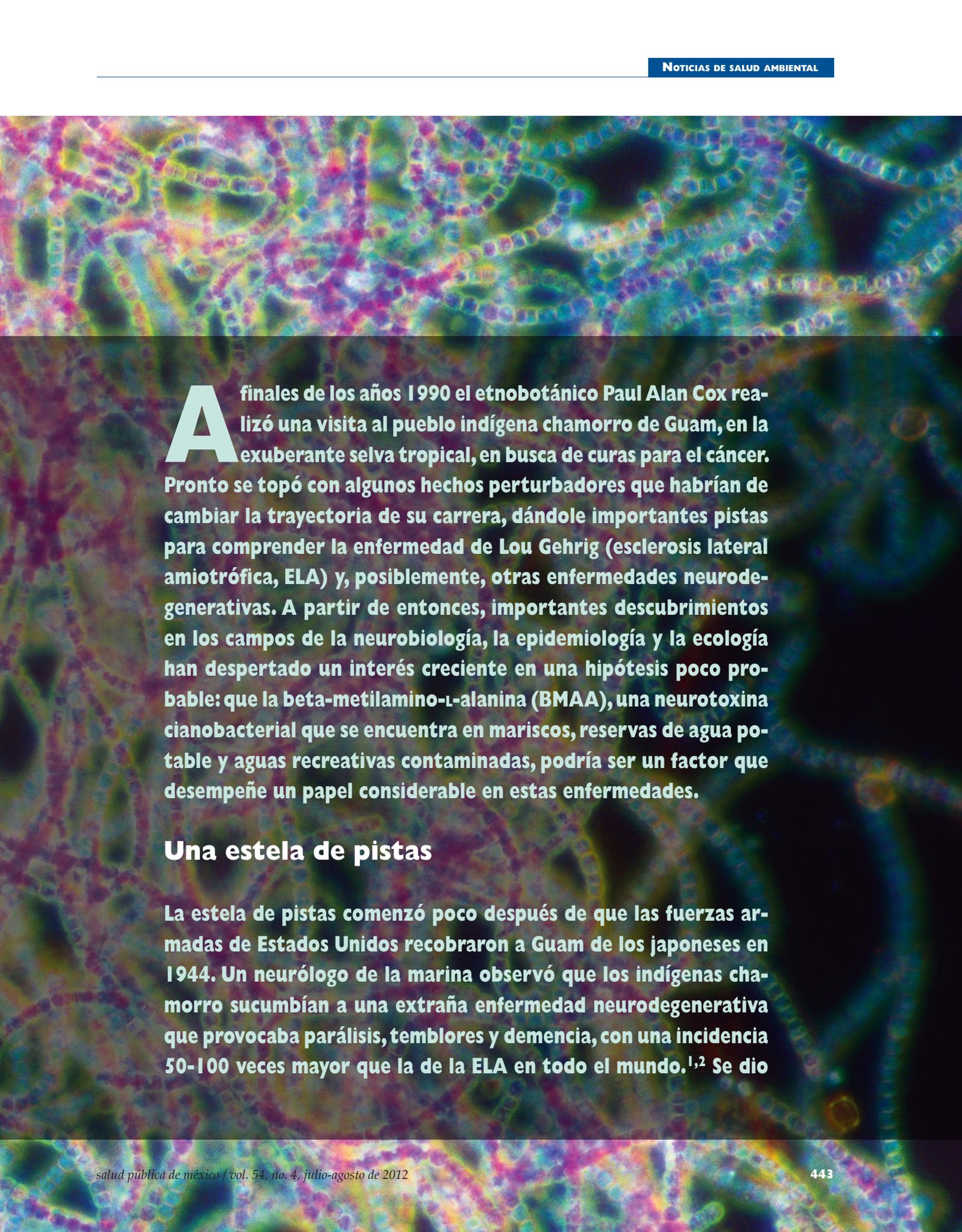


LA INCIPIENTE CIENCIA DE LA **BMAA** ¿Contribuyen las cianobacterias a las enfermedades neurodegenerativas?

Foto: © Michael Abbey/Photo Researchers, Inc.

El invierno pasado, la escritora Wendee Holtcamp visitó el Instituto de Etnomedicina de Paul Cox y el Gran Manantial Prismático del Parque Nacional Yellowstone, que recibe su nombre de las cianobacterias de vivos colores que habitan al borde del manantial. También recorrió el lago Houston en kayak, recolectando agua y sedimentos, que el grupo de Cox sometió a pruebas en busca de BMAA. Los resultados de esa prueba se describieron en el número de enero y febrero de 2012 de la revista *Miller-McCune*.⁵⁵ (Imagen: micrografía de campo oscuro de la cianobacteria *Nostoc*, una de las múltiples cianobacterias que producen BMAA.)

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 120, número 3, marzo 2012, páginas A110-A116.

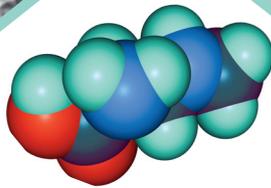


A finales de los años 1990 el etnobotánico Paul Alan Cox realizó una visita al pueblo indígena chamorro de Guam, en la exuberante selva tropical, en busca de curas para el cáncer. Pronto se topó con algunos hechos perturbadores que habrían de cambiar la trayectoria de su carrera, dándole importantes pistas para comprender la enfermedad de Lou Gehrig (esclerosis lateral amiotrófica, ELA) y, posiblemente, otras enfermedades neurodegenerativas. A partir de entonces, importantes descubrimientos en los campos de la neurobiología, la epidemiología y la ecología han despertado un interés creciente en una hipótesis poco probable: que la beta-metilamino-L-alanina (BMAA), una neurotoxina cianobacterial que se encuentra en mariscos, reservas de agua potable y aguas recreativas contaminadas, podría ser un factor que desempeñe un papel considerable en estas enfermedades.

