gobiernos de Guatemala y Canadá que permitió la formación de auxiliares de enfermería comunitaria por teleeducación en zonas rurales del país de 2003 a 2008. El proyecto fue financiado por la Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional y ejecutado por el Centro de Estudios de Enfermería de Newfoundland, Canadá, y la Escuela Nacional de Enfermería de Cobán. La Fundación Tula cofinanció acciones del proyecto, especialmente relacionadas con eSalud, y, al concluir, estuvo dispuesta a dar sostenibilidad a las mismas a través de la conformación de la Asociación TulaSalud ONG, instituida el 11 de julio de 2008. TulaSalud inició sus acciones en enero de 2009 y, ese mismo año, firmó un convenio de cooperación con el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) para contribuir a

18 UIT (2012). «Measuring the Information Society 2012», p. 26.

19 Contribución de la lic. Isabel Lobos, directora ejecutiva de TulaSalud.

mejorar la atención de salud en áreas rurales y postergadas del país.

TulaSalud es una organización de referencia y con reconocimiento internacional en eSalud, que transfiere experiencia, tecnología e innovación, para contribuir con la salud y el desarrollo de áreas rurales y prioritarias del país. Todas sus acciones las realiza conjuntamente con el Ministerio de Salud y sus dependencias, tales como la Escuela de Enfermería de Cobán, las direcciones de área de salud en donde ejecuta acciones, así como los distritos de salud priorizados. Desde el año 2009, TulaSalud se ha enfocado en las siguientes líneas de acción:

1. Teleeducación

Bajo la coordinación del Departamento de Formación de Recursos Humanos del Ministerio de Salud, TulaSalud y la Escuela Nacional de Enfermería de Cobán ejecutan tres programas de educación a distancia, usando Internet y un paquete metodológico que se basa en la integración de docencia y servicio y la mediación pedagógica. Estos programas buscan dotar a las comunidades rurales de municipios prioritarios con personal de enfermería local, que hable el idioma de la población, para contribuir a su estabilidad laboral y pertinencia cultural. Los programas incluyen:

- *Formación de Auxiliares de Enfermería Comunitaria*: El 14 de diciembre de 2011 se clausuró el IV curso en 24 sedes de siete departamentos y nueve

áreas de salud seleccionadas por el ministerio. El 61% de los 366 estudiantes actualmente en formación son mujeres.

- *Formación de Técnicos en Enfermería, en siete sedes y siete departamentos del país*: La primera cohorte de 69 integrantes ya egresó; actualmente estudian 200 personas.
- *Diplomado en Materno-neonatal, dirigido a auxiliares de enfermería*: El curso se desarrolló en diez sedes de Alta Verapaz, Quiché y Huehuetenango —tres departamentos con alta mortalidad materna— del que egresaron 70 estudiantes (65% mujeres) en 2011. Actualmente se está desarrollando la segunda cohorte, integrada por 123 estudiantes, en ocho distritos de salud.²⁰

Asimismo, se está trabajando conjuntamente con instancias del MSPAS en el diseño curricular del diplomado en salud y nutrición, el cual se dirigirá a educadoras del programa de extensión de cobertura y servicios del segundo nivel de atención.

2. Telesalud, mSalud y telemedicina

TulaSalud está implementando un modelo de salud innovador, en el cual 125 telefacilitadores —hombres y mujeres ubicados en comunidades rurales estratégicamente seleccionadas— atienden a 572 comunidades y a una población de 253.450 habitantes de ocho distritos de salud de Alta Verapaz, priorizados con criterios epidemiológicos por la Dirección

²⁰ Soloma, La Democracia y Huehuetenango, del departamento de Huehuetenango; Uspantán y San Pedro Jocopilas, de El Quiché; La Tinta y Chamelco, de Alta Verapaz, y Morales, de Izabal.

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

de Área de Salud. En agosto de 2012, este proyecto se expandió a los distritos de salud de Carchá y Cobán, para cubrir 173 comunidades más.

Dado que estos telefacilitadores pertenecen a la misma comunidad en la que ejercen, ellos hablan el idioma local, brindan atención permanente de salud —24 horas al día y siete días a la semana— y son altamente reconocidos por su trayectoria de largos años al servicio de su población. Cada uno cuenta con un teléfono celular con acceso a Internet, equipo médico-quirúrgico básico y un botiquín de medicamentos, con fondos revolventes, manejado en coordinación con el Consejo Comunitario de Desarrollo. Este servicio es prestado desde su vivienda, donde atiende los diversos problemas de salud que presentan las personas de comunidades a su cargo.

Los casos que exceden su capacidad de resolución son consultados con un especialista de salud —médico o profesional de enfermería— ubicado en el distrito de salud respectivo, en alguno de los hospitales del departamento, con el médico epidemiólogo de la Dirección de Área de Salud, el médico del proyecto o el coordinador del mismo. De esta forma, muchas personas son tratadas en su propia comunidad sin necesidad de viajar largas distancias a un servicio de salud. Sin embargo, otras veces, a través del teléfono, el especialista en salud identifica la necesidad de una pronta referencia del paciente a un servicio de segundo o tercer nivel de atención. Así se inicia un proceso de traslado en el que participa la familia, la organización comunitaria y los servicios de salud, con el fin de salvar una vida.

Un aspecto importante lo constituye el monitoreo epidemiológico informatizado,

que permite a los telefacilitadores enviar información acerca de su producción y sobre lo que está sucediendo en sus comunidades instantáneamente, a través de una plataforma tecnológica instalada en su teléfono celular. Actualmente se emplea para este fin la plataforma EpiSurveyor. Este sistema hace posible el envío de información (del formulario Sigsa 3) para que el médico asesor del proyecto descargue en una base de datos, creada para el efecto, toda la data epidemiológica del área de cobertura. El epidemiólogo de la Dirección de Área de Salud también tiene acceso a este sistema. Además, se está monitoreando a través de este mecanismo a todas las embarazadas y puérperas del área de influencia del proyecto (572 comunidades de los municipios meta), ya que los telefacilitadores tienen en sus teléfonos celulares un instrumento de control de cada una de ellas para detectar signos y síntomas de peligro y factores de riesgo. Esta información es enviada por los telefacilitadores constantemente, de manera que se mantiene un sistema de alerta oportuna de factores de riesgo y signos de peligro. Cuando el sistema detecta un problema, envía automáticamente un mensaje de texto al telefacilitador para iniciar un proceso de atención y referencia a un servicio de salud. De esa forma se pretende evitar emergencias, al controlarlas antes de que sucedan y prevenir complicaciones y muertes maternas.

A partir del mes de julio, la plataforma EpiSurveyor será sustituida por CommCare, la cual es mucho más eficiente e integral, ya que incorpora videos, audio en español y q'eqchí/pocomchí; además tiene la ventaja de que toda la información relacionada con la atención a pacientes

queda almacenada en el sistema, por lo que el telefacilitador puede consultar los antecedentes de los mismos cuando ellos reciben una siguiente intervención.

Se ha introducido la realización de videoconsultas en servicios de salud para fortalecer el sistema de referencia de pacientes, ya que a través de las mismas es posible resolver problemas de salud de mayor complejidad, sin necesidad de que el paciente deba trasladarse a centros de salud lejanos. Para ello, TulaSalud dotó a un puesto de salud, seis distritos de salud, un Caimi,²¹ dos hospitales distritales y al Hospital Regional de Cobán²² con equipo de cómputo y conectividad a Internet. Se pretende que a través de videoconsultas, el personal de los servicios rurales y alejados pueda tener apoyo y asesoría de especialistas de salud ubicados en centros de mayor capacidad de resolución.

Otra oportunidad que ofrece esta red es el uso de videoconferencias con fines educativos. También se dotó de teléfonos celulares a los servicios de emergencia de los siete distritos de salud y a dos hospitales distritales del departamento, con el fin de atender las demandas de apoyo de los telefacilitadores y tender puentes de comunicación con el hospital regional de Cobán. Dicho hospital ha implementado —en coordinación con la Dirección de Área de Salud y con el apoyo de TulaSalud— un módulo de telemedicina para atender la demanda de los telefacilitadores y de los distritos de salud en cuanto a asesoría y acompañamiento a pacientes, con el fin de optimizar la referencia y respuesta de pacientes dentro

de la red de servicios. Este módulo cuenta con un sistema de registro de atención a personas de áreas rurales y referencias de los distritos de salud a través del uso del teléfono celular y videoconsultas. Desde el año 2011, el módulo de telemedicina trabaja de manera coordinada con el módulo de atención indígena e intercultural (MAI) del hospital de Cobán, para fortalecer el sistema de referencia, respuesta y seguimiento de pacientes indígenas y rurales. A partir de 2012, TulaSalud paga los honorarios de 18 miembros del MAI. Asimismo, en noviembre del 2013, se firmó una carta de compromiso interinstitucional entre el Vice Ministerio de Hospitales del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, el Hospital San Juan de Dios, el Hospital Roosevelt, el Hospital Regional de Cobán Alta Verapaz «HellenLosi» y la Fundación Canadiense Tula/Asociación TulaSalud, que establece una alianza de cooperación para «Contribuir a la reducción de muertes maternas de pacientes provenientes de comunidades rurales, indígenas y postergadas del Departamento de Alta Verapaz». La Fundación Canadiense Tula y Asociación TulaSalud ONG se comprometieron al pago de líneas telefónicas, un giga de Internet y 100 mensajes de texto, que los departamentos de ginecobstetricia de los hospitales de referencia nacional utilizarán para atender las llamadas del y con el hospital de Cobán. El propósito es atender interconsultas de médicos, por casos de pacientes, y coordinar traslados y referencias, así como coordinar las contrarreferencias de pacientes cuando re-

21 Centro de Atención Materno-Infantil.

22 Con la excepción de Fray Bartolomé de las Casas, donde solo se dotó de equipo, pues ya contaba con conectividad.

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

tornen después de su tratamiento en la ciudad capital.

De esta forma, TulaSalud ratifica su disposición de apoyar en la medida de sus posibilidades, acciones que puedan mejorar la comunicación y fortalecimiento de referencia y respuesta de pacientes entre los hospitales e impulsar acciones.²³

3. Telecapacitación

Para fortalecer su labor, TulaSalud desarrolla un proceso de telecapacitación a telefacilitadores y otros miembros de las comunidades usando teléfonos celulares y un programa de Internet. Este programa facilita la difusión y discusión de temas de salud diversos entre las comunidades donde viven los telefacilitadores, quienes invitan a comadronas, otros líderes y miembros de la comunidad a participar. Dada la importancia de la educación y promoción de la salud, se ha incorporado al proyecto el componente «Xbeil li Kawilal», el cual está a cargo de jóvenes líderes, seleccionadas por las mismas comunidades, para que formen grupos de mujeres adolescentes y jóvenes con el fin de aprender sobre el autocuidado de su salud, salud reproductiva y prevenir embarazos precoces. Este proyecto será fortalecido con el involucramiento de los departamentos de promoción, de salud reproductiva y de salud mental de la Dirección de Área de Salud.

Además, se busca fortalecer el desempeño del personal de salud de los distritos de salud beneficiados a través de la capacitación a distancia, vía videoconferencias, que emplean la platafor-

ma de Internet *lluminate live*. Esto se hace a través de los coordinadores de las diferentes unidades técnicas de la Dirección de Área de Salud y del Comité de Educación Médica Continua del hospital de Cobán. También se ha fortalecido en este campo a los profesionales de enfermería del hospital de Cobán, de la Escuela de Enfermería de Cobán y de los servicios de salud en general.

En 2011, gracias al trabajo conjunto entre la Dirección de Área de Salud de Alta Verapaz (Dasav), los servicios de salud de los tres niveles de atención y TulaSalud, se realizaron 27.983 consultas por morbilidad común en las comunidades rurales del área de cobertura. Además se han atendido 1.290 embarazadas en 3.023 controles prenatales; se han atendido o asistido 352 partos en el hogar; se han realizado 1.124 controles a púerperas; se han trasladado a 544 personas por complicaciones serias de salud, de las cuales 458 fueron mujeres por complicaciones del embarazo, parto, puerperio y neonatal; de ellas, y según los criterios del Ministerio de Salud, se salvaron 65 mujeres y 53 niños (total 118).

4. Apoyo a la Mesa de Gestión de Riesgos de Alta Verapaz

TulaSalud actúa como facilitadora de mecanismos de comunicación y coordinación entre la Dirección de Área de Salud y la Coordinadora Nacional para la Reducción de Desastres (Conred), con el fin de que el sector salud—integrado por el Área de Salud y las ONG que brindan servicios de salud en el departamento—esté mejor organizado para enfrentar desastres. Tula-

23 <http://www.tulasalud.org/quienes-somos/Noticias>

Salud ha puesto a disposición de estos organismos una página (MGR) dentro de su portal²⁴ para mantener información acerca de esta temática, así como de las organizaciones participantes. El grupo se reúne mensualmente para facilitar la comunicación y actualización. Se estableció también un plan de acción y un programa de capacitación presencial y a distancia, desarrollados por Conred y la Unidad de Gestión de Riesgos del MSPAS.

5. Expansión de telemedicina en Alta Verapaz

En 2011, después de un proceso conjunto de planificación y gestión, se firmó una carta de compromiso entre Dasav, el Hospital Regional de Cobán, la Escuela Nacional de Enfermería de Cobán y TulaSalud, para la expansión de telemedicina en Alta

Verapaz de 2011 a 2015. El financiamiento es de la fundación canadiense Tula y el aporte de las organizaciones socias, a través de la optimización de sus respectivos presupuestos institucionales. La expansión del proyecto de telemedicina tiene como ámbito de acción los servicios de los tres niveles de atención del ministerio en el departamento, para lo cual se han definido cuatro líneas de acción que pretenden articular la red de servicios de salud desde la comunidad, a través de mecanismos de coordinación, el uso de las TIC y con pertinencia cultural, fortaleciendo así el sistema de referencia y contrarreferencia de pacientes.

Dentro de la expansión de la telemedicina, continúa siendo prioritaria la atención a la madre y el niño para reducir la mortalidad materna neonatal, pero se

Tabla 2.1 Proyecto de Expansión de Telemedicina en Alta Verapaz

Líneas de acción	Acciones innovadoras
Expandir la telemedicina a todas las comunidades rurales y postergadas de Alta Verapaz.	Introducción de agua en cinco comunidades rurales del Distrito de Salud Campur/Carchá, usando energía solar.
Mejorar la calidad de los servicios de salud del segundo nivel de atención.	Ecografía móvil y cribado de pruebas de laboratorio clínico con sangre seca en 30 centros de convergencia de comunidades rurales y postergadas.
Mejorar la calidad de los servicios en el tercer nivel de atención.	Sistema de información digital y vigilancia epidemiológica en comunidades rurales de Senahú, usando la plataforma tecnológica CommCare.
Investigaciones científicas basadas en la experiencia de Alta Verapaz y Guatemala.	5ª. cohorte de auxiliares de enfermería comunitaria por teleeducación. 2ª. cohorte de auxiliares de enfermería materno-neonatal por teleeducación. 1ª. promoción de diplomado en salud y seguridad alimentaria por teleeducación

24 www.tulasalud.org.

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

brinda atención a toda la población de acuerdo con necesidades locales. Se pretende asimismo introducir de manera más enfática y sostenible la promoción de la salud, prevención de la desnutrición y la detección temprana de casos de desnutrición, a través de iniciativas que fortalezcan la participación comunitaria con apoyo de las TIC.

Los resultados que se pretenden son ambiciosos, pero seguramente se lograrán, gracias al esfuerzo concertado de las diferentes organizaciones socias, las comunidades y el acompañamiento del nivel central del Ministerio de Salud; todos trabajando a favor de la salud de las comunidades postergadas y especialmente de los grupos más vulnerables, como lo son la población indígena, rural y de mujeres y niños.

Se están realizando estudios de factibilidad y gestiones financieras para expandir el proyecto de telemedicina a otros departamentos prioritarios del país, como Huehuetenango y Quiché, con el objetivo de continuar contribuyendo a la disminución de la mortalidad materna neonatal.

2.5.2 Teleeducación y telemedicina en zonas remotas de Panamá²⁵

Panamá es uno de los países que lideran el crecimiento económico en Latinoamérica. Sin embargo, esta riqueza aparente no se traduce en un progreso social uniforme. Las respuestas tradicionales del sistema de salud no dan abasto para en-

frentar la urbanización desenfrenada, el deterioro del medio ambiente, la corrosión de las estructuras existentes o la pobreza endémica de las áreas urbanas marginales y rurales, factores que aumentan los riesgos de salud de sus ciudadanos.

El desgaste del tejido social panameño exagera las diferencias e impide que la equidad en la salud sea una realidad cotidiana. La tecnología, que en teoría podría ayudar a subsanar los efectos de la creciente demanda poblacional por servicios, no se está utilizando para este fin. Paradójicamente, aun cuando el país ha invertido cuantiosos recursos en la infraestructura de comunicaciones,²⁶ la atención en salud no acompaña ni se aprovecha de ella. La brecha digital se manifiesta en la falta de uso sistémico de la tecnología para atender las necesidades de las poblaciones más vulnerables y pobres.

Por lo tanto, la contribución de la tecnología para la salud en Panamá no está en la sofisticación de los aparatos y sí en su utilización para aumentar la inclusión y la cohesión social. Para ello, se necesita una nueva generación de usuarios de la tecnología que pueda enfocar su creatividad y aspiraciones personales y profesionales para el bien colectivo. Es decir, se requiere educar a una masa crítica capaz de aprovechar la infraestructura de las TIC en el sector salud, en áreas como la telemedicina, con una perspectiva de responsabilidad social.

La telemedicina en Panamá comenzó a finales de los años noventa como proyec-

25 Contribución de la Dra. Arletty Pinel, directora de Genos Global.

26 Ver, por ejemplo, las figuras 2.3, 2.5, 2.6 y 2.7, así como la tabla en el Anexo 2 en este capítulo.

tos destinados a llegar a áreas rurales del país. En el año 2002 se estableció el Programa Nacional de Telemedicina y Telesalud (PNTT), que fue reestructurado en 2005. A través de estos años, muchas iniciativas han comenzado, pero se han mantenido en pequeña escala o han cerrado por falta de financiamiento o de recursos humanos calificados. En los últimos años, el gobierno nacional ha comenzado a impulsar la telemedicina y la informática médica para modernizar los sistemas de atención, e inclusive inauguró en 2011 un hospital virtual, que inició con servicios de telerradiología, para responder a la falta de radiólogos en el país. A pesar de estos esfuerzos, la telemedicina no se ha consolidado aún en un sistema nacional integral e integrado, capaz de proveer equitativamente atención de salud a quienes más lo necesitan. De hecho, todavía no existe en el país la carrera de telemedicina ni cursos estructurados para formar los recursos humanos nacionales necesarios para elaborar e implementar un plan nacional de telemedicina con una perspectiva de desarrollo sostenible.

Buscando cubrir esta brecha, Panamá está implementando diversos proyectos para organizar y consolidar la formación de recursos humanos en el área de la tecnología aplicada a la salud y al desarrollo. Dos ejemplos se discuten a continuación: 1) La colaboración entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá y la Universidad Tecnológica de Panamá para crear los primeros cursos de telemedicina y salud digital; y 2) el uso de las TIC en áreas remotas para facilitar la implementación de la telemedicina en el futuro.

1. Cambiando el paradigma de la educación sobre salud en la era digital

Hoy en día, la educación y la formación del capital humano son considerados elementos centrales de las estrategias de desarrollo tecnológico de los países. Una educación en salud digital digna del siglo XXI implica alterar el paradigma tradicional de cómo se aprende y cómo se atiende. Por la naturaleza interdisciplinaria de la salud digital, se hace necesario un talento humano altamente calificado en los aspectos técnicos, pero también muy sensibilizado social y culturalmente, con una visión clara de cómo su función afecta el todo de un sistema de salud —desde el flujo de información hasta el apoyo a las decisiones clínicas vitales—. Y como con la telemedicina muchas de estas decisiones se hacen a distancia, es necesario también comprender cómo datos veraces, oportunos e íntegros pueden contribuir para que factores como el entorno social, la pobreza y las deficiencias del sistema de salud no lleguen a afectar la calidad de la atención.

Planear un programa de capacitación en salud digital efectiva es complejo y requiere una formación práctica con un enfoque concatenado, donde todos en una organización puedan estar alineados con las metas que se desean lograr y donde se nutra la plena conciencia de cómo y por qué el trabajo de cada individuo impacta el servicio y productos que una institución de salud provee al ciudadano como paciente, cliente o miembro de la comunidad.

Conscientes de esta realidad y considerando la necesidad de aprovechar el conocimiento compartido que emana de

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

una sociedad moderna que vive en redes, las dos universidades públicas más importantes del país, la Universidad de Panamá (UP) y la Universidad Tecnológica de Panamá (UTP), se aliaron y comenzaron a preparar el camino para la formación de recursos humanos en salud digital.

a) Primera etapa: Sensibilización y establecimiento de alianzas estratégicas

Durante esta etapa se identificaron socios nacionales e internacionales que pudieran ayudar al país a establecer los lineamientos de nuevas carreras en salud digital y hubo reuniones en varios niveles para discutir cómo se podría desarrollar la salud digital en Panamá.

En 2011, la UTP inauguró la Red de Investigación en Salud Electrónica (Redisae) para potenciar la investigación, el desarrollo tecnológico y la innovación en el contexto de la salud electrónica. Ese mismo año, la Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología (Senacyt) financió el Primer Curso Nacional de Introducción a la Informática Médica y la Telesalud y la Jornada Internacional de Actualización en Informática Médica y Tecnología Aplicada a la Salud y al Desarrollo.²⁷ El curso capacitó a los coordinadores de docencia e investigación del sistema de salud, incluyendo aquellos que ejercen en áreas remotas.

En 2012, consciente de la brecha de género que acompaña la brecha digital, la

UTP fue anfitriona y coorganizadora con la UP de la Conferencia Internacional Mujeres y TIC: Inclusión Digital, Salud y Desarrollo Sostenible.²⁸ Durante la conferencia se lanzaron dos iniciativas mundiales: Mujeres Globales: Iniciativa Sur-Sur de Inclusión Digital, que busca acelerar la participación de las mujeres en la tecnología aplicada a la salud y al desarrollo a través de la colaboración público-privada interregional, y la Red Global de Mujeres en Telemedicina (WeTelemed).

En 2013 se llevó a cabo el 1^{er}. Congreso Virtual de Innovación Tecnológica para la Salud Pública, la Inteligencia Epidemiológica y la Vigilancia Global que reunió a más de 800 participantes de Latinoamérica y de otras regiones, inclusive de países como Albania, Mauritania, Myanmar y Nepal.

b) Segunda etapa: Formación

A partir de un convenio entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá y el Centro de Investigación, Desarrollo e Innovación en Tecnologías de la Información y las Comunicaciones de la UTP (Ciditic), se ha comenzado a desarrollar un programa sistemático de capacitación en telemedicina y salud digital. El programa se lanzó en noviembre de 2013 con un curso virtual básico sobre Informática en Salud y Telemedicina destinado a profesionales de la salud y de la tecnología de cualquier nivel. Seguirá un diplomado en Telemedicina y Salud Digital en 2014,

27 Estos eventos fueron auspiciados por la UP, la UTP, el Ministerio de Salud, la Caja del Seguro Social, el Hospital Santo Tomás, el Hospital del Niño, Genos Internacional, el Instituto Edumed, la Sociedad Brasileña de Informática en Salud, la Red Universitaria de Telesalud de Brasil y la Johns Hopkins University.

28 La conferencia fue auspiciada por Genos Global, Advance Development for Africa, Millennia2015 WeTelemed, la Fundación Dominic, C.A.S.A., The Foundation for Gender Harmony, la Secretaría Nacional de Discapacidad, la Secretaría de Discapacidad de la Organización de Estados Americanos (OEA/Sediscap), CEI Cambio, la Fundación Tierra Nueva y Assertiva Information Management.

que tendrá componentes específicos para profesionales de la salud, profesionales de la informática y gerentes de programas y servicios. Posteriormente se ofrecerán cursos de especialización y maestría.

Los cursos obedecerán a una nueva arquitectura de enseñanza-aprendizaje dirigida a la adquisición secuencial de competencias. No solo será la primera vez que se implementa la carrera de Telesalud en Panamá, sino también la primera vez que se hace en articulación de dos instituciones que manejan competencias complementarias: salud y tecnología.

2. Comenzando por la base: el Instituto Forestal Agropecuario del Darién

El objetivo principal de esta iniciativa es estimular el desarrollo sostenible de las comunidades del Darién y la comarca Emberá Wounaan a través del liderazgo de sus jóvenes, la educación y la utilización de las TIC para el desarrollo (TICD). A través de la tecnología se va preparando una nueva generación que podrá en el futuro utilizar e implementar programas de telemedicina en sus comunidades.

La región del Darién es la provincia más grande y menos poblada de Panamá. El 95% de su población habita en zonas rurales y más de la mitad tiene menos de veinte años. Esta región está habitada por varias etnias indígenas, afrodescendientes y mestizos, con los mayores índices de pobreza y de extrema pobreza, lo cual los sitúa en condiciones de inequidad, desigualdad y exclusión social.

La transformación acelerada de los bosques para establecer agricultura de subsistencia y áreas de pasturas, así

como la colonización desordenada, han traído como consecuencia la alteración de las cuencas hidrográficas, pérdida de fertilidad de los suelos, erosión y sedimentación de los ríos. Gran número de viviendas carecen de servicios sanitarios o letrinas, eliminan la basura en los mismos ríos o quebradas de donde obtienen el agua para beber y no tienen alumbrado eléctrico. El ingreso medio mensual es dramáticamente inferior al promedio nacional.

La estrategia es utilizar al Instituto Forestal Agropecuario del Darién (Ifad), creado por la Fundación Tierra Nueva (FTN), como un polo de desarrollo regional. El Ifad²⁹ es uno de los seis colegios de educación media en la región y brinda una educación innovadora mediante un currículo basado en el «aprender haciendo». Actualmente educa y alberga en su internado a 105 alumnos (30% mujeres y 70% hombres) entre catorce y veintidos años de edad. El 40% corresponde a etnias indígenas, otro 35% a afrodescendientes y el 25% son mestizos que provienen de 42 comunidades de la provincia del Darién y la comarca Emberá Wounaan. Adicionalmente, la FTN imparte clases de computación a niños de escuelas cercanas y a adultos que estudian en la nocturna; ha capacitado a 408 docentes de las escuelas primarias del Darién en metodologías modernas de enseñanza de lectoescritura y matemáticas.

Es importante destacar que los estudiantes del Ifad son adolescentes y jóvenes en riesgo que, de no estar en el Ifad, estarían trabajando en la economía infor-

29 En el año 2005 el Ifad ganó el premio «Unlimited Potential» de Microsoft Corp. a nivel de Latinoamérica.

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

mal o habrían migrado a la ciudad capital. Debido a sus condiciones socioeconómicas, ensancharían el cordón de pobreza habitando en los barrios más marginados y peligrosos. Otros correrían el riesgo de ser reclutados por la guerrilla colombiana o participarían en actividades delictivas como el narcotráfico, ambas situaciones cotidianas en la región.

Para los estudiantes, el Ifad ofrece una de las pocas posibilidades de superación disponibles en la región. Por lo tanto, es fundamental mejorar la calidad y ampliar la cobertura de su programa educativo con una formación reforzada por las TIC orientadas al desarrollo sostenible; a través de ellas, los jóvenes pueden identificar y responder a las necesidades de sus comunidades de origen, crear redes sociales que fortalezcan su identidad, desarrollar su capacidad de gestión y adquirir habilidades que les permitan insertarse dentro de un mercado laboral diferenciado. De igual manera, las TIC pueden fortalecer la contextualización del aprendizaje para que se refleje en actividades productivas en las comunidades donde los estudiantes sean los actores de su propio desarrollo.

Con este propósito, la FTN estableció un convenio con la UTP para crear sinergias entre los estudiantes de ambas casas de enseñanza. La UTP viene desarrollando un programa de educación virtual que cubre sus siete sedes y que ha permitido que estudiantes con diversas necesidades se hayan podido integrar a la academia. Además, en sinergia con la Unidad de Emprendedurismo de la UTP, se pueden diseñar cursos que ayuden a

los estudiantes del Ifad a desarrollar Planes de Negocio con tutores y mentores virtuales.

Se espera que la implementación de este proyecto promueva el desarrollo y la formación de capacidades de los jóvenes para dar respuesta a sus necesidades y las de la comunidad en general. Como resultado final se espera una fuerza joven comprometida con la realidad social, económica y cultural de su región y de su comarca, formada en el uso y manejo de las TIC, con capacidad local para identificar y desarrollar propuestas de emprendimiento que permitan el desarrollo sostenible de su comunidad.

2.6 Conclusiones

Como muestran los casos de Guatemala y Panamá, el acceso y uso de las nuevas tecnologías en zonas remotas va revolucionando la salud para llevarla de la Edad Media al siglo XXI. Es un salto fabuloso que puede resultar en una mejora sustancial en la salud materna e infantil, particularmente cuando su uso es iniciado por las mismas comunidades locales, bajo su propia responsabilidad, contando con la colaboración de instituciones nacionales y el apoyo de los gobiernos. La coordinación interministerial y la participación de sociedad civil en estos esfuerzos facilitarán la creación de estrategias de eSalud enfocadas en las enfermedades específicas de la zona, donde la capacidad, calidad y velocidad de las tecnologías responda efectivamente a la demanda creciente de servicios de salud.

Anexo 1 Lista de palabras claves de mujeres y eSalud

Tópico/área	Mujeres	Salud	TIC/ Tecnologías
General	Género, femenino, datos por sexo	Cuidados, centro de salud, hospital, clínica, dispensario, ONG	Radio, televisión, Internet, teléfono, móvil
Específico	Niña, adolescente, abuela, tía, bebé, familia, esposa, mujer, comunidad de mujeres, asociación de mujeres	Enfermedades, bienestar, promoción de salud, prevención, nutrición, educación, información, cuidados tradicionales	Acceso, alta/baja velocidad, comunicación, satélite, Wi-Fi, Wi-Max, conectividad, sin hilo, línea fija, fibra, cable, conexiones, blogs, sitios web
Profesional	Enfermera, comadrona, doctora, cuidadora, ayudante	Telemedicina, mSalud, eSalud, ciber salud, telerradiología, telecuidado, telesalud	Técnica, ingeniera, informática, experta en telefonía, compañía telefónica, asociación telefónica

2. Cómo hacer llegar la salud a las zonas más remotas utilizando tecnologías de...

Anexo 2 Indicadores de acceso y uso de servicios de telefonía móvil e Internet en Latinoamérica y el Caribe, 2012

Economía	Subscripciones de telefonía celular móvil/ 100 hab.	Porcentaje de hogares con acceso a Internet	Porcentaje de usuarios de Internet	Subscripciones de banda ancha fija/ 100 hab.	Subscripciones activas de banda ancha móvil/100 hab.
Antigua y Barbuda	198,6	48,2	83,8	5,6	19,9
Argentina	142,5	47,5	55,8	10,9	12,4
Bahamas	72,3	N.D.	71,7	2,8	N.D.
Barbados	126,4	57,8	73,3	23,8	36,4
Belice	50,6	N.D.	25,0	3,1	0,1
Bolivia (Edo. Plurinacional de)	92,6	10	34,2	1,1	6,7
Brasil	125,2	45,4	49,8	9,2	36,6
Chile	138,5	45,3	61,4	12,4	27,9
Colombia	103,2	32,1	48,9	8,4	4,9
Costa Rica	128,3	47,3	47,5	10,0	14,5
Cuba	14,9	3,8	25,6	0,0	0,0
Dominica	161,5	N.D.	55,2	12,6	0,0
Ecuador	110,7	22,5	35,1	5,4	22,2
El Salvador	138,1	15	25,5	3,9	5,5
Guatemala	137,3	9,3	16,0	N.D.	4,5
Guyana	72,2	8,9	34,3	3,8	0,0
Haití	59,4	3,3	10,9	0,0	0,2
Honduras	93,1	13,2	18,1	0,8	4,2
Jamaica	96,5	23	46,5	4,3	1,6
México	86,8	25,9	38,4	10,9	9,7
Nicaragua	89,8	7,4	13,5	1,7	1,0
Panamá	186,7	31,5	45,2	8,2	15,0
Paraguay	101,7	22,8	27,1	1,1	5,5
Perú	98,8	20,2	38,2	4,8	2,8
República Dominicana	88,7	13,6	45,0	4,4	15,4
Santa Lucía	127,7	32,2	48,6	13,8	0,0
San Vicente y las Granadinas	123,9	49,7	47,5	12,4	0,0
Surinam	182,9	20,2	34,7	5,7	N.D.
Trinidad y Tobago	139,4	39,9	59,5	13,6	1,5
Uruguay	147,3	48,4	55,1	16,6	31,9
Venezuela (Rep. Bolivariana de)	102,1	20,2	44,0	6,7	4,7

Fuente: Base de datos de la UIT sobre Telecomunicaciones e Indicadores TIC Mundiales.

N.D.: Datos no disponibles. Negritas: País con la más alta penetración en la región.

Anexo 3 Estatus de los planes de banda ancha en Latinoamérica y el Caribe, 2012

Zona	País	Plan	Iniciativas difusas	En etapa de análisis
Mesoamérica	Costa Rica	X		
	México		X	
	El Salvador			X
	Guatemala		X	
	Honduras			X
	Nicaragua			X
	Panamá		X	
Caribe	Rep. Dominicana	X		
	Antigua y Barbuda			X
	Bahamas			X
	Barbados			X
	Belize			X
	Dominica			X
	Granada			X
	Guyana			X
	Haití			X
	Jamaica			X
	San Kitts y Nevis			X
	San Vicente y las Granadinas			X
	Santa Lucía			X
	Surinam			X
	Trinidad y Tobago			X
Sur	Argentina		X	
	Brasil	X		
	Chile		X	
	Paraguay		X	
	Uruguay			X
Andina	Bolivia			X
	Colombia		X	
	Ecuador	X		
	Perú	X		
	Venezuela		X	

Fuente: Asep y UIT (2012, julio). *Progress Report on Telecommunication/ICTs in the Americas Region: Broadband for Socio-Economic Development. Connect Americas 2012 report, p. 43.*

Alejandro Schijman

Licenciado en Ciencias Biológicas, especializado en Genética Molecular y Biotecnología y doctor de la Universidad de Buenos Aires. Dedicado desde 1996 a la investigación científica en genética molecular aplicada al diagnóstico y epidemiología de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Es investigador principal en la Carrera del Investigador Científico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de la Argentina (Conicet) y director del Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas en el Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (Ingebi). Sus proyectos de investigación han recibido apoyo de instituciones públicas de la Argentina, como el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, el Conicet y fundaciones privadas, y de organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud, Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) y ONG como Drugs and Neglected Diseases Initiative (DNDi), Foundation for Innovative Diagnostics (FIND), Universidad Naciones Unidas - Biolac. Ha publicado más de 60 artículos científicos en revistas internacionales de la especialidad y formado recursos humanos en el marco de la carrera de doctorado de la Universidad de Buenos Aires.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes con enfermedad de Chagas: Estado del Arte

Alejandro Gabriel Schijman

Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas; Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (Ingebi-Conicet), Argentina.
aleschijman@gmail.com

3.1 Resumen

A un siglo de su descubrimiento, la enfermedad de Chagas, cuyo agente etiológico es el protozooario *Trypanosoma cruzi*, representa aún una amenaza de salud importante asociada a los niveles de pobreza de la población y es una de las principales causas de miocarditis en las regiones endémicas. Expertos convocados por la Organización Mundial de la Salud consideran prioritaria la tarea de desarrollar novedosas herramientas de diagnóstico para esta infección, así como biomarcadores de la respuesta de los pacientes a la terapia parasiticida. En este contexto, se han diseñado metodologías de amplificación de ácidos nucleicos como estrategias altamente sensibles y específicas para detectar la infección por *Trypanosoma cruzi*. En particular, la reacción en ca-

dena de la polimerasa (PCR) en su modalidad cuantitativa ha sido propuesta como indicador indirecto precoz de la respuesta parasitológica al tratamiento etiológico. Sin embargo, la falta de estandarización de dicha metodología ha retrasado su traslación a la práctica clínica diaria, así como también la posibilidad de establecer comparaciones válidas entre los perfiles de carga parasitaria de cohortes de pacientes de distinta procedencia geográfica. A esto se agrega la complejidad inherente a la diversidad genética de las poblaciones naturales de *T. cruzi*, dado que diferentes cepas parasitarias presentan polimorfismos nucleotídicos, y del número de copias de los genes utilizados como blancos moleculares para estos ensayos. En este marco, las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) son instrumentos útiles para aunar es-

fuerzos en la estandarización de procedimientos de laboratorio que permitan:

1. seleccionar blancos moleculares y diseñar iniciadores (*primers*) y sondas de PCR, empleando programas de computación específicos,
2. consensuar procedimientos operativos normalizados para la elaboración de estudios clínicos multicéntricos, en los cuales estas técnicas sean utilizadas para establecer criterios de inclusión de pacientes y criterios de respuesta terapéutica,
3. conformar redes de bases de datos con grupos de pacientes con distintos perfiles clínico-epidemiológicos, y organizar redes para establecer sistemas de controles de calidad en diagnóstico molecular de Chagas.

El presente capítulo presenta la situación actual en el uso de la PCR, haciendo énfasis en los esfuerzos internacionales de estandarización y validación de métodos de detección molecular de infección por *T. cruzi* y su aplicación al monitoreo de respuesta terapéutica, los cuales han contado con los recursos de las TIC como soporte fundamental.

3.2 Introducción

La infección por el parásito *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas, es un problema de salud pública, principalmente en los países endémicos

de América. Con una prevalencia estimada de 8 millones de personas infectadas, esta enfermedad muestra un curso clínico variable, desde asintomática hasta fases crónicas, con bajas parasitemias y escasas manifestaciones clínicas. Los programas de control del vector impulsados por diversas iniciativas regionales y los fenómenos migratorios han trasladado la problemática a las poblaciones urbanas, estableciendo la necesidad de cambiar estrategias en la lucha contra la enfermedad.¹

3.3 Problemática del diagnóstico de la enfermedad de Chagas

La fase aguda se caracteriza por altas parasitemias, por lo cual los métodos de diagnóstico tradicionales, ya sea directos (método de Strout, gota gruesa, etc.) o indirectos (xenodiagnóstico, hemocultivo), suelen tener una sensibilidad satisfactoria. Los métodos directos son además utilizados para el dictamen de la infección congénita en neonatos y en menores de seis meses (microhematocrito, microstrout), dado que la falta de maduración del sistema inmune y la presencia de anticuerpos IgG maternos en el niño invalidan la utilización de la serología convencional para el diagnóstico de la infección.² Estas metodologías son utilizadas en el reconocimiento de la reactivación de la enfermedad en pacientes inmunosuprimidos, ya sea terapéutica-

1 World Health Organization (2002) Control of Chagas disease: second report of the WHO expert committee. Geneva: WHO.

2 Freilij H, Muller L, González Cappa SM (1983) «Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas disease». *Journal of Clinical Microbiology* 18: 327-330.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

mente por haber tenido un trasplante de órganos o debido a enfermedades concomitantes como la coinfección con VIH, ya que en ambas situaciones estos pacientes suelen presentar parasitemias altas.

En la fase crónica asintomática, la serología reactiva contra *T. cruzi* es considerada la técnica de referencia para el diagnóstico. En esta etapa de la enfermedad, las técnicas parasitológicas son menos sensibles debido a la reducida parasitemia característica de esta fase de la infección. Es de hacer notar que para la selección de donantes de sangre, quienes en su mayoría cursan esta fase, las técnicas serológicas son las utilizadas para descartar infección chagásica.

Adicionalmente, los pacientes que reciben tratamiento etiológico representan un serio problema para el seguimiento de la respuesta terapéutica. Ellos están a la espera de nuevas metodologías de laboratorio que permitan eventualmente salvar este escollo. Unos pocos medicamentos anti-*T. cruzi* se encuentran disponibles o en evaluación clínica, y su eficacia, especialmente en la etapa crónica de la enfermedad, es cuestionable debido a la ausencia de marcadores confiables para determinar la curación. Las técnicas de serología convencional usadas ampliamente para el diagnóstico no son efectivas en este escenario, dado que la atenuación de la respuesta inmunológica humoral ocurre mucho tiempo después de la eliminación del parásito.

Finalmente, la observación microscópica en sangre fresca, gota gruesa, Strout o hematocrito también carece de sensibilidad y es altamente dependiente del operador. Aunado a esto, la baja sensibilidad de otros métodos parasitológicos convencionales, tales como el xenodiagnóstico, el hemocultivo y la inoculación en modelos animales sensibles, produce innumerables resultados falsos negativos en los casos de enfermedad de Chagas crónica, concomitante con parasitemias bajas tal y como hemos mencionado. Estas pruebas son laboriosas, la obtención de resultados es tardía y no son métodos de rutina para determinar eficacia terapéutica.^{3,4}

3.4 Principios de las técnicas de diagnóstico molecular

Las estrategias moleculares basadas en la técnica de PCR han sido objeto de continuo desarrollo y evaluación desde hace unos veinte años y actualmente constituyen alternativas para el diagnóstico de la enfermedad y el seguimiento de la terapia tripanocida. De hecho, en microbiología, el diagnóstico basado en la detección de ácidos nucleicos está reemplazando gradualmente e incluso complementando los ensayos bioquímicos, inmunológicos y aquellos basados en cultivos.^{5,6}

3 Chiari E. «Chagas disease diagnosis using polymerase chain reaction, hemoculture and serologic methods». *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94 Suppl 1:299-300.

4 Junqueira AC, Chiari E, Wincker P. «Comparison of the polymerase chain reaction with two classical parasitological methods for the diagnosis of Chagas disease in an endemic region of north-eastern Brazil». *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996 90(2):129-32

5 Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, Buckwalter SP, Jones MF, Vetter EA, Yao JD, Wengenack NL, Rosenblatt JE, Cockerill FR 3rd, Smith TF. *Clin Microbiol Rev*. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. 2006 19(1):165-256.

6 Jannes G, De Vos D. «A review of current and future molecular diagnostic tests for use in the microbiology laboratory». *Methods Mol Biol*. 2006; 345:1-21.

Las técnicas de amplificación de ADN se basan en el principio de que generan un aumento exponencial de la secuencia genética específica a la que se dirige la reacción, dada por el diseño de las secuencias iniciadores y sondas. Esto les confiere alta sensibilidad y especificidad analíticas. Sin embargo, la gran sensibilidad puede, bajo ciertas circunstancias, producir la contaminación de reactivos u otras muestras con los productos de reacciones anteriores. Este fenómeno, conocido como contaminación por arrastre de productos de amplificación (amplicones), sucede con mayor probabilidad cuando luego de una reacción de PCR se abre el tubo para detectar el producto de amplificación por una electroforesis en geles, o bien para iniciar una segunda ronda de PCR.⁷

3.5 PCR en tiempo real

PCR en tiempo real (del inglés *real time PCR*) es una variante de la PCR, utilizada para amplificar ADN y simultáneamente cuantificar el producto de amplificación (gráfico 3.1).⁸ La PCR cuantitativa es la metodología más moderna para la cuantificación de ADN de patógenos en muestras biológicas, debido a su alta sensibilidad, especificidad y precisión. Con respecto a la PCR convencional, la PCR en tiempo real tiene la ventaja de no requerir una posterior corrida electroforética para la visualización

y el análisis de los resultados. Esto reduce el tiempo requerido para estudiar las muestras y a su vez disminuye la probabilidad de contaminación por arrastre de amplicones, mencionada anteriormente.

Las técnicas de PCR en tiempo real se distinguen, según empleen o no fluorocromos no específicos o bien sondas moleculares dependientes de la secuencia. En las técnicas basadas en fluorocromos inespecíficos el aumento exponencial de los niveles de ADN de cadena doble se detecta debido a los niveles de fluorocromo intercalado entre las bases de la cadena de ADN.⁹ Por ejemplo el colorante SYBR Green, al ser excitado mediante el uso de una luz azul ($\lambda_{\text{max}} = 488 \text{ nm}$), emite luz en la zona de los verdes ($\lambda_{\text{max}} = 522 \text{ nm}$). Esta puede ser detectada por el sistema óptico del termociclador;¹⁰ a medida que ocurre la amplificación del ADN, mayor cantidad de SYBR Green es incorporado entre las bases, es excitado y emite luz posible de ser detectada. Estas técnicas poseen la ventaja de requerir solo un par de oligonucleótidos (secuencias cortas de ADN o cebadores) para lograr la amplificación de la secuencia específica de DNA; esto reduce el costo de la metodología; sin embargo, este método tiene la desventaja de que es posible amplificar y cuantificar un solo producto génico en cada reacción.

Las técnicas de PCR basadas en sondas específicas utilizan, además, al menos un oligonucleótido marcado fluorescente-

7 Ehrlich G. y S.Greenberg. «PCR-based diagnostics in infectious disease. 1994». *Blackwell Scientific publications, Inc.*

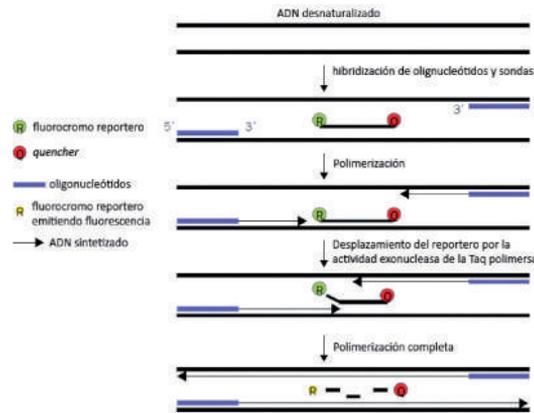
8 Mackay IM (2004). «Real-time PCR in the microbiology laboratory». *Clin Microbiol Infect*10(3): 190-212

9 Duffy T, Cura CI, Ramirez JC, Abate T, Cayo NM, Parrado R, Bello ZD, Velazquez E, Muñoz-Calderon A, Juiz NA, Basile J, García L, Riarte A, Nasser JR, Ocampo SB, Yadon ZE, Torrico F, de Noya BA, Ribeiro I, Schijman AG. (2013). «Analytical performance of a multiplex Real-Time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples». *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 7(1):e2000. doi: 10.1371/journal.pntd.0002000.

10 Zipper H, Brunner H, Bernhagen J y Vitzthum F (2004). «Investigations on DNA intercalation and surface binding by SYBR Green I, its structure determination and methodological implications». *Nucleic Acids Res* 32(12): e103.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

Gráfico 3.1 Esquema del mecanismo de amplificación de PCR en tiempo real utilizando sondas TaqMan para la detección del producto de la reacción



mente (ver detalles en el gráfico 3.1). Una ventaja de esta metodología en comparación al uso de fluorocromos inespecíficos estriba en que las sondas marcadas con fluoróforos, que emiten luz a diferentes longitudes de onda, se pueden combinar para detectar varios productos en una misma reacción. Esto, asociado a la utilización de iniciadores múltiples, es conocido como PCR multiplex y representa una estrategia interesante cuando se desea detectar simultáneamente más de un producto de amplificación.

La PCR cuantitativa (QPCR) se basa en la premisa teórica de que existe una relación logarítmica lineal entre la cantidad inicial presente de ADN diana y el valor del ciclo en el umbral de amplificación (Ct), ciclo a partir del cual la señal de fluorescencia detectada es interpretada por el programa del equipo como señal de amplificación. El valor Ct puede utilizarse entonces para estimar la concentración inicial de

una diana de ADN de una muestra.¹¹ Para calcular la concentración de ADN a partir de los valores de Ct se utilizan estrategias de cuantificación relativa o absoluta.

Un enfoque de cuantificación relativa mide el cambio en la concentración de ADN diana en relación con una muestra de referencia. Este enfoque es adecuado en estudios de expresión génica, en los cuales el objetivo es evaluar la regulación de la expresión de un gen, por ejemplo en respuesta a un tratamiento particular.

La cuantificación absoluta se consigue utilizando una curva estándar, construida mediante la amplificación de cantidades conocidas del ADN diana. Esto requiere la cuantificación precisa de un estándar, utilizando metodologías independientes como la espectrofotometría, el uso de colorantes que se intercalan en el ADN o el recuento directo del microorganismo.¹¹ Este es el caso de ensayos en los cuales el objetivo es cuantificar ADN de un mi-

11 Sivaganesan M, Seifring S, Varma M, Haugland RA y Shanks OC (2008). «A Bayesian method for calculating real-time quantitative PCR calibration curves using absolute plasmid DNA standards». *BMC Bioinformatics* 9: 120.

croorganismo presente en una muestra biológica, con fines de diagnóstico.

La variabilidad que puede producirse en la cuantificación y que puede generar errores en la estimación de la carga parasitaria puede derivar de múltiples factores, tales como la integridad del ADN, la eficiencia enzimática, la composición de la mezcla de reactivos que incluye deoxinucleótidos, tampones y aditivos utilizados para mejorar el rendimiento de reconocimiento de los iniciadores y/o sondas a las secuencias blanco (*enhancers*). Además, existen fuentes de variabilidad a considerar cuando se genera una curva de calibración de estándares absolutos. Esta variabilidad puede surgir de numerosos factores dentro de un ensayo o entre diversos ensayos, tales como la integridad del ADN, la eficiencia enzimática, inconsistencias en la calidad de los reactivos y pipetas, así como de la preparación de diluciones y el almacenamiento de los estándares.¹¹ Cualquiera de estos factores puede alterar significativamente las mediciones de Ct de experimento a experimento. Por lo tanto, la estimación de la precisión es fundamental en los experimentos de qPCR.

Las sondas TaqMan miden la producción de productos de PCR mediante un sistema en el cual la secuencia de la sonda está marcada con un fluorocromo reportero (R) en el extremo 5'; en el extremo 3' está acoplado un fluorocromo con función

de enmascarador (Q) (*quencher*), que bloquea la emisión de fluorescencia del fluorocromo reportero⁹. La sonda marcada se asocia específicamente (híbrida) con el producto de PCR. De este modo, cuando ocurre la reacción (con la sonda asociada a los fluorocromos más el par de oligonucleótidos específicos), la sonda hibrida con una región interna del fragmento delimitado por los oligonucleótidos iniciadores, pero debido a la cercanía del fluoróforo reportero al enmascarador, no hay emisión de fluorescencia. Dado que la enzima encargada de amplificar la secuencia de ADN, la ADN polimerasa, posee actividad exonucleasa 5'-3', al sintetizar cada hebra nueva de ADN encuentra la sonda TaqMan y la hidroliza. Esto separa físicamente el fluorocromo enmascarador del fluorocromo reportero, lo cual permite la emisión de fluorescencia. La intensidad de esta emisión está cuantitativamente asociada a la cantidad de amplicón que se va sintetizando.¹² Figura tomada de ¹³.