Una estela de pistas

La estela de pistas comenzó poco después de que las fuerzas armadas de Estados Unidos recobraron a Guam de los japoneses en 1944. Un neurólogo de la marina observó que los indígenas chamorro sucumbían a una extraña enfermedad neurodegenerativa que provocaba parálisis, temblores y demencia, con una incidencia 50-100 veces mayor que la de la ELA en todo el mundo.^{1,2} Se dio

Imagen: Estructura molecular: © Scimat/Photo Researchers, Inc.; todas las demás imágenes: Paul A. Cox



(Esta página) La BMAA es producida por el 95% de los géneros de cianobacterias sometidos a pruebas, incluyendo la *Nostoc*, que crece en las raíces del árbol de cicada y se ve como el recubrimiento verde en las raíces cortadas fotografiadas arriba. (Página opuesta) Las semillas de la cicada son utilizadas como alimento y como medicina por el pueblo indígena chamorro de Guam. También las comen los murciélagos y los jabalíes que los chamorro consumen. El alto insumo alimentario de BMAA que resulta de ello ha sido vinculado a una constelación de síntomas neurodegenerativos conocidos localmente como el lytico-bodig.

a la enfermedad el nombre de complejo Parkinson-ELA-demencia (ELA-PD), conocida localmente como lytico-bodig. Desde entonces, los neurólogos han convergido en la isla para intentar resolver la versión médica del problema matemático más difícil del mundo. Se esperaba que descifrando el misterio de esta enfermedad de múltiples facetas se podría obtener acceso a una comprensión más profunda de las enfermedades neurodegenerativas a nivel mundial y posiblemente a una cura.

La primera vez que se aisló la BMAA de los árboles de cicadas de Guam fue en 1967. El descubrimiento fue casual, derivado de la investigación sobre el latirismo, una parálisis progresiva de las piernas encontrada

en personas de China, India y el Medio Oriente. Los estudios habían vinculado el latirismo al consumo de ciertas especies de legumbres que contenían el compuesto β -N-oxalilamino-L-alanina (BOAA).³ Marjorie Whiting, antropóloga y nutrióloga que trabaja en Guam para los Institutos Nacionales de Salud, reconoció una semejanza entre el latirismo y el complejo ELA-PD y pidió a Arthur Bell, connotado estudioso de la bioquímica de las plantas y director del Jardín Botánico Real de Kew, que realizara pruebas con las semillas de las cicadas en busca de BOAA. Si bien resultó que las cicadas no contienen BOAA, Bell descubrió un compuesto similar con un grupo metilo en lugar de oxalilo: la BMAA.^{4,5}

Investigaciones posteriores demostraron que la BMAA causaba convulsiones en los pollos⁶ y ratas⁷ y dañaba las neuronas de las ratas.⁸ Sin embargo, la exposición alimentaria no provocaba síntomas retardados en las ratas⁷, mientras que pronto quedó claro que el ELA-PD se desarrollaba años o incluso décadas después del cese de la exposición. En los años ochenta Peter Spencer, entonces neurotoxicólogo del Colegio de Medicina Albert Einstein, hizo resurgir brevemente la hipótesis de la BMAA y reportó temblores y parálisis en macacos alimentados con BMAA,⁹ pero otro equipo de neurólogos criticó duramente su trabajo argumentando que una persona tendría que comer kilogramos

de harina de cícada para ingerir una dosis comparable.¹⁰

Cox llegó a Guam a finales de los años noventa después de que las pistas se habían enfriado, pero por medio de una serie de descubrimientos hizo resurgir la hipótesis latente de que la BMAA era la causa que estaba detrás del ELA-PD. Los chamorro hacían tortillas de semillas de cícada molidas, que lavaban repetidas veces para eliminar las toxinas (si sus pollos no morían después de beber el agua en la que lavaban las semillas, la gente consideraba que era seguro moler y comer éstas). También comían jabalíes y murciélagos frugívoros que se alimentaban de semillas de cícada; guisaban los murciélagos conocidos como zorros voladores de las Marianas en crema de coco y se los comían enteros: con los sesos, huesos, piel y todo. En 2002 Cox y el neurólogo del Centro Médico de la Universidad Columbia Oliver Sacks plantearon la hipótesis de que la exposición alimentaria crónica genera una reserva neurotóxica en los

tejidos del cerebro de los chamorros que después de un tiempo conduce a un colapso neuronal.¹¹ Los descubrimientos que llevaron a extender la historia más allá de Guam habrían de ocurrir poco después.

La colega de Cox, Sandra Banack, entonces profesora de biología de la Universidad Estatal de California en Fullerton, estaba trabajando junto con Cox en Hawai analizando la piel de los zorros voladores de las Marianas para determinar si contenía BMAA. “Decidimos que si no encontrábamos [BMAA] en los murciélagos, sencillamente pasaríamos a lo siguiente”, dice Cox. En cierta forma, Cox esperaba que el compuesto desencadenante no fuera la BMAA, pues recordaba el ridículo que había hecho Spencer en los años ochenta. Pero una noche, cerca de las 2:00 a.m., según recuerda, “Sandra me llamó del laboratorio, y contesté al primer timbrado. Me dijo: ‘Lo tenemos’”.

Más o menos al mismo tiempo, Cox y Banack hicieron otro avance, al descubrir que la BMAA era producida

por cianobacterias que vivían como simbiosis en ciertas raíces especializadas de las cícadas.¹² Hicieron pruebas en busca de BMAA en diversos organismos de la cadena alimenticia y encontraron que las muestras de piel de los zorros voladores de las Marianas contenían niveles exorbitantes de BMAA: en promedio, 3 556 $\mu\text{g/g}$.¹³ Esta cantidad era 10 000 veces mayor que la que se encontró en las cianobacterias de vida independiente y tres veces la hallada en la capa carnosa de la semilla de cícada que comían los murciélagos, lo que apoya la idea de la bioamplificación (en la cual un contaminante, por lo general un compuesto soluble en grasa, se acumula en un organismo).¹² Pero la sorpresa más grande llegó cuando hicieron pruebas en cerebros humanos en un estudio ciego. Encontraron concentraciones elevadas de BMAA no sólo en los cerebros de todos los pacientes con ELA-PD a quienes sometieron a pruebas sino también en los cerebros de personas canadienses que morían de la enfermedad de Alzheimer (EA),

Todas las imágenes: Paul A. Cox



pero no en los controles de la misma edad.¹⁴ Si la BMAA era producida por cianobacterias en Guam, ¿cómo podía haber personas expuestas a ella en Canadá?

Una neurotoxina cianobacteriana

Debido a que las cianobacterias realizan la fotosíntesis, los científicos las clasificaron antiguamente como algas, y muchas personas siguen refiriéndose a ellas como algas verdiazules; pero los genéticos modernos revelan que pertenecen a un linaje evolutivo aparte. Las cianobacterias forman relaciones simbióticas con otros organismos, o bien, viven de manera independiente en las aguas dulces y marinas, donde pueden brotar en floraciones de crecimiento descontrolado y a menudo tóxicas asociadas a insumos elevados de nutrientes como los que resultan de las escorrentías de fertilizantes. También se las encuentra en las cortezas desérticas, donde cobran vida con las lluvias de temporal. La incidencia de floraciones de cianobacterias se ha incrementado en todo el mundo, y pueden extenderse aún más en los climas cálidos.¹⁵

En un artículo publicado en 2005 en las *Actas de la Academia Nacional de Ciencias*, Cox y varios colegas suyos reportaron haber realizado pruebas en 30 cepas de laboratorio de cianobacteria y haber encontrado que el 95% de ese género producían BMAA.¹⁶ “Nos dábamos cuenta de que una vez que publicáramos este resultado, iba a causar mucho revuelo”, dice Cox. Significaría un cambio de paradigma para un campo que ha invertido mucho dinero en el estudio de la genética de la ELA y no en sus disparadores ambientales.

Sólo 5-10% de los casos de ELA, EA y enfermedad de Parkinson (EP) se deben a mutaciones genéticas heredadas, dice Walter Bradley, experto en ELA y expresidente de neurología

de la Escuela Miller de Medicina de la Universidad de Miami. “Se han gastado cientos de millones en buscar los genes de predisposición, pero realmente es necesario concentrarse mucho más en las sustancias tóxicas ambientales”, dice Bradley.

“La compañía Big Pharma ha gastado muchísimo dinero en desarrollar nuevos medicamentos dirigidos contra los mejores mecanismos analizados por la comunidad científica”, dice Deborah Mash, neuróloga de la Escuela Miller de Medicina de la Universidad de Miami y directora del Banco de Donaciones Cerebrales de Miami. En colaboración con Bradley, replicó el estudio del cerebro realizado por Cox y encontró BMAA en los cerebros de las víctimas de EA, EP y ELA, pero no en los controles.¹⁷ También demostró que la BMAA cruza la barrera sangre-cerebro en las ratas. En estos estudios, ambos científicos encontraron que le toma más tiempo a la molécula entrar en el cerebro que entrar en otros órganos, pero una vez que está allí, se queda atrapada en las proteínas y forma un depósito desde el cual se libera lentamente a través del tiempo.^{18,19}

Una vez que Cox se dio cuenta de que es posible que la BMAA intervenga en múltiples enfermedades neurodegenerativas, dejó Hawai y estableció el Instituto de Etnomedicina en Jackson Hole, Wyoming, donde se le unieron primero Banack y después James Metcalf, un experto en cianobacterias. Mientras Banack se ocupaba del trabajo de laboratorio, Cox reunió fondos para las investigaciones del instituto y estableció un consorcio informal de científicos en todo el mundo: epidemiólogos, neurobiólogos y ecólogos. Estos científicos se reunían una vez al año para discutir los hallazgos de sus investigaciones y las directrices para investigaciones futuras.

Cox ha centrado la mayor parte de sus esfuerzos de investigación en la ELA, en parte por motivos

humanitarios: la ELA ataca a personas saludables, particularmente a las de edad mediana y al parecer en forma aleatoria, y de las principales enfermedades neurodegenerativas es la que menos esperanza tiene de tratamiento y de supervivencia (en las pruebas clínicas, el único tratamiento para la ELA aprobado por la FDA²⁰ ofrecía prolongar la vida aproximadamente tres meses, aunque mejorando los protocolos del tratamiento se puede llegar a extender este período).

La ELA afecta a las neuronas motoras, que son las células más largas del cuerpo. Si bien las capacidades mentales permanecen intactas, la ELA paraliza a los pacientes, con frecuencia desde la periferia hacia el interior, y la mayoría de los pacientes mueren dentro de un período de tres años cuando ya no son capaces de respirar o de deglutir. Se calcula que en cualquier momento dado existen 30 000 casos de ELA en Estados Unidos²¹ (en comparación con 5.4 millones de pacientes con EA²² y 500 000 pacientes con EP²³), pero se estima que el riesgo vitalicio en este país es de aproximadamente 1 de cada 350 hombres y 1 de cada 450 mujeres.²⁴ Se piensa que sólo 10% de los casos son heredados (a éstos se los denomina “ELA familiar”), y 15-20% de éstos están vinculados a la mutación del gen SOD1 (de la superóxido dismutasa).²⁵ La causa del 90% restante (la llamada “ELA esporádica”) permanece sin explicación.²⁶

Errores de traducción

Un aspecto fundamental de la hipótesis de Cox, y la parte que ha resultado la más polémica,^{10,27-30} es que la BMAA no sólo se presenta como una molécula libre y soluble en agua sino que se liga a las proteínas. Dado que la hidrólisis es necesaria para liberar la BMAA ligada a las proteínas,³¹ Cox sospecha que otros estudios subestimaron la BMAA o la pasaron por

alto.^{32,33} La BMAA es un aminoácido no proteinogénico, lo que significa que no es uno de los 20 aminoácidos que conforman proteínas en todos los organismos eucarióticos.