3.6 Variabilidad genética del *T. cruzi* y diagnóstico molecular

Las poblaciones naturales de *T. cruzi* están compuestas por clones múltiples, distribuidos en al menos seis unidades discretas de tipificación (UDT TcI a TcVI) de

9 Duffly T, Cura CI, Ramirez JC, Abate T, Cayo NM, Parrado R, Bello ZD, Velazquez E, Muñoz-Calderon A, Juiz NA, Basile J, Garcia L, Riarte A, Nasser JR, Ocampo SB, Yadon ZE, Torrico F, de Noya BA, Ribeiro I, Schijman AG. (2013). «Analytical performance of a multiplex Real-Time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples». *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 7(1):e2000. doi: 10.1371/journal.pntd.0002000.

11 Sivaganesan M, Seifring S, Varma M, Haugland RA y Shanks OC (2008). «A Bayesian method for calculating real-time quantitative PCR calibration curves using absolute plasmid DNA standards». *BMC Bioinformatics* 9: 120.

12 Heid CA, Stevens J, Livak KJ y Williams PM (1996). «Real time quantitative PCR». *Genome Res* 6(10): 986-994.

13 Bisio M. «Estandarización de metodologías de amplificación génica y caracterización de poblaciones de *Trypanosoma cruzi* en el contexto de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas». Tesis doctoral de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2012.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

diferente distribución geográfica y circulación en los ciclos de transmisión^{14,15} (tabla 3.1).

Aún se desconoce el rol que esta diversidad genética juega en los escenarios clínicos y ecoepidemiológicos de las diferentes regiones endémicas.¹⁶ El polimorfismo de secuencia y del número de copias de determinadas dianas moleculares de PCR, encontrado en el genoma de cepas procedentes de regiones geográficas diferentes, puede originar que un

mismo método de PCR presente distintos valores de sensibilidad en distintos escenarios epidemiológicos. Debido a esto, durante el desarrollo, estandarización y validación de metodologías moleculares deben realizarse experimentos de «inclusividad»¹⁷ para verificar que el método sea aplicable a diferentes poblaciones de *T. cruzi*, como por ejemplo cepas representativas de las seis UDT establecidas hasta el momento. Generalmente, los sistemas de PCR publicados

Tabla 3.1 Unidades discretas de Tipificación de *Trypanosoma cruzi*

Genotipo	Ecotopo/Nicho	Geografía	Enfermedad de Chagas
TcI	Primario: arbóreo palmeras (<i>Attalea</i>), huecos en árboles. Secundario: árido, rocoso terrestre en Amazonia	América del Sur, Central y del Norte	Norte del Amazonas, brotes orales Esporádico en el Cono Sur (región del Gran Chaco) Cardiomiopatía Meningoencefalitis asociada a SIDA
TcII	No se conoce completamente, raro en ciclos silvestres	Cono Sur, esporádico en el Norte	Brasil Atlántico y Central. Cardiomiopatía, megasíndromes digestivos
TcIII	Terrestre, fosorial	América del Sur	Raro en humanos (también en perros domésticos). Casos agudos en la Amazonia brasileña. Presentación clínica desconocida
TcIV	Arbóreo, y algunos hospederos terrestres en Norteamérica	América del Sur y del Norte	Causa secundaria de enfermedad de Chagas en Venezuela, esporádico en el resto de América del Sur
TcV	Raro en ciclos terrestres	Cono Sur, Gran Chaco, extremo sur de Brasil	Cono Sur Cardiomiopatía, megasíndromes digestivos Transmisión vectorial y congénita
TcVI	Raro en ciclos silvestres	Cono Sur, Gran Chaco	Cono Sur. Cardiomiopatía, megasíndromes digestivos

14 Zingales B, Andrade SG, Briones MR, Campbell DA, Chiari E, et al. (2009) «A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 1051-1054.

15 Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, et al. (2012) «The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications». *Infect Genet Evol* 12: 240-253.

16 Campbell DA, Westenberger SJ, Sturm NR (2004) «The determinants of Chagas disease: connecting parasite and host genetics». *Curr Mol Med* 4: 549-562. doi: 10.2174/1566524043360249.

17 Burd EM (2010) «Validation of laboratory-developed molecular assays for infectious diseases». *Clin Microbiol Rev* 3: 550-576. doi: 10.1128/CMR.00074-09.

se han basado en el estudio de un número limitado de cepas, en general cepas de laboratorio, que han sido mantenidas durante muchas generaciones en condiciones artificiales y que por lo tanto no representan la diversidad genética de poblaciones naturales.

En este sentido, a la luz de los conocimientos actuales sobre el polimorfismo genético del parásito, el diseño de secuencias iniciadoras y sondas para los métodos de PCR debe incluir los polimorfismos existentes en la secuencia blanco que pueden existir entre distintos genotipos del parásito. Para esta tarea, las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) son instrumentos de gran ayuda ya que permiten buscar en bancos de datos disponibles secuencias obtenidas de los distintos genotipos de *T. cruzi* y exportarlas a programas de computación especializados en el diseño de *primers* y sondas para PCR.

Por ejemplo, las secuencias descritas son en general validadas al ser inscritas a través de Internet, en el banco de secuencias nucleotídicas (International Nucleotide Sequence Database (INSD) (<http://www.insdc.org/>)), conformado por tres bases de datos: DDBJ (Banco de Datos de ADN de Japón), European Nucleotide Archive (Instituto de Bioinformática Europeo) y GenBank (Centro Nacional para la Información en Biotecnología de Estados Unidos de América). Estos bancos son repositorios para secuencias nucleotídicas de todos los organismos vivos. En el caso particular del *T. cruzi*, como para otros tripanosomátidos cuyos genomas han sido secuenciados, existen sitios web especia-

lizados, como <http://tritrypdb.org/>, en los cuales se puede acceder a secuencias candidatas para el desarrollo de ensayos de diagnóstico molecular.

Por otra parte, el alineamiento nucleotídico de secuencias puede realizarse a través de distintos programas vía Internet, como Blast (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast), Clustalw, Megalign, etc. A partir de los alineamientos de las secuencias disponibles se buscan en estas herramientas digitales las secuencias adecuadas, como iniciadores y sondas para PCR, mediante programas específicos; ejemplo de ellos son Primer Express, Primer 3, etc., todos accesibles vía web. En el caso de la PCR cuantitativa aplicada a organismos patógenos, existen otras bases de datos entre las cuales se cuentan la PathoOligoDB.¹⁸

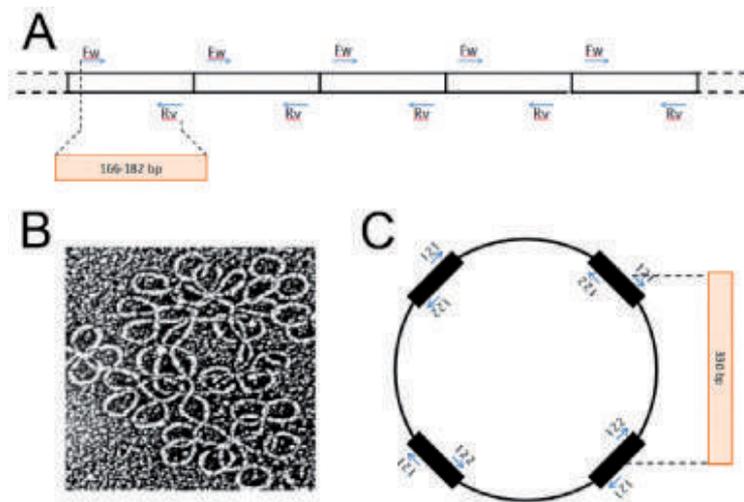
3.7 Secuencias utilizadas en métodos de PCR para detección del *T. cruzi*

El gráfico 3.2 detalla las secuencias utilizadas en métodos de PCR para detección del *T. cruzi*. Estas secuencias repetitivas son útiles como blanco de amplificación para el diagnóstico por PCR de la infección por *T. cruzi* (gráfico 3.2) y han sido objeto de estandarización y validación analítica reciente, en el marco de estudios con la participación de múltiples laboratorios. Para la consecución exitosa de estos, el uso de las TIC ha sido fundamental para imprimirle velocidad y eficiencia al proceso de diseño estratégico de los estudios y la comunicación cons-

18 Wren JD, Bateman A (2008). «Databases, data tombs and dust in the wind». *Bioinformatics* 24 (19): 2127-8. doi:10.1093/bioinformatics/btn464. PMID 18819940).

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

Gráfico 3.2. Blancos de amplificación para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* mediante PCR. A. Esquema de las repeticiones en tándem del ADN satélite. Esta es la secuencia de ADN con el mayor número de repeticiones en el genoma nuclear parasitario; es una secuencia conservada, organizada en serie, con unas 10.000 copias por genoma. B. El ADN del kinetoplasto (ADNk) está compuesto por redes de los denominados maxicírculos y minicírculos concatenados. La figura muestra una microscopía electrónica de la red de minicírculos del kinetoplasto. C. Con un número variable de minicírculos por célula, entre 5.000 y 10.000, tanto las regiones conservadas como las variables son utilizadas como dianas de amplificación para el diagnóstico por PCR de la infección por *T. cruzi*^{19, 22, 23, 24, 25, 26}. En el esquema se muestra un minicírculo con sus cuatro regiones variables (línea simple) y cuatro conservadas (cuadros negros)¹³.



- 13 Bisio M. «Estandarización de metodologías de amplificación génica y caracterización de poblaciones de *Trypanosoma cruzi* en el contexto de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas». Tesis doctoral de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2012.
- 19 Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, et al. (2011) «International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients». *PLoS Negl Trop Dis* 5: e931.
- 22 Sturm NR, Degrave W, Morel C y Simpson L (1989). «Sensitive detection and schizodeme classification of *Trypanosoma cruzi* cells by amplification of kinetoplast minicircle DNA sequences: use in diagnosis of Chagas' disease». *Mol Biochem Parasitol* 33(3): 205-214.
- 23 Avila HA, Sigman DS, Cohen LM, Millikan RC, Simpson L. «Polymerase chain reaction amplification of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast minicircle DNA in whole blood lysates: diagnosis of chronic Chagas' disease». *Mol Biochem Parasitol*. 1991 Oct;48(2):211-21
- 24 Brito C, Cardoso MA, Wincker P y Morel CM (1993). «A simple protocol for the physical cleavage of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA present in blood samples and its use in polymerase chain reaction (PCR)-based diagnosis of chronic Chagas disease». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 88(1): 171-172.
- 25 Vago AR, Macedo AM, Oliveira RP, Andrade LO, Chiari E, Galvão LM, Reis D, Pereira ME, Simpson AJ, Tostes S, Pena SD. «Kinetoplast DNA signatures of *Trypanosoma cruzi* strains obtained directly from infected tissues». *Am J Pathol*. 1996 Dec;149(6):2153-9.
- 26 Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, et al. (2012) «Sensitive and specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a Multi-Target Real-Time PCR approach». *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1689.

tante entre los laboratorios participantes. Este proceso ha necesitado en diversos momentos de etapas en las cuales las tele y videoconferencias e intercambio de ideas y documentación vía *e-mail* han jugado un papel fundamental^{9, 19, 20, 21}.

3.8 Problemática de la implementación de la PCR para el diagnóstico y seguimiento en la enfermedad de Chagas

La PCR ha sido evaluada como método de diagnóstico durante la fase aguda de la infección chagásica vectorial,²⁷ la infec-

ción por vía oral²⁸ y aquella que ocurre debido al trasplante de órganos de donantes cadavéricos seropositivos a receptores seronegativos²⁹ (Cura y col., 2013). También ha demostrado ser útil para diagnosticar casos de infección congénita reciente, tanto en zonas endémicas como no endémicas^{30, 31, 32, 33} y ha sido empleada para la detección de la infección en pacientes pediátricos y el seguimiento de su tratamiento.^{30, 34, 35} La PCR es una herramienta útil en el seguimiento y evaluación de pacientes con riesgo de reactivación chagásica causada por inmunosupresión pos-trans.^{26, 36, 37}

Por otra parte, ha sido utilizada en el diagnóstico diferencial con *Leishmania*

- 9 Duffy T, Cura CI, Ramirez JC, Abate T, Cayo NM, Parrado R, Bello ZD, Velazquez E, Muñoz-Calderon A, Juiz NA, Basile J, García L, Riarte A, Nasser JR, Ocampo SB, Yadon ZE, Torrico F, de Noya BA, Ribeiro I, Schijman AG. (2013). «Analytical performance of a multiplex Real-Time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples». *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 7(1):e2000. doi: 10.1371/journal.pntd.0002000.
- 19 Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, et al. (2011) «International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients». *PLoS Negl Trop Dis* 5: e931.
- 20 Ramirez JC y Cura C, Moreira OC, Aznar C, Velázquez E, Ramírez JD, Alberti A, Pavia P, Lages E, Flores MD, Muñoz A, Pérez D, Santalla J, Guedes P, Marcet P, Peneau J, Padilla C, Robles DC, Valencia E, Crisante GE, Greif G, Zulantay I, Costales J, Álvarez M, Martínez NE, Villarreal R, Villarreal S, Sánchez Z, Juiz N, Bisio M, Parrado R, Britto C, Yadón Z, Schijman A. «Chagas 060- International workshop on standardization and validation of qPCR methods for quantification of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients». International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Rio de Janeiro, Set 24, 2012. http://ictmm2012.ioc.fiocruz.br/call_abstracts.html
- 21 Duffy T, Bisio M, Altcheh J, Burgos JM, Diez M, et al. (2009) «Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas Disease patients». *PLoS Negl Trop Dis* 3: e419. doi: 10.1371/journal.pntd.0000419.
- 26 Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, et al. (2012) «Sensitive and specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a Multi-Target Real-Time PCR approach». *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1689.
- 27 Antas PR, Medrano-Mercado N, Torrico F, Ugarte-Fernandez R, Gómez F, Correa Oliveira R, Chaves AC, Romanha AJ, Araújo-Jorge TC. «Early, intermediate, and late acute stages in Chagas' disease: a study combining anti-galactose IgG, specific serodiagnosis, and polymerase chain reaction analysis». *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Aug; 61 (2):308-14.
- 28 Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, et al. (2010) «Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela». *J Infect Dis* 201: 1308-1315. doi: 10.1086/651608.
- 29 Cura C. I., Lattes R., Nagel, C., Gimenez M. J., Blanes M., Calabuig E., Iranzo A., Barcan L., Anders M. and, Schijman A.G (2013). «Early molecular diagnosis of acute Chagas disease after transplantation with organs from *T. cruzi* infected donors». *American Journal of Transplantation, en prensa*.
- 30 Schijman, A.G., Altcheh, J., Burgos, J.M., Biancardi, M., Bisio M., Levin, M., Freilij, H., 2003. «Aetiological treatment of Congenital Chagas disease diagnosed and monitored by the Polymerase chain reaction». *J Antimicrob Chemother*, 52, 441-449.
- 34 Wincker P, Britto C, Pereira JB, Cardoso MA, Oelemann W, et al. (1994) «Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients in a rural endemic area». *Am J Trop Med Hyg* 6: 771-777.
- 35 Solari, A., Ortíz, S., Soto, A., Arancibia, C., Campillay, R., Contreras, M., Salinas P., Rojas, A., Schenone, H., 2003. «Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected children with nifurtimox: a 3 year follow-up by PCR». *J Antimicrob Chemother*, 48 (4), 515-519.
- 36 Diez M, Favalaro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, et al. (2007) «Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation». *Am J Transplant* 7: 1633-1640. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01820.x.
- 37 Burgos JM, Diez M, Vigliano C, Bisio M, Risso M, et al. (2010) «Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units in end-stage chronic Chagas heart disease and reactivation after heart transplantation». *Clin Infect Dis* 51: 485-495.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

brasiliensis y *L. chagasi*³⁸ y para realizar diagnóstico diferencial con *Toxoplasma gondii* en pacientes con coinfección VIH-*T. cruzi* con lesiones del sistema nervioso central.³⁹ En la fase crónica de la infección, la técnica se utiliza como herramienta de seguimiento de la respuesta a la terapia parasiticida.^{40, 41, 42}

La aplicación de la PCR al estudio de muestras de pacientes con sospecha de infección por *T. cruzi* ha puesto de relieve la frecuente descripción de disparidad entre los resultados. Esta disparidad depende de las características ecoepidemiológicas de las poblaciones estudiadas, el volumen de sangre recolectado, las condiciones de conservación y transporte de la muestra, los métodos empleados para purificar el ADN, las secuencias del parásito elegidas como dianas de amplificación, las secuencias de los iniciadores de PCR y sondas en el caso de los sistemas en tiempo real, los reactivos utilizados en la mezcla de reacción y las condiciones de ciclado.

La tabla 3.2 refleja la variabilidad de los resultados de diagnóstico de Chagas por PCR obtenidos en distintos estudios.¹³ Parte de las diferencias en la sensibilidad clínica reportada tiene su origen en las fluctuaciones de la carga

parasitaria presente en sangre de pacientes infectados en el momento de la toma de muestra, lo cual es particularmente apreciable en los casos crónicos.

Sin embargo, es importante señalar que otra fuente importante de disparidad en los resultados de la PCR estriba en, por ejemplo, la calidad de la infraestructura de los diversos laboratorios o el entrenamiento y la conducta de trabajo de los operadores que realizan dichas pruebas. Es por ello que para evitar eventuales contaminaciones entre muestras infectadas y no infectadas procesadas simultáneamente o contaminaciones por arrastre de amplicones, se deben emplear rigurosos protocolos, con áreas de trabajo exclusivas para las distintas tareas que implica el diagnóstico molecular. La tabla 3.2 resume estos protocolos y precauciones.

En estas zonas de trabajo se deben utilizar reactivos y materiales exclusivos, que no deben intercambiarse con las otras áreas. Es imprescindible el entrenamiento del personal, mantenimiento de equipos y su supervisión y además utilizar controles de calidad apropiados para lograr los parámetros esperados en los

13 Bisio M. «Estandarización de metodologías de amplificación génica y caracterización de poblaciones de *Trypanosoma cruzi* en el contexto de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas». Tesis doctoral de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2012.

38 Mendes DG, Lauria-Pires L, Nitz N, Lozzi SP, Nascimento RJ, Monteiro PS, Rebelo MM, Rosa Ade C, Santana JM, Teixeira AR. «Exposure to mixed asymptomatic infections with *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania braziliensis* and *Leishmania chagasi* in the human population of the greater Amazon». *Trop Med Int Health*. 2007 May; 12(5):629-36.

39 Burgos, J.M., Begher, S., Freitas, J.M., Bisio, M., Duffly, T., Altcheh, J., Teijeiro, R., Lopez Alcoba, H., Decarli, F., Freilij, H., Levin, M.J., Levalle, J., Macedo, A., Schijman, A.G., 2005. «Molecular diagnosis and typing of *Trypanosoma cruzi* populations and lineages in cerebral Chagas disease in a patient with AIDS». *Am J Trop Med Hyg*, 73 (6), 1016-1018

40 Brito CC (2009). «Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104 Suppl 1: 122-135.

41 Brasil PE, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LH y Braga JU (2010). «ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and metaanalysis». *BMC Infect Dis* 10: 337

42 Murcia L, Carrilero B, Muñoz MJ, Iborra MA, Segovia M. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Aug; 65(8):1759-64. doi: 10.1093/jac/dkq201. Epub 2010 Jun 11. «Usefulness of PCR for monitoring benzimidazole response in patients with chronic Chagas' disease: a prospective study in a non-disease-endemic country».

Tabla 3.2 Variabilidad de los resultados de diagnóstico de Chagas por PCR obtenidos en distintos estudios.¹³

Estudio	País	Muestra		Nº de pacientes		Fase de la infección	Edad	Purificación del ADN	Método de PCR		Especificidad %	Referencia
		Volumen	Conservante	Dg Neg	Dg Pos				Blanco	Co/TR		
1	Brasil	4 mL	EDTA	18	45	D - A	51	IH	Co	ADNSat	93,3	Batista y col., 2010.
2	Bolivia	12 mL	coágulo -20°C	143	251	C	53,7	IH	Co	ADNK	43	Hidron y col., 2010
3	Venezuela	10 mL	GEB	106	44	agudo	SD	IH	Co	ADNK	19,5	Alarcón de Noja y col., 2010
4	Bolivia	SD	coágulo -20°C	138	154	A	SD	IH	Co	ADNK	63	Bern y col., 2009
		SD	sangre de cordón -20°C	9	neonatos		SD				67	
5	Colombia	10 mL	GEB	20	240	crónica	SD	IH	Co	ADNK	70	Ramírez y col., 2009
6	Brasil	5 mL	GEB	50	240	A	38	IH	Co	ADNSat	75	Fernandes y col., 2009
			capa de blancos	50	240						86,7	
7	Brasil	SD	capa de blancos	9	11	aguda	SD	SD	Co	ADNSat	100	Liarte y col., 2009
8	Perú	5 mL	EDTA	370	150	SD	26,4	IH	Co	ADNK	40	Fitzwater y col., 2008
			capa de blancos	137	71						46,5	
9	Colombia	5 mL	coágulo -20°C	368	148						60,1	
			EDTA	67	89	A - C	SD	Kt	Co	Sire	88	Gil y col., 2007
10	España	capa de blanco		144	39	SD	SD	Kt	TR	ADNSat	41	Piron y col., 2007
11	Brasil	SD	GEB	234	162	A - C - D	SD	IH	Co	ADNK	1,2	Duarte y col., 2006
12	Argentina	4 mL	GEB	80	114	SD	52	IH	Co	E13	19,3	Salomone y col., 2003
13	Argentina	2 mL	GEB	33	17	neonatos	0,2	IH	Co	ADNK	100	Schijman y col., 2003
				41	61	A	6,3				74	
14	Bolivia	1 mL	GEB	30	18	neonatos	SD	IH	Co	ADNSat	100	Virreira y col., 2003
15	Brasil	10 mL	GEB	9	60	SD	50,8	IH	Co	ADNK	86,7	Castro y col., 2002
16	Brasil	10 mL	EDTA	10	50	A - C - D	SD	IH	Co	ADNSat	86	Marcon y col., 2002
17	Chile	1 mL	GEB	78	67	A	6	IH	Co	ADNK	100	Solari y col., 2001
				75	A	adultos					69,3	
18	Venezuela	biopsia gingival		SD	31	infección oral	44±1,2	SD	Co	ADNK	31	Añez y col., 2011
19	Argentina	biopsia cardiaca		6	22	C	50,9	Kt	Co	ADNK	75,7	Schijman y col., 2004
20	Brasil	esófago		3	52	D	55,9	IH	Co	ADNK	69,2	Lages-Silva y col., 2001

Estrategias de PCR para detección de T. cruzi en contextos clínicos; Dg: diagnóstico para la infección por T. cruzi; Neg: negativo; Pos: positivo; TR: tiempo real; Co: convencional; C: crónica con sintomatología cardíaca; A: crónica asintomática; D: crónica con sintomatología digestiva; SD: sin dato; IH: procedimiento casero; Kt: procedimiento comercial; ADNK: ADN del minicirculo del cinetoplasto; ADNSat: ADN satélite.

¹³ Bisio M. «Estandarización de metodologías de amplificación génica y caracterización de poblaciones de *Trypanosoma cruzi* en el contexto de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas». Tesis doctoral de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2012.

Recuadro 1: Protocolo y precauciones a tomar en cuenta para minimizar la contaminación en la metodología de PCR

- i) **Área de preparación de muestras.** Lugar donde se realizan los procesos previos a la reacción de amplificación: preparación de la muestra y aislamiento del ADN. En este espacio también se añaden las muestras a los tubos de PCR. Esta área debe contar con una fuente de luz ultravioleta (UV) para la descontaminación de pipetas y mesas de trabajo y destinarse exclusivamente al procesamiento de muestras clínicas para PCR. Es recomendable que cuente con un sistema de presión positiva para evitar que productos de amplificación de otras áreas penetren la misma.
- ii) **Área de preparación de reactivos.** En esta zona se preparan y almacenan los reactivos para las mezclas de la reacción de PCR y extracción de ADN. Asimismo, en esta área se montan las reacciones (mezcla de reactivos conteniendo la enzima, los deoxinucleótidos, tampón, sales, *enhancers* y el ADN de la muestra clínica. También debe destinarse exclusivamente a este fin y es recomendable que cuente con un sistema de presión positiva, para evitar que productos de amplificación de otras áreas penetren la misma.
- iii) **Área de amplificación y análisis de productos de PCR.** Es el lugar donde se ubican los termocicladores para llevar a cabo la amplificación propiamente dicha y la detección y análisis de los productos de PCR, ya sea obtenidos por PCR en tiempo real, electroforesis en geles, digestión, secuenciación u otros procedimientos. Es recomendable que esta área cuente con un sistema de presión negativa, para evitar que productos de amplificación puedan salir de la misma y contaminar los demás sectores.

ensayos. Los resultados falsos negativos se minimizan al utilizarse controles internos que detectan inhibición de la reacción o pérdida del ADN durante el procesamiento. Un control interno de amplificación (IAC) es una secuencia de ADN distinta de la diana molecular, presente en el mismo tubo de reacción, que se amplifica simultáneamente con la secuencia de interés.⁴³ En un ensayo de PCR sin IAC, un resultado negativo sugiere que la reacción estaba inhibida debido a sustancias presentes en la matriz

de la muestra que interfieren con la eficiencia de la reacción.

El Comité Europeo de Normalización (CEN) o estandarización, en colaboración con la Organización Internacional de Estándares (ISO, por sus siglas en inglés), ha propuesto una guía general para métodos de PCR que requiere de la presencia de IAC en la mezcla de reacción.⁴⁴ Asimismo la estandarización de la PCR cuantitativa requiere reactivos y estándares de ADN de *T. cruzi* cuantificado, como los disponibles comercialmente para prue-

43 Hoorfar J, Cook N, Malorny B, Wagner M, De Medici D, Abdulmawjood A y Fach P (2004). «Diagnostic PCR: making internal amplification control mandatory». *Lett Appl Microbiol* 38(2): 79-80.

44 Anonymous (2002) «Microbiology of food and animal feeding stuffs». Protocol for the validation of alternative methods (EN ISO 16140). Paris, France: European Committee for Standardization.

bas de biología molecular de diversos agentes infecciosos (VIH, virus de la hepatitis C, etc.), aún inexistentes en el caso del *T. cruzi*.⁴⁰ El cumplimiento de estos parámetros aumentaría la confiabilidad para comparar resultados de PCR obtenidos en distintos laboratorios y aceleraría su aplicabilidad al diagnóstico de la enfermedad de Chagas o al seguimiento de pacientes en tratamiento en la práctica clínica.^{19, 40, 41} Además, simplificar los ensayos es crucial para trasladar las herramientas moleculares al diagnóstico y el control de la enfermedad en pacientes.

En este contexto, investigadores representados en organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud han hecho esfuerzos para llevar a cabo estas labores y estandarizar y validar en estudios multicéntricos los ensayos de diagnóstico de la enfermedad de Chagas mediante métodos de PCR cualitativos y cuantitativos y la redacción de protocolos operativos estandarizados (POE), así como la producción de controles de calidad adecuados (<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdrnews/issue-82/meeting-chagas>). Las TIC han jugado un rol fundamental como herramientas propiciadoras de eficiencia en la organización y coordinación de estas iniciativas, mediante teleconferencias simultáneas entre varios países, videoconferencias, presentaciones de temas en sistemas «illuminate», *e-mailing*, etc.

3.9 Estudio internacional de estandarización y validación de la PCR cualitativa para detección de infección por *T. cruzi*. Importancia de las TIC

Debido a nuestra experiencia en el área, nuestro laboratorio fue designado como organizador y coordinador de estudios internacionales interlaboratoriales para el diseño, la preparación y caracterización previa de los controles de calidad y de las muestras a enviar a los laboratorios participantes, así como la decodificación y análisis de los resultados obtenidos utilizando métodos de PCR estandarizados para detectar ADN de *T. cruzi*. La convocatoria se realizó a través de la página web del Tropical Diseases Research (TDR). En la misma se listaron los requisitos necesarios que deberían cumplir los laboratorios interesados en participar en el estudio. Así, 26 laboratorios de instituciones académicas de América y Europa, seleccionados por un comité asesor internacional, de acuerdo con sus antecedentes y experiencia previa en ensayos de PCR para *T. cruzi*, recibieron 70 muestras organizadas en tres paneles (panel A: ADN de *T. cruzi* purificado; panel B: sangre no infectada inoculada con parásitos, y panel C: muestras clínicas). Los mismos fueron analizados por las técnicas de PCR utili-

19 Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, et al. (2011) «International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients». *PLoS Negl Trop Dis* 5: e931.

40 Britto CC (2009). «Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104 Suppl 1: 122-135.

41 Brasil PE, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LH y Braga JU (2010). «ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and metaanalysis». *BMC Infect Dis* 10: 337.

de datos por cada laboratorio participante y enviada por *e-mail* al laboratorio coordinador. De esta forma, se seleccionaron cuatro métodos, cuyos procedimientos han sido detallados en una publicación con acceso libre on line.¹⁹

La reproducibilidad de los métodos seleccionados se evaluó en el laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas en Ingebi, mediante un experimento en el cual cuatro operadores evaluaron a ciegas las mismas ocho muestras (muestras positivas con diferente nivel de parasitemia y muestras no infectadas). Este experimento confirmó el nivel de *performance* obtenido para cada método seleccionado por el laboratorio de origen.¹⁹ Dichos métodos fueron luego transferidos al resto de los participantes, en el marco de un taller realizado en Ingebi con financiación de TDR y UNU-Biolac en noviembre de 2008. En este taller, 18 operadores representantes de los laboratorios participantes procesaron un panel de muestras con distinta carga parasitaria y evaluaron la sensibilidad y especificidad de la PCR en tiempo real (sistema con SybrGreen). La especificidad y sensibilidad de este ensayo fue de 88% y 100%, respectivamente, cuando la extracción del ADN fue realizada con solventes orgánicos, y de 100% y 78%, respectivamente, cuando la extracción fue realizada por kits comerciales basados en columnas de sílica-gel, que permiten además resultados más reproducibles, menos dependientes del operador y con potencial para automatización.

El taller permitió definir mejores prácticas de PCR y armonizar los procedimien-

tos y controles de calidad entre todos los laboratorios interesados. Se constituyó una guía de recomendaciones que fue enviada a TDR/OMS, con el previo aporte de revisiones realizadas por todos los participantes.

Los laboratorios reportaron resultados para todas las muestras, los cuales fueron obtenidos por 48 métodos diferentes, ya que algunos laboratorios realizaron más de un método de PCR (tabla 3.3).

Como se ha mencionado más arriba, las conclusiones de este trabajo han sido publicadas en un artículo en la revista *Public Library of Science Neglected Tropical Diseases* (PLoS NTD) (<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000931>) y comentadas a través de la página web de TDR: <http://www.who.int/tdr/news/2011/chagas-diagnoses/en/index.html>, poniendo de manifiesto la influencia de las TIC en la difusión del conocimiento de avances científico-tecnológicos aplicados a mejorar el diagnóstico del mal de Chagas.

3.10 Genética del *T. cruzi* y diseño de drogas parasiticidas

El proyecto genoma de Tri-Tryps describió resultados de inmenso valor que permitieron el florecimiento de una era posgenómica, fundamental para el descubrimiento de nuevas drogas antiparasitarias. Este vasto contenido de información ha hecho posible la identificación de

19 Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, et al. (2011) «International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients». *PLoS Negl Trop Dis* 5: e931.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

Tabla 3.3 Metodologías de PCR evaluadas en estudio internacional.¹³

Laboratorio	Método de extracción de ADN	Diana T.cruzi	Oligonucleótidos	Tipo de PCR	Mezclas de reacción	Ciclos
A	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	35
B	Extracción con solventes	kDNav	S35 - S36	Convencional	casera	30
C1	Extracción con solventes	kDNav	S35 - S36	Convencional	casera	32
C2	Extracción con solventes	Sat-DNA	tcz1 - tcz2	Convencional	casera	40
C3	Extracción con solventes	24sa rDNA	D71-D71	Convencional	casera	40
C4	Extracción con solventes	Mit CO II	Tcmit 31-40	Convencional	casera	48
C5	Extracción con solventes	Mit CO II	Nested Tcmit 10-21	Convencional	casera	48
C6	Extracción con solventes	Spliced Leader	Tcc- Tc1-Tc2	Convencional	casera	30
D1	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	36
D2	Extracción con solventes	Sat-DNA	TczF-TczR	PCR tiempo real	QiaGen	50
D3	Extracción con solventes	Sat-DNA	TczF-TczR	Convencional	casera	41
E	Resina Chelex	kDNav	121-122	Convencional	casera	35
F1	Roche Columna de sílica-gel	Sat-DNA	cruzil-2	PCR tiempo real	Roche	NA
F2	Roche Columna de sílica-gel	kDNAC	32f-148r	PCR tiempo real	Roche	NA
G1	Roche Columna de sílica-gel	kDNAC	32f-148r	PCR tiempo real	Roche	NA
G2	Roche Columna de sílica-gel	kDNAC	32f-148r	PCR tiempo real	Roche	NA
G3	Roche Columna de sílica-gel	kDNAC	32f-148r	PCR tiempo real	Roche	NA
G4	Roche Columna de sílica-gel	Sat-DNA	cruzil-2	PCR tiempo real	Roche	NA
H1	Columnas de fibra de vidrio	kDNav	121-122	Convencional	GoTaq	33
H2	Columnas de fibra de vidrio	kDNav	121-122	Convencional	casera	33
I1	Columnas de fibra de vidrio	kDNav	121-122	Convencional	casera	0
I2	Columnas de fibra de vidrio	kDNav	S35 - S36	Convencional	casera	0
J	Extracción con solventes	Sat-DNA	Tcz1-Tcz2	Convencional	casera	40
K1	Columna de sílica-gel	Sat-DNA	cruzil-2	PCR tiempo real	casera	NA
K2	Columna de sílica-gel	kDNav	121-122	Convencional	casera	NA
L1	mini kit para Sangre	Sat-DNA	cruzil-2	Convencional	casera	40
L2	mini kit para Sangre	Sat-DNA	Satellite kit	Convencional	OligoC-T Coris	40
M	Columna de sílica-gel	kDNav	TC1-TC2	Convencional	casera	1
N1	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	40
N2	Extracción con solventes	Sat-DNA	Tcz1-Tcz2	Convencional	casera	35
O	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	40
P1	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	35
P2	Extracción con CTAB	kDNav	121-122	Convencional	casera	35
Q	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	37
R	Roche Columna de sílica-gel	kDNav	121-122	Convencional	casera	40
S1	Qiagen Columna de sílica-gel	18s rDNA	Tc18s F3-R4	Convencional	AmpliTaQ Gold	40
S2	Qiagen Columna de sílica-gel	Sat-DNA	cruzil-2	PCR tiempo real	Platinum qPCR w/ROX	40
S3	Qiagen Columna de sílica-gel	18s rDNA	Tc18s F1042- R1144	PCR tiempo real	Platinum qPCR w/ROX	40
S4	Qiagen Columna de sílica-gel	kDNav	121-122	Convencional	AmpliTaQ Gold	40
T	Kit ATGEN	kDNav	121-122	PCR tiempo real	Invitrogen	40
U1	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	40
U2	Extracción con solventes	24sa rDNA	24s: D71-D72	Convencional	casera	32
V1	Columna de sílica-gel	kDNav	121-122	Convencional	casera	40
V2	Columna de sílica-gel	Sat-DNA	Tcz1-Tcz2	Convencional	casera	30
W	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	40
X	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	35
Y	Extracción con solventes	kDNav	121-122	Convencional	casera	35
Z	Columna de sílica-gel	Sat-DNA	cruzil-2	PCR tiempo real	TaqMan Univ	45

Metodologías informadas por los laboratorios participantes en estudio internacional (Schijman y col. 2011)

Laboratorio: La letra denota el Laboratorio y el número subsiguiente la prueba utilizada por dicho Laboratorio. Sat-DNA: PCR dirigida a secuencia satélite de T.cruzi; kDNA: PCR dirigida a secuencia de minicírculos de T.cruzi. kDNav: región variable; kDNAC: región conservada; spliced-leader: secuencia intergénica de genes para miniexón; 18s y 24s: secuencias de ADN ribosomales de subunidad menor y mayor, respectivamente; Mit CO II, secuencia del genoma mitocondrial para la subunidad II de la citocromo oxidasa de T. cruzi.

13 Bisio M. «Estandarización de metodologías de amplificación génica y caracterización de poblaciones de *Trypanosoma cruzi* en el contexto de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas». Tesis doctoral de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2012.

dianas moleculares de drogas mediante el uso de enfoques computacionales novedosos, en la búsqueda de proteomas parasitarios que permitan descubrir ortólogos de dianas de drogas ya conocidas, así como también identificar proteínas con probabilidad de interactuar con drogas nuevas. En este contexto, las TIC son fundamentales, ya que permiten el acceso a distintas bases de datos disponibles por Internet, tales como GeneDB, Brenda (BRaunschweig ENzyme DAtabase), KEGG, MetaCyc, la Therapeutic Target Database y ChemBank y algoritmos, incluyendo Pathologic, Pathway Hunter Tool and Autodock, desarrollados para facilitar el análisis bioinformático asociado a estas estrategias.⁴⁵

3.11 PCR como marcador de respuesta terapéutica

El único criterio de cura aceptado hasta el momento para la enfermedad de Chagas es la obtención de resultados serológicos no reactivos en pacientes sin tratamiento que resultaban seropositivos.

La experiencia indica que en un paciente tratado la negativización serológica sucede en un período de tiempo proporcional a su tiempo de infección. Por esto, en los lactantes con transmisión connatal, la negativización serológica se alcanza a tiempos relativamente cortos, hasta de

dos años. En la fase aguda, si se ha empezado el tratamiento durante los primeros treinta días luego del inicio de los síntomas, la serología se hace negativa en tres a cinco años. En cambio, durante la fase crónica denominada «reciente», se logran resultados en cinco a diez años y en casos tratados durante la fase crónica tardía, en general se necesitan entre veinte y treinta años después del tratamiento para alcanzar serología negativa. Por lo tanto, en general en pacientes crónicos, el monitoreo serológico no es satisfactorio para la práctica clínica diaria ni para la realización de ensayos con nuevas drogas; sin embargo, se han descrito diferencias regionales respecto al tiempo en que se observan cambios en la respuesta inmunológica de los pacientes tratados que son interesantes de tomar en cuenta.^{46, 47, 48}

El valor de las pruebas parasitológicas reside principalmente en los resultados detectables (positivos) que originan. Un resultado de PCR detectable en sangre luego de un tratamiento, es un marcador indirecto de falla terapéutica. Indica la presencia de parásitos circulantes, como tripomastigotes libres o parásitos dentro de macrófagos, así como trazas de ADN de parásitos destruidos recientemente.⁴⁹ En base a esto, un resultado de falla terapéutica obtenido por positividad persistente de PCR postratamiento puede ser detectado más tempranamente que mediante pruebas serológicas. Por el contra-

45 Myler PJ. Searching the Tritryp genomes for drug targets. *Adv Exp Med Biol.* 2008;625:133-40. doi: 10.1007/978-0-387-77570-8_11.

46 Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E (1994) «Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long- term follow-up».

47 Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (2007) Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas: 17-20 de abril de 2005, actualizado en julio de 2007, Buenos Aires, Argentina. Geneva: World Health Organization. 96 p.

48 Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. «Chagas disease». *Lancet.* 2010 Apr 17;375(9723):1388-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.

49 Zhang L, Tarleton RL. «Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease». *J Infect Dis.* 1999 Aug; 180(2):480-6.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

rio, un resultado de PCR no detectable en pacientes tratados no puede ser interpretado como cura. Solo indica la ausencia de carga parasitaria en la muestra colectada. No se conoce aún la relación existente entre la carga parasitaria detectable en sangre y la carga parasitaria presente en los tejidos diana no detectada por metodologías de PCR realizadas a muestras sanguíneas. La concordancia entre los resultados de PCR no detectables y la negativización serológica es, entonces y por el momento, la única indicación de cura.

Como una iniciativa del Programa de Pequeños Subsidios de PAHO/TDR/PAHO, un nuevo taller internacional se organizó en diciembre de 2011 para analizar el desempeño de estrategias de PCR en tiempo real para cuantificar ADN de *T. cruzi* en el contexto del seguimiento de pacientes en tratamiento.

La elección de los métodos a transferir en este taller surgió en parte de los hallazgos del estudio interlaboratorio mencionado previamente, en el cual algunas de las técnicas seleccionadas eran de PCR en tiempo real y en parte de los resultados de una revisión bibliográfica sistemática realizada adhoc para esta iniciativa. La revisión sistemática implicó la búsqueda de información en el Registro Central de Ensayos Controlados (Cochrane) en la biblioteca Cochrane y en las bases de datos (NLM Gateway (Medline,

Clinicaltrials.gov, Bookshelf and Meeting Abstracts), bases de datos regionales de Bireme (Lilacs, SciELO), herramientas accesibles gracias a las TIC.

Los términos de búsqueda fueron los siguientes:

- LM Gateway: MESH «Chagas disease» o «*Trypanosoma cruzi*» y «Polymerase Chain Reaction» o «PCR».
- BVS: DECs «Chagas disease» o «*Trypanosoma cruzi*» y «Polymerase Chain Reaction» o «PCR».
- Otras: «Chagas disease» o «American Trypanosomiasis» o «*Trypanosoma cruzi*» y «Polymerase Chain Reaction» o «PCR».

Con base a la información obtenida se realizaron reuniones organizadas por PAHO, a las cuales asistieron un panel de expertos que consideraron conveniente contar con ensayos de PCR en tiempo real de tipo multiplex, conformados por sondas TaqMan que detectaran en forma simultánea secuencias de ADN del parásito y secuencias de un control interno de amplificación (IAC).²¹ Se generaron dos sistemas de qPCR multiplex, uno dirigido a secuencia de ADN satélite nuclear e IAC⁹ (<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002000>) y otro a secuencias de ADN de minicírculos del genoma del kinetoplasto.²⁶

9 Duffy T, Cura CI, Ramirez JC, Abate T, Cayo NM, Parrado R, Bello ZD, Velazquez E, Muñoz-Calderon A, Juiz NA, Basile J, Garcia L, Riarte A, Nasser JR, Ocampo SB, Yadon ZE, Torrico F, de Noya BA, Ribeiro I, Schijman AG. (2013). «Analytical performance of a multiplex Real-Time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples». *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 7(1):e2000. doi: 10.1371/journal.pntd.0002000.

21 Duffy T, Bisio M, Altcheh J, Burgos JM, Diez M, et al. (2009) «Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas Disease patients». *PLoS Negl Trop Dis* 3: e419. doi: 10.1371/journal.pntd.0000419.

26 Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, et al. (2012) «Sensitive and specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a Multi-Target Real-Time PCR approach». *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1689.

La validación analítica de ambos métodos de qPCR se realizó siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standard Institute de Estados Unidos.^{9, 50,}

⁵¹ Ambas técnicas de qPCR multiplex fueron transferidas en el contexto de un taller internacional financiado por PAHO. En dicho taller, participantes de 26 laboratorios con experiencia en qPCR de 14 países establecieron los protocolos de estos ensayos. La metodología incluyó la extracción de ADN de 300 litros de sangre previamente tratada con hidrócloruro de guanidina- EDTA buffer (GEB) usando un kit comercial (High Pure PCR Template Preparation Kit, de Roche). El rango de concentraciones de ADN detectables, la sensibilidad analítica y la precisión fueron estimados siguiendo las guías internacionales y usando sangre humana inoculada con células parasitarias. La capacidad de reconocer todos los linajes del parásito (inclusividad) y la selectividad fueron estimadas usando ADN purificado de *stocks* representativos de *Trypanosoma rangeli* y *Leishmania sp.* Ambos métodos fueron desafiados con 211 muestras clínicas provistas por los participantes, incluyendo pacientes en distinta situación clínica y epidemiológica, población de estudio de distintos proyectos regionales con firma de consentimiento escrito informado.

Este trabajo ha sido difundido a través de la página web de TDR y PAHO, <http://www.who.int/tdr/research/ntd/chagas/en/> y constituye un paso más hacia la estandarización a nivel internacional de la cuantificación de ADN para *T. cruzi*.

Esta metodología está siendo utilizada en una serie destacable de estudios clínicos en fase de implementación:

Esta metodología está siendo utilizada en una serie destacable de estudios clínicos en fase de implementación:

1. Traena (tratamiento en adultos), estudio aleatorizado, doble ciego en fase III, con benznidazol y placebo, realizado por el Instituto Nacional de Parasitología y dirigido por el Dr. Mario Fatala Chaben, Argentina (IP. Dr Adelina Riarte).
2. Estudio Benefit (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis, multicéntrico internacional conducido en 50 centros de Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia y El Salvador, coordinado por el Instituto Dante Pazzanese en São Paulo, Brasil, y el Population Health Research Institute de la McMaster University, Hamilton, Canadá).
3. Estudio de MSF/DNDi: Optimización de procedimiento de recolección de muestras para técnica PCR para evaluar respuesta parasitológica en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica.
4. Estudio Chagasazol, estudio de evaluación de futilidad para evaluar seguridad y eficacia del posaconazol, coordinado por Dr. I. Molina, Hospital

9 Duffy T, Cura CI, Ramirez JC, Abate T, Cayo NM, Parrado R, Bello ZD, Velazquez E, Muñoz-Calderon A, Juiz NA, Basile J, Garcia L, Riarte A, Nasser JR, Ocampo SB, Yadon ZE, Torrico F, de Noya BA, Ribeiro I, Schijman AG. (2013). «Analytical performance of a multiplex Real-Time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples». *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 7(1):e2000. doi: 10.1371/journal.pntd.0002000.

50 NCCLS (2004a) Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantification: Approved Guideline. Wayne, Pennsylvania: NCCLS.

51 NCCLS (2004b) Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline-Second Edition. Wayne, Pennsylvania: NCCLS.

3. Estrategias de amplificación génica para el diagnóstico y seguimiento de la...

Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

5. Estudio de fase II E1224, estudio de prueba de concepto - ravuconazol-prodroga (DNDi, Ginebra / EISAI, Japón/ Universidad Nacional de San Simón, Bolivia, Ingebi-Conicet, Argentina).

6. Estudio de farmacocinética de población pediátrica de benznidazol (DNDi / Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Argentina).

Los resultados que arrojen estos estudios serán altamente reveladores respecto de la utilidad de los fármacos ensayados y de la PCR como biomarcador indirecto de respuesta terapéutica en la enfermedad de Chagas.

3.12 Agradecimientos

A la doctora Margarita Bisio, por su aporte al capítulo con tablas y figuras.

José Luis Ramírez

Graduado de Biólogo, Universidad Central de Venezuela (UCV). Doctorado en Biología Molecular, Universidad Johns Hopkins, Maryland, Estados Unidos. Profesor de Genética, UCV, durante veinticinco años. Profesor visitante, Departamento de Patobiología, Universidad de Washington, Seattle, Estados Unidos, por dos años. Profesor titular, Instituto de Estudios Avanzados (IDEA) desde el año 1997, institución de la que fue presidente (2000-2002). Primer coordinador y organizador del Posgrado de Biología Celular, Facultad de Ciencias, UCV; creador del Centro de Biotecnología y del Servicio de Genética Forense, IDEA. Participó en el equipo que dilucidó el genoma del *T. cruzi*, trabajo publicado en el año 2005. Coordina el Programa de Capacitación en Biotecnología de la Universidad de las Naciones Unidas. Recibió del gobierno de Venezuela el Premio Nacional de Ciencias del año 2005. Ha publicado más de 130 trabajos de investigación y ha sido invitado como conferencista internacional en múltiples oportunidades.

4. Contribución de la bioinformática y recursos on line a los estudios genómicos del *Trypanosoma cruzi*, agente causante de la enfermedad de Chagas

José Luis Ramírez

Instituto de Estudios Avanzados adscrito al Ministerio del Poder Popular de Ciencia, Tecnología e Industrias (MppCTI) e Instituto de Biología Experimental de la Universidad Central de Venezuela (UCV).
ramjoseluis@gmail.com

4.1 Resumen

Al comienzo de la década de los noventa la comunidad científica internacional estuvo atenta al anuncio del Proyecto Genoma Humano propuesto por el investigador norteamericano James Watson. Este proyecto proponía elucidar la secuencia completa del genoma, es decir de los pares de bases que contienen la información genética de los seres humanos. Se aseguraba además que el conocimiento adquirido permitiría descubrimientos fundamentales para aliviar y prevenir las secuelas de enfermedades de origen genético.

Los investigadores del área de la parasitología estuvimos convencidos de la utilidad de la expansión de esta propuesta a los genomas de agentes infecciosos

causantes de las llamadas enfermedades desatendidas o *neglected diseases*. El mayor escollo para lograr este objetivo radicaba en que, a pesar de su importancia, el estudio y combate de estas enfermedades, haciendo honor a su nombre, recibían pocos recursos financieros. Para sobreponernos a esta desventaja, la colectividad de investigadores interesados en la genómica de agentes infecciosos abordó el desafío estableciendo extensas redes académicas que incorporaban un gran número de centros de investigación en diversos países, incluyendo aquellos localizados en áreas endémicas.

En el año 1994 se realizó una reunión fundamental para consolidar la investigación de tres organismos parasitarios que afectan a la población mundial: *Trypanosoma brucei* (agente causal de la enfer-

medad del sueño en los países del África subsahariana; *Leishmania*, causante de la leishmaniasis cutánea y visceral, y *Trypanosoma cruzi*, causante del mal de Chagas. Esa reunión fue convocada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se llevó a cabo en la Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro. A ella concurrimos los investigadores en biología molecular de estos parásitos y el resultado fue la escogencia de las especies *L. major*, *T. brucei* y *T. cruzi* para ser secuenciadas.

Para atacar este desafío la OMS y otras agencias aportaron modestos fondos de investigación a un gran número de laboratorios dispersos por el mundo. Así comenzaron los pequeños proyectos genomas de parásitos. Para su coordinación y progreso se usaron dos herramientas fundamentales. La primera, la World Wide Web, que permitió compartir casi en tiempo real las experiencias y resultados de los laboratorios participantes. La segunda, los bancos de datos de instituciones como el National Center for Bioinformatics (NCBI) y los de programas de acceso libre (*open source*).

La publicación de los resultados de las secuencias genómicas de los mencionados parásitos en la revista *Science*, en el año 2005, finalizaron de manera formal los proyectos. Sin embargo, las extensas redes académicas creadas no solo permanecen sino que se han expandido para incluir a otros investigadores que usan los productos de los proyectos genomas. Adicionalmente, se ha logrado la incorporación de las llamadas ómicas, lo cual ha

permitido complementar y profundizar los estudios genómicos. En este capítulo hago un recuento histórico de esta aventura científica que condujo a la resolución de los genomas de los parásitos antes mencionados y describo la situación actual de estos estudios.