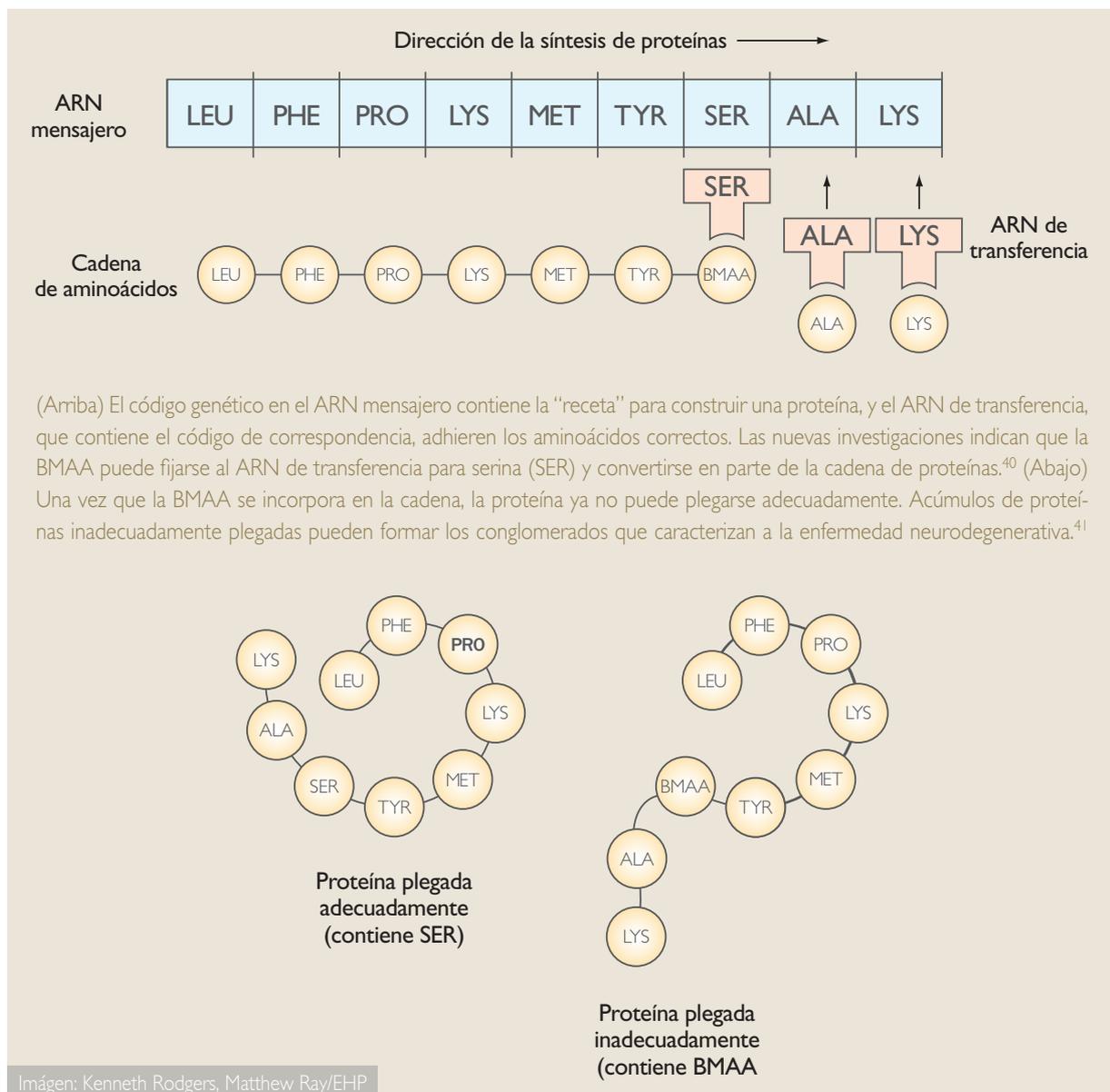
La acumulación de BMAA en las proteínas de las células nerviosas, las cuales deben durar toda una vida, podría proporcionar un mecanismo para la bioamplificación de la toxina. “El problema con las neuronas es que, por regla general, no se dividen, de modo que con el tiempo acumulan proteínas dañadas, y una vez que

llegan a un nivel crítico, éstas provocan que la célula sufra una apoptosis [muerte celular]”, explica Rachael Dunlop, investigadora del Instituto de Investigación del Corazón de Sydney, Australia.

En las células no neuronales que se dividen rápidamente, explica Dunlop, las proteínas dañadas que han formado conglomerados se diluyen en células hijas. “Estas células se deshacen eficazmente de su ‘basura’ por medio de la dilución”, dice. “Las células neuronales no pueden hacer

esto y finalmente se sobrecargan y mueren”. La acumulación también podría explicar de qué manera la BMAA podría dar lugar a las proteínas inadecuadamente plegadas que revelan su presencia en los cerebros de aquellos que mueren de enfermedades neurodegenerativas.