4.2 Introducción

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas fue descrita por Carlos Justiniano Riberio Das Chagas en el año 1909¹ en el famoso caso de la niña Berenice, quien, a pesar de tener abundantes parásitos circulantes en su sangre, no mostraba los severos síntomas de la enfermedad; de hecho la paciente vivió hasta una avanzada edad. La enfermedad es considerada una zoonosis puesto que circula en el ambiente silvestre sin aparentes efectos patológicos para los insectos vectores y sus hospedadores vertebrados. La irrupción del hombre americano en este ambiente propició la interacción entre dos organismos que no se habían encontrado jamás, razón por la cual no existía en los humanos inmunidad innata contra este parásito. Evidencias de este encuentro fatal para los humanos las tenemos en momias preincaicas que muestran claras afecciones cardíacas, producto de la enfermedad de Chagas.²

El parásito causante de la enfermedad es el *Trypanosoma (T.) cruzi*, un primitivo protozooario flagelado, perteneciente al orden taxonómico *Kinetoplastida*, grupo

1 Chagas, C. (1909) «Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem». *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1:159-2182. 2 Fornaciari, G., Castagna, M. Viacava, P., Tognetti, A., Bevilacqua G, Segura E. L. (1992). «Chagas' disease in Peruvian Inca mummy». *The Lancet* 339:128-129.

4. Contribución de la bioinformática y recursos on line a los estudios...

que incluye importantes patógenos para el hombre, animales y plantas. Casi todos los organismos de este orden presentan ciclos de vida complejos, con formas de diferenciación especializadas para reaccionar y sobrevivir frente a los distintos ambientes y retos que deben experimentar. Para el *T. cruzi* en particular se han descrito al menos cuatro formas de diferenciación definidas, pero la simple inspección a un fresco (lámina de portaobjeto a ser observada en un microscopio de luz) que contenga heces de un vector triatomino infectado nos permitirá observar una gran diversidad de formas celulares.

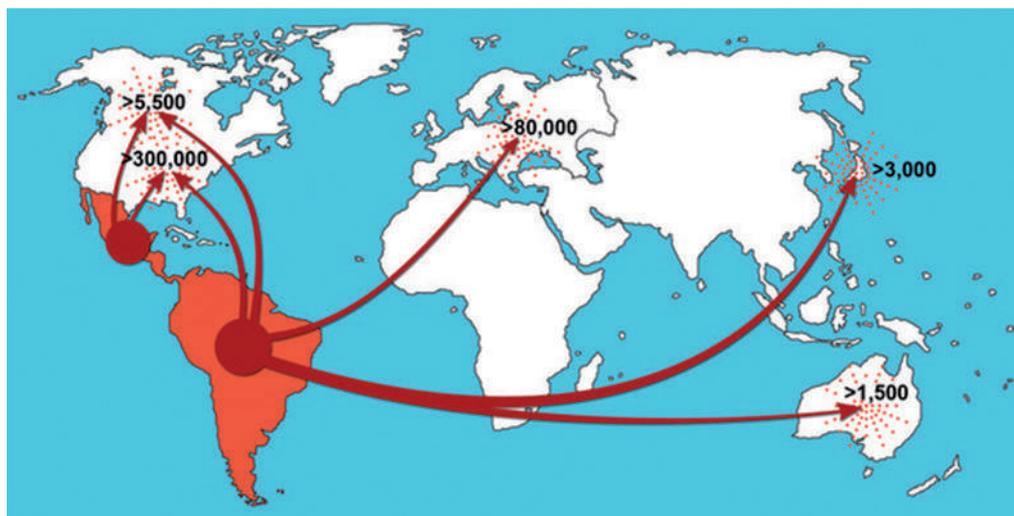
El insecto vector que transmite la enfermedad es una chinche hematófaga llamada de diversas maneras típicas para cada país, desde chipo o pito en Venezuela hasta *barbeiro* en Brasil o vinchuca en Argentina. La familia taxonómica de estas chinches es la *Triatominae*. La chinche al alimentarse de sangre infectada (de roedores u otros animales salvajes) ingiere el parásito, el cual sufre un proceso de diferenciación que transcurre de forma vectorial a lo largo del tracto intestinal del insecto, hasta llegar al recto, donde abundan las formas metacíclicas infectivas. En un acto reflejo, que ocurre al alimentarse de sangre de un vertebrado, el chipo defeca muy cerca al lugar donde pica, causando una infección por contaminación. Estas picaduras son frecuentes en los parpados; al ocurrir la infestación en este lugar se evidencia el bien conocido signo clínico denominado «Signo de Romana», el cual es un complejo oftalmoganglionar, descrito por el

médico argentino Cecilio Romana en 1935, en la IX reunión de la Misión de Estudios de Patología Regional Andina (Mepra) en Mendoza, Argentina. Una vez dentro del hospedero vertebrado (por ejemplo el ser humano), el parásito es fagocitado por macrófagos en los cuales prolifera; paralelamente el parásito también infecta diversos órganos y tejidos, preferentemente las fibras musculares. Esta infección inicial da lugar a la fase aguda de la enfermedad. Posteriormente, al culminar esta fase aguda, los protozoarios desaparecen del torrente sanguíneo. Los pacientes, una vez tratados, pueden curarse clínicamente, pero algunos parásitos podrían escapar al tratamiento y permanecer en el organismo de forma latente. La infección también puede continuar hacia una fase crónica, donde los parásitos se anidan en el tejido muscular del corazón u otros órganos, para producir síndromes de megaesófago, megacolon o miocarditis, dolencias que son usualmente letales.

La situación actual de la enfermedad de Chagas a nivel mundial es la siguiente:³ en las áreas endémicas de los países latinoamericanos el mal de Chagas afecta a alrededor de 10 millones de personas. A estas cifras debemos añadir otros 300.000 casos en países no endémicos como España y Estados Unidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que anualmente se producen unos 41.200 nuevos casos, de los cuales 14.000 corresponden a infantes que nacen con Chagas congénito. Unas 20.000 personas mueren por causa de esta enfermedad. En el gráfico 4.1 se muestran las zonas endémicas para

3 WHO Chagas disease (American trypanosomiasis) Fact sheet N°340 June 2010.

Gráfico 4.1 Distribución de áreas endémicas para la enfermedad de Chagas y corrientes migratorias de habitantes de estas áreas a distintas partes del mundo para el año 2010, tomado de la referencia N.º 4



la enfermedad de Chagas y las principales corrientes migratorias con portadores de la enfermedad.⁴

El impacto de la enfermedad es aún mayor ya que, además de lo mencionado anteriormente, hay que sumar la importante carga de ausentismo laboral resultado del debilitamiento generalizado que produce en los pacientes, así como el impacto negativo que produce el tener áreas endémicas para la enfermedad de Chagas sobre el desarrollo del turismo. Un nuevo e inquietante modo de infección, como lo es por la ingesta de alimentos contaminados con heces de triatominos, se ha registrado en varios países.⁵ Esta novedosa forma de infestación produce cuadros clínicos difíciles de curar.

Es importante resaltar que los grandes avances en el descubrimiento, la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ocurrieron entre el año 1909 y los años setenta. Después de la década de los setenta se ha avanzado mucho en el conocimiento de elementos básicos de la inmunología y biología celular y molecular de la enfermedad de Chagas; sin embargo, para el tratamiento de esta enfermedad las drogas de más amplio uso siguen siendo el benznidazol (Radanil de la casa Roche) y el nifurtimox (Lampit de la casa Bayer), ambas con importantes efectos secundarios.

La forma más efectiva para controlar la transmisión de la enfermedad ha sido aplicada en los países del Cono Sur en la

4 Rodrigues-Coura J. y Albajar Viñas, P. (2010). «Chagas disease: a new worldwide challenge». *Nature* 465:S6-S7.

5 Benchimol-Barbosa, P.R. (2006). «The oral transmission of Chagas' disease: An acute form of infection responsible for regional outbreaks». *Internat. J. Cardiol.* 112: 132-133.

4. Contribución de la bioinformática y recursos on line a los estudios...

década de los noventa con la eliminación de las formas domiciliadas del insecto vector.⁶ Sin embargo, en el norte de Sudamérica y Centroamérica estas mismas medidas de control vectorial no han tenido el mismo éxito, lo cual se atribuye a que las especies de triatominos en estas regiones fluctúan entre el ambiente selvático y el domiciliario, haciendo difícil si no imposible su erradicación.

La escasez de progresos tecnológicos contundentes relativos a la eliminación y control de la enfermedad de Chagas, sumado a la creencia de que la única manera de controlar la enfermedad es a través de control vectorial, ha llevado a agencias gubernamentales e internacionales a posiciones extremas como la de querer eliminar todo apoyo a la investigación en ciencias básicas en esta área del conocimiento en salud. Esta visión errónea tiene su base en los mermados presupuestos de salud de los países ubicados en las zonas endémicas, lo que ha llevado a los agentes gubernamentales de esos países a canalizar todos los fondos a la atención inmediata de los pacientes. Desde mi punto de vista, ambas actividades, la investigación básica y la mejora de la atención clínica, deberían ser apoyadas fuertemente porque, si bien es cierto que existe la necesidad inmediata de atender a la población afectada, la increíble adaptabilidad del parásito y de sus insectos vectores hacen que el control de la enfermedad y su tratamiento efectivo requieran de un conocimiento profundo de la biología de los mismos. En los países más

pobres estas investigaciones básicas podrían ser apuntaladas a través de agencias y fundaciones internacionales.

Justamente, ante el escaso avance en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de esta enfermedad, los investigadores planteamos que el tener un mejor conocimiento de la biología y la genética del parásito es esencial para desarrollar mejores técnicas de diagnóstico y nuevas drogas para combatirlo.

Así, en el año 1994, momento en el cual el Proyecto Genoma Humano estaba en pleno desarrollo, un grupo de investigadores especialistas en organismos parasitarios, provenientes de diferentes partes del mundo, nos reunimos en la sede de la Fundación Oswaldo Cruz en Río de Janeiro, Brasil⁷ (gráfico 4.2), con el fin de discutir nuestras potencialidades y herramientas para adelantar un proyecto genoma para tres especies de tripanosomatideos. Esta fue la razón por la cual a la iniciativa se llamó «Tri-Tryps». Los parásitos en cuestión eran: *Leishmania (L.) major* causante de la leishmaniasis cutánea en el Medio Oriente; *Trypanosoma brucei*, causante de la enfermedad del sueño en el África subsahariana, y el ya descrito *T. cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas. El problema radicaba en que a pesar de la importancia de estas enfermedades llamadas por algunos «olvidadas o desatendidas», eran pocos los recursos monetarios destinados a su investigación. Para solventar esta desventaja, la colectividad de investigadores interesados en la genómica de agentes

6 Massad, E. (2008). «The elimination of Chagas' disease from Brazil». *Epidemiol. Infect.* 136:1153-1164.

7 Morel, C.M. Acharya, T., Broun, D., y colaboradores (2005). «Health Innovation Networks to Help Developing Countries Address Neglected Diseases». *Science* 309: 401-404.

Gráfico 4.2 *Participantes de la primera reunión Tri-Tryps celebrada en la Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, en el año 1994. La foto fue tomada en las escalinatas del Castello, edificación histórica de la fundación (foto cortesía de dicha fundación)*



infecciosos abordó el desafío planteado estableciendo extensas redes académicas que incorporaban un gran número de centros de investigación de distintos países, incluyendo aquellos localizados en las áreas endémicas.

Para esta época había mucho escepticismo en relación con las ventajas de adelantar proyectos genomas. Muchos académicos argumentaban que determinar la secuencia del genoma humano en quince años con las tecnologías disponibles al momento era imposible. Por otra parte, el costo del proyecto era tal que muchas voces sugerían que era más conveniente destinar esos recursos a mejorar las infraestructuras hospitalarias o al desarrollo de nuevos medicamentos. Si este era el ánimo prevalente en los países desarrollados, podemos imaginarnos el

ambiente que se respiraba y el escepticismo que reinaba en los países en vías de desarrollo con relación a esta iniciativa. Finalmente, la resistencia de las agencias financiadoras y de los ciudadanos comunes a los proyectos genomas tenían su origen en el marcado sesgo reduccionista de sus proponentes, quienes presentaban la idea como la manera absoluta de conocer todo lo que ocurría en un ser humano y el poder predecir cuál sería el posible escenario de su salud futura, argumento por demás muy fácil de rebatir.

Pese a todas estas dudas, las agencias financieras de los Estados Unidos de América, como la National Science Foundation o los institutos nacionales de la salud (NIH), y en Gran Bretaña la Wellcome Trust, apostaron a los proyectos genomas, cada uno con una visión diferen-

te. En Estados Unidos el Proyecto Genoma Humano orientó su acción a resolver la secuencia de cada cromosoma individual, asignando a cada centro de investigación participante la responsabilidad por uno o dos cromosomas. En Gran Bretaña la estrategia prevalente era la de secuenciar organismos teóricamente más simples, como la levadura panadera y la mosca *Drosophila*, para luego abordar al ser humano, pero finalmente decidieron participar en nuestro proyecto de una forma muy parecida a la iniciativa norteamericana.

Así las cosas, y acorde con la idea de los investigadores dedicados a secuenciar el genoma humano, resolvimos adaptar la estrategia de cromosoma por cromosoma para analizar el genoma de los organismos parasitarios ya mencionados. De esta forma se comenzaron las actividades del proyecto genoma Tri-Tryps⁸ creando las llamadas genotecas cromosomales (o bibliotecas de fragmentos de ADN).

4.3 El genoma del *T. cruzi*: un reto a la imaginación

Al abordar el secuenciamiento de un genoma se persigue identificar el orden secuencial de las bases nitrogenadas (o nucleótidos) a lo largo de todo un cromosoma, para luego proceder a la identificación de genes específicos, mediante el proceso llamado «anotación» (del inglés *annotation*). En una primera aproxima-

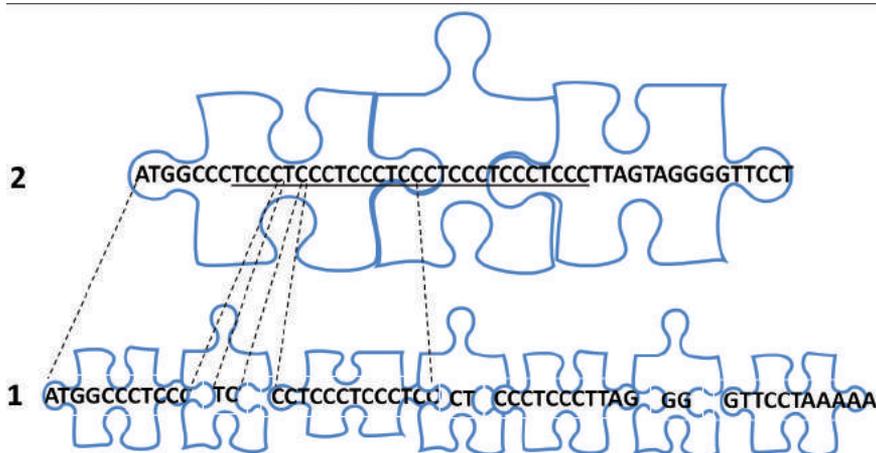
ción, el estudio del genoma del *T. cruzi* se centró en identificar y separar cada cromosoma hasta obtener lo que se conoce en genética como un cariotipo. Sin embargo, debido a que este protozoario, al igual que muchos otros organismos unicelulares, presenta cromosomas imposibles de visualizar mediante técnicas citológicas (son muy pequeños y no sufren un alto grado de compactación durante los procesos mitóticos), se recurrió a los llamados electrocariotipos, en los cuales los cromosomas son separados con base a su tamaño en un campo eléctrico pulsado. Al llevar a cabo este tipo de experimentos en el *T. cruzi* encontramos un enorme número de bandas de ADN de difícil resolución y solapamiento de varios cromosomas en una misma banda, lo que dificultaba su individualización y estudio.⁹

El segundo problema detectado inicialmente, más difícil aún de resolver, era la presencia de un altísimo número de secuencias repetidas, lo que dificultaba el armar el rompecabezas del genoma (gráfico 4.3). Para intentar solventar algunos de estos retos se construyeron bibliotecas genómicas con insertos de ADN muy grandes. Estos fragmentos grandes nos servirían como reglas de referencia para ensamblar el genoma completo. Siguiendo con la analogía del ensamblaje de un rompecabezas, los fragmentos más grandes nos permitirían detectar cómo los más pequeños estaban ensamblados en esa pieza grande (gráfico 4.3).

8 Brandão, A., Degrave, W., Perrot, V y colaboradores (1997). «Towards the Physical Map of the *Trypanosoma cruzi* Nuclear Genome: Construction of YAC and BAC Libraries of the Reference Clone T. cruzi CL-Brener». *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 92: 843-852.

9 Cano, M.I., Gruber, A., Vazquez, M. y colaboradores (1995). «*Trypanosoma cruzi* Genome Project: Molecular Karyotype of Clone CL Brener. *Mol. Biochem. Parasitol.* 71:273-278.

Gráfico 4.3 Armado el rompecabezas de las secuencias de un genoma. En 1 se representa la misma secuencia mostrada en 2, pero fraccionada en elementos más pequeños; la secuencia repetida TCCC se muestra subrayada. El procedimiento de ensamblaje comprende tratar de organizar secuencias que compartan extremos iguales hasta eventualmente cubrir todo un cromosoma



Con estos retos en nuestro futuro, y dentro de las posibilidades económicas y de infraestructura de cada laboratorio, nos embarcamos a secuenciar diversos fragmentos de estas librerías génicas. Para esta época las corridas de secuenciación resultaban muy costosas para aquellos laboratorios ubicados en países en desarrollo, y solo en pocos centros, como el Sanger Center de Inglaterra o The Institute of Genome Research (TIGR) en Estados Unidos, contaban con secuenciadores de alto formato. El bien conocido Consorcio Genoma de Brasil, el cual tenía gran experiencia previa por ha-

ber armado genomas bacterianos¹⁰ y contaba con un gran número de secuenciadores, no quiso participar en el proyecto genoma del *T. cruzi*. Aunque los fondos disponibles no eran abundantes, los laboratorios comenzaron a producir un alto volumen de datos tales como: secuencias de cADN (o secuencias de ADN complementario), las cuales representan a su vez las secuencias de los ARN mensajeros expresados en los distintos estadios de los parásitos; secuencias parciales de ADN genómico, ubicación de genes en bandas cromosomales separadas por electroforesis de capo pulsado.

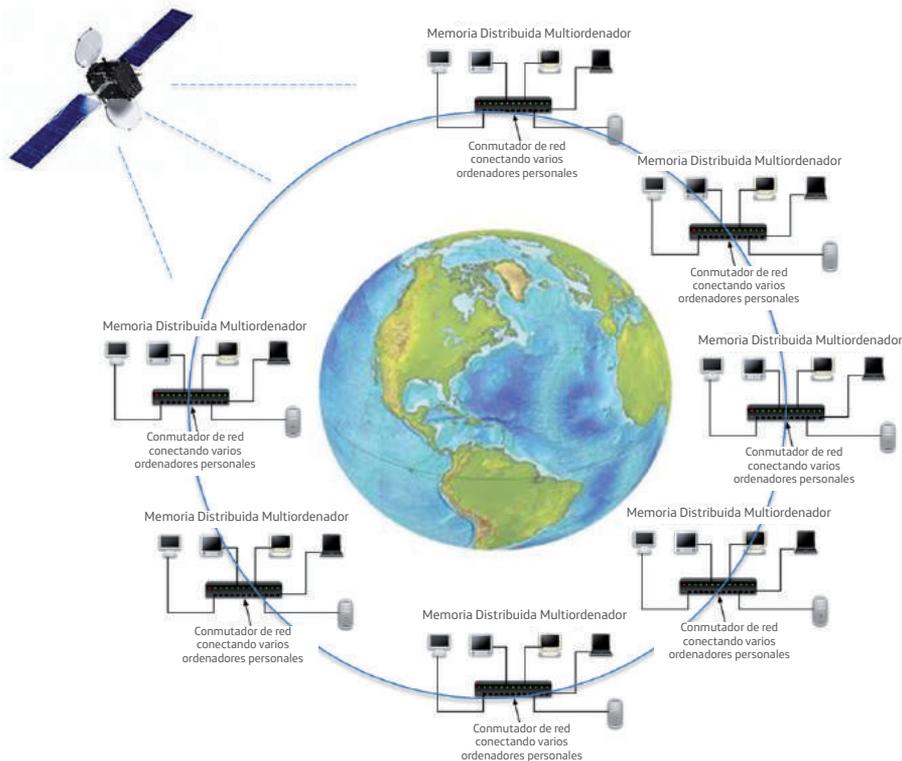
10 Simpson, A.J., Reinach, F.C., Arruda, P. y colaboradores (2000). «The genome sequence of the plant pathogen *Xylella fastidiosa*. The *Xylella fastidiosa* Consortium of the Organization for Nucleotide Sequencing and Analysis». *Nature* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/10910347406>: 151-159.

4.4 Las Tecnologías de la Información y la Comunicación fueron claves en la obtención del genoma del *T. cruzi*

A pesar de las limitaciones planteadas, la interacción entre los diversos laboratorios comenzó y se consolidó. La coordinación y el progreso de las actividades fue posible gracias a tres herramientas fundamentales. La primera, la World Wide Web que nos permitía compartir casi en tiempo real las experiencias y resultados

de todos los laboratorios participantes. La segunda, las bases de datos de secuencias como la del National Center for Bioinformatics (NCBI) de Estados Unidos, que no solo almacenaba los datos, sino que también proveía herramientas gratuitas de *software* para los análisis del genoma. La tercera era la disponibilidad de programas de libre acceso (*open source*), que al ser de libre distribución democratizaban los estudios genómicos. Finalmente, el sistema de trabajo en forma de *grid* (gráfico 4.4) permitía que laboratorios con poca o limitada capacidad de cómpu-

Gráfico 4.4 Organización de una red (*grid*) de nodos compartidos de computadoras. Todos los participantes en distintos países permiten el acceso de los participantes en la red de forma tal que se multiplica la capacidad de cómputo de cada centro y se usan más eficientemente los equipos. El sistema requiere comunicación satelital de alta velocidad



to participaran en el ensamblaje de secuencias y la anotación de las mismas. Más aún, para la discusión de nuevas ideas y rumbos a tomar se realizaban teleconferencias donde participaban cada uno de los centros involucrados en el proyecto. Recientemente el uso de la comunicación de voz y datos vía Internet ha sido de mucha ayuda en el progreso de los países en vías de desarrollo. Durante todos estos años ocurrió la reafirmación de la bioinformática como una disciplina con carácter propio e indispensable para los estudios genómicos.

4.5 La llegada del «Whole Genome Shot Gun Sequencing»

Cuando estábamos ocupados en la secuenciación, utilizando la estrategia de cromosoma por cromosoma, en el mes de febrero del año 2001, se publicaron en las afamadas revistas de ciencia *Nature*¹¹ y *Science*¹² los resultados obtenidos por las dos iniciativas encargadas de secuenciar el genoma humano. La primera era adelantada por el ya mencionado consorcio de laboratorios de Estados Unidos, Europa y Japón, cuyo líder era Francis Collins, del National Institute of Health; la segunda era liderada por el científico Craig Venter, de la compañía Celera, y otros actores de Estados Unidos, Australia y España. Este investigador, en un claro desafío a la estrategia de cromosoma por cromosoma seguida por el Consorcio Genoma Humano (gráfico 4.4), postuló

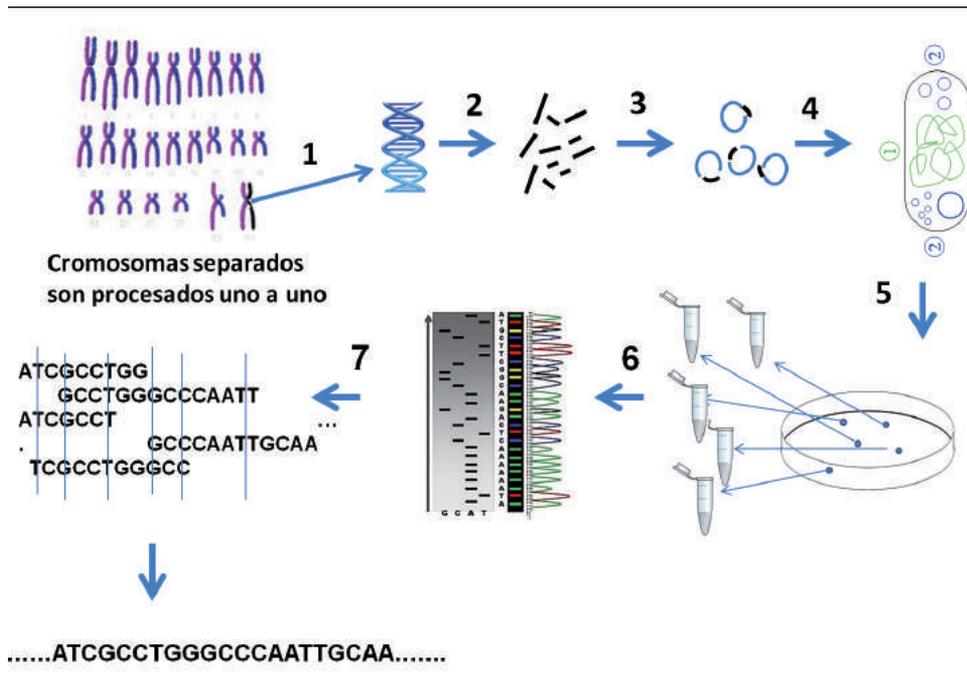
que era innecesario hacer genotecas especializadas y que la estrategia debía reorientarse hacia un clonaje de fragmentos al azar, y luego de secuenciar todos los recombinantes posibles, «dejar en manos del poder de grandes computadoras» el ensamblaje automático de las secuencias. Esta estrategia se llamó «Whole Genome Shot Gun Sequencing» (WGS), o secuenciación de ADN de tiro de perdigones, ya que no se precisaba del conocimiento de una referencia a priori (gráfico 4.5). Tal era la ventaja intrínseca de esta aproximación, que en un tiempo récord de nueve meses Venter obtuvo un primer borrador de la secuencia del genoma humano, mientras que sus colegas del Consorcio Genoma Humano necesitaron once años para obtener su primer borrador. La estrategia de Celera se apoyaba en la capacidad de cómputo generada por la empresa Compaq Computer Corporation, quienes con su sistema Alfa conectaron 440 CPU trabajando a la velocidad de reloj de 667 megahertz. Estas velocidades a la fecha actual no son extraordinarias, pero para el año 2001 constituían una verdadera hazaña. Por otro lado, para trabajar con el material genético, el consorcio liderado por Venter utilizó intensivamente robots que hacían el seguimiento de todos los procesos utilizando códigos de barras, lo cual minimizaba el uso de personal y el posible error humano. Además, dada su alta automatización, este abordaje ahorra mucho tiempo. Originalmente Venter había creado la compañía TIGR, la cual también participó en el proyecto, para luego fundar la

11 Lander, E.S., Linton, Lauren, M., Birren, B y colaboradores (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature* 409:860-921.

12 Venter, J. C., Adams, M.D., Eugène W. Myers, E.W. y colaboradores (2001). «The Sequence of the Human Genome». *Science* 291:1304-1349.

4. Contribución de la bioinformática y recursos on line a los estudios...

Gráfico 4.5 Estrategia seguida por el Consorcio Genoma liderado por Francis Collins (referencia n.º 11). 1. Cada cromosoma humano es separado y su ADN es extraído. 2. El ADN es fragmentado en distintos tamaños. 3. Los fragmentos de ADN son clonados en distintos tipos de vehículos (plásmidos bacterianos, cromosomas artificiales de levadura o cromosomas bacterianos artificiales completos). 4. Se transforman a (se introducen en una célula de levadura o bacteria) células receptoras, las cuales, luego de crecer, 5. se plaquean (se siembran en placas de agar con medios nutritivos) con antibióticos que permiten la selección de recombinantes. 6. Se extrae uno a uno cada recombinante y se secuencian en aparatos automáticos. 7. Las secuencias de cada recombinante se analizan y ensamblan. Se obtiene el ensamblaje de todo un cromosoma



ya mencionada compañía Celera, que se dedicaba exclusivamente al genoma humano. TIGR continuó su actividad usual secuenciando genomas bacterianos y de otras especies. En TIGR trabajaba Najib El Sayed, participante del proyecto de genoma del *T. cruzi*, quien convenció a los directivos de esa compañía de tratar de secuenciar este genoma usando la estrategia *shot gun*. A partir de este momento

y con la entrada de Internet 2.0, la secuenciación del genoma del *T. cruzi* se aceleró; sin embargo, esta novedosa tecnología exigía mayores capacidades bioinformáticas. Todos los laboratorios participantes nos abocamos entonces al proceso de anotación, utilizando profusamente los recursos de la web a fin de realizar búsquedas y producir el ensamblaje de secuencias, utilizando los servidores

de los grandes centros de genoma como el Wellcome Center de Hinxton, Gran Bretaña, TIGR, en Estados Unidos, o el Karolinska Institute de Suecia. Cuando se hubo avanzado suficientemente en el ensamblaje de las secuencias, comenzamos entonces una serie de teleconferencias entre los distintos laboratorios para confirmar los datos y las observaciones obtenidas, las cuales serían publicadas en 2005 en la revista *Science*¹³.

4.6 Los problemas para ensamblar el genoma del *T. cruzi*

El ensamblaje de los genomas del *L. major*¹⁴ y el *Trypanosoma brucei*,¹⁵ los cuales se estaban secuenciando en paralelo con el del *T. cruzi*, transcurrió con dificultades menores que fueron resueltas a lo largo del proceso. Por el contrario, en el caso del genoma del *T. cruzi* surgieron imprevistos que dificultaron la obtención de una mejor secuenciación.

El primer inconveniente se debió a una contaminación de las genotecas con el ADN del microorganismo micoplasma. Esta problemática fue resuelta gracias al gran poder de resolución de las computadoras y los programas utilizados en el ensamblaje, los cuales tuvieron la capacidad de discernir y ensamblar las secuencias de este organismo automáticamente.

Este resultado confirmaba las bondades de la aproximación *shotgun*.

El segundo reto a resolver era que la cepa de parásito seleccionada, denominada CL Brener, resultó ser un híbrido de dos tipos de parásitos de la misma especie.¹⁶ Esto quería decir que estábamos trabajando con dos conjuntos de cromosomas (uno por cada tipo de parásito) por cada par de homólogos, los cuales además presentaban entre sí poco o ningún tipo de recombinación genética.

El tercer problema lo constituyó el alto grado de repetición de secuencias (50%) en el genoma del *T. cruzi*. Para comprender la magnitud de este problema debemos imaginar que el trabajo realizado por las computadoras para armar «el rompecabezas», cuyas piezas son los distintos fragmentos de ADN, es el ensamblaje que se hace a través de secuencias iguales compartidas entre los fragmentos de ADN (gráfico 4.6). Si dichas secuencias se repiten en fragmentos distintos procedentes de diferentes cromosomas, la computadora ensamblará quimeras moleculares. Para resolver este problema se clonaron fragmentos de distinto tamaño, desde 2.000 a 10.000 pares de bases. Esta estrategia permite ubicar un fragmento más pequeño dentro de un bloque de mayor tamaño (gráfico 4.3). El método ha sido descrito anteriormente para la estrategia WGS/GS. El otro recurso utilizado para solventar este tipo de situación

13 El-Sayed, Najib, Myler, P.J., Bartholomeu, D. y colaboradores (2005). «The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, etiological agent of Chagas' disease». *Science* 309:410-415.

14 Ivins, E.C., Peacock, C. S., Worthey, E.A. y colaboradores (2005). «The Genome of the Kinetoplastidae Parasite *Leishmania major*». *Science* 309: 436-442.

15 Berriman, M., Ghedin, E., Hertz-Fowle, C. y colaboradores (2005). «The genome of the African *Trypanosoma Trypanosome brucei*». *Science* 309: 416-422.

16 Weatherly, D. B., Boehlke, C., y Tarleton R. L. (2009). «Chromosome level assembly of the hybrid *Trypanosoma cruzi* genome». *BMC Genomics* 1471-2164.

fue la elaboración de mapas ópticos.¹⁷ Para hacer estos mapas se estiran longitudinalmente las hebras de ADN sobre una lámina de vidrio o portaobjetos, para luego realizar hibridaciones con sondas de ADN marcadas con distintos fluoróforos. Las sondas a utilizar corresponden con secuencias de ADN repetidas conocidas y de genes previamente establecidas, las cuales son usadas como hitos de referencia. La observación se hace mediante un microscopio de fluorescencia especial acoplado a un digitalizador de imágenes que permite establecer de manera visual el orden en el cual se encuentran las secuencias en la hebra de ADN.

4.7 Estado actual del estudio del genoma del *T. cruzi*

A pesar de todos los inconvenientes aquí discutidos, los resultados de los estudios de genoma del *Leishmania major*, el *Trypanosoma cruzi* y el *Trypanosoma brucei* fueron publicados el 15 de julio del año 2005 en la revista *Science*.^{13, 14, 15} Esta publicación en esa fecha fue una gran hazaña. Los estudios en estos parásitos habían comenzado apenas en el año 2000. Por supuesto, la tecnología

desarrollada para la secuenciación del genoma humano y los avances en los recursos de comunicación nos beneficiaron ampliamente.

En general, lo publicado en julio de 2005 se puede resumir de la siguiente forma: en el caso del *T. brucei* se secuenciaron los cromosomas de mayor tamaño y se dejaron a un lado un altísimo número de minicromosomas y cromosomas de tamaño intermedio. En el caso del *T. cruzi* la publicación consistía en una primera lectura (es decir se necesitaban hacer más secuenciaciones) del genoma híbrido, con errores y omisiones, espacios en blanco y quimeras moleculares o malos ensamblajes. En particular las regiones subteloméricas y teloméricas del *T. cruzi* estaban mal representadas. El *L. major* fue el organismo mejor secuenciado. Esto se debió precisamente al bajo número de secuencias repetidas presentes en su genoma y la relativa simplicidad de sus cariotipos, que permitieron una buena resolución de las bandas cromosomales. Nuestros laboratorios (Genética Molecular en la Universidad Central de Venezuela y Centro de Biotecnología del Instituto de Estudios Avanzados) contribuyeron a la dilucidación de la estructura telomérica y subtelomérica del *T. cruzi*¹⁸ y del *L. major*,¹⁹ estudio que ha continuado a través del tiempo.²⁰

- 13 El -Sayed, Najib, Myler, P.J., Bartholomeu, D. y colaboradores (2005). «The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, etiological agent of Chagas' disease». *Science* 309:410-415.
- 14 Ivins, E.C., Peacock, C. S., Worthey, E.A. y colaboradores (2005). «The Genome of the Kinetoplastidae Parasite *Leishmania major*». *Science* 309: 436-442.
- 15 Berriman, M., Ghedin, E., Hertz-Fowle, C. y colaboradores (2005). «The genome of the African *Trypanosoma Trypanosome brucei*». *Science* 309: 416-422.
- 17 Jing, J., Lai, Z., Aston, C. y colaboradores (1999) «Optical Mapping of *Plasmodium falciparum* Chromosome 2». *Gen. Res.* 9: 175-181.
- 18 Kim, D., Chiurillo, M. A., El-Sayed, N. Jones, K., Santos, M.R.M., Cerda, P.P. Andersson, B., Myler, P., Franco da Silveira, J. y Ramírez, J.L. (2005) «Telomere and subtelomere of *Trypanosoma cruzi* chromosomes are enriched in (pseudo)genes of retrotransposon hot spot and transilidase-like gene families: the origins of *T. cruzi* telomeres». *Gene* 346:153-161.
- 19 Chiurillo, M.A. y Ramírez, J.L. (2002) «Charaterization of *Leishmania major* telomeric terminus». *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 97:343-346.
- 20 Moraes Barros, R.R., Marini, M.M., Antônio, C.R., Cortez, C.R., Miyake, A.M., Lima, F.M., Ruiz, J.C., Bartholomeu, D.C., Chiurillo, M. A, Ramirez, J.L. y Franco da Silveira, J. (2012). «Anatomy and evolution of telomeric and subtelomeric regions in the human protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*». *BMC Genomics* 13:229.

4.8 Las investigaciones posgenómicas

Las investigaciones genómicas en el *T. cruzi* siguen siendo actuales e importantes. En primer lugar, en el trabajo original de julio de 2005 se describió la existencia de unos 3.700 genes únicos propios del *T. cruzi*, y de miles de genes «hipotéticos» o putativos cuya función es totalmente desconocida, y dentro de los cuales podría haber importantes blancos quimioterapéuticos. En esta línea se trabaja activamente en varios laboratorios en el mundo.

En segundo lugar, la cepa CL Brener es un híbrido de dos haplotipos o, como ha sido más recientemente designado, DTU (*discrete taxonomic units*). Aunque la secuenciación de ambos genomas que conforman el híbrido ha sido parcialmente resuelta, la gran variabilidad genética de las poblaciones de *T. cruzi* ha motivado los estudios de genoma en otros DTU.

En tercer lugar, los estudios para tratar de ensamblar el genoma completo del *T. cruzi* aún están vigentes y en este sentido nuestro laboratorio²⁰ ha continuado los estudios de organización telomérica.

A pesar de estas limitaciones los investigadores de los Tri-Tryps ahora disponemos de una información valiosísima con la cual podemos iniciar cualquier proyecto de clonamiento génico, comenzando por un estudio *in silico* mediante el cual acotamos la secuencia génica que nos interesa junto con sus regiones flanqueantes, para luego desarrollar cebadores y, mediante la técnica de PCR, rescatar el

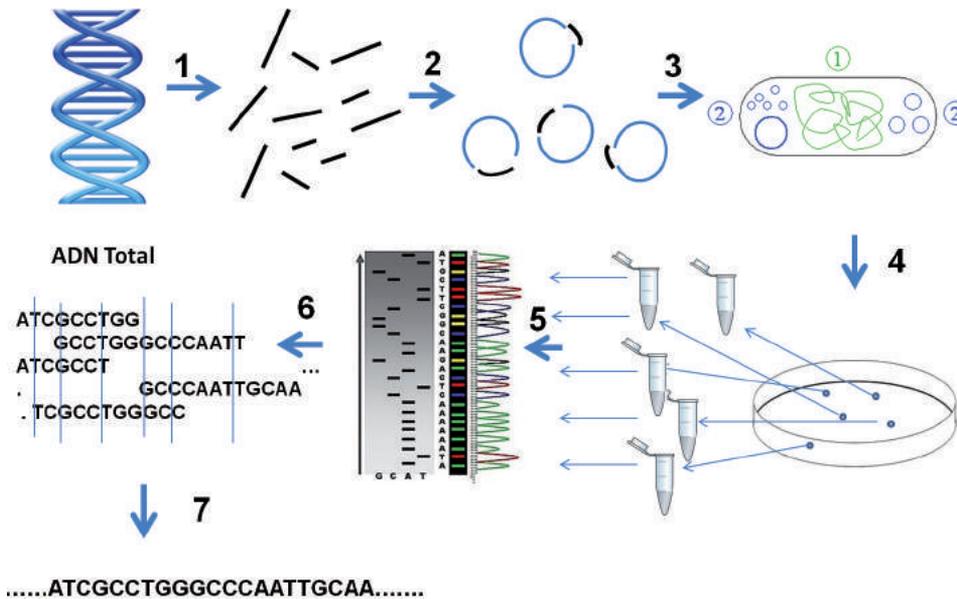
segmento de ADN que no interesa. También con el alto número de marcadores genéticos producidos en los genomas de los Tri-Tryps, podemos hacer estudios de evolución génica y epidemiología molecular, y la predicción *in silico* de blancos quimioterapéuticos a ser examinados por técnicas bioquímicas.

Los estudios posgenómicos en el *T. cruzi* se han visto dificultados por no poder utilizar las conocidas herramientas de la posgenómica como son las técnicas de ARN de interferencia y el uso de microarreglos génicos. La primera tecnología consiste en transformar la célula del parásito con un recombinante molecular que contiene un gen que deseamos estudiar pero en sentido opuesto, de forma tal que los ARN que se producen sean complementarios al gen original y se les llama ARN antisentido. Cuando se producen ambos ARN ocurre la formación de un híbrido mediante complementariedad de sus bases. Este híbrido en la mayoría de las células eucarióticas es reconocido por una maquinaria que lo destruye, inactivándose en consecuencia la producción de un producto proteico. Esta poderosa herramienta que permite estudiar el papel de un gen en los procesos metabólicos de la célula no funciona ni en el *T. cruzi* ni en el *Leishmania* por carecer estos de la maquinaria necesaria para degradar el híbrido de ARN. Sorpresivamente, dicha maquinaria sí existe en el *T. brucei*, razón por la cual muchos laboratorios que trabajan en estudios genéticos y bioquímicos en tripanosomatideos se han desplazado a este modelo de célula.

20 Moraes Barros, R.R., Marini, M.M., Antônio, C.R., Cortez, C.R., Miyake, A.M., Lima, F.M., Ruiz, J.C., Bartholomeu, D.C., Chiurillo, M. A, Ramirez, J.L. y Franco da Silveira, J. (2012). «Anatomy and evolution of telomeric and subtelomeric regions in the human protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*». *BMC Genomics* 13:229.

4. Contribución de la bioinformática y recursos on line a los estudios...

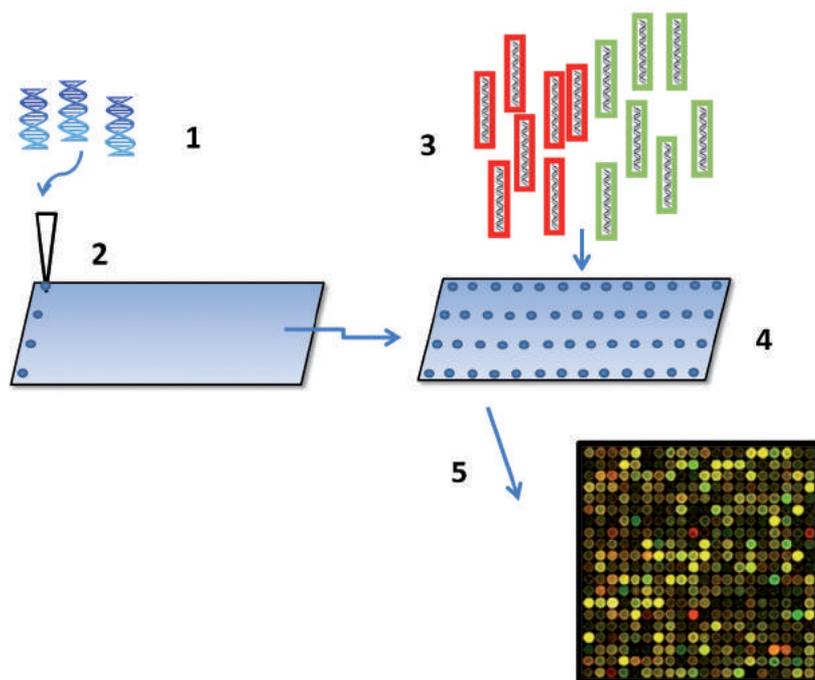
Gráfico 4.6 Estrategia de secuenciación del genoma humano utilizada por el consorcio liderado por Craig Venter (referencia n.º 12). En el paso 1 no se separan los distintos cromosomas, sino que el ADN extraído de una vez se fragmenta y se inserta en vehículos de clonación. 2. El resto de los pasos son iguales a los del gráfico 4.5, excepto que se obtiene de una sola vez el ensamblaje de todo el genoma



La segunda tecnología es la de los microarreglos genéticos (gráfico 4.6), que consisten en organizaciones de todas (o parciales) las secuencias de un organismo en una matriz sólida, bien sea un chip o un vidrio de portabjetos; en los arreglos la identidad y posición de la secuencia es conocida. Los microarreglos pueden ser hibridados con ARN (más bien sus ADN complementarios) provenientes del organismo bajo estudio, marcados con elementos fluorescentes que permiten la identificación. Así, en un típico experimento de microarreglos se marcan con un fluorocromo los ARN mensajeros provenientes del organismo a estudiar, luego se cambian las condiciones o se desafía al organismo con una droga o

molécula efectora y se extraen los ARN mensajeros, pero esta vez se marcan con un fluorocromo diferente. Ambas poblaciones de ARN mensajeros (más bien sus ADN complementarios marcados) se incuban con el microarreglo y, mediante un sistema óptico de láser, se puede observar y cuantificar qué fluorocromo predomina para cada punto (cada gen en el microarreglo), permitiéndonos detectar de una manera masiva cómo varían todos los genes del organismo bajo estudio cuando este se somete a una nueva condición o efector. Debido a que este tipo de tecnologías producen una gran cantidad de datos y demandan importantes recursos bioinformáticos, se les llama de *high-throughput*. El uso

Gráfico 4.7 *Microarreglos genéticos en portaobjetos de vidrio. El ADN procedente de distintos recombinantes (1), cuya secuencia es conocida, es depositado en pequeños puntos del vidrio (2). A cada punto se le establecen sus coordenadas. Los ADN complementarios provenientes de la copia de ARN mensajeros de dos estadios distintos de un organismo son marcados con fluoróforos diferentes (3), estos cADN se incuban para hibridarlos con los puntos de ADN organizados en el microarreglo (4). Los microarreglos, una vez hibridados, se leen en un aparato que ilumina el microarreglo con láseres que hacen fluorescer los compuestos marcados (5). El aparato utilizado permite cuantificar la intensidad de cada color. De esta forma se determina qué grupo de genes está activado o reprimido entre un estadio celular y otro. Los puntos verdes y rojos corresponden a uno u otro fluoróforo, los amarillos a solapamiento de ambos*



de microarreglos para estudiar la expresión genética en tripanosomatídeos no ha funcionado bien en parte por la propiedad que tienen estos organismos de transcribir (expresar en forma de ARN) casi todo su genoma, ejerciéndose la regulación genética fundamentalmente a nivel postranscripcional.

Igualmente otras tecnologías masivas de la proteómica o estudio de todas

las proteínas expresadas por un organismo en un particular estadio mediante espectrometría de masas o resonancia de protones no han dado resultados importantes y los experimentos de interacción entre proteínas (interactoma) están aún en un estado incipiente (gráfico 4.7). Recientemente se han incorporado a la lista de tecnologías masivas (*high-throughput*) las «Next Generation Se-

quencing» (NGS) y las «Next-Next Generation Sequencing» (NNGS).²¹

4.9 Next Generation Sequencing

Esta herramienta ha sido recientemente incorporada a los estudios posgenómicos en tripanosomatideos. La tecnología surge a raíz de la procura del «Santo Grial» de una secuenciación personalizada y más económica de individuos humanos. Dicha búsqueda ha llevado a la secuenciación de ADN a escenarios realmente asombrosos, en donde los costos de secuenciación vienen reduciéndose aceleradamente. Usando NGS se han secuenciado entre otros los genomas de Jim Watson, codescubridor de la estructura de la molécula de ADN, y el ya mencionado Craig Venter. La clave de la NGS es la secuenciación de pequeños fragmentos de ADN a los cuales se les incorpora un código de barras (un segmento de ADN cuya secuencia lo identifica), seguido de una secuenciación masiva llevada a cabo en forma paralela (gráfico 4.8), de manera tal que la misma no está restringida a procesar un segmento a la vez, como se hace en los mencionados experimentos de WGS. Los millones de lecturas de secuencias de ADN producidas se ensamblan usando como referencia un genoma conocido, o de lo contrario se hace el ensamblaje *de novo*. Para visualizar el poder de la NGS, esta técnica permite secuenciar cinco genomas humanos simultáneamente y todo el proceso se toma una semana a un costo de 1.000 USD por genoma. El Proyecto Ge-

noma Humano tardó diez años de secuenciación y otros tres años para el procesamiento de los resultados, a un costo de 3.000 millones de USD. Estas nuevas tecnologías tienen un amplio rango de aplicaciones en estudios de enfermedades genéticas, pudiendo hacerse de manera rápida y simultánea el análisis de muchos pacientes; también se hacen estudios de transcriptoma (producción de todos los ARN de un organismo) y de epigenética (procesos que modifican la expresión genética y que no están codificados en el material genético). El panorama de posibilidades es abierto y casi infinito. En el caso de la enfermedad de Chagas y otras dolencias se está usando la tecnología de NGS para el análisis de exosomas (microvesículas secretadas por todas las células) y estudios epigenéticos para tratar de comprender los fenómenos de regulación de la expresión genética de los tripanosomatideos.²²

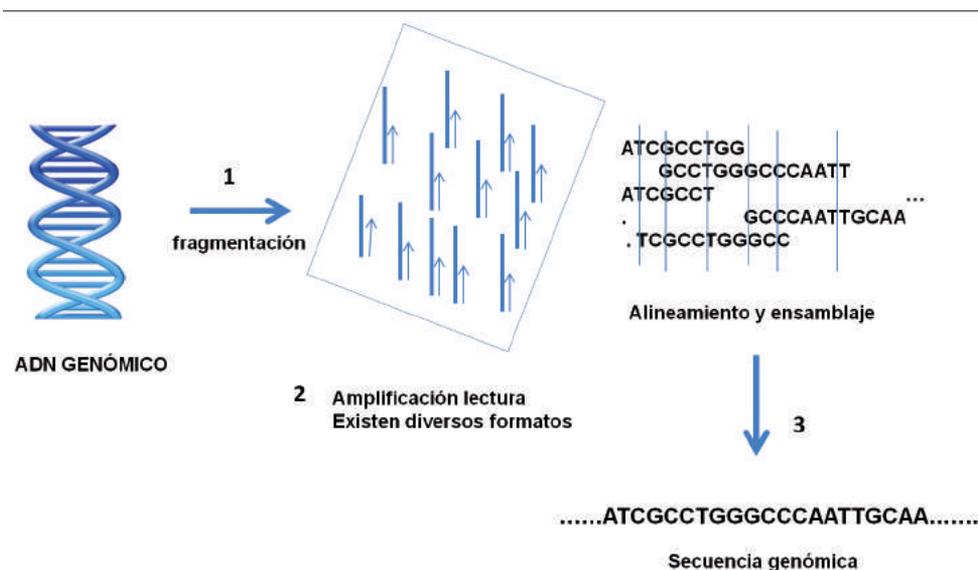
La principal limitante de las tecnologías NGS es la increíble cantidad de datos que se produce en cada experimento, para lo cual se hace necesario el desarrollo de nuevas y rápidas herramientas bioinformáticas. Los países en desarrollo podrían beneficiarse de la disponibilidad de estos datos para los investigadores en bioinformática. El costo de la tecnología en un futuro cercano será muy bajo hasta llegar al punto de que las clínicas modernas contarán con su propio equipo de NGS.

En conclusión, podemos afirmar que los proyectos genomas de organismos parásitos han democratizado los estudios de la biología molecular y genética de los mismos. Esta democratización se

21 Illumina www.illumina.com/NGS

22 Thomas, S., Green, A., Sturm, N. R., Campbell, D. A. y Myler P. J. (2009) «Histone acetylations mark origins of polycistronic transcription in *Leishmania major*». *BMC Genomics* 10:152.

Gráfico 4.8 Secuenciamiento de ADN en paralelo, «Next Generation Sequencing». Al ADN fragmentado aislado de un organismo (1) se le añaden acopladores (segmentos de ADN que además sirven como códigos de barras) que permiten que los fragmentos sean inmovilizados en una matriz sólida. 2. La secuenciación ocurre in situ debido a la síntesis con nucleótidos marcados, que al ser incorporados paso a paso y emitir fluorescencia permiten la ubicación del fragmento y la secuencia que está siendo replicada en él (3). Miles de fragmentos son secuenciados en paralelo



debe gracias a una mejora considerable de las comunicaciones, acceso libre a programas de análisis de secuencias y a la cooperación internacional. A pesar de todos los tropiezos, los resultados de los proyectos genomas de protozoarios parásitos han abierto horizontes muy promisorios en el conocimiento de estos organismos, y no dudamos que en un futuro muy cercano tendremos buenas noticias en el control y tratamiento de las enfermedades que estos producen.

Más aún, los avances en el estudio del genoma humano están arrojando nuevas

luces sobre la importancia de ciertos marcadores genéticos asociados a la susceptibilidad o resistencia a sufrir enfermedades infecciosas y sobre el perfil farmacogenómico de los pacientes, de forma tal que en un futuro no muy lejano las terapias con drogas serán más eficientes y con menos efectos colaterales (terapias personalizadas).²³ El conocimiento genético de ambos organismos, el hospedador humano y el parásito, serán de suma utilidad para entender la relación parásito-hospedador y un mejor manejo de las enfermedades infecciosas.

23 Hill, A.V.S. (2006) «Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases». *Ann. Rev. Genet.* 40:469-484.

Roberto A. Sánchez-Delgado

Fue profesor asistente, profesor asociado y profesor titular en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas. Se unió al Brooklyn College y al Centro de Postgrado de la City University of New York (CUNY) como profesor asociado de Química en 2004 y se convirtió en profesor titular en 2008. Se ha desempeñado como profesor visitante en las universidades de Ulm, Zaragoza, Sevilla, Berkeley y Columbia, el Centro Internacional de Ciencia y Tecnología, Trieste, Italia, el Instituto de Catálisis CNRS, Lyon, y el Museo Natural de Historia Natural de París. Fue becario Guggenheim en 1989 y miembro de la Comisión Especial (UNSCOM) de las Naciones Unidas para la eliminación de las armas de destrucción masiva de Irak (1991-1999). Ha publicado 124 artículos y un libro, y es autor de cuatro patentes. Sánchez-Delgado es miembro de la Academia Venezolana de Ciencias y de la Academia Latinoamericana de Ciencias.

Victoria Medialdea

Graduada de Biólogo con especialidad en Ecología Animal, Universidad Central de Venezuela. Graduada de Estudios de Gerencia del Instituto de Estudios Avanzados de Administración (IESA). Ocupó el cargo de jefe de Documentación de la Fundación conservacionista BIOMA en Caracas. Trabajó en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas como Profesional Asociada de Investigación en el proyecto IVIC-Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization (CSIRO) de Australia «Ecología del Bufo marinus». Posteriormente trabajó en QUIMBIOTEC, la compañía de biofármacos del IVIC, ocupando varios cargos a nivel gerencial, hasta su traslado en 2004 a Nueva York. Es profesora adjunta de la City University of New York (CUNY) en los Departamentos de Química y Biología de Brooklyn College y el Departamento de Química del New York City College of Technology y asociada de Investigación en los Laboratorios de Química Inorgánica y Organometálica de Brooklyn College.

5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de enfermedades desatendidas; el caso de Latinoamérica

Roberto A. Sánchez-Delgado

Catedrático, Brooklyn College Chemistry Department and The Graduate Center of The City University of New York, Brooklyn, NY, USA.
Investigador emérito, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.
RSdelgado@brooklyn.cuny.edu

Victoria Medialdea

Profesora adjunta, Brooklyn College and New York City College of Technology of The City University of New York, Brooklyn, NY, USA.
vmedialdea@gmail.com

5.1 Resumen

Las enfermedades parasitarias representan serios problemas de salud pública en Latinoamérica. Dentro del grupo catalogado por la Organización Mundial de la Salud como «enfermedades desatendidas» se ubican afecciones endémicas en la región como la tripanosomiasis (enfermedad de Chagas) y la leishmaniasis; aunque la malaria fue recientemente excluida del grupo de enfermedades desatendidas, el problema continúa teniendo proporciones inaceptables. Las opciones para el tratamiento de la enfermedad de Chagas o la leishmaniasis son

escasas y de baja efectividad, mientras que drogas exitosas en el pasado para tratar la malaria, como la cloroquina, han perdido su efectividad como consecuencia de la resistencia desarrollada por los parásitos. En el presente capítulo se resumen algunos esfuerzos realizados por nuestro grupo de investigación y por otros investigadores, para descubrir nuevos medicamentos inorgánicos efectivos contra la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis y la malaria. Las posibles soluciones a estos problemas implican el diseño y la preparación de nuevas entidades químicas, la evaluación de sus propiedades biológicas y el estudio de los posibles

mecanismos de acción terapéutica. Hoy en día, este tipo de investigación requiere del uso de técnicas experimentales avanzadas y de poderosas herramientas informáticas, así como del establecimiento de equipos multidisciplinarios localizados en distintos lugares. En el presente capítulo resaltaremos el impacto que las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) han tenido sobre la manera de hacer ciencia en estos temas, lo que ha permitido avances y enfoques inimaginables algunos años atrás. Estas investigaciones se ubican claramente dentro de los Objetivos de Salud del Milenio de la ONU.

5.2 Introducción

5.2.1 El *magic bullet*

Paul Ehrlich (1854-1915), investigador alemán y Premio Nobel en Medicina 1908, es considerado el padre de la quimioterapia. Una de sus más notables contribuciones a la ciencia moderna es la idea de que cada enfermedad debe ser tratada con un agente farmacológico que muestre una acción específica contra esa dolencia particular y no cause efectos nocivos en el paciente, el *magic bullet*. Ese concepto novedoso para su época le condujo, entre otros descubrimientos importantes, al desarrollo del Salvarsan (Gráfico 5.1). el primer tratamiento efectivo contra la sífilis, importante problema de salud pública de entonces. Es interesante notar, en el contexto del presente capítulo, que las inves-

tigaciones iniciales de Ehrlich sobre quimioterapia estuvieron inspiradas en problemas relacionados con enfermedades tropicales. En particular, Ehrlich desarrolló el concepto del *magic bullet* basado en gran medida en la efectividad de la quinina como tratamiento contra la malaria y utilizando la tripanosomiasis como modelo experimental para sus investigaciones.¹

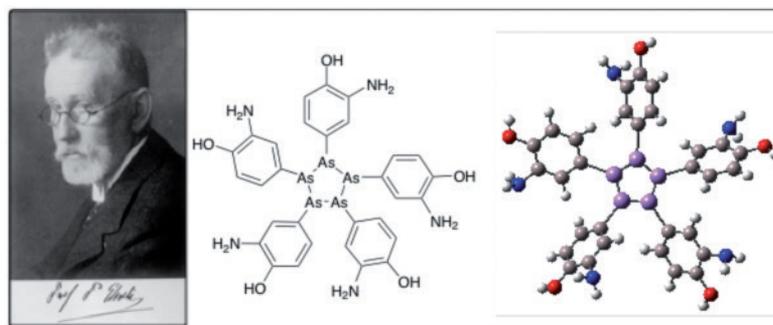
Un siglo después hemos presenciado avances impresionantes en la quimioterapia de diversas enfermedades, particularmente con el uso de antibióticos específicos y de agentes antitumorales cada vez más ajustados a los parámetros definidos por Ehrlich para el *magic bullet*.² Sin embargo, un grupo importante de enfermedades infecciosas típicas de las regiones tropicales continúan causando estragos en amplios sectores de la población, a la espera de nuevos medicamentos efectivos y seguros. La Organización Mundial de la Salud ha definido como «enfermedades desatendidas» aquellas que, a pesar de su importancia como problema de salud pública, no atraen suficientes fondos ni esfuerzos de investigación y desarrollo. Dentro de este grupo se ubican varias afecciones parasitarias endémicas en Latinoamérica, como la tripanosomiasis (enfermedad de Chagas) y la leishmaniasis. La malaria fue recientemente excluida del grupo de enfermedades desatendidas de la OMS; no obstante, el problema de la malaria continúa teniendo proporciones inaceptables, sobre todo en África, pero también en Latinoamérica y en el Sudeste de Asia.

1 Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901-1921. 1967. Amsterdam: Elsevier.

2 Strebhardt, K.; Ullrich, A. 2008. «Paul Ehrlich's *magic bullet* concept: 100 years of progress». *Nat. Rev. Cancer* n.º 8 (6):473-480. doi: 10.1038/nrc2394.

5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de...

Gráfico 5.1 Paul Ehrlich (1854-1915), Premio Nobel en Medicina 1908, desarrolló el concepto del *magic bullet* y descubrió (junto con Sahachiro Hata) las propiedades antisifilíticas del Salvarsan en 1910. Imagen molecular 3D del Salvarsan generada con GaussView Version 5 (http://www.gaussian.com/g_tech/gv5ref/gv5citation.htm)



5.3 Los compuestos inorgánicos en química medicinal

Desde tiempos inmemoriales ha existido la creencia de que los metales poseen propiedades curativas; el oro, en particular, es citado como medicamento en antiguos textos chinos y egipcios y fue asociado durante el apogeo de la alquimia con el elixir de la vida. En la transición hacia la ciencia química Paracelso produjo su *Aurum Potabile*, una suspensión de oro coloidal de color azul «capaz de curar dolencias físicas, mentales y espirituales».³ La antigua promesa de propiedades curativas de los compuestos metálicos se vio cumplida con el descubrimiento del investigador norteamericano Barnett Rosenberg (1926-2009) en 1968 de la actividad antitumoral del cisplatino (gráfico 5.2)⁴.

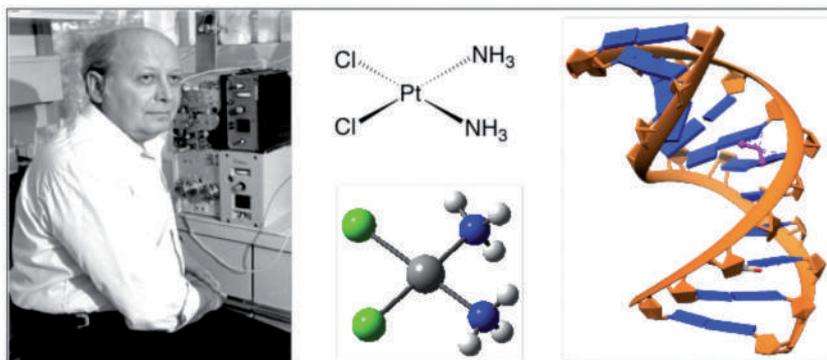
Esta sencilla molécula inorgánica se ha convertido en uno de los agentes más efectivos y más extensamente utilizados en la quimioterapia de diversos tipos de cáncer. Su mecanismo de acción, esclarecido en detalle a lo largo de muchos años, depende de la interacción covalente entre el átomo metálico de la forma hidrolizada de la droga y dos bases guaninas adyacentes en una misma hebra del ADN; los enlaces metal-nitrógeno causan un pequeño «doblamiento» del ADN (véase gráfico 5.2, derecha) que no puede ser reparado, lo cual resulta en la inhibición de la replicación celular y la muerte de las células malignas⁵. El gran éxito de esta droga derivada del platino ha motivado un renacimiento de la química inorgánica medicinal que incluye la búsqueda de agentes terapéuticos basados en metales de transición para el tratamiento de

3 Guterman, N. 1951. *Paracelsus. Selected Writings*. Pantheon.

4 Rosenberg, B. 1999. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, edited by Lippert, B., 3-27. Weinheim: Wiley-VCH.

5 Lippert, B. 1999. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. Weinheim: Wiley-VCH.

Gráfico 5.2 Barnett Rosenberg (1926-2009) descubrió el cisplatino en 1968. Imagen molecular 3D del cisplatino (centro) generada con GaussView, Version 5 (http://www.gaussian.com/g_tech/gv5ref/gv5citation.htm). Esta es una de las drogas más ampliamente utilizadas en la quimioterapia de distintos tipos de cáncer. Su mecanismo de acción implica una interacción covalente del átomo metálico con dos guaninas adyacentes en el ADN, tal como se visualiza en la imagen de gráfica molecular (derecha) generada mediante el paquete informático UCSF Chimera, del Laboratorio de Gráfica Molecular de la Universidad de California, San Francisco (<http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/1.2065/docs/credits.html>)



enfermedades parasitarias endémicas en Latinoamérica y otras zonas tropicales.^{6,7,8}

En el presente capítulo se resumen algunos esfuerzos realizados por nuestro grupo de investigación, así como por otros investigadores dentro y fuera del área de Latinoamérica y el Caribe, para descubrir nuevos medicamentos inorgánicos y organometálicos efectivos contra la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis y la malaria, tres enfermedades que continúan teniendo una fuerte incidencia en la región. Estas investigaciones se ubican claramente dentro de los Objetivos de Salud del Milenio: «Uno de los objeti-

vos más difíciles de cumplir, el de reducir en dos tercios la mortalidad en la niñez (Objetivo 4, meta 5), exige intervenciones técnicas que atajen las causas principales de las muertes infantiles, como la malnutrición, las infecciones y las enfermedades parasitarias».⁹

La complejidad inherente a estos problemas y sus posibles soluciones implica el diseño, la preparación y la caracterización de nuevas entidades químicas, la evaluación de sus propiedades biológicas y el estudio de los posibles mecanismos de acción terapéutica. Hoy en día, este tipo de investigación requiere el uso de

6 Sánchez-Delgado, R. A.; Anzellotti, A.; Suárez, L. 2004. «Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: Malaria, trypanosomiasis, and leishmaniasis». In *Metal Ions in Biological Systems: Metal Ions and Their Complexes in Medication*, edited by Sigel, A. and Sigel, H., Vol. 41, pp. 379-419. New York: Marcel Dekker.

7 Navarro, M., et al. 2010. «Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives». *Drug Discov. Today* n.º 15 (23-24):1070-1078. doi: 10.1016/j.drudis.2010.10.005.

8 Alessio, E. 2011. *Bioinorganic Medicinal Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH.

9 ONU. 2001. *Objetivos de Salud del Milenio*. New York: Organización de las Naciones Unidas.

técnicas experimentales avanzadas y cada vez más, de poderosas herramientas informáticas, así como del establecimiento de equipos multidisciplinarios localizados en distintos países, los cuales dependen en gran medida de la implementación de redes de comunicación rápida que permitan la «minería de datos», es decir, la búsqueda y transmisión adecuadas, seguras y oportunas de grandes cantidades de información generada en distintos laboratorios comprometidos con estos proyectos y almacenada en diversos servidores alrededor del mundo. En este capítulo resaltaremos el impacto que las TIC han tenido sobre la manera de hacer ciencia en estos temas y que han permitido avances y enfoques inimaginables algunos años atrás. De manera general, puede afirmarse que los métodos computacionales han pasado a ser uno de los instrumentos más poderosos en la química medicinal, ya que permite, por ejemplo, la visualización tridimensional de interacciones entre proteínas, sustratos y drogas, el tránsito de moléculas a través de membranas, o los movimientos macromoleculares responsables de delicados balances bioquímicos o de mecanismos de acción terapéutica. Este conocimiento a nivel molecular, derivado de la quimio-informática contribuye de manera muy eficaz, en conjunción con desarrollos experimentales sofisticados, a resolver problemas en química biológica relacionados con las enfermedades parasitarias.^{10, 11, 12, 13}

5.4 Compuestos metálicos en tripanosomiasis y leishmaniasis

5.4.1 Aspectos generales de las enfermedades y su tratamiento actual

Los parásitos protozoarios comparten características con sus hospederos humanos, lo cual dificulta el desarrollo de drogas con acción específica. Dos importantes dolencias de este tipo, causadas por la familia de los tripanosomátidos son la tripanosomiasis y la leishmaniasis, las cuales pueden ser atacadas de manera similar, desde el punto de vista farmacológico. La tripanosomiasis americana, también conocida como enfermedad de Chagas en honor de su descubridor, el investigador brasileño Carlos Chagas (1879-1934) mantiene en riesgo a por lo menos 25 millones de personas en Latinoamérica, afecta alrededor de 10 millones y produce unas 10.000-15.000 muertes por año, de acuerdo a la distribución geográfica representada en el gráfico 5.3 (izquierda). También produce la inhabilitación prematura de los enfermos para el trabajo, con las consiguientes pérdidas económicas para la región, lo que la coloca posiblemente como la enfermedad parasitaria más importante para Latinoamérica, solamente controlada en la actualidad en Chile y en Uruguay. El agente causante es el *Trypanosoma cruzi*, un protozooario hemoflagelado transmitido al humano mediante las heces infectadas depositadas por insectos triatomíneos cer-

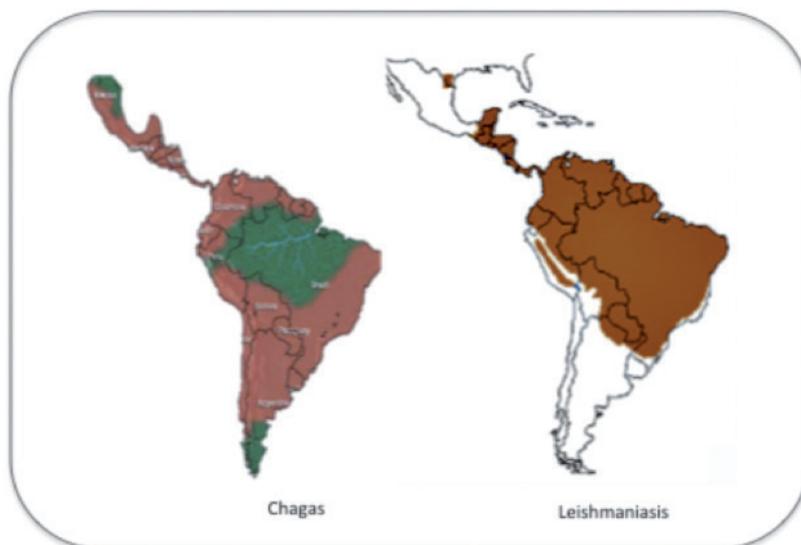
10 Leach, A. R.; Gillet, V. J. 2005. *An Introduction to Chemoinformatics*. Dordrecht: Springer.

11 Gasteiger, J.; Engel, T. 2006. *Chemoinformatics*. Weinheim: Wiley-VCH.

12 Bunin, B. A., et al. 2007. *Chemoinformatics: Theory, Practice, and Products*. Dordrecht: Springer.

13 Ramalho, T. C.; Freitas, M. P.; da Cunha, E. F. F. 2012. *Chemoinformatics: Directions Toward Combating Neglected Diseases*. Dubai: Bentham.

Gráfico 5.3 Distribución geográfica de la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis en Latinoamérica (en verde / blanco zona no endémica; en marrón zona endémica)



ca de las picaduras causadas durante el proceso de ingestión de sangre.^{14, 15, 16, 17}

La leishmaniasis, por su parte, se encuentra distribuida en extensas zonas tropicales y subtropicales del planeta y es transmitida por ciertas especies de insectos de la subfamilia *Phlebotominae*; más de 20 especies y subespecies de *Leishmania spp.* afectan a los humanos, causando tres variedades de la enfermedad: la leishmaniasis visceral o kala-azar (la más grave y potencialmente fatal), la cutánea y la mucocutánea. Alrededor de 350 millones de personas viven en riesgo de contraerla en 88 países y se estima que hay 12 millo-

nes de infectados y que dos millones de nuevas infecciones ocurren cada año (véase gráfico 5.3, derecha).

En la actualidad solo existen dos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el benznidazol y el nifurtimox (gráfico 5.4). Ambos son efectivos en la fase aguda asintomática que muchas veces permanece sin detectarse, pero su eficacia disminuye notablemente a medida que se avanza hacia la etapa crónica de la enfermedad; ambos tratamientos son de administración prolongada y producen efectos secundarios severos. Para complicar aún más las cosas, la manufactura de

14 Croft, S. L.; Barrett, M. P.; Urbina, J. A. 2005. «Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis». *Trends Parasitol.* n.º 21 (11):508-512. doi: 10.1016/j.pt.2005.08.026.

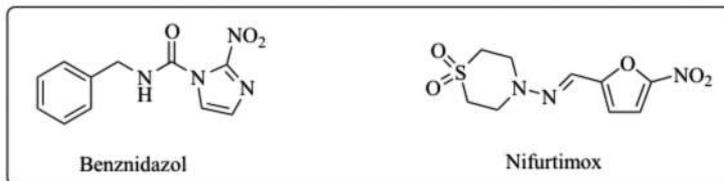
15 Urbina, J. A. 2010a. «New Insights in Chagas' Disease Treatment». *Drugs Future* n.º 5 (35):409-419.

16 Urbina, J. A. 2010b. «Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches». *Acta Tropica* no. 115 (1-2):55-68. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.10.023.

17 Kirchoff, L. V. 2011. «Epidemiology of American trypanosomiasis (Chagas disease)». *Adv. Parasitol.* n.º 75:1-18. doi: 10.1016/B978-0-12-385863-4.00001-0.

5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de...

Gráfico 5.4 *Benznidazol y nifurtimox, los únicos medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, son de eficacia limitada y alta toxicidad*



estas drogas ha sido irregular y su disponibilidad no ha estado garantizada en muchos de los países que las requieren.

Los pocos incentivos económicos que ofrece el tratamiento de estas enfermedades explican el poco interés de las empresas farmacéuticas, particularmente las grandes transnacionales, por desarrollar nuevas terapias contra estas importantes dolencias.^{14, 17, 18, 19, 20}

En el caso de la leishmaniasis, los tratamientos comunes también son antiguos, de efectividad variable y en algunos casos, de alta toxicidad. Algunos compuestos inorgánicos, como las sales de antimonio Glucantime y Pentostam (gráfico 5.5) son los tratamientos de primera línea; su efectividad es limitada y su toxicidad es alta, por lo que están lejos de ser considerados *magic bullets*; más aún, los parásitos han desarrollado resistencia al antimonio, lo cual disminuye de manera muy notable su

efectividad clínica. Otros tratamientos disponibles para casos no tratables con antimonio incluyen la pentamidina y la anfotericina B (gráfico 5.5), una droga de alto costo y difícil acceso en muchos de los países que la requieren. Resulta claro, de la discusión precedente, que persiste una necesidad urgente de nuevos agentes efectivos y no tóxicos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis. El diseño racional de nuevos medicamentos requiere a su vez de un conocimiento detallado de la biología y la bioquímica de los parásitos, que permita la identificación de blancos terapéuticos adecuados.

En este sentido, las TIC juegan un papel primordial; por ejemplo, el establecimiento del genoma de los parásitos tripanosomátidos permite identificar las funciones biológicas de proteínas específicas que puedan ser útiles como blancos de acción terapéutica.^{21, 22} Una vez detectados al-

14 Croft, S. L.; Barrett, M. P.; Urbina, J. A. 2005. «Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis». *Trends Parasitol.* n.º 21 (11):508-512. doi: S1471-4922(05)00253-9 (pii) 10.1016/j.pt.2005.08.026.

17 Kirchhoff, L. V. 2011. «Epidemiology of American trypanosomiasis (Chagas disease)». *Adv. Parasitol.* n.º 75:1-18. doi: 10.1016/B978-0-12-385863-4.00001-0.

18 Polonio, T.; Efferth, T. 2008. «Leishmaniasis: drug resistance and natural products (review)». *Int. J. Mol. Med.* no. 22 (3):277-286.

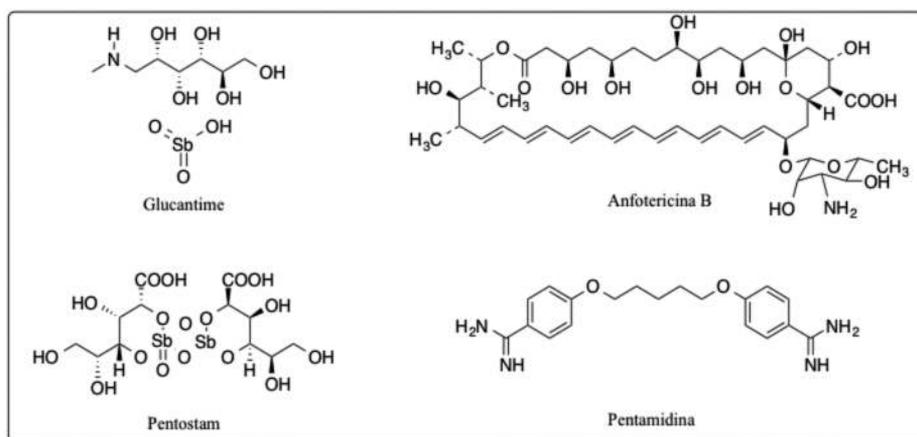
19 den Boer, M., et al. 2011. «Leishmaniasis impact and treatment access». *Clin. Microbiol. Infect.* n.º 17 (10):1471-1477. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03635.x.

20 Ponte-Sucre, A.; Diaz, E.; Padron-Nieves, M. 2012. *Drug Resistance in Leishmania Parasites: Consequences, Molecular Mechanisms and Possible Treatments.* Vienna: Springer.

21 El-Sayed, N. M., et al. 2005. «The Genome Sequence of *Trypanosoma cruzi*, Etiologic Agent of Chagas Disease». *Science* n.º 309 (5733):409-415. doi: 10.1126/science.1112631.

22 Ivens, A. C., et al. 2005. «The Genome of the Kinetoplastid Parasite, *Leishmania major*». *Science* n.º 309 (5733):436-442. doi: 10.1126/science.1112680.

Gráfico 5.5 Los medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento de la leishmaniasis son de eficacia limitada, alta toxicidad o difícil acceso



gunos mecanismos de acción de interés particular, es posible proceder con el diseño de nuevas entidades químicas capaces de atacar puntos específicos a lo largo de las complejas rutas biosintéticas que sustentan la vida del parásito; la quimio-informática proporciona métodos de diseño de drogas *in silico*, que permiten la evaluación rápida (*screening*) de un elevado número de candidatos moleculares y la selección de los más prometedores para el complicado y costoso proceso de síntesis química.^{10, 11, 12, 13} Una alternativa interesante aparece con los metales de transición, gracias a algunas de sus características electrónicas, como son por ejemplo su capaci-

dad para formar compuestos estables con diferentes estados de oxidación, números y geometrías de coordinación, lo cual conduce a estructuras y caminos de reacción muy diferentes de los clásicamente observados para compuestos orgánicos.^{6, 7, 8}

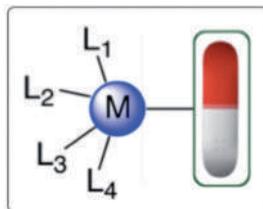
5.4.2 Derivados metálicos de inhibidores de la biosíntesis de esteroides con actividad contra el *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania ssp*

Algunos de los primeros ejemplos del uso de compuestos metálicos para atacar el problema de la enfermedad de

- 6 Sánchez-Delgado, R. A.; Anzellotti, A.; Suárez, L. 2004. «Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: Malaria, trypanosomiasis, and leishmaniasis». In *Metal Ions in Biological Systems: Metal Ions and Their Complexes in Medication*, edited by Sigel, A. and Sigel, H., Vol. 41, pp. 379-419. New York: Marcel Dekker.
- 7 Navarro, M., et al. 2010. «Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives». *Drug Discov. Today* n.º 15 (23-24):1070-1078. doi: 10.1016/j.drudis.2010.10.005.
- 8 Alessio, E. 2011. *Bioinorganic Medicinal Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH.
- 10 Leach, A. R.; Gillet, V. J. 2005. *An Introduction to Chemoinformatics*. Dordrecht: Springer.
- 11 Gasteiger, J.; Engel, T. 2006. *Chemoinformatics*. Weinheim: Wiley-VCH.
- 12 Bunin, B. A., et al. 2007. *Chemoinformatics: Theory, Practice, and Products*. Dordrecht: Springer.
- 13 Ramalho, T. C.; Freitas, M. P.; da Cunha, E. F. F. 2012. *Chemoinformatics: Directions Toward Combating Neglected Diseases*. Dubai: Bentham.

5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de...

Gráfico 5.6 El concepto de sinergia metal-droga se asocia a un aumento en la actividad terapéutica, combinado con una reducción de la toxicidad



Chagas se originaron en nuestro grupo en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) a principios de los años noventa. Para ese momento otros investigadores habían descrito la actividad antichagásica promisorio de una serie de compuestos de tipo imidazol y triazol, algunos de ellos de conocida actividad antifúngica, los cuales funcionan bloqueando la biosíntesis de esteroides esenciales para el parásito, como el ergosterol²³. Estos inhibidores de biosíntesis de esteroides (conocidos también por sus siglas en inglés como SBIs) han continuado en desarrollo^{15, 16} y se espera que algunos entren próximamente en estudios clínicos²⁴.

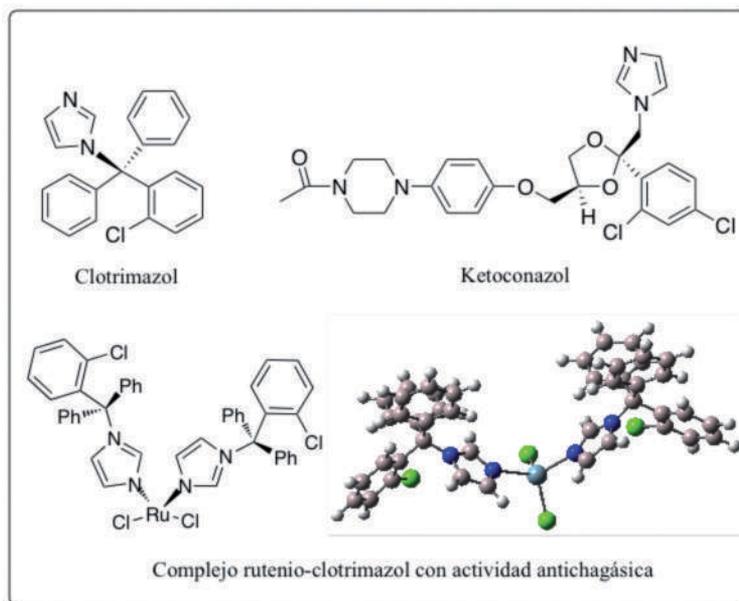
Nuestro interés principal ha estado centrado en la posibilidad de modificar este tipo de molécula con fragmentos que contienen átomos metálicos, siguiendo el concepto de sinergia metal-

droga, propuesto por nosotros formalmente en un artículo de revisión publicado en 2004.⁶ A través de un efecto cooperativo ilustrado en el gráfico 5.6, el centro metálico actuaría como transportador de la droga orgánica hacia su blanco de acción, mientras que la droga sirve a su vez como medio de transporte para el metal hacia un segundo blanco terapéutico, evitando así interacciones indeseables con otros sitios en las células humanas y por consiguiente, posibles efectos tóxicos.

Esta hipótesis predice entonces que la combinación metal-droga en una entidad molecular única será de mayor actividad y menor toxicidad que la suma de sus componentes y ejercerá su acción terapéutica mediante mecanismos duales o múltiples. En particular, nuestros estudios iniciales emplearon compuestos relativamente sencillos, entre los cuales se

- 6 Sánchez-Delgado, R. A.; Anzellotti, A.; Suárez, L. 2004. «Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: Malaria, trypanosomiasis, and leishmaniasis». In *Metal Ions in Biological Systems: Metal Ions and Their Complexes in Medication*, edited by Sigel, A. and Sigel, H., Vol. 41, pp. 379-419. New York: Marcel Dekker.
- 15 Urbina, J. A. 2010a. «New Insights in Chagas' Disease Treatment». *Drugs Future* n.º 5 (35):409-419.
- 16 Urbina, J. A. 2010b. «Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches». *Acta Tropica* no. 115 (1-2):55-68. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.10.023.
- 23 Urbina, J. A. 2009. «Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease». *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* n.º 104 (Suppl. 1):311-318. doi: 10.1590/s0074-02762009000900041.
- 24 Pinazo, M.-J., et al. 2010. «Successful Treatment with Posaconazole of a Patient with Chronic Chagas Disease and Systemic Lupus Erythematosus». *Am. J. Trop. Med. Hyg.* n.º 82 (4):583-587. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0620.

Gráfico 5.7 Inhibidores de la biosíntesis de esteroides («SBI») con actividad antichagásica y complejo rutenio-clotrimazol con actividad aumentada y toxicidad reducida como consecuencia de la sinergia metal-droga. Imagen molecular 3D del complejo rutenio-clotrimazol generada con GaussView, Version 5 (http://www.gaussian.com/g_tech/gv5ref/gv5citation.htm)



destacan algunos derivados del rutenio con SBI de reconocida actividad contra el *T. cruzi*, como el clotrimazol (CTZ) y el ketoconazol (KTZ), presentados en el gráfico 5.7.

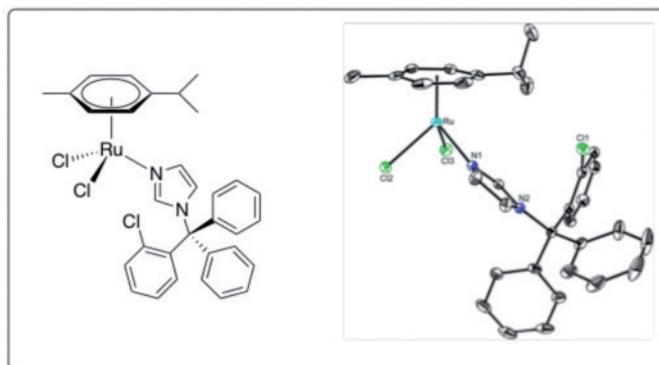
En trabajos realizados en cooperación con el Dr. Julio Urbina, entonces también en el IVIC, demostramos, por ejemplo, que el compuesto $\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2$ (gráfico 5.7) es aproximadamente diez veces más activo que el CTZ libre en ensayos in

vitro contra epimastigotes y amastigotes de *T. cruzi* y alrededor de diez veces menos tóxico contra células normales de mamífero (células Vero).²⁵ Otros complejos derivados del Ru y de otros metales como Rh, Cu y Au con CTZ y KTZ mostraron incrementos notables de la actividad con respecto a las drogas orgánicas, lo cual demuestra la validez de la hipótesis de la sinergia metal-droga y representa una posibilidad interesante de diseño de

25 Sánchez-Delgado, R. A., et al. 1993. «Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 1. Enhancement of the efficacy of clotrimazole against *Trypanosoma cruzi* by complexation to ruthenium in $\text{RuCl}_2(\text{clotrimazole})_2$ ». *J. Med. Chem.* n.º 36 (14):2041-2043. doi: 10.1021/jm00066a014.

5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de...

Gráfico 5.8 Complejo organo-rutenio-clotrimazol con elevada actividad contra *Leishmania major* y *Trypanosoma cruzi*. Fórmula química y representación ORTEP de la estructura molecular, calculada a partir de medidas de difracción de rayos X resueltas y refinadas utilizando el programa SHEL-XTL Version 6.10. Detalles de la estructura en The Cambridge Crystallographic Data Centre CCDC 861976 - 861979



drogas.^{26, 27, 28} Sin embargo, las altas actividades in vitro de estos compuestos iniciales, no se vieron traducidas a eficacias similares en ensayos in vivo, principalmente debido a la baja solubilidad de los compuestos en medio acuoso, lo cual limita significativamente su biodisponibilidad. Con el fin de lograr mejores propiedades farmacológicas, en nuestros laboratorios en Brooklyn College hemos diseñado nuevas moléculas con el fin de lograr mejores propiedades fisicoquímicas y de expandir las posibilidades de estructuras novedosas, mediante la introducción de ligandos aromáticos que confieren mayor lipofilia y solubilidad.

Nuestros compuestos de segunda generación fueron sintetizados por métodos adecuados y sus estructuras moleculares establecidas mediante el uso combinado de espectroscopía RMN y difracción de rayos x, ambas dependientes de *software* especializado y del acceso a bases de datos internacionales (véase ejemplo en el gráfico 5.8). En cooperación con la Dra. Rosa A. Maldonado de la Universidad de Texas El Paso, hemos demostrado que esta segunda generación de compuestos organometálicos despliega actividades in vitro muy elevadas contra *L. major* (leishmaniasis) y *T. cruzi* (enfermedad de Chagas), a la vez que

- 26 Sánchez-Delgado, R. A., et al. 1998. «Toward a novel metal based chemotherapy against tropical diseases 4. Synthesis and characterization of new metal-clotrimazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma cruzi*». *Inorg. Chim. Acta* n.º 275-276 (0):528-540. doi: 10.1016/S0020-1693(98)00114-5.
- 27 Navarro, M., et al. 2000. «Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases.: Part 5. Synthesis and characterization of new Ru(II) and Ru(III) clotrimazole and ketoconazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma cruzi*». *Polyhedron* n.º 19 (22-23):2319-2325. doi: 10.1016/S0277-5387(00)00495-2.
- 28 Navarro, M., et al. 2001. «Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 6. Synthesis and Characterization of New Copper(II) and Gold(I) Clotrimazole and Ketoconazole Complexes and Evaluation of Their Activity against *Trypanosoma cruzi*». *Inorg. Chem.* n.º 40 (27):6879-6884. doi: 10.1021/ic0103087.

Gráfico 5.9 El complejo Ru-clotrimazol preparado en nuestros laboratorios es altamente activo en pruebas *in vitro* contra *Leishmania* mayor (LD50 15 nM) y muy poco tóxico contra células normales de mamífero. La comparación directa entre las propiedades del metal libre (asignado como actividad 1), el clotrimazol libre y el complejo metal-clotrimazol, demuestra claramente la sinergia metal-droga. El índice terapéutico es calculado para cada compuesto como LD50 frente a células normales de mamífero/LD50 frente *L. mayor* (el valor de 500 para Ru-CTZ indica que la dosis requerida para dañar los parásitos es 500 veces menor que la cantidad de compuesto que dañaría a las células normales). Para detalles experimentales y discusión completa ver la publicación (Martínez et al. 2012)

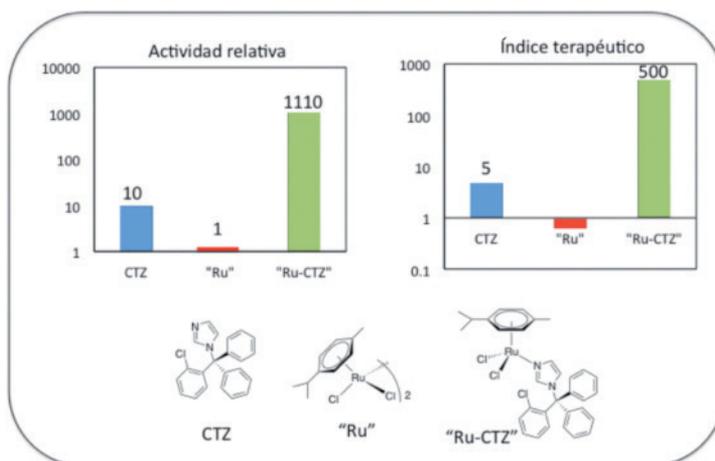
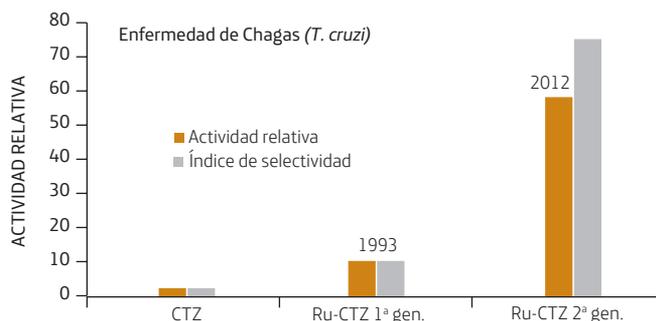


Gráfico 5.10 Evolución del diseño molecular para complejos Ru-clotrimazol. Se define la actividad relativa (en verde) y el índice de selectividad (en azul) con valores de 1 para el clotrimazol libre. Nuestra primera generación de drogas organometálicas en 1993 logró un aumento de diez veces en la actividad y una disminución de 10 veces en la toxicidad. La segunda generación publicada en 2012 eleva la actividad por un factor de 60 y reduce la toxicidad por un factor de 75. Para detalles experimentales y una discusión más extensa, ver Martínez et al. 2012



una toxicidad muy limitada contra células de mamífero.²⁹

Por ejemplo, los datos de actividad biológica para el compuesto (*p*-cimeno) RuCl₂(CTZ), cuya estructura se representa en el gráfico 5.8, se encuentran resumidos en el gráfico 5.9 y muestran claramente la sinergia metal-droga: el derivado rutenio-clotrimazol preparado en nuestro grupo despliega una actividad muy alta contra epimastigotes de *L. major*, aproximadamente cien veces más activo que el clotrimazol libre y más de mil veces más activo que el metal por sí solo.

A la vez, en experimentos de control observamos que nuestra droga inorgánica es cien veces menos tóxica que el clotrimazol para células normales de mamífero y quinientas veces menos tóxica que el metal por sí solo; estos datos representan también una mejora significativa de la actividad y la toxicidad, con respecto a nuestros compuestos de primera generación. En experimentos adicionales de infectividad sobre la forma amastigote del parásito (no incluidos aquí), se nota igualmente una actividad terapéutica muy alta, mucho mayor que la de la anfotericina B, lo cual coloca a nuestro complejo *p*-cimeno-rutenio-clotrimazol como uno de los compuestos más activos que se conocen en ensayos in vitro contra *Leishmanias*.

De manera similar, la asociación Ru-clotrimazol en una molécula única resulta en un aumento de la actividad del clotrimazol contra el *Trypanosoma cruzi* de

alrededor de sesenta veces y una reducción de su toxicidad por un factor de 75. El gráfico 5.10 resume la evolución de nuestras investigaciones a lo largo de casi dos décadas en términos de los dos parámetros que nos interesan, la actividad antiparasitaria y la toxicidad para células de mamífero.

Estos resultados indican un gran potencial para el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis. Actualmente nuestro trabajo de investigación se centra en la evaluación de los nuevos compuestos en modelos animales de ambas enfermedades y en el estudio detallado de los mecanismos de acción terapéutica de nuestros posibles *magic bullets*. Para ello combinamos enfoques experimentales con cálculos computacionales que nos permitirán una mejor comprensión de los fenómenos biológicos a nivel molecular y que dependen esencialmente de la utilización de las TIC a nuestra disposición.

5.4.3 Compuestos metálicos con otros blancos de acción contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania ssp*

Otros grupos de investigación han propuesto el uso de compuestos metálicos como posibles agentes contra la enfermedad de Chagas, apuntando a otros mecanismos de acción terapéutica. La Dra. Dinorah Gambino y sus colaboradores en la Universidad de la República en Montevi-

29 Martínez, A., et al. 2012. «Searching for New Chemotherapies for Tropical Diseases: Ruthenium-Clotrimazole Complexes Display High in Vitro Activity against *Leishmania major* and *Trypanosoma cruzi* and Low Toxicity toward Normal Mammalian Cells.» *J. Med. Chem.* n.º 55 (8):3867-3877. doi: 10.1021/jm300070h.

Gráfico 5.11 Complejos metal-tiosemicarbazonas con actividad antichagásica superior a la de la droga estándar nifurtimox

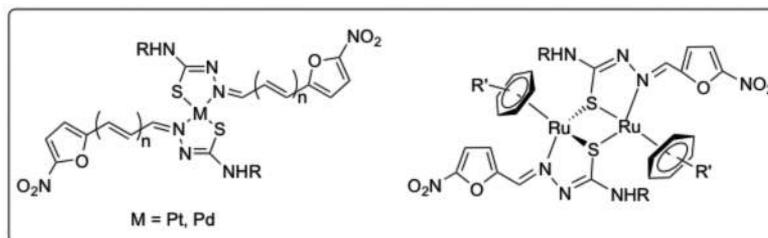


Gráfico 5.12 Los complejos metálicos del N-óxido de la 2-mercaptopiridina son más activos que el ligando libre y que el nifurtimox contra el *Trypanosoma cruzi* y de muy baja toxicidad frente a células de mamífero en ensayos *in vitro*

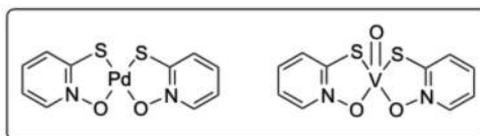
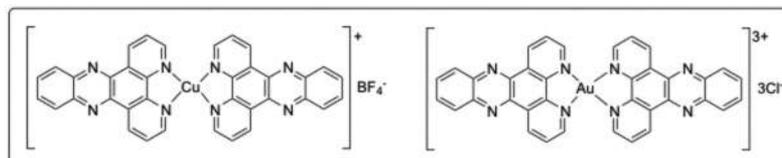


Gráfico 5.13 Derivados metálicos de intercaladores del ADN despliegan alta actividad *in vitro* contra *L. (V) brasiliensis* y *L. (L) mexicana*



5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de...

deo han producido una serie de compuestos con actividad interesante contra el *Trypanosoma cruzi*. Por ejemplo, la coordinación de tiosemicarbazonas que contienen el grupo 5-nitrofurano a fragmentos inorgánicos derivados del paladio, el platino o el rutenio resulta en una actividad antichagásica in vitro superior a la de la droga estándar nifurtimox (gráfico 5.11).

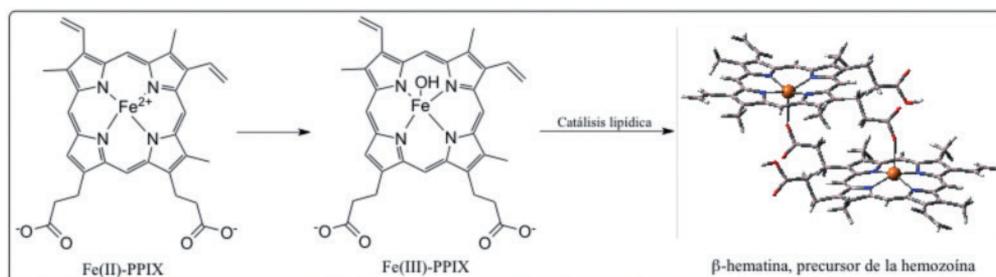
La actividad biológica está relacionada con la capacidad de estos compuestos para generar especies radicalarias tóxicas para el parásito; algunos de ellos son capaces de actuar por mecanismos múltiples que combinan el reciclaje redox con interacciones con el ADN y la inhibición de la tripanotona reductasa.³⁰ Otra familia interesante de derivados metálicos requiere la presencia de N-óxidos de aminas aromáticas alrededor del ion metálico, como se ejemplifica en el gráfico 5.12. Estos compuestos actúan mediante la inhibición de otra enzima esencial para el parásito, la NADH-fumarato reductasa, causando un daño significativo a los parásitos, sin afectar notablemente células de mamífero.^{30, 31, 32, 33}

Por su parte, los grupos de Santana Silva y Franco en Brasil modificaron la droga Benznidazol (Bz) mediante su acomplejamiento al rutenio en el compuesto trans-(Ru(Bz)(NH₃)₄(SO₂))(CF₃SO₃)₂, logrando incrementos notables en la actividad, tanto en ensayos in vitro como in vivo.³⁴ Estos investigadores produjeron además compuestos rutenio-nitrosilo capaces de dañar a los parásitos mediante la generación de radicales libres.³⁵

El grupo de Cracinescu en Madrid logró aumentar la actividad de la pentamida mediante su acomplejamiento a iones metálicos como el Rh o Ir en compuestos del tipo (Rh₂(COD)₂(L))²⁺ (COD es 1,5-ciclooctadieno).³⁶ Más recientemente, la Dra. Maribel Navarro y sus colaboradores en el IVIC se enfocaron en un diseño racional de posibles agentes leishmanicidas mediante la combinación de fragmentos metálicos (Pd, Ag, Au, Cu, Ru) con intercaladores del ADN (dppz, dpq) para producir estructuras moleculares como las que se muestran en el gráfico 5.13.^{37, 38} Los nuevos metalintercaladores mostraron actividades muy prometedoras

- 30 Vieites, M., et al. 2008. «Potent in vitro anti-*Trypanosoma cruzi* activity of pyridine-2-thiol N-oxide metal complexes having an inhibitory effect on parasite-specific fumarate reductase». *J. Biol. Inorg. Chem.* n.º 13:723-735. doi: 10.1007/s00775-008-0358-7.
- 31 Vieites, M., et al. 2009. «Synthesis and characterization of a pyridine-2-thiol N-oxide gold(I) complex with potent antiproliferative effect against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* sp. insight into its mechanism of action». *J. Inorg. Biochem.* n.º 103:1300-1306. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2009.02.011.
- 32 Urquiola, C., et al. 2006. «Improving anti-trypanosomal activity of 3-aminoquinoxaline-2-carbonitrile N1,N4-dioxide derivatives by complexation with vanadium». *Bioorg Med Chem* n.º 14 (16):5503-5509. doi: 10.1016/j.bmc.2006.04.041.
- 33 Benitez, D., et al. 2012. «Effect of complexation of 3-aminoquinoxaline-2-carbonitrile-1,4-dioxides with palladium and copper on their anti-T. cruzi activity». *Med. Chem. Res.* n.º 21 (7):1439-1444. doi: 10.1007/s00044-011-9660-y.
- 34 Nogueira Silva, J. J., et al. 2008. «Complexation of the anti-*Trypanosoma cruzi* drug benznidazole improves solubility and efficacy». *J. Med. Chem.* n.º 51 (14):4104-4114. doi: 10.1021/jm701306r.
- 35 Silva, J. J., et al. 2007. «In vitro and in vivo antiproliferative and trypanocidal activities of ruthenium NO donors». *British journal of pharmacology* n.º 152 (1):112-121. doi: 10.1038/sj.bjp.0707363.
- 36 Mbongo, N., et al. 1997. «In vitro sensitivity of *Leishmania donovani* to organometallic derivatives of pentamidine». *Parasitol Res* no. 83 (5):515-517.
- 37 Navarro, M.; Cisneros-Fajardo, E. J.; Marchan, E. 2006. «New silver polypyridyl complexes: synthesis, characterization, and biological activity on *Leishmania mexicana*». *Arzneim. Forsch.* n.º 56:600-604.
- 38 Navarro, M., et al. 2007. «Synthesis and characterization of (Au(dppz)₂)Cl₃. DNA interaction studies and biological activity against *Leishmania (L) mexicana*». *J. Inorg. Biochem.* n.º 101 (1):111-116. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.08.015.