Sin embargo, Cox y sus colegas no contaban con otras evidencias concluyentes que vincularan la BMAA con los conglomerados de proteína en el cerebro, y su idea fue objeto de críticas. “Todo el mundo científico



pensaba entonces que la maquinaria de las células echaría un vistazo [a la BMAA] y diría, 'Ese no es uno de los 20 aminoácidos [proteínogénicos]'", dice Bradley. Cada aminoácido tiene su propia sintetasa de ARN de transferencia (ARNt), una enzima altamente específica que recoge un aminoácido y lo adhiere al codón correspondiente en el ARN mensajero (ARNm) durante la traslación, lo que constituye uno de los primeros pasos en el proceso de la síntesis de proteínas. "Ha habido una acumulación gradual de investigaciones que demuestran que no sólo ocurre una incorporación errónea de diversos aminoácidos no proteínogénicos sino que además ésta puede provocar enfermedades en seres humanos y animales", dice Bradley.

En 2006 Susan Ackerman y sus colegas publicaron en la revista *Nature* que la incorporación inadecuada del aminoácido proteínogénico equivocado, incluso en un porcentaje de error básico (1 error por cada 1 000-10 000 codones) puede dar lugar a la neurodegeneración en los ratones.³⁴ Otra investigación ha revelado que de hecho los organismos incorporan de manera inadecuada los aminoácidos no proteínogénicos.^{4,35} En 2002 Kenneth Rodgers, catedrático principal de la Universidad Tecnológica de Sydney, encontró que las células de mamíferos pueden incorporar a las proteínas celulares una gama de aminoácidos no proteínogénicos, entre ellos el aminoácido levodopa (L-DOPA), que es el tratamiento más comúnmente utilizado para la enfermedad de Parkinson.³⁶ Posteriormente Rodgers detectó L-DOPA en las proteínas del cerebro de los pacientes con Parkinson tratados.^{37,38} "Hemos secuenciado proteínas y demostrado que la L-DOPA se incorpora en las proteínas en lugar de la tirosina",³⁹ dice Rodgers, quien actualmente forma parte del consorcio de Cox.

En el Simposio Internacional sobre ELA/Enfermedad de la Neurona Motora (ENM) en diciembre de 2011 se presentó evidencia de que la BMAA no sólo se encuentra en el tejido cerebral sino que se incorpora en las proteínas de las células nerviosas y esto ocasiona que las proteínas se plieguen inadecuadamente y, a la larga, causa muerte celular.⁴⁰ Rodgers y Dunlop reportaron que la enzima sintetasa de ARNt para el aminoácido serina recoge erróneamente la BMAA y la incorpora en las proteínas *in vitro*. La consecuente autofluorescencia indicó que las proteínas se plegaban inadecuadamente y que las células morían.⁴¹

Modos múltiples de neurotoxicidad

En la mayoría de las proteínas, las partes hidrofílicas (afines al agua) permanecen fuera de la estructura, mientras que las partes hidrofóbicas (no afines al agua) permanecen dentro de ella, pero el daño o los errores de traducción, como la incorporación inadecuada de la BMAA, pueden ocasionar que las partes hidrofóbicas de la proteína terminen quedando expuestas. Estas partes pegajosas se adhieren a otras proteínas malformadas, formando "conglomerados", cuya presencia delata una enfermedad neurodegenerativa.⁴² La formación de conglomerados pequeños da origen a la formación de conglomerados mayores, más tóxicos, en una suerte de reacción en cadena que impide que las células funcionen adecuadamente.⁴³

La investigación reciente sobre la ELA se ha centrado en el papel que desempeña en la neurodegeneración la proteína fijadora del ADN TAR 43.⁴⁴ "Se ha encontrado TDP-43 en los conglomerados de proteína de pacientes afectados por ELA tanto familiar como esporádica, de modo que incluso sin el gen mutado, una proteína TDP-43 que funcione in-

adecuadamente puede contribuir a provocar la enfermedad", dice Dunlop. "Si la BMAA se incorpora inadecuadamente a la proteína TDP-43 en el lugar de la serina, haciendo que la proteína se pliegue de manera inadecuada o que no funcione correctamente, esto podría contribuir al surgimiento de la ELA. No somos tan ingenuos como para creer que este es el único catalizador para la ELA esporádica (probablemente existan varios procesos que tienen que conjuntarse para provocar la disfunción de las neuronas motoras y finalmente la muerte), pero es una pista".

"El reciente hallazgo de que la sintetasa ARNt confunde la BMAA con la serina durante la formación de las proteínas abre el camino a una plétora de nuevos estudios en modelos de laboratorio de la ELA que van desde levaduras hasta ratones, para ver si es posible replicar la formación de conglomerados de proteínas, la clásica 'marca distintiva' de la degeneración de las neuronas motoras", dice Brian Dickie, director de investigación de la Asociación de Enfermedades de la Neurona Motora. "Celebramos una sesión similar en el Simposio ELA/ENM de 2008,⁴⁵ y me sorprendió ver cuántos grupos de investigadores están trabajando actualmente en este campo. Definitivamente hay una mayor aceptación del hecho de que se debe seguir por este camino".

Además de la incorporación inadecuada de las proteínas, los niveles elevados de BMAA sin fijar pueden estimular continuamente a los receptores de glutamato de las células, dando lugar a una lesión neuronal.⁴⁶ Doug Lobner, profesor de biología de la Universidad Marquette, encontró que tanto la BMAA como el metilmercurio, un contaminante común en los mariscos, reducen enormemente el glutatión, el principal antioxidante endógeno del cuerpo, y ambos actúan en sinergia para dañar a las

células nerviosas.^{47,48} Esta reducción de glutatión incrementa el daño por los radicales libres que se sabe ocurre en las enfermedades neurodegenerativas y ha sido vinculada a la ELA en el modelo de ratones con SOD1 transgénico, dice Lobner.⁴⁹ Dado que tanto la BMAA como el metilmercurio pueden encontrarse en canales y ríos navegables, esta acción sinérgica podría plantear un grave problema.