Gráfico 5.14 Mecanismo de detoxificación natural del *Plasmodium* mediante agregación de la hemina a b-hematina, precursor de la hemozoina. Imagen molecular 3D de la b-hematina generada con GaussView, Version 5



contra *L. (V) brasiliensis* y *L. (L) mexicana*, siendo los más efectivos el $(\text{Au}(\text{dppz})_2)\text{Cl}_3$ y el $(\text{Cu}(\text{dppz})_2)\text{BF}_4$. Mediante estudios de interacción de los compuestos con el ADN y de microscopía electrónica de parásitos tratados, se dedujo que la intercalación de la droga en el ADN del parásito está relacionada con la actividad antiparasitaria.

5.5 Compuestos inorgánicos y organometálicos con actividad antimalárica

La malaria (o paludismo) ha afectado a los humanos desde hace al menos 4.000 años y continúa causando estragos en las regiones tropicales. La situación es particularmente grave en África. En Latinoamérica, los casos reportados de malaria se redujeron a la mitad entre 2007 y 2009; sin embargo, a pesar de una reducción de alrededor del 70% de las muertes

causadas por la malaria, la prevalencia de esta enfermedad en la región continúa siendo preocupante.³⁹ Hoy en día, la gran mayoría de los casos de malaria en Latinoamérica están concentrados en la zona que rodea al Amazonas, en los límites de Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Perú y Venezuela.^{40,41}

Esta enfermedad es producida por varias especies del género *Plasmodium*, (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*), las cuales invaden los glóbulos rojos del hospedero, a fin de apropiarse de la hemoglobina dentro de una vacuola digestiva ácida, donde es degradada para obtener los aminoácidos requeridos por el parásito. La parte útil al parásito es la globina, mientras que el resto hemo (ferroprotoporfirina-X) resulta tóxico para el plasmodio; el mecanismo natural de detoxificación implica la oxidación del Fe(II) a Fe(III)-hematina, seguida de una agregación a b-hematina catalizada por lípidos para finalmente

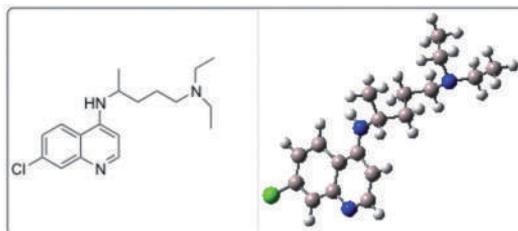
39 WHO. *World Malaria Report 2010* 2010. Available from http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/worldmaliareport2010.pdf.

40 Arévalo-Herrera, M., et al. 2012. «Malaria in selected non-Amazonian countries of Latin America». *Acta Tropica* n.º 121:303-314.

41 Herrera, S., et al. 2012. «Prospects for malaria elimination in non-Amazonian regions of Latin America». *Acta Tropica* n.º 121:315-323.

5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de...

Gráfico 5.15 Cloroquina, la droga antimalárica más eficaz durante décadas, ha perdido su utilidad debido a la resistencia desarrollada por los parásitos. Imagen molecular 3D de la cloroquina generada con GaussView, Version 5



formar la hemozoina (o pigmento de la malaria), inocua para el parásito (Gráfico 5.14).⁴²

La comprensión de este camino de alimentación parasitaria permitió el desarrollo de una serie de medicamentos que interfieren con el proceso de agregación de la hematina, lo cual causa una acumulación de la protoporfirina monomérica y un consiguiente daño al parásito. Dentro de este grupo de drogas se encuentra la cloroquina (gráfico 5.15), el medicamento más eficaz para el tratamiento de la malaria durante varias décadas.⁴³

Lamentablemente, su uso indiscriminado y sin controles adecuados trajo como consecuencia que los parásitos se hicieran capaces de reconocer y controlar la droga, haciéndose resistentes a su acción y acabando así con una de las historias más exitosas de una droga eficaz, poco tóxica, de bajo costo y ampliamente disponible. Actualmente, las terapias de primera línea están basadas en la ar-

temisinina, una droga utilizada desde hace mucho tiempo en la medicina China tradicional, en combinación con agentes más clásicos; previendo la posibilidad de la aparición de resistencia a estas nuevos regímenes terapéuticos, es indispensable continuar con la búsqueda de nuevos agentes potentes para el control de la malaria, así como de posibles vacunas que podrían finalmente conducir a su erradicación. El desarrollo de las TIC permitió el establecimiento de las secuencias genómicas del *Plasmodium falciparum* y del *Plasmodium vivax*, lo cual ha ayudado mucho a la comprensión de la biología de estos parásitos; sin embargo, los esfuerzos para utilizar la genómica pueden producir mejores frutos a través de la coordinación de grupos y bases de datos internacionales, tal como se ha propuesto por ejemplo, para los Centros Internacionales de Excelencia para Investigaciones en Malaria, recientemente establecidos por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH)

42 Egan, T. J., et al. 2006. «Haemozoin (beta-haematin) biomineralization occurs by self-assembly near the lipid/water interface». *FEBS Lett* no. 580 (21):5105-5110. doi: S0014-5793(06)01019-2 (pii) 10.1016/j.febslet.2006.08.043.

43 CDCP. 2012. *The History of Malaria, an Ancient Disease*, Feb. 8 2010 20102012). Available from <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>.

en Estados Unidos.⁴⁴ Esta nueva tendencia para el desarrollo de megaproyectos multinacionales basados en genómica es solamente posible gracias a la disponibilidad actual de TIC sofisticadas.

Nuestro grupo de investigación, inicialmente en el IVIC, y más recientemente en Brooklyn, ha dedicado un considerable esfuerzo al tema específico de recuperar la actividad de la cloroquina mediante su modificación con metales que resultan difíciles de reconocer para el parásito. Ya que el problema principal reside en el fenómeno de la resistencia a la cloroquina, es importante comprender su origen. La literatura científica indica que la principal causa de la resistencia es una mutación en el gen *PfCRT* que produce un cambio en una proteína de transporte en la membrana de la vacuola digestiva del parásito, conocida como PfCRT. Esta proteína mutada es capaz de reconocer molecularmente y de manera selectiva a la cloroquina y evitar su concentración en la vacuola digestiva, eliminando así su acción terapéutica; algunas evidencias sugieren que ciertas características fisicoquímicas, como la basicidad y la lipofilidad de la droga, son cruciales para tratar de vencer la resistencia.

Nuestras investigaciones se han enfocado en el diseño y la síntesis de com-

puestos inorgánicos y organometálicos capaces de restaurar la actividad de la cloroquina, basados en el modelo disponible del mecanismo de resistencia. Los estudios iniciales nos llevaron a combinar sales simples de diversos metales, principalmente el rutenio y el oro, con la cloroquina, con el objetivo de formar nuevos compuestos con estructuras moleculares que resultasen irreconocibles al parásito (gráfico 5.16).^{45, 46, 47} Una vez aislados y purificados, los nuevos compuestos fueron evaluados como agentes antimaláricos en colaboración con la Dra. Hilda Pérez del IVIC y con el prof. Joseph Schrével del Museo Nacional de Historia Natural de París. Las actividades resultaron particularmente interesantes contra parásitos resistentes a la cloroquina, observándose en efecto una recuperación de la actividad antimalárica, de acuerdo a nuestra hipótesis. Posteriormente estudiamos el mecanismo de acción de las nuevas drogas y concluimos que el blanco terapéutico —la agregación del grupo hemo— permanece inalterado para las nuevas drogas y el papel del fragmento metálico es fundamentalmente producir un cambio estructural importante para que la droga no pueda ser reconocida por la proteína PfCRT, así como modular las propiedades de basicidad y lipofilidad de la droga.⁴⁸

44 Volkman, S. K., et al. 2012. «Application of genomics to field investigations of malaria by the international centers of excellence for malaria research». *Acta Tropica* n.º 121:324-332.

45 Navarro, M.; Pérez, H.; Sánchez-Delgado, R. A. 1997. «Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 3. Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of the New Gold-Chloroquine Complex (Au(PPh₃)(CQ))PF₆». *J. Med. Chem.* n.º 40:1937-1939. doi: 10.1021/jm9607358.

46 Navarro, M., et al. 2004. «Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 7. Synthesis and in vitro antimalarial activity of new gold-chloroquine complexes». *J. Med. Chem.* n.º 47 (21):5204-5209. doi: 10.1021/jm049792o.

47 Sánchez-Delgado, R. A., et al. 1996. «Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 2. Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of New Ruthenium- and Rhodium-Chloroquine Complexes». *J. Med. Chem.* n.º 39:1095-1099. doi: 10.1021/jm950729w.

48 Martínez, A., et al. 2008. «The mechanism of antimalarial action of the ruthenium(II)-chloroquine complex (RuCl₂(CQ))₂». *J. Biol. Inorg. Chem.* n.º 13:703-712. doi: 10.1007/s00775-008-0356-9.

Con este nuevo conocimiento a nuestra disposición, diseñamos una segunda generación de antimaláricos organometálicos, los cuales despliegan mayores actividades contra parásitos resistentes a la cloroquina y baja toxicidad para células humanas (gráfico 5.16).^{49, 50} Estos resultados muy alentadores están asociados a mecanismos de inhibición de asociación del hemo en interfaces agua-lípido promovidas por drogas con estructuras irreconocibles para la PfCRT y propiedades fisicoquímicas adecuadas.⁵¹

En tiempos más recientes hemos producido otras nuevas series de moléculas orgánicas y organometálicas con actividades muy altas contra el *P. falciparum* resistente a la cloroquina y de toxicidad muy baja hacia células de mamífero, las cuales no serán descritas en detalle aquí en aras de la brevedad. Sin embargo, en el gráfico 5.17 se presenta de manera gráfica la evolución de nuestros avances en el tiempo hacia el descubrimiento de mejores antimaláricos que se acerquen cada vez más al concepto del *magic bullet*.

Un diseño alternativo de una droga antimalárica organometálica muy exitosa ha surgido de los grupos de Brocard y Biot en la Universidad de Lille en Francia, que-

nes combinaron la estructura básica de la cloroquina con la del derivado del hierro, ferroceno, para producir una molécula novedosa bautizada como ferroquina (gráfico 5.18). Este compuesto ha resultado altamente activo y selectivo contra cepas resistentes de *P. Falciparum*.⁵²

Los mecanismos de acción de este novedoso compuesto también han sido investigados en detalle, tanto por métodos experimentales, como por modelaje computacional, lo cual ha permitido proponer un modelo que incluye la inhibición de agregación de la hemina, con propiedades fisicoquímicas adecuadas y conformaciones moleculares específicas que conducen al efecto deseado.^{53, 54, 55}

La ferroquina se encuentra actualmente en ensayos clínicos, en combinación con derivados de la artemisinina. Los resultados lucen muy prometedores en cuanto a elevada actividad contra parásitos de malaria resistentes a la cloroquina, junto con una toxicidad muy baja al humano; estas características permiten predecir que la ferroquina pueda convertirse en el primer medicamento —o *magic bullet*— estrictamente organometálico que llegará a ser utilizado en terapias clínicas.

49 Martínez, A., et al. 2010. «Arene-Ru(II)-chloroquine complexes interact with DNA, induce apoptosis on human lymphoid cell lines and display low toxicity to normal mammalian cells». *J. Inorg. Biochem.* n.º 104:967-977. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2010.05.002.

50 Rajapakse, C. S., et al. 2009. «Synthesis, characterization, and in vitro antimalarial and antitumor activity of new ruthenium(II) complexes of chloroquine». *Inorg. Chem.* n.º 48 (3):1122-1131. doi: 10.1021/ic802220w.

51 Martínez, A., et al. 2009. «The antimalarial activity of Ru-chloroquine complexes against resistant Plasmodium falciparum is related to lipophilicity, basicity, and heme aggregation inhibition ability near water/n-octanol interfaces». *J. Biol. Inorg. Chem.* n.º 14:863-871. doi: 10.1007/s00775-009-0498-4.

52 Biot, C., et al. 1997. «Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene-Chloroquine Analogue». *J. Med. Chem.* n.º 40 (23):3715-3718. doi: 10.1021/jm970401y.

53 Biot, C., et al. 2005. «Insights into the mechanism of action of ferroquine. Relationship between physicochemical properties and antiplasmodial activity». *Mol. Pharm.* n.º 2 (3):185-193. doi: 10.1021/mp0500061.

54 Dubar, F., et al. 2010. «The Antimalarial Ferroquine: Role of the Metal and Intramolecular Hydrogen Bond in Activity and Resistance». *ACS Chem. Biol.* n.º 6 (3):275-287. doi: 10.1021/cb100322v.

55 Navarro, M.; Castro, W.; Biot, C. 2012. «Bioorganometallic Compounds with Antimalarial Targets: Inhibiting Hemozoin Formation». *Organometallics* n.º 31 (16):5715-5727. doi: 10.1021/om300296n.

Gráfico 5.16 Complejos metal-cloroquina desarrollados por nuestro grupo de investigación con alta actividad *in vitro* contra cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina. Imagen molecular 3D del complejo rutenio-cloroquina generada con GaussView, Version 5

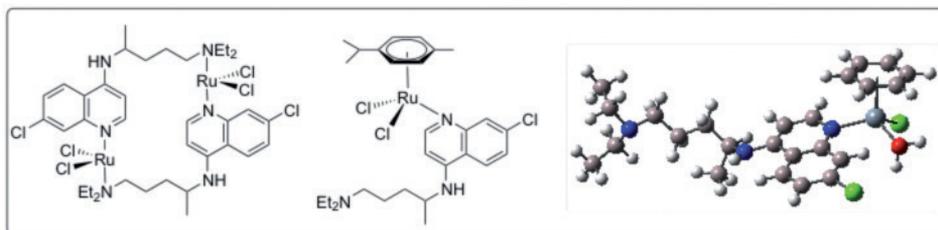


Gráfico 5.17 Evolución de nuestro diseño molecular para nuevos antimaláricos activos contra *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina. Las actividades relativas se expresan con respecto a la cloroquina, a la cual se asigna un valor de 1. Nuestra primera generación de drogas organometálicas en 1996 logró un aumento de alrededor de tres veces en la actividad; la segunda generación, publicada en 2009, muestra un incremento por un factor cercano a cinco y resultados recientes aún no publicados elevan la actividad relativa hasta un factor de 40 en el caso de parásitos altamente resistentes

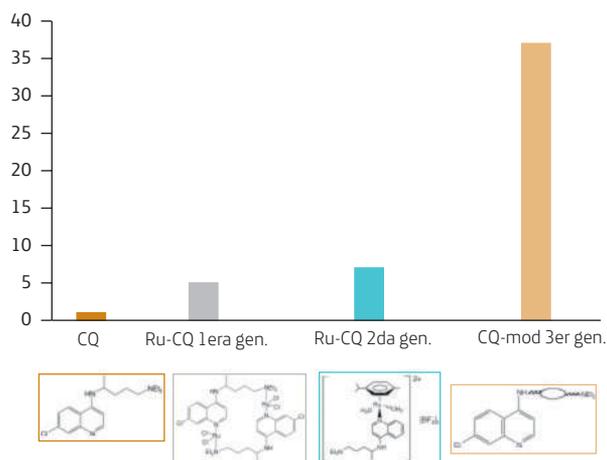
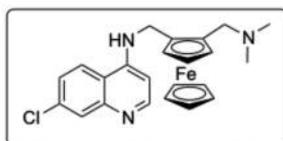


Gráfico 5.18 La ferroquina, un nuevo agente antimalárico organometálico altamente activo y selectivo contra el *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, actualmente en ensayos clínicos



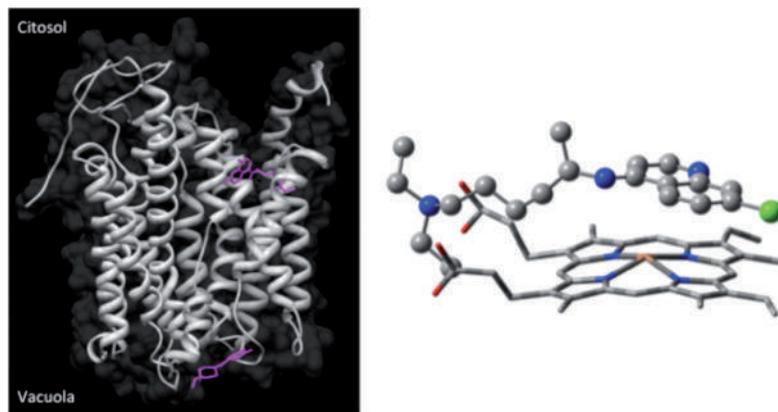
5. La química inorgánica a la búsqueda del *magic bullet* en contra de...

Por último, con el fin de mejorar nuestro diseño iterativo de drogas antimaláricas cada vez más activas, hemos decidido profundizar nuestros estudios de las interacciones de nuevas drogas potenciales con la hematina y más importante aún, de la estructura y funcionamiento de la proteína de la resistencia a la cloroquina, PfCRT. La estructura de dicha proteína no ha sido aún determinada por métodos de difracción de rayos X, lo cual dificulta el avance de este tipo de investigación. Sin embargo, el uso de métodos computacionales sofisticados nos está permitiendo el desarrollo de un modelo estructural preciso para la proteína PfCRT y sus sitios activos. Esta importante fase del proyecto, actualmente en desarrollo, es posible únicamente mediante el uso de TIC sofisticadas de las que disponemos actualmente.

Partimos de un análisis de homología genética, seguido de cálculos de optimización a diferentes niveles por métodos cuánticos y de dinámica/mecánica molecular, lo cual nos ha conducido a una estructura básica para el modelo y a poder visualizar los sitios activos para las interacciones de las drogas con este transportador de membrana (gráfico 5.19).

Esperamos que estos estudios, basados en una combinación de herramientas informáticas con técnicas experimentales avanzadas, nos conduzcan a una comprensión más detallada del fenómeno de la resistencia a las drogas antimaláricas y en consecuencia, al diseño de nuevas entidades químicas más activas y más específicas para el tratamiento de enfermedades parasitarias.

Gráfico 5.19 *Nuestras investigaciones actuales se enfocan al modelaje computacional de la estructura de la proteína de la resistencia PfCRT y el tránsito de la cloroquina y otras drogas desde la vacuola digestiva hacia el citosol. Izquierda: imagen generada mediante el paquete informático UCSF Chimera, del Laboratorio de Gráfica Molecular de la Universidad de California, San Francisco (<http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/1.2065/docs/credits.html>). La imagen a la derecha, generada utilizando GaussView, Version 5 (http://www.gaussian.com/g_tech/gv5ref/gv5citation.htm), permite visualizar la acción de la cloroquina como inhibidor de la agregación de la hemina a hemozoína*



5.6 Comentarios finales: el aporte de las TIC a la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios

La investigación en química medicinal moderna combina el uso de herramientas TIC potentes con técnicas experimentales avanzadas, a fin de desarrollar nuevos medicamentos de alta eficacia para uso humano. Aunque los avances más notables en esa dirección se han producido en el caso de enfermedades de alto impacto en el mundo desarrollado, como es el cáncer, también se aplican cada vez más a otros problemas de salud pública, incluyendo las enfermedades parasitarias típicas de las zonas tropicales del planeta. En primer lugar, las TIC juegan un papel primordial en la adquisición, el almacenamiento y la distribución de datos epidemiológicos de las distintas enfermedades, lo cual permite tanto a los organismos nacionales e internacionales de salud, como a quienes nos dedicamos a investigar sobre estos temas, establecer prioridades y estrategias para atacar esos importantes problemas científicos.

Como hemos mencionado en el texto precedente, el diseño racional de nuevos medicamentos antiparasitarios exige un conocimiento detallado de la biología y la bioquímica de los parásitos, como medio para identificar blancos terapéuticos adecuados. Las TIC han sido y continúan siendo esenciales para el desarrollo de la ciencia postgenómica. En particular, el establecimiento del genoma de algunos parásitos tripanosomátidos, producto de un gran esfuerzo multinacional apoyado en amplias redes de comunicación y

grandes bases de datos, ha hecho posible la comprensión de diversas funciones biológicas a nivel molecular y la identificación de proteínas específicas o rutas biosintéticas precisas como blancos de acción terapéutica. Este desarrollo de la genómica y su amplia accesibilidad global, totalmente dependientes de las TIC, comienzan a dar frutos en la concepción de nuevas entidades farmacológicas y orientan cada vez más las investigaciones en química medicinal. En nuestra búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios, hemos dependido de las TIC para definir nuestras estrategias terapéuticas, guiadas por un vasto conocimiento previo disponible de manera electrónica. Por ejemplo, en el caso de la malaria, decidimos seleccionar la inhibición de la agregación de la hematina como blanco de acción, ya que él había sido previamente validado en otros laboratorios y se contaba con suficientes datos en redes internacionales para garantizar su solidez como hipótesis central. En tiempos más recientes planteamos un nuevo modelo de las mutaciones en la proteína PfCRT como origen de la resistencia a la cloroquina, basado exclusivamente en homología genética y cálculos teóricos; para ello fue necesario acceder a numerosas bases de datos de genética molecular y utilizar *software* especializado desarrollado por otros laboratorios, pero ofrecido gratuitamente para fines de investigación académica, como por ejemplo Chimera, del Laboratorio de Gráfica Molecular de la Universidad de California, San Francisco. Para atacar la tripanosomiasis, preferimos un mecanismo de acción sinérgica, que combina la capacidad conocida de algunas moléculas orgáni-

cas para inhibir la biosíntesis de esteroides esenciales para el parásito, con la habilidad de los iones de rutenio para enlazarse covalentemente a bases nitrogenadas del ADN del parásito. El desarrollo de hipótesis de trabajo como estas no sería posible sin el acceso amplio e inmediato a la información que nos proveen las TIC.

Otro avance reciente de particular importancia ha sido el acelerado progreso de la química-informática, una nueva manera de hacer química a través de herramientas computacionales y TIC. Ella ha permitido que el diseño de drogas *in silico* se convierta en una tecnología de rutina, pues permite evaluar en muy poco tiempo elevados números de moléculas como drogas potenciales, con el fin de seleccionar las más prometedoras antes de acometer los laboriosos y costosos trabajos de síntesis química. Aunque estas técnicas no están aún suficientemente desarrolladas para compuestos metálicos, las estamos utilizando actualmente para evaluar moléculas orgánicas como posibles agentes terapéuticos, por ejemplo apuntando a la enzima PfDHO-DH como blanco de acción, con el fin de seleccionar los mejores candidatos para síntesis.

La experimentación en sí misma tampoco es hoy exclusivamente una labor de «mesón de laboratorio». La identificación correcta de nuevos compuestos químicos y sus mecanismos de acción biológica dependen en gran medida de instrumentos sofisticados de medidas y de análisis. Por ejemplo, en nuestras investigaciones utilizamos extensamente espectrómetros de resonancia magnética nuclear de campo alto y difracto-

metros de rayos X; estos equipos se han desarrollado como técnicas de rutina a medida que las herramientas basadas en TIC se han hecho ampliamente disponibles. Los instrumentos que utilizamos incluyen, no solo *software* avanzado para la colección y tratamiento de los datos analíticos (por ejemplo, el paquete cristalográfico SHEL-XTL, desarrollado por el prof. George Sheldrick en la Universidad de Göttingen en Alemania), sino además conexiones automáticas que permiten la comparación inmediata de los resultados con bases de datos locales y remotas, así como la deposición de nuestros propios datos para uso de otros investigadores (The Cambridge Crystallographic Data Center, localizado en el Reino Unido).

Tal vez uno de los cambios más notables en la manera de hacer investigación sobre nuevos medicamentos ha sido la evolución desde el «sabio solitario» hacia amplios equipos multidisciplinarios que conjugan una gran experticia en diversos campos de la ciencia, para atacar problemas tan complejos como la quimioterapia de las enfermedades parasitarias. Con frecuencia, los participantes en estos proyectos nos encontramos localizados en distintas zonas o distintos países y requerimos de un intercambio de información periódico y en tiempo real, solo posible mediante las nuevas TIC. En nuestro caso, no podríamos realizar nuestros proyectos si no tuviésemos el acceso que tenemos a las redes de comunicación rápida, ya que desde nuestros laboratorios en Brooklyn podemos disponer de la bibliografía pertinente al momento de publicarse, acceder a bases de datos en diversos lugares del mundo,

intercambiar *software* especializado con otras instituciones, usar información generada por otros laboratorios, depositar nuestros resultados para que sean fácilmente accesibles, y mantener labores de cálculo en servidores remotos. A menudo necesitamos comunicarnos con nuestros colaboradores en Texas, en París o en Caracas, así como con otros colegas en lugares distantes, para intercambiar datos o discutir interpretaciones. Nuestras intenciones y nuestros objetivos todavía se asemejan al *magic bullet* propuesto por Paul Ehrlich hace un siglo, pero nuestro quehacer científico ha sido sin duda revolucionado por las TIC.

5.7 Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los estudiantes y colaboradores que han participado en estas investigaciones, cuyos nombres aparecen en las referencias bibliográficas pertinentes y al Dr. Dipankar Roy (Brooklyn College) por su ayuda para generar las imágenes moleculares 3D contenidas en las figuras. Igualmente se agradece el apoyo financiero de la Comunidad Europea y el Conicit de Venezuela en las etapas iniciales de este trabajo, y al NIH (USA) por su generoso apoyo reciente a través del proyecto 5SC1GM089558.

Gustavo M. Rocha

Se graduó en Ciencias Biológicas (Biotecnología) en la Universidad Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Alcanzó el grado de maestría y doctorado en Ciencias Biológicas (Biofísica) en la Universidad Federal de Río de Janeiro. A lo largo de los años, se especializó en el estudio de la ultraestructura de protozoos patogénicos, mediante el uso de microscopía de fuerza atómica, con la finalidad de caracterizar nuevas estructuras en estos protozoos. Actualmente se dedica a la caracterización de estructuras altamente ordenadas en estos microorganismos, como posibles herramientas bionanométrológicas.

Danielle P. Cavalcanti

Se graduó en Ciencias Biológicas en la Universidad Federal de Rio de Janeiro (UFRJ) con calificación máxima cum laudem y adquirió el grado de doctor, en el Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, de la misma universidad en el año 2006. Durante aproximadamente un año fue postdoctorante en el Instituto de Biología Molecular de Paraná y desde 2008 es coordinadora de proyectos metrología aplicados al área biológica en el Instituto Nacional de Metrología, Calidad y Tecnología. Desde 2010 es coordinadora principal del curso de formación técnica en Biotecnología. Desde el punto de vista científico, la doctora Cavalcanti posee gran experiencia en áreas de microscopía, biología molecular y enseñanza de las ciencias.

Wanderley de Souza

Graduado en Medicina en 1974 y alcanzó el grado de doctor en 1978 en la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ). Actualmente, dirige el laboratorio de Ultraestructura Celular Hertha Meyer en el Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ), del cual fue director entre los años 1994 y 1996. Como cargos políticos, el profesor De Souza desempeñó las funciones de secretario de Estado del Ministerio de Ciencia y Tecnología entre 1999 y 2002, y 2004 a 2006; fue electo viceministro del mismo ministerio en 2003. Desde 2007 hasta la fecha, el profesor De Souza es director del Instituto Nacional de Metrología, Calidad y Tecnología. Es miembro de la Academia Brasileña de Ciencias, de la Academia Brasileña de Medicina y de la Academia de Ciencias de países en desarrollo (TWAS). El autor ha publicado a lo largo de su vida científica más de 600 artículos científicos en revistas internacionales en las áreas de Parasitología y Biología Celular, lo que le llevó a ser miembro del cuerpo editorial de varias revistas internacionales de renombre.

6. Avances de la tecnología en microscopía de fuerza atómica: nuevas posibilidades para analizar la organización estructural de los protozoos patógenos

Gustavo M. Rocha () (**), Danielle P. Cavalcanti (**)* y *Wanderley de Souza (*) (**)*

(*) Instituto Nacional de Metrología, Calidad e Tecnología-Inmetro

(**) Laboratorio de Ultraestructura Celular Hertha Meyer, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia en Biología Estructural e Bioimágenes - Universidad Federal do Río de Janeiro, Av. Carlos Chagas Filho, 373, Bloco G - subsolo, Ciudad Universitaria, Isla do Fundão, Rio de Janeiro 21941-902, Brasil. mirandarocha@gmail.com, danic@biof.ufrj.br & wsouza@biof.ufrj.br

6.1 Resumen

Hasta los años ochenta, el análisis de la organización estructural de muestras biológicas era realizado fundamentalmente por microscopía óptica y electrónica, tanto de transmisión como de barrido. En 1981, Gerd Binnig y Heinrich Rohrer crearon el microscopio de efecto túnel, el cual permitió generar imágenes tridimensionales con resolución a niveles atómicos. Años después, el mismo grupo desarrolló el primer microscopio de fuerza atómica (AFM), el cual fue utilizado para analizar la superficie de gran cantidad de materiales, incluyendo muestras biológicas. La AFM tiene un enorme potencial para el análisis y visualización de células y

biomoléculas, teniendo como ventaja un nivel de resolución a nivel nanométrico de las imágenes obtenidas en células vivas inmersas en ambientes líquidos y/o gaseosos.

El avance de las técnicas de AFM ha sido posible debido al auge de la ciencia y la tecnología. Parte del mérito de la evolución científica se vincula a su difusión gracias a los medios de comunicación. Más aún, la velocidad de transferencia de publicaciones e intercambio de investigadores es una realidad que ha contribuido a la optimización del proceso educativo. Un ejemplo concreto de esta aseveración lo constituyen los avances en el conocimiento de la estructura paraflagelar debido a la aplicación de técnicas de micros-

copía de alta resolución. La información obtenida ha permitido generar un modelo especulativo del movimiento de esta estructura asociada al axonema durante el movimiento del flagelo.

La primera aplicación de la AFM a muestras biológicas permitió la visualización y caracterización de biomoléculas. Concomitante a la optimización de las técnicas de AFM, ocurrió un aumento significativo de los estudios para analizar células vivas y fijadas. Por ejemplo, en 2000, Dvorak y colaboradores usaron AFM para estudiar protozoos parásitos de importancia médica, incluyendo el tripanosomatideo, *Trypanosoma cruzi*. Recientemente, nuestro grupo usó AFM para analizar detalles estructurales de la organización del flagelo de algunos protistas y estudiar la compleja organización del DNA mitocondrial de los tripanosomatídeos. Este capítulo describe cómo utilizar AFM para el estudio de protozoos parásitos, y ofrece nuevas perspectivas para el análisis detallado de estructuras en pro del aumento del conocimiento de la organización estructural de los protozoos.

6.2 Introducción. Microscopía de barrido por sonda y su uso en el área biológica

El desarrollo de la microscopía de barrido por sonda (SPM, del inglés *Scanning Probe Microscopy*) comenzó en la década de

los ochenta, del siglo pasado. Hasta entonces, los análisis estructurales eran realizados básicamente mediante microscopios ópticos y electrónicos. Así, en 1981, Binnig y Roher crearon el microscopio de barrido de efecto túnel (STM, del inglés *Scanning Tunneling Microscopy*) cuyo objetivo es producir imágenes tridimensionales a partir de la generación de una corriente de «tunelización», que se produce debido a la proximidad entre la muestra y la punta conductora (aproximadamente 10 Å). La corriente de polarización que se produce entre ambas permite el paso de electrones entre uno y otro elemento a través del vacío. Como la muestra debe ser conductora, esta metodología no puede emplearse para estudiar muestras no conductoras, como es el caso de la mayoría de las muestras biológicas.

En 1986, con el desarrollo de la microscopía de fuerza atómica (AFM, del inglés *Atomic Force Microscopy*), fue posible comenzar a usar este tipo de herramientas innovadoras en estudios biológicos. Esta metodología permite obtener imágenes de células vivas en ambientes con temperatura, pH y gases controlados, muy próximos a su estado natural in vivo; por ello, la AFM se ha transformado en una herramienta de gran interés biológico, complementaria a técnicas ampliamente utilizadas, como la microscopía electrónica. El uso combinado de ambas se ha traducido en contribuciones científicas fundamentales en diversos modelos biológicos, incluyendo protozoos patogénicos.^{1,2} Al momento no existen bancos de imáge-

1 Dufrêne, Y.F. «Atomic Force microscopy, a Powerful Tool in Microbiology». *J. Bacteriol.* 2002, 184: 5205-5213

2 Aikawa, M. «Studies on falciparum malaria with atomic-force and surface-potential microscopes». *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1997, 91: 689-692

nes recopiladas pero muchas están disponibles en PubMed Central® (PMC).³

6.2.1 AFM – Principios básicos

En esta metodología hay dos elementos fundamentales —aunque se complementan con otros componentes importantes—: las sondas y los mecanismos que desplazan el sistema en los ejes X-Y-Z, a fin de obtener la imagen. Estos son los elementos que al fin de cuenta permiten observar interacciones y elementos de dimensiones tan pequeñas imposibles de observar con nuestra vista o de resolver con el microscopio convencional. Las sondas son puntas extremadamente finas que permiten «recorrer» la superficie a explorar, los mecanismos que permiten visualizar la imagen en tres dimensiones deben ser de una precisión y exactitud mayúsculas. Las herramientas que sustentan el desarrollo tecnológico de ambos elementos requieren un desarrollo computacional altamente sofisticado.

La sonda, llamada de punta (del inglés *tip*), acoplada a un elemento lineal flexible denominado cantiléver. Al acercarse la sonda a la muestra ocurre una deflexión del cantiléver que es detectada por un sistema óptico combinado, conectado a un fotodetector segmentado. Esto quiere decir que cualquier alteración en el relieve (superficie) de la muestra modifica la señal colectada por el fotodetector y este cambio refleja finalmente la topografía de la muestra. La deflexión es causada por las fuerzas producidas por la in-

teracción entre los átomos de la muestra y los de la sonda.⁴ La deflexión del cantiléver es monitoreada gracias al movimiento de un haz de luz (por ejemplo de un láser-diodo), que incide en su parte superior; la señal es entonces colectada por un detector segmentado a través de un espejo.

El otro componente fundamental del método es el mecanismo que desplaza el sistema en los ejes X-Y-Z. Ese mecanismo está construido con cerámicas piezoeléctricas con capacidad para moverse de manera muy precisa en las tres direcciones. Esto asegura, acoplado a un *software* especializado, la obtención de imágenes de alta resolución. La aplicación de corriente alterna modifica el tamaño de las cerámicas, lo que ocasiona una distensión/contracción precisa y consecuentemente, un movimiento fiel entre la muestra y la sonda. Estos movimientos son reproducibles con muy alta precisión y medibles en dimensiones nanométricas. El gráfico 6.1 muestra los componentes básicos de un AFM.

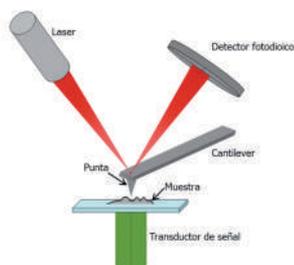
6.3 Modos de operación en la AFM

Como mencionamos, la AFM ha sido utilizada para la obtención de imágenes de alta resolución, así como para obtener información acerca de la fuerza de interacción que se produce entre la punta del AFM y la muestra, por el método de espectroscopía de fuerza. La información

3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> (consultado el 26/06/2013).

4 Binnig G, Quate CF, Gerber C. «Atomic Force Microscopy». *Phys. Rev. Lett.* 1986, 56: 930-933

Gráfico 6.1 Representación esquemática de un microscopio de fuerza atómica. Un láser es usado para detectar el movimiento de la punta. Ese láser incide en la puntera (reflector) y refleja en el detector fotodiodo (diana). Pequeños movimientos del cantiléver serán detectados por el detector fotodiodo que transmitirá la señal al controlador a un determinado voltaje el cual expandirá o contraerá el transductor de señal



topográfica obtenida es altamente fiel, y la información recogida para cada espécimen resulta muy relevante.

Existen varios protocolos para obtener imágenes por AFM. Vale la pena describir las en este capítulo debido a la sofisticación que implica el uso de herramientas que funcionan en dimensiones «nano» y el apoyo computacional que requiere la implementación de estos sistemas.

Las formas de barrido más básicas se denominan de modo contacto o modo contacto intermitente. En el primero, la sonda o punta toca continuamente la muestra durante el barrido. Esta forma de obtener imágenes es ampliamente utilizada para los estudios de muestras poco sensibles a daños físicos, como estructuras rígidas tipo metal y algunos polímeros.

En el modo contacto intermitente, el cantiléver es excitado por un oscilador eléctrico que lo hace vibrar a una velocidad próxima a su frecuencia de resonancia. Esto minimiza los daños a la muestra en comparación con los producidos por el

modo contacto. El modo contacto intermitente permite obtener información topográfica y, adicionalmente, capturar las diferencias de fase durante el barrido, originando lo que se denomina la imagen de fase. Esta señal se obtiene cuando el oscilador y el cantiléver están en fase durante el movimiento vibratorio; la sonda al tocar la superficie origina movimientos de interacción sonda-muestra. Esta interacción favorece la existencia de un cambio en la fase de las ondas, que al ser captadas generan una señal o imagen de fase. En este tipo de imágenes las informaciones visco-elásticas, adhesivas y topográficas producen el contraste en la imagen (ver animación en <http://www.ntmdt.com/spm-principles/view/phase-imaging-mode>).

El modo de espectroscopía de fuerza permite obtener datos valiosos de la interacción existente entre dos moléculas y caracterizar con alta precisión las propiedades fisicoquímicas de la muestra evaluada, al recolectar datos sobre elasticidad, adhesividad, deformación de la

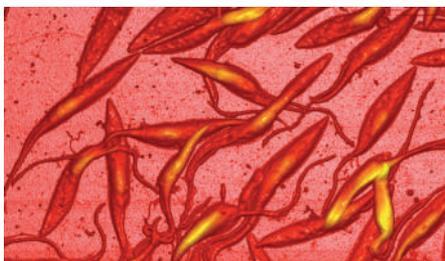
muestra e hidrofobicidad de la misma. Básicamente, la deflexión del cantiléver durante la compresión del cristal piezoelectrico —el cual controla la posición vertical del cantiléver en relación con la muestra— origina las curvas de espectroscopía de fuerza. Esta deflexión es monitoreada durante la aproximación y retracción del cantiléver por la señal óptica asociada al fotodetector segmentado, ya anteriormente descrito. La sensibilidad de la deflexión correctamente calibrada es convertida entonces en unidades de corriente o voltaje.

Una forma alternativa de obtención de imágenes se basa en curvas de fuerza obtenidas punto por punto, o píxel por píxel. Este tipo de barrido minimiza drásticamente daños potenciales a la muestra, debido a la posibilidad de modular la fuerza a ser aplicada en cada punto de ella. Adicionalmente, la probabilidad de capturar la información de la curva de espectroscopía de fuerza (elasticidad, adhesividad y deformación) y, al mismo tiempo, conocer la topografía del espécimen permite obtener novedosa información en materiales biológicos cuando son analizados (gráfico 6.2).

6.4 Aplicaciones de la AFM en el estudio de protozoos parásitos

En el tópico anterior mencionamos las amplias posibilidades y el enorme potencial del uso de la AFM para la caracterización de células, de forma general. Seguidamente discutiremos su utilidad para la descripción detallada de protozoarios patogénicos, enfoque principal de este capítulo. La AFM comenzó a tener un uso biológico en la década de los noventa del siglo pasado, cuando se inició la comercialización de este tipo de microscopios. Sin embargo, los avances tecnológicos eran escasos y en áreas del conocimiento, como la protozoología, prácticamente imperceptibles. Dvorak y colaboradores fueron pioneros en la aplicación de la AFM en esta área de estudio. Para aquella época los resultados obtenidos utilizando esta técnica no produjeron expectativas importantes en la comunidad científica. Sin embargo, los avances técnicos recientes en equipos, *software* especializado y metodologías de preparación de muestras de la AFM han permitido recopilar una gran cantidad de información en todos los campos de la in-

Gráfico 6.2 Imagen 3D en modo PeakForce de la forma epimastigota del *Trypanosoma cruzi*. Aquí es posible visualizar de forma generalizada algunos protozoos parásitos. Las imágenes son cortesía de Gustavo M. Rocha y James Shaw (Bruker Nano Surface)



vestigación, incluyendo la parasitología. Parte de estos avances están íntimamente ligados al constante intercambio de información que ocurre entre los diversos grupos de investigación distribuidos en toda la geografía mundial, donde los resultados se diseminan rápida y eficazmente, especialmente gracias a los avances en las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC).

6.5 Estructura celular

La AFM ha sido fundamental para analizar y comprender estructuras intracelulares y organelos de muchos protozoos patógenos. Por ejemplo, utilizando la AFM, el grupo de Dvorak y Aikawa, fue precursor en demostrar para *Plasmodium* la presencia de subestructuras, denominadas botones (del inglés *knobs*) sobre la superficie de eritrocitos infectados con *Plasmodium falciparum*. Cada uno de estos botones está formado por dos subunidades, una información inédita que no había sido descrita en estudios previos por microscopía electrónica.⁵

Así mediante el uso de la AFM describieron en células no fijadas que: (1) estos botones eran estructuras cónicas, de unos 100 nm de base y 10 nm de altura, y subunidades de 60 y 40 nm, dimensiones extremadamente pequeñas; (2) que el

número de botones por eritrocito infectado es directamente proporcional al número de parásitos en ambos estadios, iniciales y tardíos, de trofozoítos y (3) que en eritrocitos multiinfectados la formación de botones por un parásito no afecta la formación del botón por otro parásito.⁶

Finalmente, el uso de la AFM permitió describir que el principal componente de los botones es una proteína rica en residuos de histidina denominada «knob-associated histidine-rich protein», que altera las propiedades mecánicas del eritrocito infectado por el parásito y la cito adherencia entre ellos⁷ y que la organización de la espectrina, en los eritrocitos infectados por *P. falciparum*, cambia y que hay un espesamiento en la membrana celular de los glóbulos rojos entre 15.05 y 22.97 nm.⁸

La obtención de este tipo de información evidenció entonces el potencial uso de la AFM para el análisis detallado de células vivas, un avance enorme comparado con la microscopía electrónica.

Por otra parte, al usar conjuntamente AFM y microscopía electrónica de barrido, ha sido posible describir: (1) que la superficie celular de los eritrocitos de aves infectadas por *Plasmodium gallinaceum* presentan estructuras en forma de valle con dimensiones de 60 nm de ancho por 430 nm de extensión (gráfico 6.3) (Nagao *et al.*, 2008); (2) que estas estruc-

5 Aikawa M, Kamanura K, Shiraishi S, Matsumoto Y, Arwati H, Torii M, Ito Y, Takeuchi T, Tandler B. «Membrane knobs of unfixed *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes: new finding as revealed by atomic force microscopy and surface potential spectroscopy». *Exp. Parasitol.* 1996, 84: 339-343

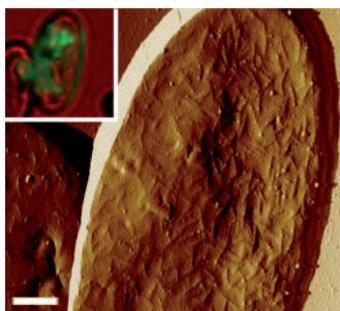
6 Nagao E, Kaneko O, Dvorak JA. «*Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes: qualitative and quantitative analyses of parasite-induced knobs by atomic force microscopy». *J. Struct. Biol.* 2000, 130: 34-44

7 Rug M, Prescott SW, Fernandez KM, Cooke BM, Cowman AF. «The role of KAHRP domains in knob formation and cytoadherence of *P. falciparum*-infected human erythrocytes». *Blood* 2009, 108: 370-378

8 Garcia CR, Takeuchi M, Yoshioka K, Miyamoto H. «Imaging *Plasmodium falciparum*-infected ghost and parasite by atomic force microscopy». *J. Struct. Biol.* 1997, 119: 92-98

6. Avances de la tecnología en microscopía de fuerza atómica: nuevas...

Gráfico 6.3 Imagen de AFM de *P. gallinaceum* infectando un eritrocito en el estado de gametocito maduro, mostrando surcos y aumento de las deformidades en el glóbulo rojo. La inserción muestra la imagen de la misma célula combinando la fluorescencia LM y YOYO-1 después del tratamiento con DNasa. La escala representa 3 μm para la fluorescencia LM y 1 μm para las imágenes de AFM (permiso obtenido de Nagao, E. et al.⁹)



turas se detectan en la fase inicial del trofozoito y permanecen durante la etapa de maduración del mismo y (3) que la densidad de estos valles varía en relación con la tasa de infección de la célula.

La AFM ha sido también útil para el estudio de la organización estructural de los tripanosomatidios. Dvorak y colaboradores¹⁰ fueron pioneros en este sentido aunque sin embargo, las primeras imágenes publicadas no proyectaron datos relevantes (gráfico 6.5 [a,b]). Imágenes en las cuales fue posible identificar la superficie celular y estructuras intracelulares de las formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* (gráfico 6.5 [c]) se lograron solo cuando la metodología de preparación de muestras introdujo un paso adicional de pretratamiento con detergente,

similar a la técnica empleada para el análisis por microscopía electrónica de barrido.¹¹ Específicamente esta modificación permitió describir nuevas estructuras como: (1) un valle flagelar, que recorre el eje principal del flagelo desde la región de emergencia de este hasta la extremidad del flagelo; (2) la separación del axonema de la estructura paraflagelar mediante el valle flagelar; (3) unas estructuras periódicamente organizadas localizadas en este valle (probablemente estructuras de ligación del axonema a la estructura paraflagelar) (gráfico 6.4[d]).

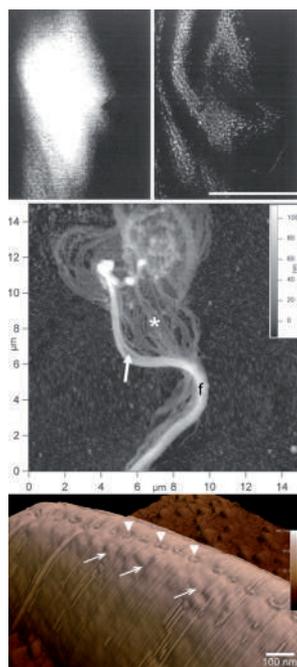
Las dimensiones de estas estructuras son del orden de los nanómetros, rasgo que da una idea de la magnitud tanto de la potencia de los instrumentos de medición como la de los sistemas de computa-

9 Nagao E, Arie T, Dorward DW, Fairhurst RM, Dvorak JA. «The avian malaria parasite *Plasmodium gallinaceum* causes marked structural changes on the surface of its host erythrocyte». *J. Struct. Biol.* 2008, 162: 460-467

10 Dvorak JA, Kobayashi S, Abe K, Fujiwara T, Takeuchi T, Nagao E. «The application of the atomic force microscope to studies of medically important protozoan parasites». *J. Elec. Microscop.* 2000, 49: 429-435

11 Rocha GM, Miranda K, Weissmüller G, Bisch PM, de Souza W. «Ultrastructure of *Trypanosoma cruzi* revisited by atomic force microscopy». *Mic. Res. Tech.* 2008, 71: 133-139

Gráfico 6.4 Imágenes de AFM de formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. (a) Imagen en modo discontinuo mostrando parte del cuerpo de *T. cruzi*. (b) Imagen de modo fase de la misma región (a). (c) Imagen en modo contacto de una célula extraída con detergente. El flagelo aparece con un surco (flecha blanca) a lo largo de su eje mayor. Microtúbulos subpeliculares (asteriscos) y un flagelo (f) are pueden ser también observados. (d) Imagen en modo intermitente de la región flagelar de una célula extraída con detergente, donde el surco flagelar puede ser observado junto con prolongaciones organizadas (flechas). La estructura de la barra paraflagelar puede también ser vista (flechas). La escala representa 1 μm para (a) y (b) [permiso obtenido de (a-b) en Dvorak, J.A. et al. (2000) y (c-d) en Rocha, G.M. et al.¹¹]

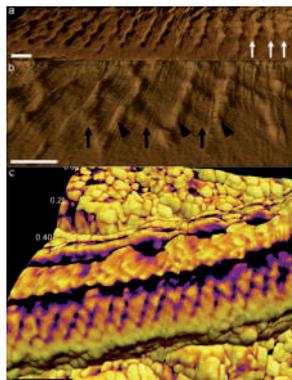


ción y de procesamientos de señales que permiten alcanzar la resolución adecuada para lograr esos resultados relevantes. De hecho, debido a la potencia de esta técnica ha sido posible observar la estructura organizacional del collar flagelar formado por nueve subestructuras, que bordean la circunferencia flage-

lar. La resolución de los sistemas de detección y de recolección de datos es tal que han permitido sugerir, en base a la organización y el detalle de las imágenes, que cada una de estas subestructuras está conectada a cada uno de los pares de microtúbulos del axonema, así como la estrecha relación existente en-

11 Rocha GM, Miranda K, Weissmüller G, Bisch PM, de Souza W. «Ultrastructure of *Trypanosoma cruzi* revisited by atomic force microscopy». *Mic. Res. Tech.* 2008, 71: 133-139

Gráfico 6.5 Imagen de la región flagelar de formas epimastigotas de *T. cruzi*. (a-b) Imagen de AFM de señal de fase. (a) En la región derecha de la imagen, en la que el flagelo comienza a doblarse, la señal de PFR es más pronunciada (flechas blancas). (b) En la parte alta (puntas de flecha) e inferior (flechas negras) se observan las posiciones de filamentos entrecruzados en PFR (se encuentran uno sobre el otro). (c) Combinación de señales topográficas y de fase, de la región flagelar, que muestra la organización de celosía de los filamentos de la PFR. Escala - A-B - 100 nm, c - 200 nm (reimpresión con permiso de Rocha, G.M. et al.¹²)



tre la presencia del valle flagelar y de la estructura paraflagelar (PFR)¹².

Finalmente, cabe mencionar que recientemente se han obtenido imágenes de alta resolución de la organización de la PFR (Rocha et al., 2010b). Esta información obtenida por AFM, asociada a datos recopilados mediante otras metodologías como la técnica de enfriamiento ultrarrápido, criofractura y sublimación profunda (del inglés *quick-freezing*, *freeze-fracture* e *deep-etching*), tienen tal potencia que más temprano que tarde permitirán integrar toda la información sobre la organización de la PFR. En este sentido es fundamental resaltar que la utilización de las medidas de las

distancias entre los filamentos de la PFR y los filamentos que conectan la PFR al axonema, en conjunto con la computación gráfica, han permitido la elaboración de un modelo de animación de la estructura de la PFR durante el batimiento flagelar y el desarrollo de una forma diferente de observar los filamentos de la PFR durante ese movimiento (gráfico 6.5).¹³

La AFM también ha sido utilizada para el estudio del DNA del quinetooplasto de tripanosomatídeos. El quinetooplasto es una estructura fundamental en la biología del parásito. Desde el punto de vista clínico, es una diana potencial para la quimioterapia antitripanosomatídea ya que es altamen-

12 Rocha GM, Miranda K, Weissmüller G, Bisch PM, de Souza W. «Visualization of the flagellar surface of protists by atomic force microscopy». *Micron*. 2010a, 41: 939-944

13 Rocha GM, Teixeira DE, Miranda K, Weissmüller G, Bisch PM, de Souza W. «Structural changes of the paraflagellar rod during flagellar beating in *Trypanosoma cruzi*». *PLoS One*. 2010b, 5: e11407

te sensible a drogas que interfieren con su replicación o que se intercalan entre las fibras de DNA.^{14,15} Debido a ello su estudio y comprensión es fundamental para el control y el ataque de las enfermedades producidas por estos parásitos.

El DNA mitocondrial o quineto-plasto es el más inusual DNA encontrado en la naturaleza, único en organización y replicación. Está compuesto topológicamente por millares de círculos entrelazados formando una enorme red. Al ser aislado, se observa que el diámetro del DNA del quineto-plasto es similar al tamaño total de la célula; al estar confinado en el interior de la matriz mitocondrial, la red es altamente condensada por la acción de proteínas básicas.^{16,17}

En el DNA del quineto-plasto existen dos tipos de moléculas circulares: los minicírculos, cuyo tamaño varía entre 0,5 y 10 Kb dependiendo de la especie, y los maxicírculos, que varían entre 20 y 40 Kb. Estos últimos son análogos al DNA mitocondrial de eucariotas superiores y contienen genes que codifican proteínas de la cadena respiratoria, mientras que, los mini círculos codifican los RNA guías involucrados en los procesos de maduración de los RNAm producidos por los maxicírculos (edición de RNA).^{18,19}

Debido a la importancia ya referida de este organelo y al reto que el mismo representa, nuestro grupo ha trabajado in-

cansablemente y desarrolló recientemente un novedoso protocolo para estudiar la red aislada de DNA del quineto-plasto mediante AFM. El método nos permitió obtener imágenes de alta resolución del DNA del quineto-plasto que revelaron detalles importantes de la estructura de la red (gráfico 6.6), a saber:

- En la red intacta, se describieron moléculas de DNA cerradas correspondientes a minicírculos.
- Largas fibras de DNA que corresponderían a los maxicírculos fueron detectadas muy infrecuentemente.
- Grupos de moléculas de DNA formando rosetas fueron observadas en la periferia de redes aisladas de diferentes tripanosomatideos como *Crithidia fasciculata*, *Trypanosoma cruzi*, *Angomonas deanei* y *Strigomonas culicis*.
- Fue visualizado un patrón de organización en los bordes del DNA del quineto-plasto de *Crithidia fasciculata*. Esta estructura corresponde con regiones donde las moléculas de DNA convergen o se cruzan entre ellas (gráfico 6.6–flechas).
- El centro de cada roseta está conectado con otras mediante grupos de filamentos, observación notable y digna de estudiar a fondo. Recientemente, nuestro grupo consiguió aplicar la AFM en el estudio de los efec-

14 Cavalcanti DP, Fragoso SP, Goldenberg S, De Souza W, Motta MCM. «The effect of topoisomerase II inhibitors on the kinetoplast ultrastructure». *Parasitol Res.* 2004; 94:439-448

15 Motta MCM. «Kinetoplast as a Potential Chemotherapeutic Target of Trypanosomatids». *Current Pharmaceutical Design.* 2008, 14: 847-854

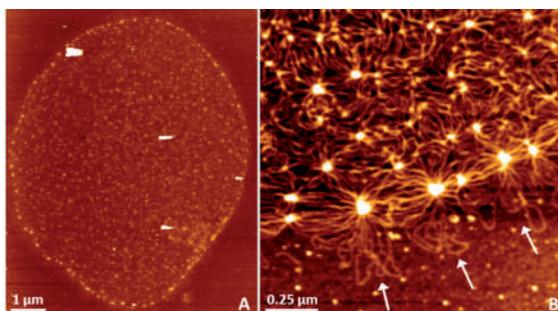
16 Xu C, Ray DS. «Isolation of proteins associated with kinetoplast DNA networks in vivo». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993, 90: 1786-1789

17 Cavalcanti DP, Shimada MK, Probst CM, Souto-Padrón TC, De Souza W, Goldenberg S, Fragoso SP, Motta MC. «Expression and subcellular localization of kinetoplast associated proteins in the different developmental stages of *Trypanosoma cruzi*». *BMC Microbiol.* 2009, 9: 120

18 Shapiro TA, Englund PT. «The structure and replication of kinetoplast DNA». *Ann. Rev. Microbiol.* 1995;49:117-143.

19 De Souza W, Cavalcanti DP. «DNA-containing organelles in pathogenic protozoa: a review». *Trend Cell Mol. Biol.* 2007, 2: 89-104

Gráfico 6.6 Red completa de DNA cinetoplástico aislado del tripanosomatideo. *C. fasciculata* (A). En (B), detalles del DNA cinetoplástico mostrando los agrupamientos de las moléculas de DNA formando rosetas alrededor de la periferia de las redes (flechas)



tos de drogas intercaladoras de DNA y su acción en el DNA cinetoplástico (datos no publicados).

6.6 Complejos macromoleculares

La potencia de la AFM es tal que también ha sido utilizada en el análisis de la estructura de macromoléculas y de complejos macromoleculares in vitro e in situ. Ejemplos interesantes son: el uso del modo temporal (del inglés *time-lapse*) de la AFM para analizar el proceso de autoorganización de las moléculas de colágeno tipo I en fibrillas²⁰ o la visualización de la dinámica de las proteínas conocidas como FtsZ in vitro. Esta visualización permitió esclarecer cómo esas proteínas tipo tubulina forman estructuras poli-

méricas, fundamentales en el proceso de división celular de bacterias²¹ y en la determinación de la agregación multiproteica, en complejos fotosintéticos encontrados en membranas nativas de *Rhodospseudomonas photometricum*.²²

En el caso de protozoos patogénicos, el uso de la AFM ha permitido la caracterización de la proteína de superficie 3 del merozoíto de *P. falciparum*, expresada en levaduras. Esta molécula posee una estructura filamentosa, no lineal, asimétrica, formando dominios que se presentan predominantemente como dímeros, a pesar de también ser observados monómeros y multímeros (Tsai, 2009). Imágenes topográficas de estos filamentos permitieron determinar su tamaño (1,5 nm de ancho por 5 nm de largo).

20 Cavalcanti DP, Gonçalves DL, Costa LT, De Souza W. «The structure of the kinetoplast DNA network of *Crithidia fasciculata* revealed by atomic force microscopy». *Micron*. 2011, 42: 553-559.

21 Cisneros DA, Hung C, Franz CM, Muller DJ. «Observing growth steps of collagen self-assembly by time-lapse high-resolution atomic force microscopy». *J. Struct. Biol.* 2006, 154: 232-245

22 Mingorance J, Tadros M, Vicente M, González JM, Rivas G, Vélez M. «Visualization of single *Escherichia coli* FtsZ filament dynamics with atomic force microscopy». *J. Biol. Chem.* 2005, 27: 20906-20914

La AFM también ha sido utilizada para evaluar la interacción de filamentos de actina con la proteína de ligación a calcio 1 de *E. histolytica*²³ y analizar la estructura de los filamentos formados por la miosina II en *Acanthamoeba castellanii*.²⁴

6.7 Análisis del potencial de superficie

A partir de los datos obtenidos en el modo contacto intermitente se puede crear un mapa de potencial electrostático de la superficie analizada que se traduce en un análisis eléctrico de la muestra, que constituye una imagen secundaria de la misma. Esto se logra en base a la determinación de la diferencia entre el potencial de superficie versus el potencial de la punta. El uso de este método ha permitido la obtención de datos sumamente valiosos de muestras biológicas.^{25, 26}

En el caso de los protozoos, el único trabajo que ha utilizado esta técnica está relacionado con la caracterización de los botones encontrados en la superficie de

los eritrocitos infectados por *P. falciparum*. Al contrario de las otras regiones de la superficie del eritrocito, las cuales están cargadas negativamente, los botones presentan una carga positiva de + 20 mV.⁵ Este simple hecho puede explicar su adherencia a la superficie negativa de las células endoteliales y las consecuencias que esto podría tener a nivel patológico. Al examinar la superficie de merozoítos de *P. falciparum* se observó que la región del ápice era positivamente cargada (+ 65 mV), por lo contrario, las demás regiones presentaban carga negativa (- 41.8 mV).²⁷ Es de hacer notar que el componente específico del protozoo que hace el contacto inicial con la célula hospedera fue descrito como positivamente cargado.²⁸ Los valores obtenidos en taquizoítos de *Toxoplasma gondii*, formas amastigotas de *Leishmania amazonensis*, promastigotas de *L. amazonensis* y amastigotas de *T. cruzi* fueron de +90, +70, +130 y +340 mV, respectivamente. De manera inexplicable, formas tripomastigotas de *T. cruzi* y trofozoítos de *E. histolytica* presentaron una distribución homogénea de las cargas eléctricas en la superficie de toda la célula.

- 5 Aikawa M, Kamanura K, Shiraiishi S, Matsumoto Y, Arwati H, Torii M, Ito Y, Takeuchi T, Tandler B. «Membrane knobs of unfixed *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes: new finding as revealed by atomic force microscopy and surface potential spectroscopy». *Exp. Parasitol.* 1996, 84: 339-343
- 23 Scheuring S, Boudier T, Sturgis JN. «From high-resolution AFM topographs to atomic models of supramolecular assemblies». *J. Struct. Biol.* 2007, 159: 268-276
- 24 Sahoo N, Labruyère E, Bhattacharya S, Sen P, Guillén N, Bhattacharya A. «Calcium binding protein 1 of the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* interacts with actin and is involved in cytoskeleton dynamics». *J. Cell Sci.* 2004, 117: 3625-3634
- 25 Rigotti DJ, Kokona B, Horne T, Acton EK, Lederman CD, Johnson KA, Manning RS, Kane SA, Smith WF, Fairman R. «Quantitative atomic force microscopy image analysis of unusual filaments formed by the *Acanthamoeba castellanii* myosin II rod domain». *An. Biochem.* 2005, 346: 189-200
- 26 Heinz WF, Hoh JH. «Relative surface charge density mapping with the atomic force microscope». *Biophys. J.* 1999, 76: 528-538
- 27 Chung E, Yiacoymi S, Lee I, Tsouris C. «The role of the electrostatic force in spore adhesion». *Environ. Sci. Technol.* 2010, 44: 6209-6214
- 28 Akaki M, Nagayasu E, Nakano Y, Aikawa M. «Surface charge of *Plasmodium falciparum* merozoites as revealed by atomic force microscopy with surface potential spectroscopy». *Parasitol. Res.* 2002, 88: 16-20

6.8 Medidas de fuerza (espectroscopía de fuerza)

La AFM, como herramienta de espectroscopía de fuerza, ofrece informaciones de las propiedades físicas de las muestras. Una de esas propiedades es la elasticidad de la superficie celular, la cual permite analizar su rigidez. Un buen ejemplo de este tipo de estudio fue realizado con *Methanospirillum hungatei*, en el cual valores de los módulos elásticos fueron obtenidos.²⁹ Otros ejemplos incluyen la determinación de patrones de compresión de macromoléculas. Algunas revisiones muestran los avances de la espectroscopía de fuerza en la manipulación de proteínas simples de membrana, mapeamiento de propiedades de superficie y de receptores de células vivas.^{30, 31} En el caso de protozoos patógenicos, análisis elásticos de células infectadas por *T. cruzi* y *T. gondii* fueron producidas, demostrando que ambos eran significativamente más rígidos que el citoplasma de la célula hospedera.⁹ En el caso de células infectadas por *T. gondii*, la vacuola parasitofora mostró menor rigidez que los taquizoítos. Estudios de espectroscopía de fuerza hechos con trofozoítos de *E. histolytica* muestran una fuerte interacción entre la pared celular y la condroitina-6-sulfato. La adición de galactosa al medio

reduce las fuerzas de adhesión, lo que indica una interacción específica, debido a la presencia de lectina galactosa/N-acetilgalactosamina.³²

6.9 Perspectivas

La AFM es una técnica aún en evolución, con un alto potencial de desarrollo en los próximos años. Debido a su alta resolución permitirá la obtención de información aún mucho más detallada sobre la morfología celular, logro viabilizado mediante el uso de puntas superafiladas. Por otra parte, el aumento de la velocidad de obtención de imágenes posibilitará la comprensión de la nanomecánica de la célula y así se aumentará la dinámica de los análisis por AFM.

6.10 Agradecimientos

Principalmente, nos gustaría agradecer a la profesora Susana Frases Carvajal por su ayuda en la traducción de este trabajo. Este trabajo tuvo apoyo de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Fundação Universitária José Bonifácio (FUJB).

9 Nagao E, Arie T, Dorward DW, Fairhurst RM, Dvorak JA. «The avian malaria parasite *Plasmodium gallinaceum* causes marked structural changes on the surface of its host erythrocyte». *J. Struct. Biol.* 2008, 162: 460-467

28 Akaki M, Nakano Y, Nagayasu E, Nagakura K, Kawai S, Aikawa M. «Invasive forms of *Toxoplasma gondii*, *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi* have a positive charge at their contact site with host cells». *Parasitol. Res.* 2001, 87: 193-197 30Ma H, Snook LA, Kaminsky SG, Dahms TE. «Surface ultrastructure and elasticity in growing tips and mature regions of *Aspergillus* hyphae describe wall maturation». *Microbiology* 2005, 151: 3679-3688

30 Dufrière, Y.F. «Towards nanomicrobiology using atomic force microscopy». *Nat. Rev. Microbiol.* 2008, 6: 674-680. Review.

31 Müller DJ, Helenius J, Alsteens D, Dufrière YF. «Force probing surfaces of living cells to molecular resolution». *Nat. Chem. Biol.* 2009, 5: 383-390. Review.

32 Prazeres GM, Batista Ede J, de Souza W, Bisch PM, Weissmüller G. «Interaction between chondroitin-6-sulfate and *Entamoeba histolytica* as revealed by force spectroscopy». *Exp. Parasitol.* 2003, 104: 40-46

Mónica Zuleta

Ingeniera geóloga de la Universidad Nacional de Colombia y PhD en Geografía (Dr.rer.nat de la Heinrich Heine Universitaet, Duesseldorf). Especialista en el uso de geotecnologías y análisis de riesgo. Investigadora de la Línea de SIG Aplicada a Estudios Ecoepidemiológicos del PECET y profesora de la Facultad de Ciencias Sociales y Humanas- Departamento de Historia, Universidad de Antioquia.

Horacio Cadena

Graduado en Biología y Química, Universidad Santiago de Cali, Magister en Biología, Universidad del Valle. Profesor de la Universidad de Antioquia y coordinador de la Línea de Ecoepidemiología en el PECET. Estuvo vinculado al Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) durante veinte años, entre 1987 y 2007. Áreas de actuación: entomología médica, reservorios y ecoepidemiología de enfermedades tropicales como dengue, malaria, Chagas y leishmaniasis.

Iván D. Vélez

Médico de la Universidad de Antioquia, Medellín. Doctor en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Granada, Magister en Parasitología de la Universidad de Montpellier (Francia), Especialista en Medicina Tropical, Parasitología y Leprología (Universidad de Montpellier). Director desde hace más de dos décadas del Pecet (Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales), Universidad de Antioquia, Colombia, dedicada a establecer los riesgos de infección, el desplazamiento geográfico de las epidemias y cumplir una labor de prevención y control constantes. El Pecet es reconocido por la Organización Mundial de la Salud, el Foro Internacional para las Ciencias Sociales y la Salud, la Academia Nacional de Medicina y la Sociedad Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical, entre otras.

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el estudio de la leishmaniasis en Colombia

Mónica Zuleta () (***), Horacio Cadena (**), Iván D. Vélez (***)*

(*) Profesora de la Facultad de Ciencias Sociales y Humanas de la Universidad de Antioquia. Investigadora del Pecet.
mc_zuleta@yahoo.de

(**) Investigador del Pecet, Universidad de Antioquia.
horaciocadena@gmail.com

(***) Director del Pecet —Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales— de la Universidad de Antioquia.
idvelez@pecet-colombia.org

7.1 Resumen

A pesar del gran subregistro, Colombia es considerada el segundo país de América en número de casos informados de leishmaniasis y uno de los primeros en el mundo, lo que constituye un verdadero problema de salud pública. La leishmaniasis ha sido asociada a ambientes selváticos-rurales, pero debido a la presión antrópica en los ecosistemas naturales, los vectores han adquirido hábitos de picadura intradomiciliarios tanto en ambientes domésticos rurales como suburbanos y urbanos. El uso de tecnologías como los sistemas de información geográfica (SIG) permite realizar los análisis de esta situación empleando datos am-

bientales, espaciales y no espaciales, y relacionar la distribución espacial y temporal de las especies vectores con las características del hábitat y delimitar los focos de transmisión. Los SIG son herramientas telemáticas diseñadas para almacenar, procesar y analizar información espacial y descriptiva de objetos georreferenciables, como por ejemplo información geoecológica, distribución de ecosistemas, uso del suelo y coberturas vegetales de áreas de distribución de vectores y de los focos de transmisión, así como la información socioeconómica de las comunidades que allí residen. Los estudios ecoepidemiológicos de focos de transmisión realizados por el PECET, (Programa de Estudio y Control de Enferme-

dades Tropicales) de la Universidad de Antioquia, han permitido la elaboración con el empleo de los SIG de mapas de distribución de vectores de leishmaniasis y de zonas de riesgo de infección. Para el departamento de Antioquia, se utilizó la información epidemiológica y entomológica recolectada sistemáticamente por el PECET durante veinte años (1987-2007) y los registros de casos de leishmaniasis informados por la Seccional de Salud de Antioquia, así como las variables ambientales temperatura, humedad, cobertura vegetal y altitud. Se diseñó para ello una metodología de trabajo con la herramienta telemática, con el fin de asociar los mapas de distribución de vectores y de zonas de riesgo de la enfermedad con el análisis geoespacial de las características ecológicas de las áreas de distribución vectorial. Esto ha hecho posible por una parte caracterizar las zonas de riesgo y, por otra, realizar recomendaciones a las autoridades de salud para la adecuada vigilancia epidemiológica y el control de la enfermedad al interior de los focos de transmisión.

7.2 Introducción

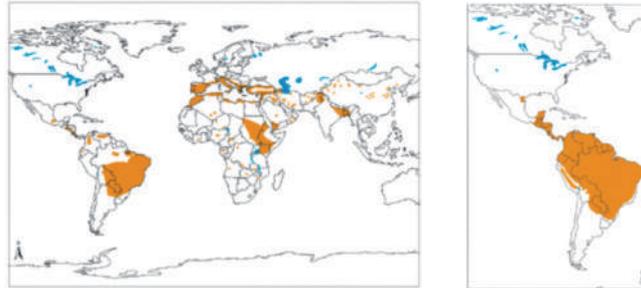
La leishmaniasis es un complejo y diverso grupo de enfermedades cuya distribución geográfica está determinada por la presencia y densidad relativa del vector;

es causada por más de 20 especies de parásitos del género *Leishmania* (*Kinetoplastida: Trypanosomatidae*). Esta parasitosis se distribuye en extensas áreas tropicales, subtropicales y de clima templado, excepto en Australasia y el Sudeste Asiático;¹ es endémica en 99 países, 72 de los cuales están en vías de desarrollo.² La enfermedad tiene como reservorio a animales domésticos, silvestres, y en ocasiones al hombre.³ Se estima que unos 350 millones de seres humanos están expuestos a la infección, con una prevalencia aproximada de 12 millones de personas. Anualmente en el mundo se reportan 1,5 millones de casos nuevos de leishmaniasis cutánea, 500.000 de la forma visceral y 70.000 muertes asociadas a esta enfermedad.⁴ Declararla es obligatorio solamente en 33 de los 99 países afectados, y el número real de casos de leishmaniasis es notablemente mayor que el obtenido a partir de la atención pasiva que regularmente hacen los diferentes ministerios de salud en los países endémicos, por lo que se acepta que existe un alto subregistro.⁵

La leishmaniasis se enmarca dentro del grupo de enfermedades tropicales desatendidas (NTD: *neglected tropical diseases*), conformado por un grupo de entre 13 y 15 enfermedades que se encuentran entre las infecciones más frecuentes para los más de 2.500 millones de personas que subsisten con menos de dos dó-

-
- 1 Ashford, R. W. «The Leishmaniasis as Emerging and Reemerging Zoonoses». *International Journal for Parasitology* 30, n.º 12-13 (2000): 1.269-1.281.
 - 2 OMS. «Control de leishmaniasis». 63ª Asamblea Mundial de la Salud, A63/16. 2010.
 - 3 Vélez et al. «Leishmaniasis cutánea en Colombia y género». *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 17, n.º 1 (2001, enero-febrero): 171-180.
 - 4 Reithinger et al. 2007. «Cutaneous Leishmaniasis». *Lancet Infectious Diseases* 7: 581-596; OMS. 2010. «Control de leishmaniasis». 63ª Asamblea Mundial de la Salud, A63/16.
 - 5 OMS. 2010. «Control de leishmaniasis». 63ª Asamblea Mundial de la Salud, A63/16.

Gráfico 7.1 Mapa de distribución de la leishmaniasis cutánea y visceral durante 2010



Fuente: OMS. Tomado de http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/

lares al día,⁶ que son las poblaciones más pobres en el mundo y limitan a su vez la productividad de estas mismas comunidades perpetuando un círculo vicioso de más enfermedad —más pobreza—. La mayoría de estas enfermedades desatendidas producen epidemias importantes, con altísima morbilidad; sin embargo raramente llaman la atención de los medios de comunicación públicos o privados. Más aún, las grandes empresas farmacéuticas no tienen interés en invertir en el desarrollo de nuevas drogas para combatir estas enfermedades porque no representan una inversión lucrativa. En los países afectados la disponibilidad de recursos y la capacidad de investigación para el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y/o medicamentos es francamente escasa, al igual que nuevos productos para el control de los flebótomos vectores y para los reservorios domésticos de la enfermedad.⁷

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye la leishmaniasis en la categoría de enfermedades emergentes y sin control,⁸ tanto para las formas viscerales (VL, que sin tratamiento usualmente es fatal) como para las cutáneas (véase el gráfico 7.1). La leishmaniasis cutánea es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas (polimórfica), que incluye lesiones nodulares, ulcerosas o en placa, algunas veces sobreinfectadas con bacterias u hongos, y en ocasiones con diseminación por todo el cuerpo como consecuencia de la inhibición específica de la inmunidad contra el parásito.⁹

En la pasada 63ª Asamblea Mundial de la Salud, realizada en 2010, la OMS reconoció que la leishmaniasis «es una de las enfermedades más desatendidas en el mundo y un problema relevante de salud pública», se estima que representa una carga de morbilidad de 2,43 millo-

6 Yamey, G. 2002. «The World's Most Neglected Diseases». *BMJ* 325: 176-7.

7 Alvar et al. 2006. «Leishmaniasis and Poverty». *Trends in Parasitology* 22: 552-557.

8 Murray et al. 2005. «Advances in Leishmaniasis». *Lancet*, 366: 1.561-1.577.

9 Gil et al. 2010. «Urban Transmission of American Cutaneous Leishmaniasis in Argentina: Spatial Analysis Study». *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82(3): 433-440.

nes de años de vida ajustados en función de la discapacidad.¹⁰ A partir de este informe se pusieron en marcha tres programas regionales de control, uno de ellos para la región de las Américas, con el propósito de reforzar la vigilancia y el control a través de la elaboración mediante el uso de sistemas de información geográfica de mapas de distribución de la enfermedad y de sus vectores en 14 países, unificando guías de manejo de casos y consolidando el intercambio de información.¹¹

La distribución espacial, las densidades relativas y los hábitos de picaduras de los flebotomíneos determinan los riesgos epidemiológicos y los límites de los focos naturales de infección. Factores de tipo ecológico: fauna, flora, suelos, altitud, geomorfología, uso de suelos, etc., condicionan la presencia de los vectores. Entender la interacción entre los cambios del medio ambiente urbano y la presencia o no de un vector es una necesidad para la comprensión de la historia natural de la transmisión y para el diseño de estrategias de prevención y control de la enfermedad.¹² Colombia ocupa el segundo lugar de casos reportados de leishmaniasis cutánea en las Américas (véase el gráfico 7.2), después de Brasil.¹³

En Colombia, al igual que en todos los países endémicos, la enfermedad se

transmite al interior de focos naturales de infección, que son muy variados. Así, por ejemplo, en Colombia estos focos se encuentran en zonas selváticas de la Costa Pacífica y del Amazonas, en áreas de bosque seco tropical como en la Costa Caribe, en la zona cafetera andina, en la región interandina oriental del país, y en la península de la Guajira, en los bosques y también en viviendas rurales y en áreas urbanas y suburbanas.¹⁴

En general, podemos agruparlos en tres ciclos epidemiológicos de transmisión: selvático, doméstico rural y urbano. Casos urbanos de leishmaniasis cutánea han sido reportados en ciudades como Bucaramanga, Cartagena, Durania, Neiva, Remedios, Sincelejo y Villeta. Además, se observa la creación de asentamientos urbanos cercanos a hábitats de especies de *Lutzomyia* (*Lu. ovallesi* y *Lu. gomezi*), con captura en áreas peridomiciliarias e intradomiciliarias.¹⁵ Finalmente, se ha registrado la presencia de potenciales vectores en áreas urbanas y periurbanas de algunas ciudades, aun sin casos autóctonos, como es el caso de Medellín.¹⁶

La leishmaniasis, al igual que otras enfermedades transmitidas por vectores presenta una distribución, determinada por el aire de distribución y la densidad relativa de las especies vectoras, lo que a su vez está determinado por condiciones

10 OMS. 2010. «Control de leishmaniasis». 63ª Asamblea Mundial de la Salud, A63/16.

11 *Ibíd.*

12 OMS. 2002. *Weekly Epidemiological Record. Relevé épidémiologique hebdomadaire* 77 (44): 365-372.

13 Bejarano, E. E. 2006. «Lista actualizada de los psicódidos (*Diptera: Psychodidae*) de Colombia». *Folia Entomológica Mexicana* 45 (1): 47-56; OPS. 2013. «Avanza la lucha contra las enfermedades...».

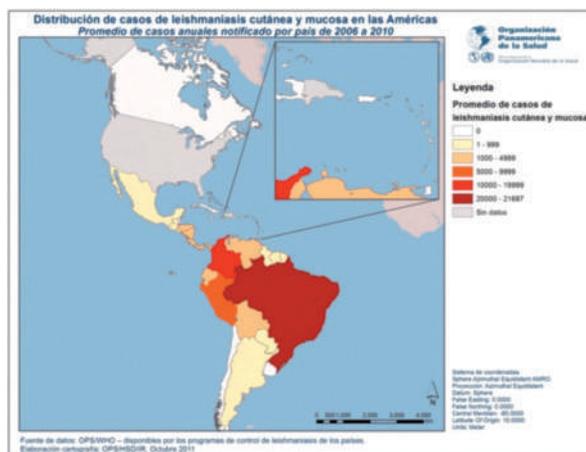
14 Vélez et al. 2001. «Leishmaniasis cutánea en Colombia y género». *Cadernos de Saúde Pública*, Río de Janeiro, 17, n.º 1 (enero-febrero): 171-180.

15 OMS. 2002. *Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire* 77 (44): 365-372.

16 Agudelo et al. 2002. «Presence of American Cutaneous Leishmaniasis Vectors Surrounding the City of Medellín, Colombia». *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 97 (5): 641-642, julio.

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

Gráfico 7.2 Mapa de distribución de casos reportados de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas entre 2006 y 2010



Fuente: OPS. Tomado de http://new.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/CD/Neglected_diseases/distr_leish_cutanea_mucosa_americas_2006_2010_esp.jpg

ecológicas como el tipo de vegetación, de suelo, la humedad y la temperatura. En este escenario es relevante resaltar la acción del hombre como agente modificador de las condiciones ambientales, al realizar actividades como la deforestación, la minería, el uso agrícola del suelo, la construcción de carreteras, etc., que pueden impedir el mantenimiento de un vector y favorecer el ingreso y adaptación de nuevos vectores y de reservorios. Finalmente, otro componente antrópico lo constituyen las condiciones sociales de pobreza, desplazamiento forzado, cultivos ilícitos, conflicto armado y abandono estatal relacionado con el poco acceso a la atención en salud de las poblaciones enfermas que perpetúan la alta incidencia de la enfermedad. Por ello cada vez es

más común que el estudio de las enfermedades que afligen a los humanos exija un abordaje multidisciplinario que incluya, además del estudio de los pacientes y de los elementos de la transmisión, los aspectos ambientales y sociales.

El abordaje de estas variables ha generado el concepto de la ecoepidemiología o epidemiología del paisaje (*landscape epidemiology*), definida como el estudio holístico de los focos naturales de transmisión. Esta metodología permite identificar las variables naturales, culturales y sociales, y describir las interacciones y asociaciones ecológicas que en conjunto afectan la presencia, desarrollo y actividad tanto del patógeno como del vector y el reservorio, incluidos los humanos.¹⁷

17 Emmanuel et al. 2011. «Landscape Epidemiology: An Emerging Perspective in the Mapping and Modeling of Disease and Disease Risk Factors». *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 1(3): 247-250.

Por otro lado, la distribución espacial y temporal de las enfermedades transmitidas por artrópodos a menudo puede predecirse a partir de los factores ambientales que afectan directa o indirectamente la presencia y densidad relativa de los vectores y/ o agentes patógenos, tal es el caso de la malaria que presenta en Colombia brotes epidémicos relacionados con el fenómeno del niño. Al poderse predecir los meses en que habrá fenómeno del niño, se puede predecir también cuándo habrá brote de malaria, lo que alerta a las autoridades para que tomen las medidas de prevención y control. Una herramienta que contribuye a este tipo de estudios es el uso de nuevas tecnologías, como los SIG, que ayudan a delimitar y precisar las zonas de mayor riesgo de incidencia de la enfermedad o los posibles sitios de brotes de infección.¹⁸

7.3 Los SIG en el estudio de enfermedades tropicales

La Comisión Económica para América Latina y el Caribe (Cepal) identifica ocho retos en el uso de los recursos basados en las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC): acceso, eficacia, eficiencia, calidad, seguridad, generación de conocimiento, impacto en la economía e integración. En el campo de la salud, estos retos se relacionan con diferentes ámbitos de aplicación, como son la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y

monitoreo o control, la educación, las condiciones sanitarias, la gestión de los servicios y el comercio electrónico,¹⁹ en los cuales se requiere administrar una gran cantidad de datos, que según la OMS son recogidos en sistemas de información y de gestión de la salud.

Estos sistemas de información son administrados por los centros de vigilancia de la salud pública y los ministerios de salud, e incluyen un rango de datos de diversas fuentes; por ejemplo, aspectos de la población y la salud, los cuales a pesar de que no cuentan con métodos homogéneos para su recolección y almacenamiento son una herramienta importante para el diseño de los programas de prevención y control de la salud. Adicionalmente, algunos de estos sistemas disponen de herramientas de georreferenciación y análisis de datos.

Entre estos sistemas de información que facilitan el almacenamiento de información georreferenciada para analizarla espacialmente, se encuentran los SIG (también conocidos en inglés como Geographic Information System, GIS), los cuales toman como referencia los sistemas de gestión de bases de datos. Los SIG se desarrollan desde finales del siglo xx y cuentan con múltiples denominaciones, pero en general son definidos como un sistema para capturar, almacenar, procesar y recuperar datos espaciales.²⁰

El origen de los SIG está ligado a la evolución de los sistemas de información (SI), los cuales nacen de la necesidad de

18 Steere, A. C. 2001. «Lyme Disease». *New England Journal of Medicine* 345: 115-125; Eisen, R.J. y L. Eisen. 2008. «Spatial Modeling of Human Risk of Exposure to Vector-Borne Pathogens Based on Epidemiological Versus Arthropod Vector Data». *Journal of Medical Entomology* 45 (2): 181-192.

19 Cepal. 2010. «Salud-e: promesas y desafíos para la inclusión social». *Newsletter* 12, especial «Salud y TIC», julio.

20 Kurland y Gorr. 2007. *GIS: Tutorial for Health*. Esri Press.

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

facilitar la organización y gestión de la información.²¹ La potencialidad de los SIG consiste en permitir el ingreso de información mediante funciones de entrada de datos, almacenarlos en bases de datos organizadas, manejarlos a través de funciones de control y de transformación, superponerlos para realizar análisis de la información espacial y de atributos contenida en la base de datos, así como permitir la salida y representación cartográfica de la información.²²

Si bien la aplicación de los SIG comienza en organizaciones gubernamentales, como el National Center for Health Statistics (<http://www.cdc.gov/nchs/>) y las oficinas de demografía, su empleo se ha expandido a muchos campos entre la comunidad científica mundial; ante el creciente interés en el estudio del medio ambiente y la salud, se ha desarrollado un «mercado» de aplicaciones de los SIG,²³ con mayor utilización desde la década de 1990 en estudios en el campo de la salud con el fin de analizar las causas y riesgos de enfermedades.

La implementación de estos sistemas requiere contar con un *hardware*, un *software* con aplicaciones SIG y una base de datos organizada que tienen como uno de sus atributos una localización espacial, que le permita al usuario consultar y analizar información. Para su implementación se requiere, entonces, de una logística física para su instalación, un *hardware* compuesto básicamente por una unidad de procesamiento central (CPU),

las unidades periféricas de entrada —escáner, unidades de memoria, teclados, etc.— y salida de datos —pantalla, *plotter*, impresora, pantalla, medio magnético, etc.—, programas SIG constituidos básicamente por herramientas de entrada, análisis, administración y salida de datos, y, por último, de los datos.

Las funciones de análisis más comunes de un SIG son:²⁴

- Mantenimiento y análisis de datos espaciales, dentro de las cuales se encuentran la transformación de formatos, transformaciones geométricas, transformación de proyecciones, edición de elementos gráficos y funciones de tipología, entre otros.
- Mantenimiento y análisis de datos no espaciales, entre ellas las herramientas de edición de atributos y las funciones de consulta (*query*).
- Análisis integrado de datos espaciales y no espaciales, dentro de las cuales se encuentran las de recuperación de datos, clasificación, medición, funciones de superposición (intersección, mezcla, unión de datos), operaciones de vecindad (búsqueda, funciones topológicas, funciones de análisis espaciales y de interpolación), funciones de conectividad (análisis de proximidad o *buffer*, redes, contigüidad, dispersión, etc.) y funciones de salida de datos (generación de mapas, generación de elementos de mapa, entre otros).

21 Laudon, K. y J. Laudon. 2006. *Management Information Systems*. New Jersey: Pearson Prentice Hall, p. 29.

22 Fernández, A. V. 2006. *Desarrollo de los sistemas de información: una metodología basada en el modelado*. Barcelona: Edicions de la Universitat Politècnica de Catalunya, UPC, pp. 11-14.

23 Cromley, Ellen y Sara MacLafferty. 2002. *GIS and Public Health*. 2ª Ed. New York: The Guilford Press.

24 Igac-Instituto Geográfico Agustín Codazzi-1998. «Principios básicos de cartografía temática». Bogotá Graphiartex, pp. 191-230.

Un elemento importante de un SIG, como se mencionó anteriormente, es el manejo de datos espaciales, lo cual consiste básicamente en poder hacer cálculos empleando datos como la localización sobre la superficie terrestre, ya sea en coordenadas planas o geográficas, los denominados «datos georreferenciados». Estos datos pueden encontrarse en diferentes formatos, ya sea como datos vectoriales o como datos *raster* (imagen).

Los datos vectoriales capturan los objetos geográficos usando básicamente tres características geométricas: el punto, la línea y el polígono. Los *raster* son datos imagen, cuya información se almacena en una estructura de malla; los más comunes son, por ejemplo, las fotografías aéreas, las fotos digitales y las imágenes satelitales. Los formatos más conocidos de manejo de datos *raster* son tiff, jpg2, bmp, entre otros.

La potencialidad del *software* SIG dependerá de que permita trabajar con ambos tipos de datos, *raster* y vectorial, y de que facilite el desarrollo y aplicación de múltiples herramientas de análisis de esos datos.

Toda la información de los objetos geográficos en un SIG se representa en archivos *layer* o capa, los cuales, además de contener la representación geométrica del objeto, permiten almacenar dentro de esa capa la información no espacial o «atributo» del objeto, es decir, la descripción de las propiedades espacio-temporales de dicho objeto.

En un *layer* o capa espacial se almacenan todo tipo de datos en forma tabular; este contiene información espacial y no espacial

del objeto, como por ejemplo la localización geográfica, información de infraestructura, datos demográficos, mapas, imágenes satelitales, fotografías, planos técnicos y datos geográficos estadísticos, entre otros.

En el campo de la salud, los SIG son una herramienta importante, por ejemplo en los estudios epidemiológicos de análisis de la distribución de los vectores, en tanto permiten el seguimiento de un fenómeno que se desarrolla en el tiempo, ayudando a modelar situaciones de cambio y a predecir comportamientos espacio-temporales. Por ejemplo, permite visualizar la distribución espacio-temporal de los casos reportados de una enfermedad. También permite modelar digitalmente el hábitat del vector, y con ello aporta a la comprensión de la relación entre el hábitat natural del vector y la comunidad en riesgo, lo que posibilita determinar patrones de distribución y densidad relativa del vector, así como rangos de riesgo de infección, entre otros.

Estos análisis de patrones espaciales asociados con la incidencia y distribución espacial geográfica de una enfermedad son de gran importancia en la elaboración de hipótesis de posibles causas asociadas a la transmisión de enfermedades y a la identificación de factores ecológicos que condicionan la presencia del vector. Esto a su vez determina los riesgos epidemiológicos: espaciales, estacionales, horarios, de segmentos de poblaciones humanas y de lugar respecto del domicilio, todo lo cual aporta una valiosa información para el diseño de programas económicos y efectivos de prevención y de control.²⁵

25 Gil et al. 2010. «Urban Transmission of American Cutaneous Leishmaniasis in Argentina: Spatial Analysis Study». *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82(3): 433-440; Díaz-Nieto et al. 2013. «Geographical Limits of the Southeastern Distribution of

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

Al igual que el acceso y uso de muchos otros recursos basados en las TIC en nuestro medio, el empleo de los SIG en el campo de la salud presenta algunas limitaciones, dentro de las cuales se encuentran:

1. El difícil acceso a la información cartográfica y temática actualizada para estudios en el campo epidemiológico. Hay poca disponibilidad y un acceso restringido a la información cartográfica y geográfica de mayor detalle o, como se conoce, «a una escala grande» para el caso de los estudios en salud.
2. La información recolectada en los centros de salud locales es remitida al sistema de salud nacional, pero esta información en muchos casos no describe el sitio exacto de la vivienda del paciente ni indica con mayor precisión el lugar geográfico donde se produjo la infección. Esta información es fundamental en estudios que buscan reconocer posibles sitios donde habita el vector y es de gran ayuda para la generación de mapas, tanto de distribución del vector como de riesgo, con una mayor precisión.
3. La información geográfica disponible para estudios de distribución del vector y riesgo se encuentra en muchos casos en diversas escalas, lo que limita los resultados esperados en dichos estudios. En Colombia la información básica topográfica se encuentra en el Instituto Geográfico Agustín Codazzi, disponible a una escala media (1:25.000) y gran parte de la misma no se encuentra actualizada. Por otra parte, la información temática de hidrología, suelos, cobertura vegetal, geología, distribución administrativa de los departamentos, entre otras, muchas veces se encuentra disponible a diferentes escalas, casi todas más pequeñas (1:100.000, 1:500.000, entre otras). Todo lo anterior afecta el nivel de generalización de una investigación y constituye una limitante para la precisión de la información en un proyecto SIG.
4. El proceso de migración de la información geográfica a un solo sistema de referencia nacional. Desde 2004 comienza en el país el proceso de conversión de la información geográfica a un nuevo sistema de referencia. Es decir, debe llevarse la información nacional del sistema de referencia anterior (Arena) al nuevo sistema magna o marco geocéntrico nacional. Sin embargo, este es un proceso lento aún no completado.
5. Alguna información geográfica disponible en las instituciones oficiales carece de metadatos, lo que dificulta el trabajo en un SIG, ya que muchos datos por ejemplo no indican su origen o el sistema de proyección geográfica en que se encuentran.

Aedesegypti (Diptera, Culicidae) in Argentina». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7 (1): e1963; Hansson et al. 2013. «Using Geographical Information Systems to Identify Populations in Need of Improved Accessibility to Antivenom Treatment for Snakebite Envenoming in Costa Rica». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7 (1): e2009. doi:10.1371/journal.pntd.0002009; Elliott, P. y D. Wartenberg. 2004. «Spatial Epidemiology: Current Approaches and Future Challenges». *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112 (9): 998-1006; Bavia et al. 2005. «Remote Sensing and Geographic Information Systems and Risk of American Visceral Leishmaniasis in Bahia, Brazil». *Parassitologia* 47 (1), marzo: 165-9.

6. Los métodos usados para la georreferenciación de la información de posicionamiento capturada en campo no están normalizados. Por ejemplo, en estudios de enfermedades tropicales asociados a un vector, las bases de datos que incluyen captura de vectores muchas veces no recogen el levantamiento de datos geoecológicos del sitio de captura, los cuales permitirían una mejor descripción del hábitat del vector capturado. Adicional a esto, no todos los agentes de captura de datos tienen acceso a dispositivos móviles de posicionamiento global (GPS) en campo, lo que haría posible una mejor georreferenciación del sitio de captura del vector. Esto se traduce en que en muchos casos la información disponible para estudios epidemiológicos se encuentra georreferenciada bajo un nivel administrativo de división territorial que puede contemplar un espacio geográfico muy extenso, el cual puede abarcar un área de muchos kilómetros, con importantes variaciones altitudinales y de uso del suelo, entre otros, y que hace difícil determinar mejor las condiciones del hábitat del vector en el caso de estudios ecoepidemiológicos.

7. La capacitación de personal de la salud en el uso de los SIG y de los GPS sigue siendo muy precaria. En Colombia son pocas las universidades que capacitan en el uso de estas tecnologías, y el aprendizaje de dichas herramientas, en su mayor parte, lo ofrecen las carreras de Ingeniería (forestal, ambiental, entre otras).

8. Las metodologías de trabajo desarrolladas para analizar distribución espacial del vector y condiciones geográficas, que usen SIG y que tengan en cuenta las limitaciones del medio siguen siendo escasas.

A pesar de estos inconvenientes, es importante resaltar como una inmensa ventaja que la disponibilidad de las herramientas SIG y de aplicaciones móviles de georreferenciación en el campo de la salud ha tenido un mejor desarrollo. Hoy en día, por ejemplo, el costo del *software* SIG ha disminuido considerablemente en el mercado, e incluso en 2013 pueden adquirirse licencias básicas desde 200 dólares estadounidenses. Además, existen muchas herramientas de *desktop GIS* de libre acceso en Internet, como el caso del programa SIG-Epi, desarrollado por la OPS, el cual contiene herramientas que permiten el mapeo de la información, así como el uso estadístico de herramientas de análisis básicas (EPI análisis). Adicionalmente algunos dispositivos de telefonía celular ofrecen un aplicativo de GPS que posibilita conocer la posición en coordenadas geográficas de los registros tomados en campo.

7.4 Aplicación de los SIG en la generación de mapas de riesgo de leishmaniasis

Los SIG y las tecnologías de teledetección (RS, por sus siglas en inglés) cada vez son más utilizados para estudiar los patrones espaciales y temporales de enfermedades. Estas herramientas permiten identificar condiciones ambientales

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

relacionadas con el riesgo de infección de una enfermedad, así como visualizar cartográficamente con rapidez y claridad dicha información.

Por ejemplo, la combinación de herramientas SIG con la información proporcionada por los sensores remotos (teledetección), como imágenes Landsat, Spot, EyeBird, entre otras, han enriquecido la información disponible sobre la ecología de los vectores. De esta manera se permite diseñar estrategias más precisas y eficaces para controlar las enfermedades transmitidas por ellos y establecer en el tiempo y el espacio mapas de riesgos espaciales y temporales y construir modelos matemáticos del riesgo de transmisión mediante la correlación de múltiples variables, incluidas las ambientales.²⁶ Esta información proporciona un sistema informativo eficaz sobre la dinámica del vector; por ejemplo, cómo se distribuye la enfermedad, y finalmente cuáles serían las medidas de control necesarias.²⁷

Una experiencia local interesante e innovadora, que nos ilustra la utilidad de la metodología de trabajo diseñada en el trabajo con los SIG, es el estudio realizado por el PECET, de la Universidad de Antioquia, en el año 2012 y financiado por el Banco de la República.

En este estudio se diseñó una metodología de trabajo usando herramientas SIG para generar mapas de distribución de los vectores de la *Leishmania*, para determinar características y rangos comunes de

algunos geofactores como la altura del terreno, la precipitación, la temperatura, la cobertura vegetal, los ecosistemas presentes en el área de estudio, las zonas de vida, así como la distribución espacio-temporal de los casos reportados ante la Secretaría Departamental de Salud, en el sistema de vigilancia epidemiológica de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea del departamento de Antioquia (Colombia). Este último hecho permitió además comparar el proceso de expansión local de la enfermedad en los últimos veinte años.

Se generó una base de datos georreferenciada usando la información disponible de los vectores incriminados o potenciales de leishmaniasis registrados durante los últimos veinte años por PECET en el departamento de Antioquia. Además, se realizó una búsqueda en diferentes fuentes bibliográficas de vectores incriminados o potenciales de leishmaniasis identificadas en el departamento. Se recolectó además, información de algunas variables geográficas presentes en los sitios de captura, las cuales podrían incidir en la distribución del vector. Finalmente, se empleó la información de los casos registrados en el Sistema de Información del Ministerio de Salud, la cual permitió analizar la expansión espacio-temporal de la enfermedad en el área de estudio. Toda la información se almacenó en el SIG como archivo capa.

En cuanto a la metodología del proyecto, luego de determinado el propósito y

26 Kalluri et al. 2007. «Surveillance of Arthropod Vector-Borne Infectious Diseases Using Remote Sensing Techniques: A Review». *PLoS Pathogens* 3 (10): 1361-1371; Thomson y Connor. 2000. «Environmental Information System for the Control of Arthropod Vectors of Disease». *Medical and Veterinary Entomology* 14: 227-244; Ready, P. D. 2008. «Leishmaniasis Emergence and Climate Change». *Rev. Sci Tech* 27: 399-412.

27 Washino y Wood. 1994. «Application of Remote Sensing to Arthropod Vector Surveillance and Control». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 50: 134-144.

alcance de este, se comenzó con la búsqueda y almacenamiento de la información cartográfica y temática digital requerida, a través de un programa SIG (ArcGIS 9.0). En la investigación fue de gran ayuda la información suministrada por las corporaciones autónomas regionales que operan en el área de estudio (Corantioquia, Cornare y Corpourabá), por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia, Observatorio de víctimas del conflicto (Secretaría de gobierno departamental) y por las Empresas Públicas de servicios de Medellín (EPM), el Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC) y la Secretaría de Agricultura de Antioquia.

La información —una parte recolectada y otra parte editada— se homogeneizó bajo un mismo sistema de referencia mediante el uso de herramientas SIG de transformación de proyecciones de datos y de transformación de coordenadas de datos, para organizarla finalmente en una base de datos.

La información de vectores se georreferenció teniendo en cuenta el sistema de referencia unificado del proyecto. Esto implicó la generación de un archivo espacial donde se almacenó la localización en coordenadas (geográficas o planas) de los sitios de captura del vector. Una limitación en la georreferenciación de vectores capturados en los últimos veinte años fue la falta de homogeneidad en los métodos usados para georreferenciar los sitios donde se toman los datos, por ejemplo en algunos casos un registro de captura contiene la información de la localización en coordenadas geográficas y en otros casos solo indica el nombre de la

vereda donde se recolectó. Como se indicó anteriormente al evaluar las limitaciones en el empleo de los SIG en nuestro medio, se encuentra que la mayor parte de la información presente en las bases de datos entomológicas brindan un nivel de detalle de georreferenciación que apenas llega hasta el nombre administrativo del lugar donde se recolectó. En el caso de Colombia la división administrativa del territorio está determinada jerárquicamente en: departamento, municipio o ciudad, corregimiento, vereda, barrios. El nivel de generalización usado en la georreferenciación de proyectos, y a nivel de estudios regionales, normalmente se limita a un nivel máximo municipal y, con excepciones, si la información de localización de los datos lo permite, hasta un nivel de vereda (véase el gráfico 7.3).

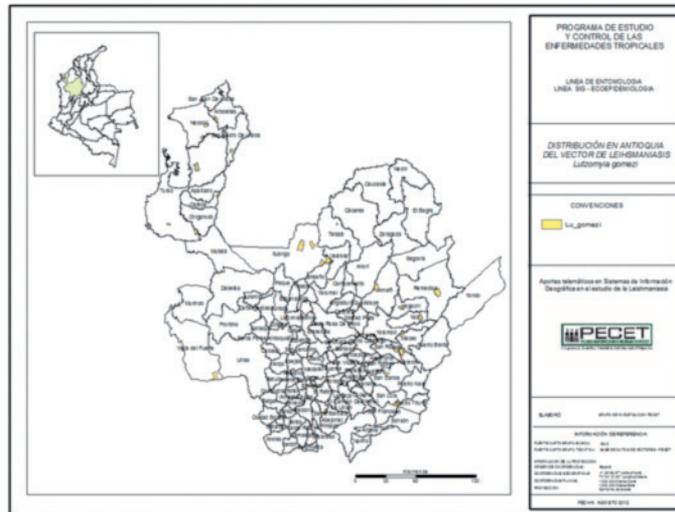
Otra de las variables consideradas en el estudio fue la altitud. De la información básica topográfica entregada por las corporaciones e instituciones, se generó un modelo de elevación de terreno. La información de líneas de nivel del departamento, en su mayor parte, está disponible digitalmente en líneas de nivel cada 50 metros. Algunos municipios de la región del oriente antioqueño, así como de Urabá, no cuentan con esta información topográfica de curvas de nivel. Para homogeneizar toda la información se usaron entonces imágenes de radar para obtener un modelo digital de elevación (MDE) de 30 metros.²⁸

Los sitios donde se presentaron vacíos en la información de altura se completaron usando un MDE generado de curvas de nivel con el programa ArcGIS.

28 Igac. 2004. «DEM SRTM (Shuttle Radar Topography Mission) 30 metros». Edición Grupo GIC. Subdirección de Planeación y Estrategias Corporativas. Corantioquia. Medellín.

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

Gráfico 7.3 Distribución de *Lutzomyia gomezi* en Antioquia. Ejemplo de mapeo de un vector mediante los SIG



Fuente: Tomado del trabajo realizado por los autores con el grupo de investigadores de las Líneas de Entomología, SIG y Ecoepidemiología del Pecet (2012).