Aún no se ha determinado cómo se conjugan múltiples variables para provocar la neurodegeneración. “Hay variables genéticas. Hay variables ambientales. Hay variables humanas. Probablemente sea una combinación de cosas malas que te ocurren en la vida”, dice Mash. “Tal vez sea estrés oxidativo. Tal vez sea la incorporación inadecuada de la BMAA, y estás desarrollando un montón de proteínas chatarra en la célula. Y tal vez estés estresando a las mitocondrias, y las mitocondrias estén haciendo más especies oxidativas reactivas, y ahora la célula está recibiendo un golpe tras otro”.

Otras líneas de investigación

En tanto se dilucidan los mecanismos de toxicidad de la BMAA, el trabajo ecológico ha proporcionado otras líneas de evidencia. Mash colaboró con el ecólogo especialista en algas Larry Brand, de la Escuela Rosenstiel de Ciencias Marinas y Atmosféricas de la Universidad de Miami, para realizar pruebas en busca de BMAA en la vida marina de las aguas costeras de Florida, incluida la Bahía de Florida, que tiene una floración masiva recurrente de cianobacterias.⁵⁰ Algunas especies que se encuentran abajo en la cadena alimenticia, incluyendo el camarón rosado y el cangrejo azul, ambos alimento de seres humanos, contenían niveles elevados de BMAA, comparables a los de la piel de los murciélagos de Guam (un cangrejo contenía 6 976 $\mu\text{g/g}$).⁵¹

El laboratorio de Mash también ha encontrado BMAA en varias especies de tiburones en una investigación inédita. Brand quiere realizar pruebas en los camarones de criadero ya que, dice, crecen en estanques repletos de cianobacterias.

Los datos preliminares también revelaron BMAA en los cerebros de delfines.⁵² “Estamos interesados en los delfines porque comen la misma clase de mariscos que nosotros”, dice Brand. “Estaba yo bastante escéptico en cuanto a que fuéramos a ver algo. Desde el punto de vista de la química, realmente uno no esperaría que la BMAA se bioamplificara en la cadena alimenticia”. Resultó que 5 de cada 6 cerebros de delfines incluidos en la muestra contenían BMAA; sin embargo, sólo se conocía la causa de la muerte (impacto provocado por un barco) del sexto delfín, el cual no presentaba niveles detectables de BMAA en el cerebro.

Un área de investigación importante para el futuro tiene que ver con las rutas potenciales de exposición, además del consumo de mariscos. Algunos campos agrícolas son regados con agua procedente de cuerpos de agua cubiertos de floraciones de cianobacterias, lo que eleva el potencial de que la BMAA pueda introducirse en la leche, en la carne o en las verduras. Dan Dietrich, profesor de toxicología de la Universidad de Constanza, en Alemania, reportó haber encontrado grandes cantidades no especificadas de BMAA en los suplementos alimenticios de algas verdiazules disponibles comercialmente, incluyendo la *Spirulina* y la *Aphanizomenon flos-aquae*,⁵³ hallazgo que no se ha replicado. Cox aisló la BMAA de las cortezas desérticas recolectadas en todo Qatar y sugirió que no sólo la cianotoxina podría haber contribuido a incrementar los índices de ELA en los veteranos de la Guerra del Golfo sino que la inhalación de polvo con BMAA podría

ser motivo de preocupación en otros lugares.⁵⁴

El agua potable podría ser también una ruta de exposición potencial. El lago Houston, que provee de agua potable a Houston, Texas, arrojó resultados positivos en la prueba de BMAA en el otoño de 2011.⁵⁵ Un estudio de la eficacia de las técnicas de tratamiento del agua para eliminar la BMAA demostró que los filtros de arena, el carbón activado en polvo y la cloración eran eficaces para eliminar la BMAA, por lo menos a escala de laboratorio, siendo la floculación un tanto menos eficaz.⁵⁶ Ningún estudio ha probado la eficacia de los métodos que se utilizan de hecho en el tratamiento del agua para eliminar la BMAA, y actualmente no se realizan pruebas a los suministros de agua potable, si bien Cox sugiere que sería prudente observarlos.¹⁶ Recientemente los investigadores del Instituto de Etnomedicina desarrollaron un anticuerpo que detecta el BMAA y que, imaginan, podría incorporarse a una prueba comercial y a un filtro de agua para eliminar la BMAA.

La epidemiología proporciona otra importante línea de evidencia que apoya la hipótesis de la BMAA. Elijah Stommel, neurólogo del Centro Médico Dartmouth-Hitchcock y sus colegas utilizaron software del sistema de información geográfica (SIG) para hacer un mapeo de los casos de ELA y de los lagos con una historia de floraciones de cianobacterias en Nueva Hampshire. Encontraron que las personas que viven a media milla o menos de distancia de lagos contaminados con cianobacterias tenían un riesgo 2.32 veces mayor de desarrollar ELA que el resto de la población; las personas que vivían alrededor del lago Mascoma en Nueva Hampshire presentaban un riesgo de contraer ELA 25 veces mayor que la incidencia esperada.⁵⁷ Si bien se encontró BMAA en las muestras de agua de otros lagos, los investigado-

res no la detectaron en las muestras del lago Mascoma, tal vez, sugieren, debido a la pequeña cantidad de cianobacterias recolectadas en los filtros de muestreo. No obstante, dice Stommel, "Nuestro mapeo de SIG muestra claramente la presencia de grupos de personas afectadas en las proximidades [de floraciones nocivas de algas]". Él y su equipo añadieron a más pacientes a su base de datos y están preparando dos artículos para publicarlos en el futuro próximo.