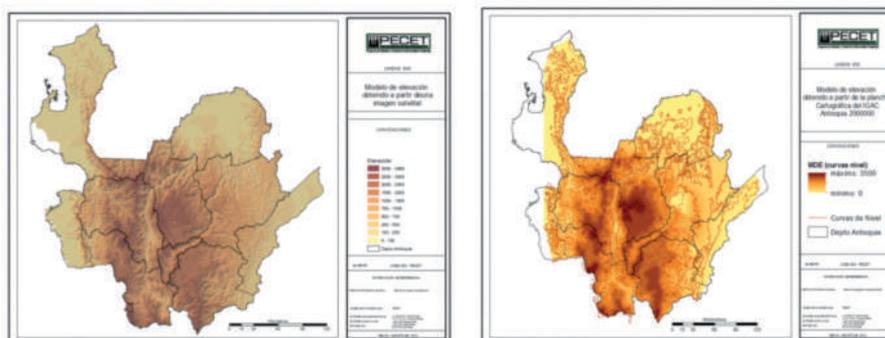
Los datos se obtuvieron de la plancha cartográfica de Antioquia 1:100.000. El procedimiento realizado partió de generar un nuevo archivo a partir de la interpolación de los datos de altura suministrados por las curvas de nivel presentes en el área de estudio. El SIG origina una serie de redes irregulares de triángulos conocidos como TIN (*triangular irregular network*). Posteriormente este TIN se convierte en un archivo *raster* que se denomina MDE. Este procedimiento se realiza también usando herramientas incorporadas a los SIG. El gráfico 7.4 muestra los resultados obtenidos.

Una de las funciones de análisis que ofrece el SIG es superponer diversos datos referentes a un mismo sitio, los cuales se encuentran almacenados en capas. Cada archivo capa puede ser intersectado

con otro, o adicionar a su estructura información espacial de otra capa que la superpone. Es así como, por ejemplo, se cruzó el archivo capa del vector *Lutzomyia gomezi*, obtenido del archivo capa generado a partir de la base de datos de los vectores de *Lutzomyia* del Pecet capturados en el departamento de Antioquia, con el archivo capa del MDE generado para dicha área de estudio. El resultado de la superposición e intersección de ambas capas es un archivo que contiene la información de los rangos de altura en los sitios donde se registraron los vectores capturados. El gráfico 7.5 muestra los resultados obtenidos.

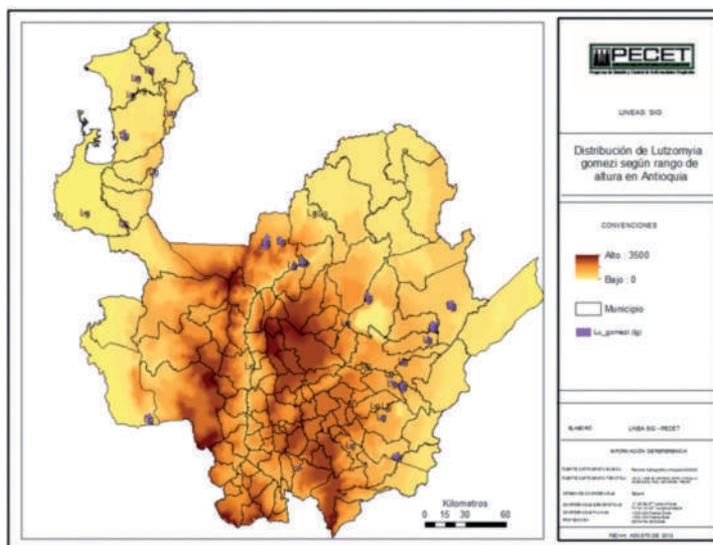
La capa espacial con información sobre las variables precipitación y temperatura se obtuvo mediante la búsqueda y edición de la información ofrecida por el

Gráfico 7.4 Representación de dos modelos de elevación MDE generados con técnicas diferentes



Fuente: La gráfica izquierda corresponde a un MDE proveniente de una imagen satelital²⁹ y la figura de la derecha ilustra el MDE obtenido por los autores con técnicas de análisis espacial de SIG a partir de información de la plancha cartográfica del IGAC de Antioquia 1:100.000³⁰

Gráfico 7.5 Mapa de distribución de acuerdo con rangos de altura de un vector



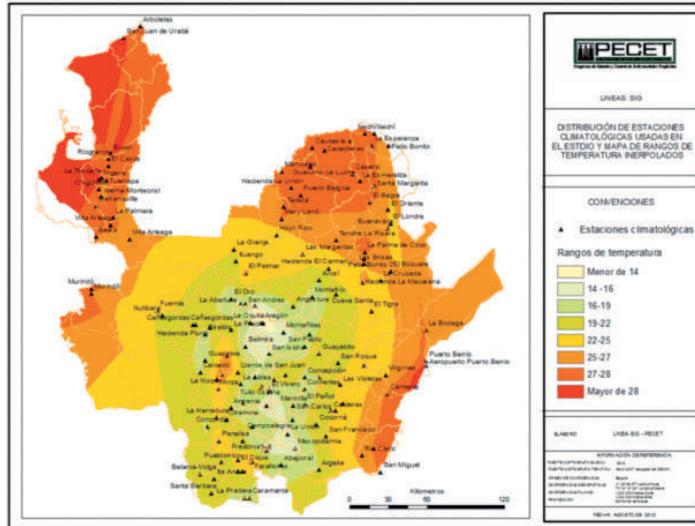
Fuente: MDE construido con datos suministrados por Corantioquia e Igac y datos suministrados de la base de datos georreferenciada de vectores realizado por los autores con el grupo de investigadores de las Líneas de Entomología, SIG y Ecoepidemiología del Pecet (2012).

29 Igac. 2004. DEM SRTM (Shuttle Radar Topography Mission) 30 metros. Edición Grupo GIC. Subdirección de Planeación y Estrategias Corporativas. Corantioquia. Medellín.

30 Igac. 2007. «Mapa topográfico digital Antioquia-Chocó 1:100.000». Bogotá IGAC.

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

Gráfico 7.6 Distribución de estaciones climatológicas usadas en el estudio y mapa resultado de la interpolación de temperatura por rangos



Fuente: Archivo capa de distribución de los rangos de temperatura en Antioquia a partir de la interpolación de los datos de estaciones climatológicas del IDEAM³² usando la herramienta SIG.

IGAC, proveniente de estaciones climatológicas del Instituto Colombiano de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales (Ideam), la cual cuenta con datos de localización, temperaturas y precipitación promedio en Antioquia.³¹ Una información más en detalle, que contenga precipitaciones mínimas, máximas anuales o mensuales de la región, tiene costo y no está a la libre disposición del público. Esto representa un obstáculo para los estudios de hábitat de vectores de proyectos de investigación de bajo presupuesto y para las instituciones que tienen la responsabilidad del control de la

enfermedad. Adicionalmente, hay una baja densidad de estaciones climatológicas en el departamento. Para obtener el archivo *raster* de distribución de temperaturas y precipitación se recolectaron los datos de las estaciones; estos se georreferenciaron y se calcularon los valores promedio en una tabla de datos descriptivos o atributo de las estaciones (véase el gráfico 7.6).

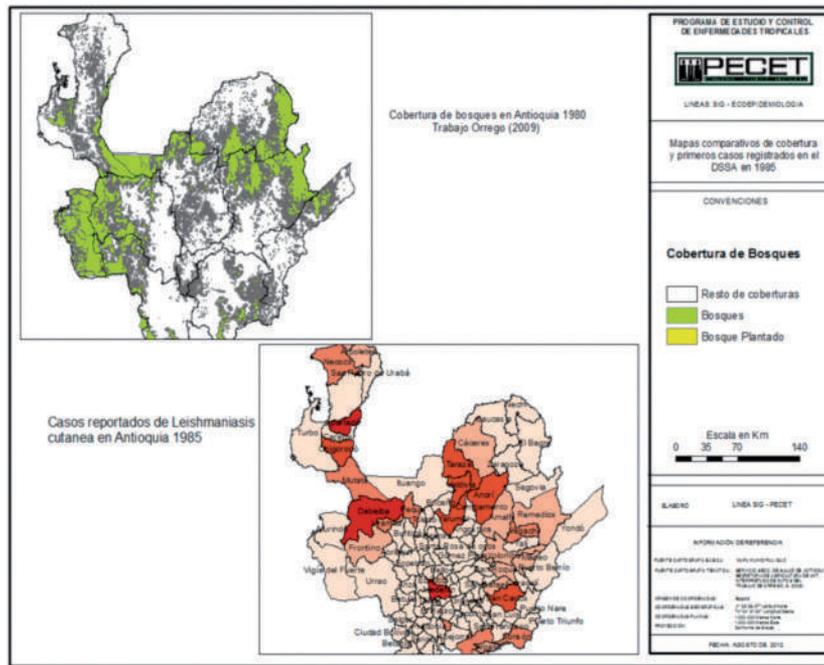
Finalmente, se usaron las herramientas de interpolación del SIG para generar datos *raster* de distribución de temperatura y precipitación promedio en Antioquia, los cuales fueron comparados e in-

31 Igac. 2007. Estudio general de suelos y zonificación de tierras - Departamento de Antioquia. Tomo 1. Bogotá: IGAC.

32 Ibíd.

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

Gráfico 7.8 Mapas comparativos de coberturas boscosas y casos registrados de leishmaniasis



Fuente: Mapa construido con datos georreferenciados de registros de casos suministrado por la Seccional de Salud de Antioquia y archivo capa de coberturas boscosas suministrado por la Secretaría de Agricultura de Antioquia, tomado de Orrego, S. (2009).³⁵

lizado por Sergio Orrego,³⁴ quien usó imágenes Spot de diferentes temporalidades para revisar tasas de deforestación en Antioquia. Es importante resaltar que aún están pendientes por realizarse estudios para analizar la expansión de vectores asociados a la deforestación; estos permitirían, mediante la comparación de las zonas boscosas que han registrado cambios de cobertura importante y la

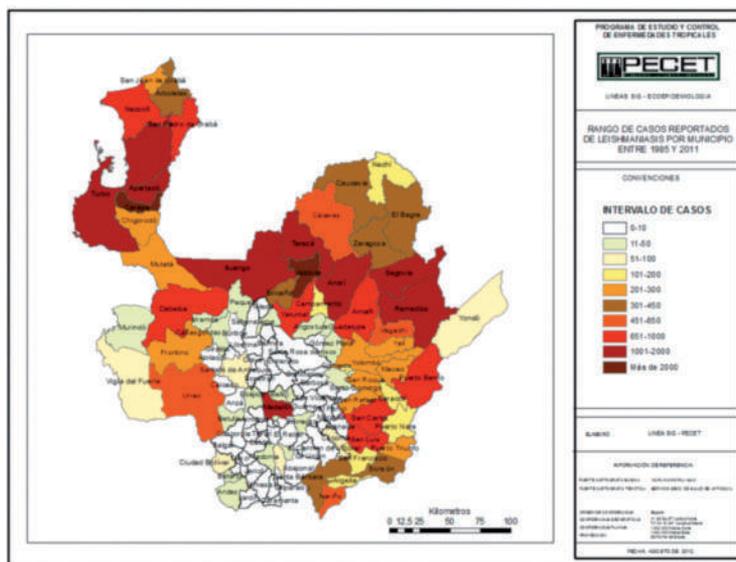
distribución de casos reportados de enfermedades asociadas a vectores, establecer la relación entre deforestación y expansión de estas enfermedades.

Con el fin de determinar coberturas y ecosistemas donde habitaba el vector, se usó la información de coberturas Corine Land Cover suministrada por la Secretaría de Agricultura de Antioquia. Se utilizó la clasificación homologada de esta institu-

³⁴ Orrego, 2009. «Economic Modeling of Tropical Deforestation in Antioquia (Colombia), 1980-2000: An Analysis at a Semi-Fine Scale with Spatially Explicit Data». Digital Library Oregon State University.

³⁵ *Ibíd.*

Gráfico 7.9 Representación cartográfica de los casos de leishmaniasis cutánea y mucocutánea registrados por la Secretaría Departamental de Salud de Antioquia entre 1985 y 2011



Fuente: Mapa construido con datos georreferenciados de registros de casos anuales municipales suministrado por la Seccional de Salud de Antioquia (DSSA).

ción, así como datos interpretados del trabajo de Orrego (2009) para entender la relación entre coberturas boscosas y registro de casos de leishmaniasis cutánea en Antioquia durante la década de 1980. El gráfico 7.8 ilustra el resultado de la comparación. Se debe hacer notar que los archivos de coberturas vegetales son en general escasos y, excepcionalmente, tienen un buen nivel de detalle. Respecto de los datos epidemiológicos, solo a partir de la mitad de la década de los ochenta se comenzó a llevar un registro de casos de leishmaniasis en el ámbito departamental y se acepta que hay un alto subregistro.

Por último, se realizó el registro de casos reportados por la Secretaría de Salud de

Antioquia. El análisis de esta información permitió entender la dinámica espacio-temporal de expansión de la enfermedad en el departamento (véase el gráfico 7.9).

Posteriormente se usaron herramientas de superposición y comparación de la información espacial, organizada en capas, para obtener áreas de riesgo y presencia del vector.

Cabe anotar que el diseño metodológico para el empleo de la herramienta SIG con el fin de determinar la relación entre diferentes variables en el campo del proyecto es innovador, y esto lo convierte en uno de los pocos trabajos pioneros en este tema en la región.

Para lograr los objetivos planteados usando las herramientas SIG se diseñó un

7. Aportes telemáticos de los sistemas de información geográfica para el...

Gráfico 7.10 Visualización general de los procesos y análisis realizados durante el proyecto.

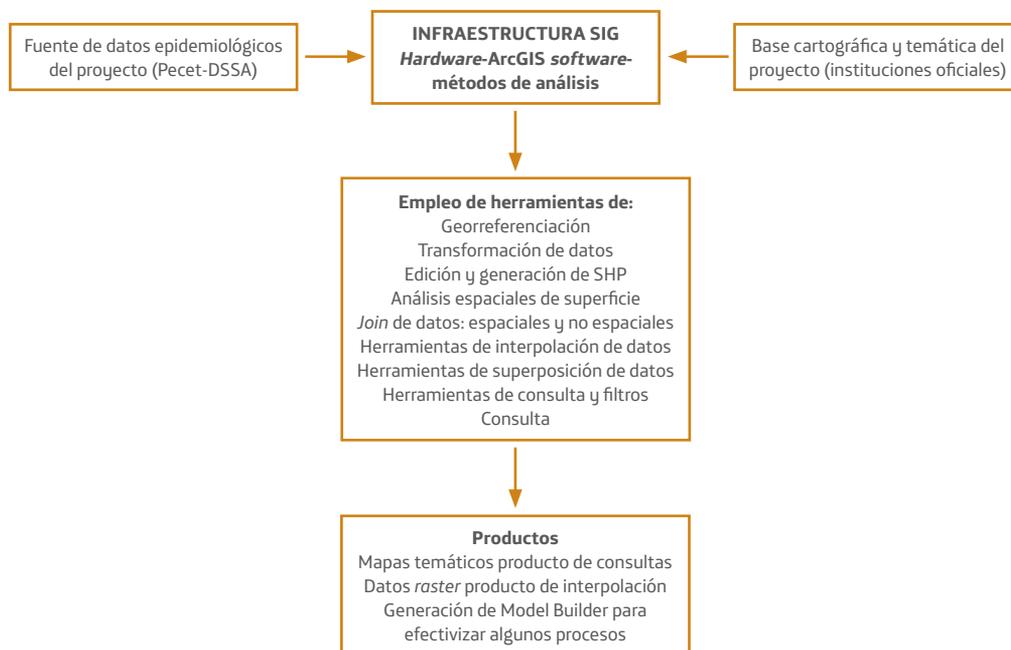


diagrama de flujo metodológico de los procesos de captura, almacenamiento y análisis de la información requerida y disponible (véase el gráfico 7.10), lo cual consolidada las bases para el uso de herramientas tecnológicas como los SIG en futuros trabajos en el campo ecoepidemiológico.

Con los resultados obtenidos de la dinámica de expansión de la enfermedad en el departamento de Antioquia, se vio la necesidad de analizar dicha expansión en relación con otros factores que también la influyen, como los asociados a las condiciones de pobreza y miseria, la cercanía a áreas de impacto minero, los conflictos sociales como la guerra, el desplazamiento de poblaciones, etc., que generan condiciones de vulnerabilidad para las poblaciones y posibilitan la transmisión de la enfermedad en áreas que histó-

ricamente no eran consideradas como endémicas.

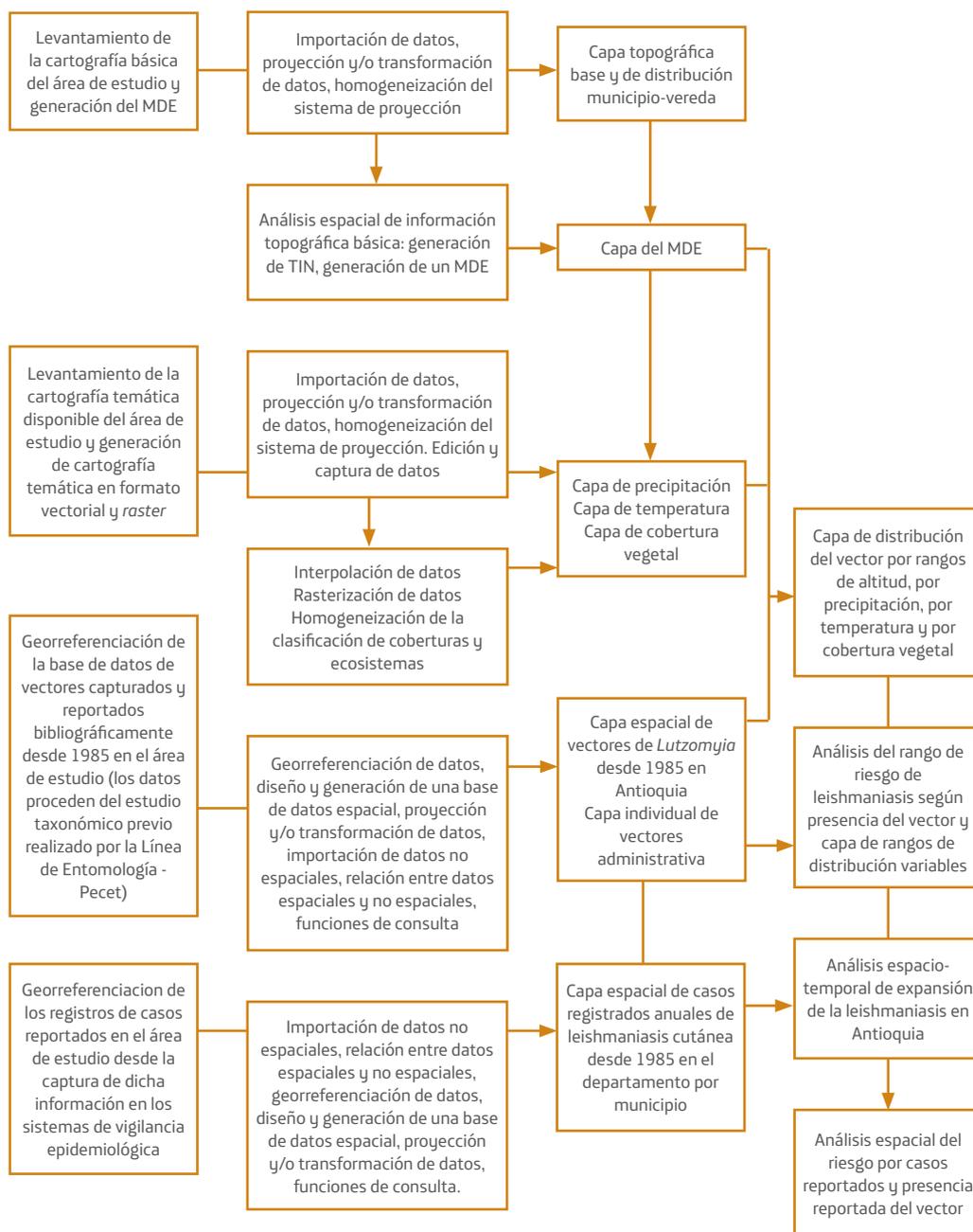
En el gráfico 7.11 se describe el flujo metodológico de trabajo implementado con las herramientas SIG:

7.5 Conclusiones y recomendaciones

En este trabajo se muestra el carácter innovador y de generación de conocimiento asociado al empleo de herramientas SIG en el estudio, control y prevención de enfermedades transmitidas por vectores, como es el caso de la leishmaniasis.

Las herramientas que esta tecnología pone a disposición del usuario permiten, mediante un diseño metodológico de trabajo con el SIG, comparar datos almace-

Gráfico 7.11 Flujo metodológico de trabajo implementado con las herramientas SIG



nados en diversos formatos y fuentes y superponerlos entre sí para realizar mapas espacio-temporales de distribución de vectores y de la dinámica de expansión de una enfermedad o fenómenos asociados a enfermedades. Por ejemplo, las herramientas de comparación entre diversas variables almacenadas en datos tipo capa permiten reconocer aspectos asociados a la incidencia de la enfermedad y la influencia de las condiciones en una región.

Estos procesos de captura, almacenamiento y análisis de información requieren del diseño y ejecución de metodologías de trabajo, que consideren las características de la información disponible para el proyecto con el fin de alcanzar los objetivos esperados.

Para el proceso de análisis y procesamiento de la diversa información en un proyecto como el descrito son útiles herramientas que permitan la construcción y concatenación de aplicaciones donde los datos de salida de una sirvan de entrada a la siguiente. Tal es el caso de Model Builder de ArcGIS. El empleo de SIG exige dimensionar las necesidades de infraestructura antes de comprar y tener muy claro el para qué se utilizará la herramienta. Además, de esta manera se contribuye a reducir significativamente los costos exagerados. Es decir, la clave para trabajar con un SIG es comprender para qué se requiere y establecer claramente los alcances del desarrollo en cada fase del proyecto.

En nuestro medio se presentan algunos obstáculos en el empleo de estas herramientas informáticas, como son: difícil acceso a datos geográficos; escasa disponibilidad y escala de presentación de los datos; poco personal capacitado en el uso de herramientas como los SIG y el GPS, y

carencia de infraestructura informática, sobre todo en las áreas rurales. Campañas de modernización y empleo de TIC impulsadas actualmente por el gobierno departamental y nacional contribuyen parcialmente a solucionar el problema de carencia de infraestructura computarizada a mediano plazo en áreas rurales. Además, la expansión de herramientas de escritorio abiertas para el SIG favorece el acceso a algunos de estos recursos tecnológicos. Sin embargo, continúa siendo una necesidad urgente la capacitación de personal en el uso de esta tecnología; asimismo el acceso a los datos geográficos y su disponibilidad para estudios en el campo son imprescindibles para la realización de estudios de distribución del vector y riesgo de enfermedad. Una forma efectiva de contribuir a paliar esta necesidad sería con la implementación de un geoportal de datos dedicado a enfermedades tropicales, como apoyo a la comunidad científica latinoamericana. Este geoportal puede ser organizado usando herramientas de plataforma de mapas de libre acceso y podría funcionar como un observatorio de estudio, control y monitoreo de las enfermedades tropicales, para constituirse en un instrumento que apoye procesos de toma de decisiones de organismos nacionales e internacionales que trabajen en el campo de la salud y en la disminución del riesgo en comunidades pobres.

En este trabajo, el análisis de las herramientas SIG evidenció que es necesario mejorar los métodos de georreferenciación en el levantamiento de registro de casos y en la captura de especies en campo, no solamente aumentando la disponibilidad de dispositivos móviles de posicionamiento, GPS, sino incrementando la

capacitación del personal en el uso de los mismos y en normas de levantamiento de datos geoecológicos.

Resulta necesario, además, establecer conjuntamente una normalización y homogeneización en la recolección y organización de las bases de datos epidemiológicos en las instituciones de salud, así como promover, al menos para todas las instituciones oficiales que manejan datos geográficos, el uso de estándares de datos, de procesos y de recursos tecnológicos.

Se concluye finalmente que es necesario contar con metodologías de trabajo para el uso de herramientas TIC en el campo de la salud, como el presentado en este trabajo.

7.6 Referencias

- Agudelo, L. A., J. Uribe, D. Sierra, F. Ruíz e I. Vélez. 2002. «Presence of American Cutaneous Leishmaniasis Vectors Surrounding the City of Medellin, Colombia». *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 97 (5): 641-642, July. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762002000500008&script=sci_arttext [acceso febrero 21 de 2013].
- Alvar, J., S. Yactayoy C. Bern. 2006. «Leishmaniasis and poverty». *Trends Parasitology* 22: 552-557.
- Aparicio, C. y M. Bitencourt. 2004. «Spatial modeling of cutaneous leishmaniasis risk zones». *Rev Saude Publica* 38(4):511-516.
- Ashford, R. W. 2000. «The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses». *International Journal for Parasitology* 30, n.º 12-13: 1269-1281.
- Bari, A. 2006. «Epidemiology of cutaneous leishmaniasis». *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2006 (16): 156-162.
- Bavia, M. E., D. D. Carneiro, H. C. Gurgel, F. Madureira y M. Barbosa. 2005. «Remote Sensing and Geographic Information Systems and risk of American visceral leishmaniasis in Bahia, Brazil». *Parassitologia* 47 (1), marzo: 165-9.
- Bejarano, E.E. 2006. «Lista actualizada de los psicódidos (Diptera: Psychodidae) de Colombia». *Folia Entomológica Mexicana* 45 (1): 47-56.
- Ceccato, P., T. Ghebremeskel, M. Jaiteh et al. 2007. «Malaria stratification, climate and epidemic early warning in Eritrea». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 77 (6Suppl.): 61-68.
- Cepal. 2010. «Salud-e: promesas y desafíos para la inclusión social». *Newsletter* 12, especial «Salud y tic», julio. <http://www.eclac.cl/socinfo/noticias/paginas/3/44733/newsletter12.pdf>, [acceso, diciembre 7 de 2012].
- Cromley, Ellen y Sara MacLafferty. 2002. *GIS and Public Health*. 2ª ed. New York: The Guilford Press.
- Díaz-Nieto, L. M., A. Maciá, M. A. Perotti, y C. M. Berón. 2013. «Geographical Limits of the Southeastern Distribution of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) in Argentina». *PLoS Neglected tropical Diseases* 7 (1): e1963. doi:10.1371/journal.pntd.0001963. [acceso, enero 14 de 2013].
- Dos Santos, A., R. Duarte., J. C. Miranda, L. Caranha y R. Ferreira. 2012. «Studies on the Feeding Habits of *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psy-

- chodidae:Phlebotominae) Populations from Endemic Areas of American Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil». Hindawi Publishing Corporation, *Journal of Tropical Medicine* 2012, Article ID 858657, 5 p. <http://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/858657/> [acceso, enero 21 de 2013].
- Eisen, R.J. y L. Eisen. 2008. «Spatial modeling of human risk of exposure to vector-borne pathogens based on epidemiological versus arthropod vector data». *Journal of Medical Entomology* 45 (2): 181-192.
- Elliott, P. y D. Wartenberg. 2004 «Spatial epidemiology: current approaches and future challenges». *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112 (9): 998-1006.
- Emmanuel, N. N., N. Loha, O. M. Ojogba y O. K. Ikenna. 2011. «Landscape epidemiology: An emerging perspective in the mapping and modelling of disease and disease risk factors». *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 1 (3): 247-250.
- Fernández, A. V. 2006. *Desarrollo de los Sistemas de Información: una metodología basada en el modelado*. Barcelona: Edicions de la Universitat Politècnica de Catalunya UPC.
- Gil, J. F., J. Nasser, S. Cajal, M. Juarez, N. Acosta, R. Cimino, P. Diosque y A. Krolewiecki. 2010. «Urban Transmission of American Cutaneous Leishmaniasis in Argentina: Spatial Analysis Study». *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82 (3): 433-440.
- Hansson, E., M. Sasa, K. Mattisson, A. Robles y J. M. Gutiérrez. 2013. «Using Geographical Information Systems to Identify Populations in Need of Improved Accessibility to Antivenom Treatment for Snakebite Envenoming in Costa Rica». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7 (1): e2009. doi:10.1371/journal.pntd.0002009. <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002009>, [acceso, enero 21 de 2013].
- Igac-Instituto Geográfico Agustín Codazzi- 1998. «Principios básicos de Cartografía temática». Bogotá. Graphiartex, pp. 191-230.
- 2004. DEM SRTM (Shuttle Radar Topography Mission) 30 metros. Edición Grupo GIC. Subdirección de Planeación y Estrategias Corporativas. CO-RANTIOQUIA. Disponible en: <http://www.arcgis.com/home/item.html?id=07cdcc10e6214f9382c72e14e6c0fac9>. [acceso, agosto 21 de 2013].
- 2007. *Estudio General de Suelos y Zonificación de tierras — Departamento de Antioquia*. Tomo 1. Bogotá: Igac.
- 2012. Plancha topográfica del Departamento de Antioquia, escala 1: 2.000.000.
- Departamento de Antioquia: División Político-administrativa. Igac. http://geoportal.igac.gov.co/mapas_de_colombia/igac/mps_politico_admon_dp-ales/Antioquia_2012.pdf [acceso, agosto 21 de 2012].
- Kalluri, S., P. Gilruth, D. Rogers y M. Szczur. 2007. «Surveillance of arthropod vector-borne infectious diseases using remote sensing techniques: a review». *PLoS Pathogens* 3 (10): 1361-1371. <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.0030116> [acceso, enero 21 de 2013].

- Kurland, K. y W. Gorr. 2007. *gis Tutorial for Health*. Esri Press.
- Laudon, K. y J. Laudon. 2006. *Management Information Systems*. New Jersey: Pearson Prentice Hall.
- Moreno, R., M. Piñeros y G. Hernández. 2003. *Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia*. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología e Igac.
- Murray, H.W., J. D. Berman, C. R. Davies y N. G. Saravia. 2005. «Advances in leishmaniasis». *Lancet*, 366: 1561-1577.
- OMS —Organización Mundial de la Salud—. 2002. *Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire* 77 (44): 365-372, <http://www.who.int/wer> [acceso, febrero 11 de 2013].
- 2010. «Control de leishmaniasis». 63ª Asamblea Mundial de la Salud, A63/16. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16964&Itemid. [acceso, enero 11 de 2013].
- 2013. Leishmaniasis: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/January>. [acceso, enero 11 de 2013].
- OPS —Organización Panamericana de la Salud—. 2013 «Mapa de distribución de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en las Américas: promedio de casos anuales notificado por país entre 2006 y 2010», http://new.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/CD/Neglected_diseases/distr_leish_cutanea_mucosa_americas_2006_2010_esp.jpg, [acceso, febrero 10 de 2013].
- 2013. «Avanza la lucha contra las enfermedades infecciosas desatendidas en las Américas y en el mundo»: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8183&Itemid=39648, [acceso, febrero 18 de 2013].
- Orrego, S. 2009. «Economic Modeling of Tropical Deforestation in Antioquia (Colombia), 1980-2000: An Analysis at a Semi-Fine Scale with Spatially Explicit Data». Digital Library Oregon State University. <http://ir.library.oregonstate.edu/xmlui/handle/1957/11738>, [acceso, febrero 11 de 2013].
- Ready, P. D. 2008. «Leishmaniasis emergence and climate change». *Rev Sci Tech* 27: 399-412.
- 2010. «Leishmaniasis emergence in Europe». *Eurosurveillance* 15 (10): 19505.
- Reithinger, R., J. C. Dujardin, H. Louzir, C. Pirmez, B. Alexander y S. Brooker. 2007. «Cutaneous leishmaniasis». *Lancet Infectious Diseases* 7: 581-596.
- Steere, A. C. 2001. «Lyme disease». *New England Journal of Medicine* 345: 115-125.
- Thomson, M. C. y S. J. Connor. 2000. «Environmental information system for the control of arthropod vectors of disease». *Medical and Veterinary Entomology* 14: 227-244.
- Vélez, I. D., E. Hendrickx, S. Robledo y S. Agudelo. 2001. «Leishmaniosis cutánea en Colombia y género». *Cadernos de Saúde Pública*, Río de Janeiro, 17, N. 1 (enero-febrero): 171-180.
- Washino, R. K. y B. L. Wood. 1994. «Application of remote sensing to arthropod vector surveillance and control». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 50: 134-144.
- Yamey, G. 2002. «The world's most neglected diseases». *BMJ* 325: 176-7.

Jaime R. Torres

Graduado en Medicina, Universidad Central de Venezuela. Residencia de postgrado en Infectología Clínica, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Estado de Louisiana (New Orleans, USA). Máster en Salud Pública y Medicina Tropical, Universidad de Tulane (New Orleans, USA). Especialización en Enfermedades Tropicales, Universidades de São Paulo y Brasilia. Jefe de cátedra de Medicina Tropical, escuela Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela. Editor del Boletín Venezolano de Infectología. Expresidente de la Sociedad Venezolana de Infectología. Reconocimientos científicos de la Sociedad Venezolana de Dermatología y American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

Flor H. Pujol

Graduada de Biólogo, Universidad Simón Bolívar, Venezuela. Magister y doctor en Biología, Mención Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Formó parte de la Gerencia Nacional de Biotecnología de las Empresas Polar. Posteriormente ingresó como investigadora en el IVIC en la línea de investigación en hepatitis virales. A partir de entonces expandió su línea de investigación en hepatitis y VIH a los distintos virus causantes de esas enfermedades con dos enfoques principales: desarrollo de sistemas diagnósticos y epidemiología molecular.

8. Nuevos mecanismos de comunicación epidemiológica y de salud basados en la web o en la telefonía móvil: implicaciones e impacto potencial para Latinoamérica

Jaime R. Torres R.

Profesor Titular en la cátedra de Medicina Tropical y director del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela.
torresj@post.com

Flor H. Pujol

Investigador Titular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.
fhpujol@gmail.com

8.1 Resumen

Las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) basadas en la web o en telefonía móvil han generado importantes cambios en las técnicas de investigación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes, más allá de las técnicas médicas convencionales, ofreciendo soporte a todos los procesos relacionados con el sector de la salud. Tales avances permiten orientar el sistema de salud hacia una medicina más personalizada, al ubicar al propio paciente en el centro del modelo de atención. Las TIC amplían de esta forma el espectro de posibilidades encaminadas a la renovación y optimización de las rela-

ciones médico-paciente, médico-médico y médico-gestor, facilitando esas relaciones y dando una respuesta más efectiva a las necesidades de los usuarios.

No obstante, con pocas excepciones, América Latina hace un escaso uso de tales sistemas en el sector salud, especialmente en los sectores donde la infraestructura sanitaria es más precaria o ausente y la mayor utilización de los mismos pudieran tener un máximo impacto potencial. Desarrollos y aplicaciones basados en telefonía celular que han sido evaluados preliminarmente en África pudieran ser de gran impacto potencial en el control de algunas de las patologías tropicales desatendidas aún prevalentes en la región, tales como las pa-

rasitosis intestinales, malaria, filariasis y la enfermedad de Chagas, entre otras.

Una integración efectiva de las TIC a las políticas y estrategias de salud pública en la región permitiría eventualmente mejorar la atención médica de la población, al igual que optimizar procesos y reducir costos.

8.2 Introducción

A pesar de haberse desarrollado numerosas alternativas de información epidemiológica y de salud, mediante el empleo de Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) basadas en la web o en telefonía móvil, uno de los sectores donde menos se hace uso de tales sistemas en los países en desarrollo, incluyendo gran parte de América Latina, es el sector salud, en el cual la mayoría de las estructuras organizacionales utiliza el papel y los tradicionales equipos de oficina para la recolección y gestión de información. A nivel regional, esta carencia es claramente evidente en mayor medida en las zonas rurales y aisladas, donde muchos pacientes requieren recorrer grandes distancias y vencer considerables dificultades para acceder a los centros de atención en salud adecuados a su enfermedad o, incluso, solo para la solicitud de una simple consulta médica. La obligatoriedad de coleccionar y transmitir la información en forma manual, la necesidad de transcribirla, al igual que la no existencia de medios adecuados de almacenamiento, el constante cambio en los formatos de los formularios de recolección de información epidemiológica por parte del (los) ministerio(s), así como la imposibilidad de adaptar estos formatos a

las necesidades propias de cada región, determinan que en estas zonas la mayor parte de la información epidemiológica resultante no sea adecuadamente registrada ni almacenada para su análisis y la toma de decisiones oportunos.

La mayor parte de los sistemas de vigilancia epidemiológica empleados actualmente en Latinoamérica siguen un modelo clásico orientado a la recolección, notificación y análisis de información epidemiológica. La limitada información diagnóstica recolectada se destina fundamentalmente a obtener un perfil epidemiológico, que al final resulta poco confiable por la falta de datos representativos de toda la población. Por otro lado, la información no es sometida a un análisis detallado e interpretación profunda que permitan la toma de decisiones en el campo de la salud pública y no se cuentan con mecanismos que permitan el flujo bidireccional de la información entre los diferentes niveles del sistema de salud pública (local, regional y nacional).

Por lo tanto, es indispensable afrontar la mejora de los sistemas de recolección de información, pues sin datos fiables y completos no es posible un análisis, notificación y toma de decisiones apropiados. A pesar del innegable empeño que realizan los distintos países de la región por incorporar las TIC en el sector salud, es evidente la ausencia relativa de mecanismos institucionales, tanto a nivel nacional como regional, dirigidos a articular dichos esfuerzos en una política pública orientada a cerrar las brechas de acceso a la salud, enfrentar la transformación epidemiológica y adelantarse a las crecientes presiones sobre el gasto en salud. El dilema actual reside en encontrar las mejores opciones y

8. Nuevos mecanismos de comunicación epidemiológica y de salud basados en...

formular las estrategias adecuadas para, de manera costo-efectiva, hacer realidad el potencial de estas valiosas tecnologías. Mejorar la atención de salud, optimizar procesos y reducir costos requiere la integración de las TIC a las políticas de sanidad pública en cada uno de los países.

Debe resaltarse que las TIC son un medio y no un fin en sí mismas. Por ello, no se recomienda generar una política pública de salud electrónica, sino más bien especificar el uso de estas en la política de salud y precisar el modo en que pueden contribuir a solucionar los problemas y desafíos de cada uno de los sistemas sanitarios de la región. Dicho de otro modo, la estrategia de incorporación de las TIC debe estar subordinada a la estrategia de salud. Igualmente importante es desarrollar una relación de confianza entre el usuario y el proveedor, tanto en el ámbito de los profesionales de la salud como de los pacientes y ciudadanos, por cuanto de ello depende fuertemente el éxito de la implementación de las TIC en salud, como se ha demostrado con la experiencia europea.

8.3 Aplicaciones basadas en la web

Una iniciativa exitosa dirigida a introducir las TIC, basada en la web, en la región, ha sido y es ProMED-esp, una versión en español mejorada de la muy conocida lista de información epidemiológica mundial ProMED-mail, desarrollada por la Inter-

national Society for Infectious Diseases (ISID) y la Asociación Panamericana de Infectología (API). Los objetivos de esta iniciativa conjunta son entre otros, facilitar el acceso a la información epidemiológica a médicos y trabajadores de la salud pública en Latinoamérica, España y Portugal.^{1,2}

El sistema de ProMED-mail aprovecha la velocidad y presencia a nivel mundial de la Internet para servir como un mecanismo de alerta precoz para la detección de brotes de enfermedades emergentes. Algunas situaciones recientes son reveladoras del impacto que iniciativas de esta índole pueden desempeñar en nuestra labor diaria como profesionales de la salud y en la comunidad en general. Un caso que demuestra claramente la importancia cada vez mayor de las TIC como una fuente expedita de información epidemiológica de gran importancia potencial fue la participación de ProMED-mail que difundió rápidamente la información sobre los reportes iniciales del Dr. S. Cunnion, llamando la atención sobre un síndrome respiratorio agudo severo de elevada letalidad en Guangzhou, China, en febrero de 2003. Este insistente anuncio precedió por varios días el reconocimiento oficial por parte de las autoridades de salud, del inicio de la epidemia del SARS, que luego se extendió rápidamente a escala global, afectando al menos 18.000 personas con más de 1.900 muertes constituyéndose en el prototipo de enfermedades emergentes del nuevo milenio.

Existen otras maneras novedosas mediante las cuales los sistemas de informa-

1 Torres JR. «ProMED-esp, un nuevo mecanismo de comunicación epidemiológica para Latinoamérica. Implicaciones e impacto potencial». *Rev. Chil. infectol.* 2001, 18 (3): 171-172

2 Madoff LC. «ProMED-mail: An Early Warning System for Emerging Diseases». *Clin Infect Dis* 2004; 39:227-32

ción epidemiológica y de salud basados en la web pudieran impactar nuestro medio. Una de ellas es la utilización de sus contenidos por parte de las Sociedades locales de Infectología o Salud Pública, a través de sus Comités de Enfermedades Emergentes o similares, para suministrar periódicamente información pertinente a las agencias de viaje, cada vez que surjan situaciones de impacto potencial para los viajeros, que ameriten la implementación de medidas o recomendaciones de tipo preventivo.

Finalmente, las TIC basadas en la web, tales como ProMED-esp podrían constituirse en el embrión de un sistema más formal de información regional, que permita establecer vínculos estrechos entre los especialistas latinoamericanos interesados en el tema de las enfermedades emergentes. Esto último indudablemente facilitaría el establecimiento de mecanismos efectivos de cooperación y la formación de grupos de expertos capaces de emitir recomendaciones o sugerencias sobre situaciones epidemiológicas específicas, e interactuar con las autoridades sanitarias responsables.

A pesar de experiencias exitosas como la antes mencionada, el impacto eventual de los sistemas de información epidemiológica y de salud basados en la web entre los trabajadores de salud iberoamericanos dependerá en gran medida del grado en que los mismos logren estimular la notificación de situaciones epidemiológicas de importancia potencial o real en un área en donde no existe ni una tradición en este sentido, ni estímulos dirigidos a promover la difusión de esta valiosa fuente de información. Al mismo tiempo, los trabajadores de salud debe-

rán percibir algún beneficio directo o indirecto derivado de su participación o uso de este nuevo instrumento.

8.4 Aplicaciones basadas en telefonía móvil

En la última década, el número de teléfonos móviles en muchos países ha superado al número de habitantes. En España por ejemplo, existen más de 44,3 millones de líneas de telefonía móvil mientras que solo hay alrededor de 44,1 millones de habitantes. Un 96% de los ciudadanos españoles posee un terminal móvil. Países como Jordania e Israel (95%), China (93%), Venezuela (93%) y Estados Unidos (85%) muestran también una gran penetración en cuanto a telefonía móvil. La penetración de los móviles en India alcanza al 60% de la población, en contraste, la presencia de sanitarios en las casas solo llega al 36,4%.

En paralelo con el crecimiento de la penetración de la telefonía móvil a nivel mundial, un novedoso y cada vez mayor espectro de aplicaciones dedicadas a la salud y el bienestar ha sido desarrollado para ser utilizado mediante teléfonos móviles, habiéndose convertido en herramientas ampliamente difundidas en la actualidad.

Con la popularización de los *smartphones* (teléfonos con importantes capacidades computacionales y conexión a Internet), proliferan en la actualidad miles de aplicaciones dedicadas a la salud basadas en la web, tanto para los profesionales de la medicina como para los enfermos o el público en general. Se estima que el sector de las aplicaciones para dispositivos móviles tendrá alrededor de

8. Nuevos mecanismos de comunicación epidemiológica y de salud basados en...

500 millones de clientes potenciales en el 2015. Este nuevo mercado crece actualmente a un ritmo del 800%.

Se ha estimado que en Europa una cuarta parte de los médicos utilizan profesionalmente los dispositivos tipo tableta. La proporción se eleva casi a dos terceras partes de los médicos en Estados Unidos, donde cerca del 62% de ellos recurren a este dispositivo en algún momento de su actividad profesional. Por otro lado, se ha constatado que cerca del 95% de los médicos que usan teléfonos inteligentes también utilizan aplicaciones médicas. No se dispone de información comparativa sobre el grado de penetración o utilización de estos dispositivos y su impacto en el ejercicio médico de los profesionales latinoamericanos.

En los últimos años, han aparecido diversas aplicaciones, como gestores de historial médico, páginas de información elaboradas colaborativamente por expertos, redes sociales de pacientes, incursiones en mundos virtuales y propuestas comerciales de teleasistencia. Tal es el caso de Google Health que permite que el usuario gestione su historial médico y reciba información general sobre sus dolencias y sobre interacción de medicamentos y alergias. Google ha llegado a acuerdos con hospitales, laboratorios y farmacias en Estados Unidos para sincronizar automáticamente la información del paciente. En el mismo sentido, IBM ha desarrollado un kit de salud electrónica, que utiliza el teléfono móvil del paciente para recopilar datos de los dispositivos que constantemente vigilan el ritmo cardíaco, la actividad e incluso la medicación tomada. El teléfono mantiene un registro de datos y envía informes a los médicos

cada cierto tiempo. Telefónica, por su parte, ha desarrollado diversas plataformas *software* como Mobile Derma, un sistema de seguimiento para pacientes de enfermedades dermatológicas, que sirve para seguir la evolución en el período de postoperatorio.

Las llamadas «WisdomCards» (tarjetas de sabiduría), creadas por expertos, recogen datos útiles acerca de diversas dolencias. Cada tarjeta contiene información general, una relación de enlaces a páginas web con recursos informativos de interés, noticias o resultados de ensayos clínicos.

En países en vías de desarrollo también hay experiencias importantes, donde aplicaciones como Rwanda TRACnet, Peru Nacer o Tele-Doc han permitido a los pacientes utilizar sus teléfonos móviles para acceder a registros médicos propios, a bases de datos con información médica o al personal médico mediante una conexión a Internet.

Aplicaciones basadas en localización GPS, como InSTEDD, Voxiva Health Watch o Aessims, envían y reciben datos en casos de emergencia, que hacen posible localizar brotes y expansiones de enfermedades que afectan a un gran número de personas.

Numerosos facultativos de países en diversos niveles de desarrollo recomiendan actualmente a sus pacientes utilizar aplicaciones que faciliten el tratamiento y optimicen los recursos que se dedican al cuidado de la salud. Por ejemplo, hay programas de seguimiento para diabéticos que controlan sus niveles de azúcar en los diferentes momentos del día y facilitan algunas pautas de comida y actividad, e incluso pueden conectar con el

médico vía Internet para consultar problemas que no requieran una atención inmediata.

Varias aplicaciones miden las pulsaciones y dibujan una gráfica impecable con ayuda del flash y de la cámara del teléfono. Se coloca el dedo, mejor el pulgar, sobre la luz y la cámara percibe los cambios de intensidad en su color, que coinciden con los impulsos sanguíneos, y los traduce en una cifra y una gráfica. Si se quiere, se puede enviar desde el móvil vía Internet esos datos al médico. Algo más complicadas son las que sirven para recoger los datos cardíacos o las mediciones de glucosa de enfermos de corazón o de diabetes, por ejemplo. Suelen permitir acumular los datos, señalar alarmas cuando los datos se salen de determinados parámetros y, sobre todo, permiten un control personal que se puede pasar a la historia clínica o al médico que atiende a ese paciente. A menudo, añaden información que resulta útil para el automanejo de la enfermedad.

Existen aplicaciones que recopilan diversos protocolos de diagnóstico médico en varios idiomas, tanto por escrito como por voz, de manera que un médico y un paciente que hablen diferentes lenguas pueden mantener una conversación para establecer un diagnóstico y la prescripción para su tratamiento.

Se han desarrollado diversas aplicaciones que además de ofrecer soluciones que se pueden dar en casa a problemas médicos comunes y proporcionar tablas normales de varios aspectos importantes del desarrollo de los niños pequeños, son capaces de evaluar si la fiebre que está teniendo el bebé es riesgosa o no, y en general para interpretar los síntomas

asociados y evaluar la urgencia del caso. Preguntas sobre la edad, la fiebre, los ganglios, el color, la reacción del niño o la respiración ofrecen respuestas de estratificadas según el riesgo: en las situaciones identificadas como potencialmente graves debe acudir de inmediato al médico, el cual es notificado automáticamente por el teléfono.

Abundan igualmente los pastilleros virtuales asistidos, los cuales permiten al paciente saber qué medicamento debe tomar el usuario, incluyendo foto de la caja o de la pastilla (para quienes llevan un pastillero con las píldoras sueltas), con alarmas ajustadas a la regularidad con la cual deben ser tomada.

Los vademécums, los atlas de especialidades y las calculadoras de riesgos, de dosis y de distintos parámetros del cuerpo es *software* al que recurren muchos profesionales. También numerosas clínicas y aseguradoras o empresas proveedoras de cobertura médica ya tienen aplicaciones para gestionar la atención a sus clientes y optimizar los tratamientos y la gestión. Y esto no ha hecho más que empezar.

La necesidad de garantizar una atención médica temprana para impactar en las elevadas tasas de letalidad y minimizar algunas de las severas secuelas asociadas con la meningitis meningocócica ha llevado al desarrollo aplicaciones para Iphone y Smartphones, que ayudan a sus usuarios a detectar los síntomas de la meningitis e indican, gracias a la tecnología GPS, el hospital más cercano y la ruta más directa de acceso al mismo. Con ello se pretende ayudar a los usuarios en la identificación temprana de síntomas, si es que estos aparecen en algún usuario o alguna perso-

8. Nuevos mecanismos de comunicación epidemiológica y de salud basados en...

na de su entorno próximo, de forma que se pueda trasladar rápidamente al afectado al hospital más cercano, a fin de tratar la enfermedad con urgencia.

Igualmente, se han desarrollado múltiples aplicaciones, algunas simples y otras muy avanzadas, para el diagnóstico o para mejorar nuestro conocimiento sobre parásitos intestinales y hemoparásitos, a través de teléfonos celulares. Algunas de estas nuevas propuestas tienen el potencial de mejorar incluso el acceso a la atención en muchas zonas del mundo.

Un reciente estudio, realizado por investigadores de la Escuela de Harvard de Salud Pública y otras siete instituciones, publicado en la prestigiosa revista *Science*, ha combinado por primera vez datos de teléfonos móviles de 15 millones de personas en Kenia con información detallada sobre la incidencia regional de la malaria, revelando cómo los desplazamientos humanos contribuyen a la propagación de la enfermedad. Los hallazgos indican que la malaria, en gran parte, se origina en el lago Victoria, en Kenia, y se extiende hacia el este, sobre todo hacia la capital, Nairobi, llevada por individuos que se desplazan de un lugar a otro, y regresan a la ciudad después de viajes.³

La información con este nuevo tipo de análisis es una gran ayuda para decidir dónde y cómo controlar los casos importados de malaria en el país, permitiendo por ejemplo, a los funcionarios enviar alertas mediante mensajes de texto de advertencia a los teléfonos de las personas que viajan a zonas de alto riesgo.

Un reciente desarrollo de avanzada permite diagnosticar la malaria solo con la ayuda de un móvil. Según sus creadores, investigadores de «Lifelens Project», su tecnología detecta la enfermedad de forma rápida y con una precisión mayor de la que proporcionan los test de diagnóstico rápido. La aplicación funciona colocando en primer lugar una gota de sangre del paciente en una tira que contiene un marcador reactivo al parásito de la malaria. Después, se toma una imagen de esa tira con un teléfono inteligente equipado con unas pequeñas lentes que permiten ampliar la fotografía hasta trescientas cincuenta veces. Un *software* especial permite identificar las células sanguíneas en esa imagen y comprobar si el paciente está afectado por la enfermedad. Además, la aplicación también hace posible subir esos datos a Internet lo que, según sus creadores, puede ayudar a realizar un seguimiento del trastorno y conocer qué zonas están más afectadas. Esta aplicación es accesible a cualquiera que sepa utilizar un teléfono móvil, lo cual abriría la posibilidad de enviar directamente los dispositivos telefónicos modificados a las zonas afectadas, ya que no es necesario un entrenamiento especial o unas determinadas destrezas lingüísticas para utilizarlo. La identificación temprana de la enfermedad es vital para su tratamiento eficaz. Esta tecnología permitirá que una persona pueda obtener los mismos datos diagnósticos dentro de un minuto o menos, acortando el tiempo necesario para confirmar la enfermedad mediante los métodos tradicionales. El *software* analiza y detecta el

3 Wesolowski A, Eagle N, Tatem AJ, Smith DL, Noor AM, Snow RW, Buckee CO. «Quantifying the Impact of Human Mobility on Malaria». *Science* 12 October 2012: 267-270. (DOI:10.1126/science.1223467)

número de células infectadas, permitiendo que luego la persona pueda cargar los datos en la nube y geolocalizar exactamente dónde se tomó la muestra.

Los médicos y científicos pueden de esta manera utilizar los datos generados con la aplicación a fin de predecir los patrones de la enfermedad en un área determinada e implementar medidas efectivas para prevenir un eventual brote.

Otro grupo de aplicaciones de la telefonía móvil son de gran utilidad potencial en el análisis clínico, así como en el diagnóstico y la consulta médica. En esta categoría se encuentra Moca (Remote Medical Diagnosis on Mobile Phones), la cual es una aplicación basada en Android que permite al personal sanitario rural tomar fotos o vídeos del paciente y grabar sonidos, los cuales pueden almacenarse en la plataforma basada en OpenMRS (Open Medical Record System) que ofrece el servicio. Esta información se envía habitualmente desde localizaciones remotas a centros médicos especializados, permitiendo mejorar el diagnóstico de algunos tipos de cáncer (de mama o de cérvix), seguir postoperatorios (de cataratas, por ejemplo) o hacer diagnóstico dermatológico. También dispone de funcionalidad para apoyar el seguimiento de procedi-

mientos de diagnóstico estandarizados, como IMCI (Integrated Management of Childhood Illness).^{4,5}

Por otro lado, las TIC presentan un gran potencial para la vigilancia continua ambulatoria, la detección de condiciones clínicas anormales y la rehabilitación supervisada. Ofrecen a los pacientes confianza y una calidad de vida mejor, promoviendo al mismo tiempo un comportamiento saludable y conocimiento sobre la salud.^{6,7}

La alta penetración de telefonía móvil en América Latina ofrece una excelente oportunidad para acercar la salud al ciudadano, mediante aplicaciones simples y de alto impacto, tanto en el área de autocuidados como en campañas de promoción. Sin embargo, existen pocas aplicaciones de salud diseñadas específicamente para el mercado latino, lo cual ofrece una oportunidad interesante para los proveedores de servicios móviles y la industria TIC regional.⁸

Aunque limitadas en número, existen algunas experiencias de gran interés en el empleo de aplicaciones de salud móvil en América Latina durante la última década.⁹

En Chile se ha incorporado la telefonía móvil en programas de vigilancia y prevención de diabetes tipo-2 con el objetivo de proveer apoyo a los que han sido diag-

4 Salud electrónica en América Latina y el Caribe: Avances y desafíos. Andrés Fernández y Enrique Oviedo (editores). Publicación de las Naciones Unidas. LC/L.3252. Copyright © Naciones Unidas, Santiago de Chile, 2010

5 Mobile Health Market Report 2011-2016. «The Impact Of Smartphone Applications On The Mobile Health Industry (VOL. 2)». Release date: 9th of January 2012 Research 2 Guidance <<http://www.research2guidance.com/>>WP250 Understanding the Importance of Mobile Health (mHealth) for Pharma» <<http://www.cuttingedgeinfo.com/process/?ref=211>> Published August 8, 2012

6 Bastawrous A, Armstrong MJ. «Mobile health use in low- and high-income countries: an overview of the peer-reviewed literature». *JR Soc Med* 2013; 106(4): 130-42

7 Chao M. «Tendencias en Tecnologías de la Información en Salud — Una Visión Latinoamericana— Everis Health Latino América, 2012». <<http://www.everis.com/spain/WCLibraryRepository/2012%20Tendencias%20IT%20-%20LATAM%20-.pdf>>

8 «Las TIC y el Sector Salud en Latinoamérica, Fundación Telefónica, Bitacoramedica. II. Aplicaciones de las TIC en el Sector de la Salud del Futuro». <http://archivo.bitacoramedica.com/wp-content/uploads/2009/09/Telefonica_TIC_Cap_II.pdf>

9 Källander K, Tibenderana JK, Akpogheneta OJ, Strachan DL, Hill Z, Asbroek A, Conteh L, Kirkwood BR, Mee SR. «Mobile Health (mHealth) Approaches and Lessons for Increased Performance and Retention of Community Health Workers in Low- and Middle-Income Countries: A Review». *J Med Internet Res* 2013, 15(1):e17

8. Nuevos mecanismos de comunicación epidemiológica y de salud basados en...

nosticados como prediabéticos o diabéticos. Los pacientes inscritos en el programa están en capacidad de mantener, mediante el uso de la comunicación móvil con los centros de salud, un contacto continuo con las enfermeras y los doctores buscando proveer una red de soporte médico que promueva cambios conductuales saludables que disminuyan el riesgo de la diabetes tipo-2.

Países centroamericanos como es el caso de Honduras, han empleado a gran escala la telefonía celular, en el desarrollo del modelo y la data de las pruebas piloto de un sistema de *cloud computing* para brindar soporte médico entre pacientes afectados por diversas enfermedades crónicas.

La región ha participado en el desarrollo y uso de CareNet, una herramienta de soporte para la adherencia, monitoreo y tratamiento de la diabetes mediante las tecnologías móviles. La idea subyacente es que mediante una red de soporte de tecnología interactiva, los pacientes estarían en condiciones de hacerse autoseguimiento y de sentirse apoyados de manera virtual.^{9, 10}

La telefonía celular ha sido empleada en la recolección de información sobre enfermedades cardiovasculares en al menos tres países latinoamericanos (Argentina, Guatemala y Perú), mediante la implementación de una plataforma móvil SMS para evaluar la prevalencia de la hipertensión en las comunidades rurales en comparación a los habitantes urbanos.

En la actualidad, Chile y Perú implementan programas para apoyar el diag-

nóstico de la tuberculosis vía un sistema basado en Internet, teniendo en cuenta a los usuarios que son técnicos de laboratorio. El sistema de salud se denomina E-Chasqui, y conecta sistemas de laboratorio mediante la creación de una red nacional, a nivel de laboratorios de hospitales y centros de salud. La meta es lograr una mejor integración y eficacia de los diferentes componentes de la red.

Una aplicación denominada Cell-POS ha sido empleada en Perú demostrando cómo las tecnologías móviles pueden soportar y ser adaptadas para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes infectados con el VIH. El desarrollo de este estudio se basa en un estudio cualitativo previo, que demostró que una de las principales razones para la baja adherencia al tratamiento se debió a que los participantes simplemente olvidaron tomar su medicina. Estos resultados motivaron la creación de una plataforma de recordatorios SMS, cuyo contenido fue desarrollado por la población usuaria, para recordarles tomar las medicinas antirretrovirales. De manera interesante, los usuarios eligieron no solo recibir el recordatorio SMS sino que el mensaje fuese motivacional. Se crearon tres tipos de recordatorios SMS, 1) recordatorio para tomar la medicación, 2) recordatorio de citas médicas y 3) mensajes educativos (con consejos nutricionales por ejemplo).¹¹

Microscopios diminutos que pueden ser instalados en cualquier teléfono celular con cámara y usarse para diagnosticar enfermedades en lugares alejados han

10 Free C, Phillips G, Galli L, Watson L, Felix L, et al. (2013) «The Effectiveness of Mobile-Health Technology-Based Health Behaviour Change or Disease Management Interventions for Health Care Consumers: A Systematic Review». *PLoS Med* 10(1): e1001362

11 Simposio sobre la Estrategia de Salud Móvil para América Latina. Marzo 25-26 2011 Lima, Perú. Reporte (Español) <http://mhealth.andeanquipu.org/download/reporte_espanol.pdf>

sido evaluados preliminarmente en África con efectividad en pacientes portadores de parasitosis intestinales. Tales dispositivos tendrían el potencial de revolucionar los servicios de salud en todo el mundo en desarrollo y de demostrarse efectivos en las pruebas de campo, permitirían avanzar en el control de algunas de las enfermedades tropicales desatendidas en América Latina como las parasitosis intestinales, o aquellas producidas por hemoparásitos como malaria, filariasis y enfermedad de Chagas.¹²

En la medida en que los planes de salud dirigidos por los gobiernos están presionando a las compañías farmacéuticas a probar que sus productos valen los precios que cobran, recortando los gastos en fármacos con beneficios marginales, las compañías están tomando un rol mayor en asegurar el éxito de los tratamientos a los pacientes. Por este motivo, las compañías farmacéuticas han incrementado significativamente sus inversiones en aplicaciones para teléfonos móviles y sitios web educacionales para conseguir que los pacientes tomen sus fármacos, se ejerciten y alimenten bien. En tal sentido, más del 40% de los proyectos dirigidos a estos objetivos fueron aplicaciones para teléfonos inteligentes, un incremento sostenido mayor del 11% durante el último quinquenio. Como consecuencia de esta tendencia, las inversiones en aplicaciones para teléfonos móviles y sitios web educacionales por las grandes empresas farmacéuticas se han incrementado en cerca de un 78%.

La firma consultora Research2Guidance, especializada en investigación de tec-

nologías móviles, ha preparado un informe detallado sobre el mercado de las aplicaciones móviles para salud y proporciona datos, cifras clave de mercado, tendencias tecnológicas y sociales que se han obtenido analizando y encuestando a los principales actores de este mercado y revisando las cifras de un sector que se espera crezca un 807% hasta 2013, mueva 17,5 millardos de dólares en 2012 y llegue a 500 millones de personas usando aplicaciones médicas en dispositivos móviles para 2015 (véase el gráfico 8.1).

Este estudio es relevante para cualquier participante en el mercado de la tecnología médica, ya sean grandes empresas como las compañías farmacéuticas, proveedores de material médico, consultores de la industria de la salud, médicos y organizaciones gubernamentales, al igual que otros protagonistas recién incorporados como los desarrolladores de aplicaciones médicas, los operadores de tiendas de aplicaciones y de redes móviles.

El informe «Mobile Health Market Report 2010-2016» analiza las estrategias que los participantes del mercado de las aplicaciones móviles médicas deben considerar para competir con probabilidades de éxito.

El contenido del informe incluye respuestas a preguntas como estas:

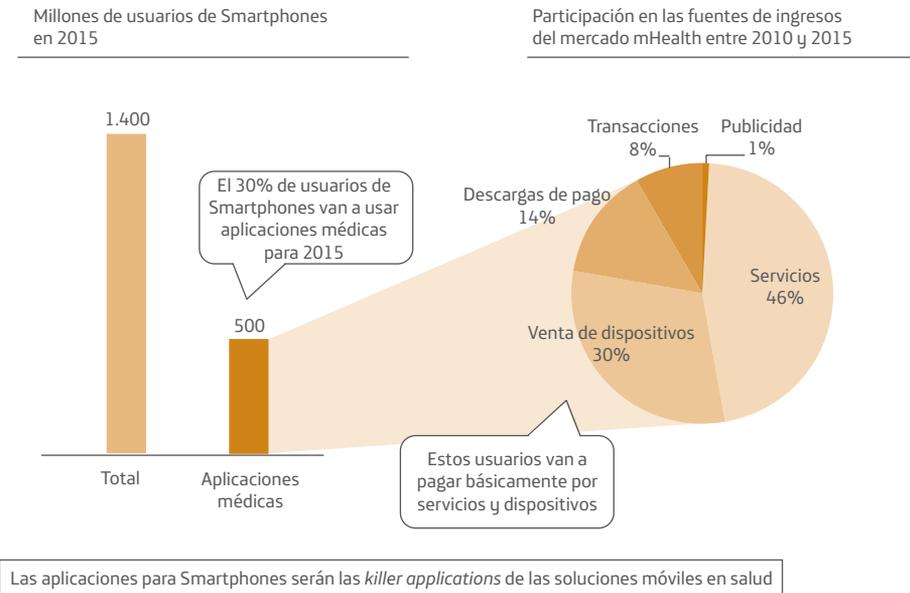
- ¿Cómo se ve afectado el desarrollo de la tecnología móvil con la entrada en juego del mercado de las aplicaciones?
- ¿Cómo afecta el crecimiento de las aplicaciones móviles al sector de la salud?

12 Zhu H, Ozcan A. Wide-field Fluorescent Microscopy and Fluorescent Imaging Flow Cytometry on a Cell-phone, *J Vis Exp* 2013; 74: e50451

8. Nuevos mecanismos de comunicación epidemiológica y de salud basados en...

Gráfico 8.1 Panorama de uso de aplicaciones médicas en dispositivos móviles

En 2015 500 millones de personas estarán usando aplicaciones médicas en sus dispositivos móviles



vía: research2guidance

- ¿Cómo podría evolucionar el mercado de las aplicaciones móviles en los próximos años?
- ¿Qué enseñanzas podemos obtener de empresas con experiencia en el desarrollo de aplicaciones médicas?

El estudio «Understanding the Importance of Mobile Health (mHealth) for Pharma» explica varios factores por los que la industria farmacéutica no debe perder de vista la salud móvil. En principio la conexión entre *stakeholders* —desde pacientes, cuidadores, médicos, enfermeros, farmacéutas hasta los canales logísticos— de la industria de la salud.

El mercado de las aplicaciones de salud ha crecido por un factor de 7 entre 2010 y

2011, alcanzando un valor de 718 millones de dólares estadounidenses (USD), y la predicción es que esa tendencia continúe. Las proyecciones para el 2017 del mercado de salud por telefonía móvil (mHealth) están en el orden de 23.000 millones de dólares estadounidenses.

Entre las conclusiones principales del estudio, destaca el hecho que la tecnología avanzada ya está disponible para ser utilizada y aún más importante, que no se requieren teléfonos inteligentes, las campañas de SMS también han funcionado en entornos complejos.

Debe resaltarse que si bien la tecnología de teléfonos celulares con frecuencia es elogiada como una solución para muchos de los desafíos sanitarios que en-

frenta el mundo en desarrollo, existe una carencia de estudios rigurosos en el contexto de países de ingresos bajos y medios —justamente donde los expertos coinciden en que las iniciativas de salud móvil tienen gran potencial—, que aporten evidencia que respalde esas apreciaciones.

La mayoría de los resultados de ensayos de salud móvil provienen de países ricos y podrían no aplicarse a los países pobres. Por ejemplo, en una revisión sistemática publicada recientemente en la revista PLoS Med, de 75 estudios que buscaron evaluar si las intervenciones de tecnología móvil para los usuarios de atención sanitaria podrían cambiar su conducta de salud o mejorar el manejo de enfermedades, solo tres de ellos se realizaron en países en desarrollo y ninguno de los 42 ensayos de intervenciones diseñadas para apoyar la comunicación entre los proveedores de cuidados de salud o entre los servicios sanitarios y los pacientes se realizaron en el mundo en desarrollo.

8.5 Reflexiones y propuestas

Las experiencias descritas son una clara evidencia del empeño que realizan los distintos países por incorporar las TIC en el sector salud. Sin embargo, su poca im-

plementación dentro de la región es un reflejo de la ausencia relativa de mecanismos institucionales, tanto a nivel nacional como regional, para vincular dichos esfuerzos en una política pública orientada a cerrar las brechas del acceso a la salud, enfrentar la transformación epidemiológica y adelantarse a las crecientes presiones sobre el cada vez mayor gasto en salud.

La discusión actual no debe centrarse sobre la conveniencia de incorporar o no estas herramientas tan potencialmente valiosas, sino en definir las mejores opciones y formular las estrategias más idóneas para, de una forma costo-efectiva, aprovechar su potencial. La integración de las TIC a las políticas de sanidad pública en cada uno de los países permitiría eventualmente mejorar la atención de salud, optimizar procesos y reducir costos. En otras palabras, es necesario que la estrategia de incorporación de las TIC esté siempre subordinada a la estrategia de salud.

Finalmente, como ha demostrado la experiencia europea, es igualmente importante desarrollar confianzas, tanto en el ámbito de los profesionales de la salud como de los pacientes y ciudadanos, puesto que de ello depende en gran medida el éxito de la implementación de las TIC en salud.

Jeffrey Shaw

Obtuvo una licenciatura en Zoología de la Universidad de Londres (1960) y tomó un curso de especialista en Inmunología en la Universidad de Lausana (1972). Tiene una maestría en Parasitología Aplicada y Entomología (1961) y es PhD en Parasitología (1964) de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, Universidad de Londres. En 1974 obtuvo el grado de Doctor en Ciencias (DSc) de la

Universidad de Londres (DSc) por su trabajo en Parasitología. Empezó su investigación sobre los flagelados brasileños de importancia médica y veterinaria en 1965 en la Amazonia, bajo los auspicios del Wellcome Trust. En 1994 fue nombrado profesor titular en el Departamento de Parasitología de la Universidade de São Paulo (USP), Brasil. Se retiró de la Universidad de Cambridge y de la USP y es actualmente profesor sénior de la USP. Es un consultor ad hoc para muchas revistas nacionales e internacionales, miembro de dos consejos editoriales y de organismos nacionales e internacionales para el financiamiento de la investigación. Ha trabajado para WHO's Scientific and Technical Advisory Committee (STAC) y para Comités de Expertos y actualmente es asesor experto sobre leishmaniasis.

Se ha desempeñado como miembro de la Comisión Asesora del Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico brasileño (CNPq) en el campo de la Microbiología y Parasitología. Es Presidente de la Sociedad Brasileña de Protozoología (2011-2013) y, en el 2013, fue un organizador del 5º Congreso Mundial de la Leishmaniasis. Ha publicado más de 230 artículos originales, 32 capítulos de libros y dos libros. Es miembro honorario de la sociedad brasileña de Parasitología. En 1978 obtuvo la Chalmer's Medal de la Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene y en 2000 su Majestad la reina Elizabeth II lo investió como Oficial del Imperio Británico (OBE) por su trabajo sobre la leishmaniasis.

Mariza M. Lacerda Shaw

Se graduó como Doctora en Medicina de la Universidad Federal de Brasilia y luego trabajó en la Fundación Nacional de la Salud del Ministerio de Salud. Allí trabajó entre los años 1989 y 1993 en el Programa Nacional de Control de la Leishmaniasis Cutánea y Visceral del Brasil, actuando como coordinadora durante los dos últimos años. Después se trasladó a la Cámara de Diputados de Brasil como consultora permanente de alto nivel en materia de salud pública y legislación sanitaria.

9. La lista de discusión por *e-mail* sobre *Leishmania* (Leish-L), un foro para la integración del intercambio de información sobre una enfermedad desasistida

Jeffrey Shaw

Departamento de Parasitología de la Universidad de São Paulo,
05509-000 São Paulo, Brasil.
jeffreyj@usp.br

Mariza M. Lacerda Shaw

Departamento de Consultoría, Cámara de Diputados, Brasilia, Distrito Federal, Brasil.
marizashaw@gmail.com

9.1 Antecedentes

En 1992 se realizó un taller en la Fundación Tropical para la Investigación y la Tecnología «André Tosello» en Campinas, Brasil, bajo los auspicios de la American Type Culture Collection (ATCC) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Su objetivo se centró en el uso de la tecnología informática para el procesamiento de datos relacionados con colecciones de microorganismos. Uno de los organizadores fue la Dra. Lois Blaine, quien en ese momento fungía como directora de bioinformática de la ATCC. Su idea era, además de catalogar los organismos contenidos en las co-

lecciones, utilizar Internet para conectar a los investigadores que trabajan con diferentes enfermedades. Durante la reunión consideraron diversas enfermedades y eligieron la leishmaniasis para poner en marcha el proyecto, debido a su distribución a nivel mundial. El método básico de comunicación por Internet en esos días y actualmente era mediante el correo electrónico y en aquel entonces los servidores de listas funcionaban perfectamente bien y eran capaces de aceptar y distribuir mensajes a sus suscriptores. Por otra parte, las listas, además de estimular el debate entre los miembros de la red, son ideales para distribuir anuncios especiales. Una de

las fases más retadoras durante el establecimiento de Leish-L fue lograr que los potenciales usuarios se suscribieran. Un año más tarde, la red entró en pleno funcionamiento. En 1993 tenía 77 suscriptores. Ahora, casi veinte años después, cuenta con cerca de 2.000. Todos los mensajes se almacenan y se pueden revisar en <http://lineu.icb.usp.br/pipermail/leish-l/>. Internet nos ha facilitado métodos sin precedentes de comunicación y muchas plataformas se han desarrollado más recientemente, tales como Facebook, Orkut, Twitter, LinkedIn y grupos de Google. Los mismos crecieron como redes sociales, vinculando a familiares y amigos o han sido usados como herramientas para seguir las opiniones de personas tan disímiles como presidentes, estrellas de cine y hasta las personas comunes. Sin embargo, hasta ahora no han sido utilizados exitosamente por los grupos que trabajan con las enfermedades desatendidas. Este artículo analizará las posibles razones para este fenómeno. Leish-L tiene un grupo único de suscriptores y su éxito continuo depende de la estabilidad a largo plazo que requiere tanto el apoyo institucional como el compromiso personal.

9.2 Introducción

Durante cientos de años las cartas escritas a mano o a máquina constituyeron el principal medio de intercambio de información hasta la era de la comunicación electrónica anunciada por la invención del telégrafo por el profesor Samuel B. Morse. En 1838, él envió un mensaje a través de una señal electromagnética a lo largo de 2 kilómetros de cable en Morristown, Nueva

Jersey. Al final del siglo XIX se había establecido una red mundial que utilizaba cables submarinos para las comunicaciones entre continentes. A este método de comunicación siguió el teléfono, perfeccionado a mediados de la década de 1870 por Alexander Graham Bell. Este avance significó la posibilidad de comunicar a la gente entre sí a través de largas distancias. De esta forma, la red electrónica estaba lista para la siguiente revolución, Internet (Abbate 1999, Leiner, *et al.* 1999).

En 1969 departamentos académicos de varias universidades en California vincularon sus computadores para crear lo que se denominó ARPANET (Advanced Research Projects Agency Network), utilizando un sistema desarrollado por el informático británico Donald Davies para transmitir paquetes de datos (Anon 2012). Seguidamente se unieron más equipos a ARPANET, pero los datos y los programas eran específicos para determinadas tareas. La red siguió creciendo y durante los años siguientes se lograron numerosas reorganizaciones, incluyendo la creación de normas para hacer viable su uso comercial. Finalmente la universalización de la red electrónica ocurrió cuando el físico británico Tim Berners-Lee, que trabajaba en el Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN), exploró exitosamente la posibilidad de agregar hipertexto al Internet. La idea de la World Wide Web había nacido (Berners-Lee y Fischetti 1999). El primer sitio web fue puesto en línea en el CERN, el 6 de agosto de 1991.

El correo electrónico o *e-mail*, como se llama ahora, fue una de las primeras formas electrónicas de intercambio de datos. *E-mail* en las redes se convirtió en el núcleo de Internet, aunque inicialmente solo

era posible la comunicación entre personas que utilizaran la misma computadora central (San 2008). En 1971 Ray Tomlinson utilizó el símbolo @ para distinguir entre diferentes máquinas y desarrolló el primer programa de correo electrónico de Internet. Así nació el e-mail en las redes.

Este increíble y novedoso sistema de comunicación electrónica se limitaba inicialmente a los grandes ordenadores centrales. El desarrollo de los computadores personales por parte de compañías como Apple e IBM, en la década de 1970 (Allan 2001), fue lo que permitió al público el acceso a Internet.

9.3 Preparando el terreno para Leish-L

El gráfico 9.1 muestra la evolución de Internet y su relación con el establecimiento de la red Leish-L. En la década de 1980, uno de nosotros (JJS) fue el director asistente de la Unidad de Parasitología de la Wellcome Trust ubicado en el Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará, Brasil. Un artículo sobre Steve Jobs en la edición del 15 de febrero de 1982 de la revista *Time* titulado «Risk Takers» (*Tomadores de Riesgos*) estimuló su interés en las computadoras, especialmente el Apple II. Durante este período se publicaron otros artículos en diferentes números de la misma revista sobre una notable pieza de *software* llamada VisiCalc. Fue la primera hoja de cálculo disponible para las computadoras personales y formó parte del programa AppleWorks. Este equipo parecía ofrecer la solución a una serie de tareas administrativas, especialmente la preparación de las cuentas de los auditores de la Wellco-

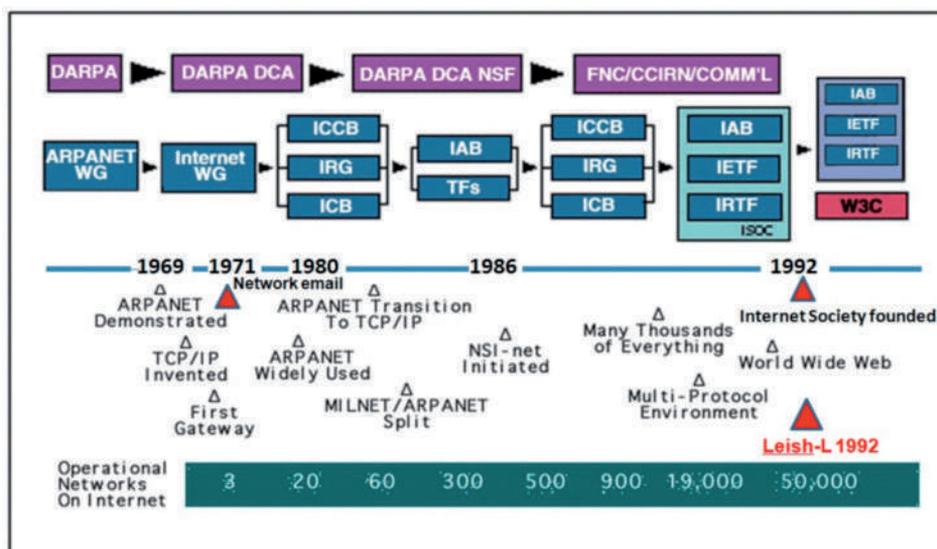
me Trust. Era obvio que esta hoja de cálculo podría ser utilizada para administrar otros tipos de datos asociados con la investigación. En ese momento Brasil era gobernado por una dictadura militar que aplicaba normas de protección que prohibían la importación de equipos de procesamiento de datos. La idea era estimular la tecnología informática nacional, pero logró lo contrario. Desde principios de los años ochenta lo único que hacía Brasil era producir clones de computadoras sin el permiso del propietario de la marca. Los equipos periféricos no estaban disponibles o no eran compatibles. Con la ayuda de la Organización Panamericana de la Salud, importamos una Apple II a mediados de la década de los ochenta. Fue la primera computadora que hubo en el Instituto Evandro Chagas y solo hubo otros dos computadores personales en Belém en aquel momento. Ensamblar la Apple II fue un verdadero desafío ya que todas sus partes y funciones eran un misterio para nosotros. Sin embargo, después de semanas de leer las instrucciones la pantalla finalmente se encendió. Eso fue solo el comienzo: la prueba siguiente fue averiguar cómo funcionaban los programas.

Todo esto preparó el escenario para una serie de eventos que llevaron a la creación de Leish-L.

9.4 ATCC y la gestión de la colección de cepas

En 1992, a solo dos años del lanzamiento de la World Wide Web, la Dra. Lois Blaine, directora de bioinformática de la ATCC (American Type Culture Collection), organizó una reunión en la Fundación Tropical

Gráfico 9.1 La evolución de la comunicación vía Internet y el comienzo de Leish-L (basado en Leiner et al. 1999)



para la Investigación y la Tecnología «André Tosello» en Campinas, Brasil, junto con el Dr. Micah Krichevski de Bionomics International. La reunión fue coordinada por la Base de Datos Tropical (BDT) de la Fundación bajo la dirección de Vanderlei Perez Canhos y apoyada por la OPS (Organización Panamericana de la Salud) y la ATCC. La reunión estuvo orientada a discutir los métodos utilizados para organizar la información relacionada con las colecciones de cepas y uno de nosotros (JJS) fue invitado por dos razones. La Unidad de Parasitología de la Wellcome Trust tenía una de las mayores colecciones de *Leishmania* americanas del mundo almacenadas en nitrógeno líquido y la OPS sabía que la tecnología informática estaba disponible en Belém, ya que se había encargado de su importación.

Durante la reunión se mostraron diferentes sistemas para la gestión de datos,

así como los métodos de comunicación electrónica enfocados en el correo electrónico, un ámbito completamente desconocido para la mayoría de las personas asistentes. Un día, la Dra. Lois le comunicó a los participantes la existencia de programas, los cuales, además de almacenar datos de comunicación, permitían el intercambio de información entre grupos especializados. Su propuesta fue crear grupos dedicados a diferentes temas de interés. Después de un breve debate, se decidió que cada grupo se centraría en el parásito causante de una enfermedad específica y no en las colecciones de microorganismos. Aunque se discutieron varias posibilidades, incluyendo la Enfermedad de Chagas y la malaria, finalmente se decidió crear un grupo vinculado a una enfermedad estudiada por alguno de los asistentes al evento. De esta forma, en febrero de 1992 fue elegida la leishma-

niasis, enfermedad con la cual teníamos experiencia, tanto a nivel de investigación básica (Lainson y Shaw 1987, Lainson, *et al.* 1987, Shaw & Lainson 1987) como a nivel de salud pública (Lacerda 1994, Vieira, *et al.* 1990).

9.5 Organizando y poniendo Leish-L en funcionamiento

Durante la reunión se acordó que el administrador de sistemas de BDT, Sidnei de Souza, se encargaría de la configuración de los programas de computadora. Mientras tanto, los participantes regresaron a sus laboratorios y comenzaron a poner en práctica lo que habían aprendido en el Taller de Campinas. Obviamente, lo primero que había que hacer era poner a funcionar el correo electrónico. Esto era más fácil decirlo que hacerlo, ya que requería de un *hardware* especial (un módem) para la Apple II y una línea telefónica de datos dedicada. Además, se necesitaba un *software* especial que también tuvo que ser instalado y hubo que aprender a manejarlo. En Belém las únicas personas familiarizadas con este tema eran de un grupo de jóvenes técnicos de Embratel (Empresa Brasileira de Telecomunicações). Configurar el correo electrónico en el Instituto Evandro Chagas hubiera sido imposible sin su ayuda. Embratel era el operador de larga distancia de la empresa estatal Telebras, que tenía el monopolio de las telecomunicaciones en Brasil hasta 1998, cuando fue privatizada.

Esperamos ansiosamente un correo electrónico de Sidnei de Souza informándonos que el sistema estaba listo. Des-

pues de mucho esperar, el correo electrónico no llegó, así que nos comunicamos con la BDT solo para enterarnos de que no se había concretado nada porque se necesitaba un coordinador. De esta forma, en noviembre de 1992 uno de nosotros (JJS) se ofreció para actuar como punto de contacto, y volvió a Campinas para ayudar a configurar la página de Internet (Leishnet) y el boletín electrónico (Leish-L). ¡El problema era que todos estábamos esperando a que alguien hiciera algo! ¡Este es quizás un excelente ejemplo de un problema serio de comunicación! El plan que surgió contempló crear una página web para la Red Internacional de *Leishmania* (*International Leishmania Network - ILN*). La lista de discusión (Leish-L) formaría parte del plan. Finalmente, el primer mensaje fue presentado por Dora Anne Lange Canhos el 28 de junio de 1993 — dieciséis meses después de la decisión de crear un foro sobre leishmaniasis. El título del mensaje fue «Epidemia de leishmaniasis en el sur de Sudán», y se refería a un comunicado de prensa de la OMS de fecha 26 de enero de 1993. Fueron días de eventos pioneros; el formato «www» había sido introducido por Tim Berners-Lee solo dos años antes. Tuvimos mucha suerte en tener un programador como Sidnei de Souza y sus expertos conocimientos. Pero entonces vino el verdadero reto: ¿cómo lograr que más personas se suscriban?

9.6 El reclutamiento de suscriptores

A diferencia de hoy en día, a principios de la década de los noventa no era fácil encontrar las direcciones de los autores de

disertaciones científicas. Las publicaciones no incluían automáticamente las direcciones electrónicas. Utilizamos todos los métodos que pudimos para ubicar personas (investigadores y profesionales de la salud), interesadas en *Leishmania*. Una vez identificadas, les enviamos correos electrónicos pidiéndoles que se unieran a Leish-L y les pedimos que animaran a otras personas a unirse también a la lista de discusión. Además, hicimos circular cartas y documentos de invitación en las reuniones científicas y enviamos mensajes de reclutamiento a otros foros cuyos miembros podrían estar interesados en la leishmaniasis. Tratamos de averiguar qué método de reclutamiento era el más productivo y de los 56 suscriptores que logramos en 1993 el 59% se suscribieron en respuesta a los correos electrónicos enviados, el 7% mediante los boletines electrónicos y el 34% por otros métodos. La mayoría eran investigadores de los países desarrollados. Nos percatamos de que entre los reclutados había pocos científicos de alto nivel y con experiencia. Esto fue decepcionante, ya que eran precisamente esas personas con experiencia quienes podrían ayudar a garantizar la calidad de las discusiones. Aunque las razones de este hecho aún no están claras, en aquel momento pensamos que nuestro fracaso se debía a que los investigadores bien tenían sus propias redes personales, o sentían que Leish-L era de poca utilidad.

En el año 1994 hicieron una presentación sobre Leish-L en un Simposio y Taller de Recursos de Datos Taxonómicos en ocasión de la 14.^a Conferencia Codata celebrada en Chambéry, Francia (Shaw & Lacerda, 1994). Aun cuando el foco de la

reunión se centró en la taxonomía, la idea de nuestra participación fue la de ampliar los métodos de comunicación entre los grupos cuya preocupación fundamental no era la taxonomía, sino quienes inevitablemente la utilizan. Los taxonomistas estaban en la vanguardia de la comunicación electrónica y un Sistema de Boletín Electrónico (*Bulletin Board System* - BBS) de acceso telefónico se había creado el 12 de enero de 1987 en el Museo de la Ciencia de Buffalo por el Dr. Richard Zander. Posteriormente, en 1990, la lista reapareció como Bitnet Listserv en la Michigan State University. Esta es la lista de discusión biológica más antigua que hemos encontrado durante nuestras incansables búsquedas de ejemplos de este tipo.

A partir de entonces, la idea de las listas de discusión se hizo popular rápidamente y cinco grupos adicionales de discusión (*newsgroups*) se pusieron en marcha en 1994 (BioSci's Parasite, Biosci's Protista, Biosci's Schistosomiasis and Malaria) en el área de los Protozoos / Parásitos. De estas, solo la lista de Malaria es todavía accesible, aunque recientemente solo se han registrado dos comunicaciones a la misma y no ha habido ningún debate entre los años 2010 y 2013.

9.7 Una pregunta básica: ¿moderar o no moderar?

Durante sus primeros años la lista no fue moderada. Para personas inexpertas como nosotros no fue fácil manejar el programa Listserv. Pero un extraño giro de los acontecimientos cambió esto. El foro funcionaba solo y las opiniones y correos

eran aceptados automáticamente. Las dificultades técnicas que se producían eran remitidas a Sidnei de Souza para su corrección. En diciembre de 2005 se detectó un problema y tratamos de comunicarnos con él. La secretaria de la Fundación André Tosello nos dijo que la BDT había sido cerrada en 2001 debido a desacuerdos administrativos, nadie era responsable del servidor. Nos alarmamos ante la idea de perder las direcciones de 672 suscriptores, que era el fruto de doce años de trabajo. Muchos mensajes se habían distribuido desde de 2001, pero en vista de que la lista no era moderada, ¡Leish-L había estado funcionando sola durante cinco años! Por milagro, el servidor seguía siendo accesible y así el 13 de enero de 2006, copiamos todas las direcciones y páginas web para resguardarlas. Suponemos que alguien debería habernos dicho que la BDT había cerrado, pero nadie lo hizo.

El lugar obvio para establecer la lista era en uno de los servidores del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB) de la Universidad de São Paulo, ya que era el lugar donde uno de nosotros trabajaba. Con la ayuda de William Barbosa, uno de nuestros técnicos informáticos, Leish-L fue trasladada al servidor Lineu del ICB en febrero de 2006 sin perder ni un solo suscriptor o mensaje archivado. Sin embargo, a partir de este momento el sistema utilizado cambió al programa de correo de Python y no el de Listserv. Otro cambio importante ocurrió entonces. Aunque no estamos completamente seguros, dos razones impulsaron este cambio, el problema ya referido que se produjo en 2001, o la creciente cantidad de correo basura: decidimos que era necesario moderar la lista.

9.8 El auge y la caída de las listas de discusión sobre enfermedades parasitarias/desasistidas

El éxito de la comunicación electrónica en la creación de comunidades virtuales continúa, asumiendo formatos, tales como blogs, Facebook, Orkut y Twitter. Con el paso de los años diferentes grupos, como la extinta BIOSCI, intentaron promover la colaboración entre los profesionales de las ciencias biológicas. Hoy en día los grupos de discusión son mejor conocidos como *newsgroups* (literalmente «grupos de noticias»).

El gráfico 9.2 muestra una página web de 1998 (<http://www.diplectanum.talktalk.net/purls/newsgr.htm>) creada por David Gibson. En 2011 solo se podían consultar tres páginas.

Por su parte el gráfico 9.3 muestra la lista de correos electrónicos relacionados con los temas estudiados por la TDR (la división de Investigación de Enfermedades Tropicales de la OMS), preparada en 1996 por Fred Opperdoes. Las listas se dividen entre aquellas abiertas para el debate y aquellas que envían mensajes de correo electrónico a sus suscriptores para informarles sobre eventos importantes. Si combinamos los datos de David Gibson y Fred Opperdoes sobre parasitología básica y enfermedades desasistidas, solo cinco de los 21 grupos de discusión han sobrevivido, mientras que cuatro de las cinco listas de correo siguen funcionando.

Una diferencia importante entre las listas de discusión y las listas de correo es que estas últimas están a cargo de organizaciones que garantizan su continuidad, mientras que las listas de discu-

Gráfico 9.2 Una comparación entre los sitios web de parasitología que estaban activos en 1998 y 2011

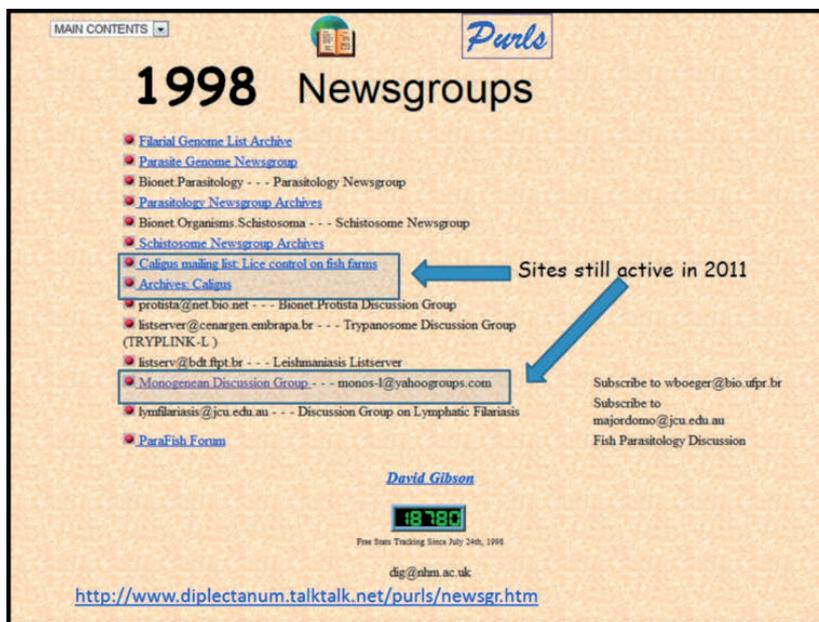
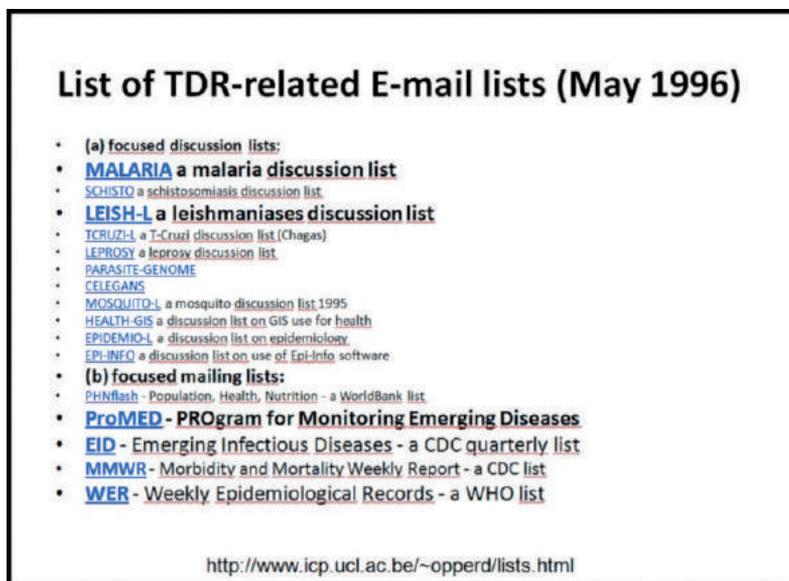


Gráfico 9.3 Una lista de listas de discusión y listas de correo compilada por la OMS en 1996 y puesta a disposición por Fred Opperdoes. Solo las listas en negrita estaban funcionando en 2012



9. La lista de discusión por e-mail sobre *Leishmania* (Leish-L), un foro para la...

sión son creadas por personas interesadas en un tema en particular. Puede ser una coincidencia, pero una de las listas sobre temas biológicos más antiguas, ENTOMOL-L, está dirigida por una organización, la Universidad de Guelph. Esto tal vez apoya el argumento de que las listas de discusión serias deben estar vinculadas a una organización o sociedad científica para asegurar su longevidad.

9.9 Otras comunidades virtuales vinculadas a las enfermedades tropicales desasistidas

A continuación se presentan algunas cuentas de Twitter sobre las enfermedades parasitarias y desasistidas importantes:¹

- Malaria (<https://twitter.com/MalariaNoMore>) [Estadísticas de Twitter: Tweets 2,655; siguiendo 375; seguidores 222,437].
- Esquistosomiasis en el Reino Unido (https://twitter.com/Schistosoma_UK) [Estadísticas de Twitter: Tweets 29; siguiendo 159; seguidores 111].
- La ONG que trabaja para eliminar las siete enfermedades tropicales desasistidas de África subsahariana (https://twitter.com/sci_ntds) [Estadísticas de Twitter: Tweets 1.226; siguiendo 279; seguidores 776].
- USAID Salud Global (<https://twitter.com/USAIDGH>) [Estadísticas de

Twitter: Tweets 9.437; siguiendo 723; seguidores 32.465].

- Global Network (https://twitter.com/Global_Network) [Estadísticas de Twitter: Tweets 5.182; siguiendo 1.417; seguidores 6.981].
- Parasitología (<https://twitter.com/parasitologiapg>) [Estadísticas de Twitter: Tweets 621; siguiendo 208; seguidores 347].
- Enfermedad de Chagas (https://twitter.com/Chagas_Disease) [Estadísticas de Twitter: Tweets 3.908; siguiendo 1.633; seguidores 428].

(la leishmaniasis no se menciona en ninguna de las cuentas anteriores)

Se hace referencia a la leishmaniasis en las siguientes cuentas de Twitter, pero sus contenidos cubren un espectro más amplio de organismos:²

- Un grupo en Barcelona interesado en el mapeo de la leishmaniasis cutánea (<https://twitter.com/onleishmania>) [Estadísticas de Twitter: Tweets 70; siguiendo 97; seguidores 91].
- Fred Opperdoes (<https://twitter.com/costcm0801>) [Estadísticas de Twitter: Tweets 29; siguiendo 1; seguidores 8].
- Instituto Central de Investigación de Fármacos, Lucknow, India (<https://twitter.com/Leishmaniasis1>) [Estadísticas de Twitter: Tweets 7; siguiendo 13; seguidores 13].

¹ Todos las cuentas revisadas por última vez el 2/12/2013.

² Todas las cuentas revisadas por última vez el 2/12/2013.

9.10 Conclusión

Las listas crean comunidades virtuales, y LISTSERV (L-Soft) y MAILMAN (Python) son las herramientas más populares hoy en día para cristalizar la creación de estas comunidades virtuales. Hay cientos de listas sobre todos los temas imaginables, con diferentes números de suscriptores, desde menos de diez a miles de personas. Por ejemplo, hay 150 foros que solamente se ocupan de diferentes aspectos de MAILMAN (www.python.org/mailman/listinfo). LISTSERV sigue siendo popular en muchas universidades. Por ejemplo, la Universidad de Guelph mantiene 36 foros (<https://listserv.uoguelph.ca/>) y entre ellos se encuentra ENTOMOL-L, con 1.158 suscriptores para octubre de 2012. Su primer mensaje fue distribuido el 23 de agosto de 1993. Sin embargo, al leer el contenido de ese mensaje surge la duda si incluso antes de esa fecha el foro ya estaba activo, ya que el mensaje informa acerca de problemas con los cambios en el sistema de direcciones de Internet y la introducción de contraseñas. Esto sucedió tan solo dos meses después de que la comunicación de Dora Anne Lange Canhos sobre leishmaniasis visceral en el Sudán se distribuyó en Leish-L.

Se puede especular sobre las razones de la desaparición de las listas electrónicas. Entender por qué ocurre este fenómeno sería muy útil para identificar cuál sería la mejor manera de mantenerlas activas y promover la comunicación entre los grupos de especialistas, principalmente en el campo de las ciencias biológicas. Por lo que hemos podido determinar, Leish-L fue el primer *newsgroup* que se ocupaba de la enfermedad. Lo que re-

sulta más sorprendente es que se centre en un grupo de enfermedades desasistidas; siempre pensamos que otros *newsgroups* que traten sobre el cáncer o las enfermedades del corazón lo habrían precedido, pero no sucedió así.

En su «Historia del Negocio de las Listas de Discusión» Adam Audette (Audette 2012) discute las razones de por qué desaparecen las listas. Por naturaleza, son iniciativas que consumen mucho tiempo y aquellas que son concurridas exigen mucho más del moderador. Tal como escribió Glenn Fleishman con respecto a la desaparición de INET-Marketing a principios del verano de 1996: «Ha sido fascinante llevar la lista, pero ha tomado una porción cada vez mayor de tiempo en mi vida...». Entre los últimos mensajes de su última jornada, los siguientes comentarios de Glenn se destacaron: «La chispa se ha apagado, y me es imposible dedicar menos del 100% de esfuerzo a las cosas en las que estoy involucrado. Desde que he perdido mi interés en la lista, y como es una iniciativa idiosincrática, es tiempo de cerrar el negocio. Requiere de entre cinco a diez horas a la semana de mi tiempo y, después de casi dos años de esto, prefiero hacer ciclismo, salir a cenar, trabajar en otros proyectos, o dedicarme a la escritura».

Para nosotros, después de veinte años, la chispa sigue ahí y Leish-L definitivamente no es una iniciativa idiosincrática aunque consume una gran cantidad de tiempo. La singularidad de Leish-L es que no hay límites en la naturaleza de los temas que pueden discutirse y es accesible a las personas que trabajan en las regiones donde hay fallas de infraestructura técnica y escasez de expertos. Esperamos que

cuando llegue el momento de jubilarnos otros continuarán moderando con la misma ilusión que nosotros tenemos ante lo que pareciera ser la lista más antigua del mundo dedicada a un grupo de patógenos esparcidos, muy diversos e importantes.

9.11 Referencias

- Abbate J (1999). *Inventing the Internet*, MIT Press.
- Allan RA (2001). *A History of the Personal Computer. The People and the Technology*, Allan Publishing.
- Anon (2012). «Donald W Davies CBE, FRS». http://www.thocpnet/biographies/davies_donaldhtm
- Audette A (2012). «A History of Business Discussion Lists». [http://www.led-digest.com/content/view/38/79/1/1/Berners-Lee T & Fischetti M \(1999\). *Weaving the Web. The original design and the ultimate destiny of the World Wide Web*, Harper.](http://www.led-digest.com/content/view/38/79/1/1/Berners-Lee_T_Fischetti_M_(1999)._Weaving_the_Web._The_original_design_and_the_ultimate_destiny_of_the_World_Wide_Web,_Harper)
- Fleishman Glenn http://totse.mattfast1.com/en/ego/making_money/imd0410.html
- Lacerda MM (1994). «The Brazilian Leishmaniasis Control Program». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 89: 489-495.
- Lainson R & Shaw JJ (1987). «Evolution, classification and geographical distribution». In *The Leishmaniasis in Biology and Medicine: Volume I Biology and Epidemiology* (Peters, W and Killick-Kendrick, R, eds.), pp. 1-120, Academic Press Inc.
- Lainson R, Shaw JJ, Silveira FT (1987). «Dermal and visceral leishmaniasis and their causative agents». *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 81: 702-703.
- Leiner BM, Cerf VG, Clark DD, Kahn RE, Kleinrock L, Lynch DC, Postel J, Roberts LG, Wolf S (1999). «A Brief History of the Internet». arxiv.org/abs/cs/9901011
- San G (2008). «The Origin of Email - How it All Began». <http://ezinearticles.com/?The-Origin-of-Email---How-it-All-Began&id=993730>
- Shaw JJ & Lainson R (1987). «Ecology and epidemiology: New World». In *The Leishmaniasis in Biology and Medicine: Volume I Biology and Epidemiology* (Peters, W and Killick-Kendrick, R, eds), pp. 291-363, Academic Press Inc.
- Shaw JJ & Lacerda MM (1994). «The International Leishmaniasis Network (ILN).» 14th International CODATA Conference, 18-22 Sept Chambery France: 101-102.
- Vieira JB, Lacerda MM, Marsden PD (1990). «National reporting of leishmaniasis: the Brazilian experience». *Parasitol Today* 6: 339-340.

Fundación Telefónica Venezuela

Presidente

Pedro Cortez

Directores

Emilio Gilolmo
Douglas Ochoa
Elena Lacambra
Daniela Laurita
Renán Leal

Gerente General

Valentina Ríos

Asesora de Arte y Conocimiento

Ana Vass