Uniendo los puntos

Científicos de todo el mundo continúan investigando diversos aspectos de la hipótesis. Algunos científicos en Suecia encontraron que las ratas recién nacidas tratadas con BMAA mostraban una neurotoxicidad temprana y déficit de aprendizaje y memoria en la edad adulta.⁵⁸ Otros están investigando la presencia de niveles elevados de BMAA en las ostras de la costa del sur de Francia, donde se agrupan personas afectadas por ELA.

En 2010 el Programa Nacional de Toxicología (PNT) inició estudios en modelos de ratas y ratones para determinar, entre otras cosas, si la BMAA se acumula en el cerebro y en otros tejidos y cuáles son los índices de eliminación de esos tejidos. Si se demuestra la acumulación, pueden diseñarse estudios mecanicistas para caracterizar más detalladamente el potencial neurotóxico de BMAA. Se presentaron los resultados preliminares del trabajo del PNT en la Reunión Anual de la Sociedad de Toxicología en marzo de 2012.

"No sé si la hipótesis de la BMAA sea verdadera", dice Mash. "Lo que sé es que hemos medido la BMAA en el cerebro, pero la proximidad no es lo mismo que la causalidad. Necesitas tener una base mecanicista plena [para demostrar la causalidad], y eso va a requerir mucho dinero. Va a requerir estudios epidemiológicos.

Se van a requerir otros modelos de cultivo de células para explicar realmente cómo podría funcionar esto. Y los más costosos van a ser los estudios ambientales".

Entre los avances más prometedores, se perfilan en el horizonte dos fármacos que podrían ayudar a los pacientes con ELA. Cox y sus colegas esperan desarrollar un fármaco que potencialmente impida que la BMAA sea incorporada inadecuadamente, y la empresa farmacéutica Adeona ha iniciado las pruebas clínicas de las Fases II y III para un medicamento con base de cinc⁵⁹ que ya ha dado muestras de una potencial capacidad de desacelerar el progreso de la ELA, aunque en una muestra sumamente pequeña.⁶⁰

Dado que posiblemente haya muchas más personas expuestas a la BMAA que personas que sucumban a enfermedades neurodegenerativas, Cox sospecha que la vulnerabilidad puede reflejar una interacción entre los genes y el medio ambiente. Si la BMAA incrementa el plegamiento inadecuado de las proteínas tendientes a formar conglomerados, tales como la proteína TDP-43, eso podría indicar una interacción de este tipo entre los genes y el medio ambiente y explicaría de qué manera un solo factor ambiental como la BMAA podría precipitar la ELA, la enfermedad de Parkinson y las enfermedades tipo Alzheimer que se observaron en Guam.

Sin embargo, nadie ha investigado aún una base genética para la vulnerabilidad a la BMAA. Mientras tanto, Cox y sus colegas sugieren que se tome la amenaza en serio. "Invitamos a los gestores del agua a que echen un vistazo más de cerca a las floraciones de cianobacterias", dice. "Necesitamos promover, en los lugares donde hay pesquerías comerciales de mariscos, que se preste atención a la calidad del agua".

Queda mucho trabajo por hacer. Sin embargo, dice Bradley, "No creo

que haya ninguna duda de que el establecimiento de la base científica respecto a la BMAA y su neurotoxicidad está avanzando a un ritmo muy satisfactorio, y dicha base concuerda del todo con la hipótesis".

Wendee Holtcamp,

escritora independiente radicada en Houston, ha publicado artículos en *Nature*, *Scientific American*, *National Wildlife* y otras revistas.

Referencias y notas

1. Prasad U, Kurland LK. Arrival of new diseases on Guam: lines of evidence suggesting the post-Spanish origins of ALS and Parkinson's dementia. *J Pac Hist* 32(2):217-228 (1997); <http://www.jstor.org/pss/25169338>.
2. Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 4(5):355-378 (1954); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13185376>.
3. Rao SLN, et al. The isolation and characterization of β -N-oxalyl-L- α , β -diaminopropionic acid: a neurotoxin from the seeds of *Lathyrus sativus*. *Biochemistry* 3(3):432-436(1964); <http://dx.doi.org/10.1021/bi00891a022>.
4. Bell EA. The discovery of BMAA, and examples of biomagnifications and protein incorporation involving other non-protein amino acids. *Amyotroph Lateral Scler* 10 (supl. 2):21-25 (2009); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929727>.
5. Vega A, Bell EA. α -Amino- β -methylaminopropionic acid, a new amino acid from seeds of *Cycas circinalis*. *Phytochemistry* 6(5):759-762 (1967); [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)86018-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(00)86018-5).
6. Bell EA, et al. A neurotoxic amino acid in seeds of *Cycas circinalis*. En: *Toxicity of Cycads: Implications for Neurodegenerative Diseases and Cancer*, Fifth Cycad Conference 1967 (Whiting MG, ed.). Nueva York, NY: Fundación para la Investigación Médica de las Enfermedades del Tercer Mundo (1988).
7. Polsky FI, et al. Distribution and toxicity of α -amino- β -methylaminopropionic acid. *Fed Proc* 31(5):1473-1475 (1972); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5056173>.
8. Seawright AA, et al. Selective degeneration of cerebellar cortical neurons caused by cycad neurotoxin, L- β -methylaminoalanine (L-BMAA), in rats. *Neuropathol Appl Neurobiol* 16(2):153-169 (1990); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2990.1990.tb00944.x>.

9. Spencer PS, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin 237(4814):517-522 (1987); <http://dx.doi.org/10.1126/science.3603037>.
10. Duncan MW, et al. 2-Amino-3-(methylamino)-propanoic acid (BMAA) in cycad flour: an unlikely cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Neurology* 40(5):767-772 (1990); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2330104>.
11. Cox PA, Sacks OW. Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology* 58(6):956-959 (2002); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914415>.
12. Cox PA, et al. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(23):13380-13383 (2003); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2235808100>.
13. Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology* 61(3):387-389 (2003); <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000078320.18564.9F>.
14. Murch SJ, et al. Occurrence of β -methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *Acta Neurol Scand* 110(4):267-269 (2004); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00320.x>.
15. Paerl HW, Huisman J. Blooms like it hot. *Science* 320(5872):57-58 (2008); <http://dx.doi.org/10.1126/science.1155398>.
16. Cox PA, et al. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-l-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(14):5074-5078 (2005); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0501526102>.
17. Pablo J, et al. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 120(4):216-225 (2009); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01150.x>.
18. Mash D, et al. Neurotoxic non-protein amino acid BMAA in brain from patients dying with ALS and Alzheimer's disease [poster]. Presentado en: Reunión Anual de la Academia Americana de Neurología, Chicago, IL, 17 de abril de 2008. *Neurology* 70(supl. 1):A329 (2008). Disponible en: http://www.abstracts2view.com/aan2008chicago/view.php?nu=AAN08L_P06.127 [consultado el 1° de febrero de 2012].
19. Xie X, et al. Tracking brain uptake and protein incorporation of cyanobacterial toxin BMAA [resumen]. Presentado en: 22° Simposio Anual sobre ELA/ENM, Sydney, Australia, 1 Dec 2011. Disponible en: http://www.mndassociation.org/research/for_researchers/international_symposium/22nd_international_symposium_on_alsmnd/abstract_book_2011.html [consultado el 1° de febrero de 2012].
20. RILUTEK® (riluzole) Tablets. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis U.S., LLC (2008). Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020599s011s012lbl.pdf [consultado el 1° de febrero de 2012].
21. Who Gets ALS? [sitio web]. Washington, DC: Asociación de ELA (revisado en febrero de 2011). Disponible en: <http://www.alsa.org/about-als/who-gets-als.html> [consultado el 1° de febrero de 2012].
22. Alzheimer's Association. 2011 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Chicago, IL: Asociación de Alzheimer (2011). Disponible en: http://www.alz.org/downloads/Facts_Figures_2011.pdf [consultado el 1° de febrero de 2012].
23. Parkinson's Disease Background [sitio web]. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (actualizado el 18 de octubre de 2004). Disponible en: http://www.ninds.nih.gov/disorders/parkinsons_disease/parkinsons_disease_background.htm [consultado el 1° de febrero de 2012].
24. Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J Neurol Sci* 262(1-2):45-53 (2007); <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.021>.
25. Wong PC, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron* 14(6):1105-1116 (1995); [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90259-7](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(95)90259-7).
26. Genetics of ALS [website]. Washington, DC: Asociación de ELA [ALS Association] (2010). Disponible en: <http://www.alsa.org/research/about-als-research/genetics-of-als.html> [consultado el 1° de febrero de 2012].
27. Snyder LR, et al. Lack of cerebral BMAA in human cerebral cortex. *Neurology* 72(15):1360-1361 (2009); <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a0fed1>.
28. Montine TJ, et al. Lack of β -methylamino-l-alanine in brain from controls, AD, or Chamorros with PDC. *Neurology* 65(5):768-769 (2005); <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000174523.62022.52>.
29. Cox PA, et al. Response to article by Montine TJ, et al.: Lack of β -methylamino-l-alanine in brain from controls, AD, or Chamorros with PDC. *Neurology* 65(5):768-769 (2005); <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000174523.62022.52>.
30. Montine TJ. Reply to the authors. *Neurology* 65(5):768-769 (2005); <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000174523.62022.52>.
31. Murch SJ, et al. A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(33):12228-12231 (2004); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0404926101>.
32. Banack SA, et al. Distinguishing the cyanobacterial neurotoxin β -N-methylamino-l-alanine (BMAA) from its structural isomer 2,4-diaminobutyric acid (2,4-DAB). *Toxicol* 56(6):868-879 (2010); <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicol.2010.06.006>.
33. Banack SA, et al. Distinguishing the cyanobacterial neurotoxin β -N-methylamino-l-alanine (BMAA) from other diamino acids. *Toxicol* 57(5):730-738 (2011); <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicol.2011.02.005>.
34. Lee JW, et al. Editing-defective tRNA synthetase causes protein misfolding and neurodegeneration. *Nature* 443(7107):50-55 (2006); <http://dx.doi.org/10.1038/nature05096>.
35. Rodgers KJ, Shiozawa N. Misincorporation of amino acid analogues into proteins by biosynthesis. *Int J Biochem Cell Biol* 40(8):1452-1466 (2008); <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2008.01.009>.
36. Rodgers KJ, et al. Biosynthetic incorporation of oxidized amino acids into proteins and their cellular proteolysis. *Free Rad Biol Med* 32(8):766-775 (2002); [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00768-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00768-2).
37. Chan SW, et al. L-DOPA is incorporated into brain proteins of patients treated for Parkinson's disease, inducing toxicity in human neuroblastoma cells *in vitro*. *Exp Neurol*; <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.029> [en línea, 1° de octubre de 2011].
38. Rodgers KJ, et al. Evidence for l-dopa incorporation into cell proteins in patients treated with levodopa. *J Neurochem* 98(4):1061-1067 (2006); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03941.x>.
39. Ozawa K, et al. Translational incorporation of l-3,4-dihydroxyphenylalanine into proteins. *FEBS J* 272(12):3162-3171 (2005); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04735.x>.
40. Rodgers KJ, Dunlop R. The cyanobacteria-derived neurotoxin BMAA can be incorporated into cell proteins and could thus be an environmental trigger for ALS and other neurological diseases associated with protein misfolding [abstract]. Presentado en: 22° Simposio Anual sobre ELA/ENM, Sydney, Australia, 1 Dec 2011. Disponible en: http://www.mndassociation.org/research/for_researchers/international_symposium/22nd_international_symposium_on_alsmnd/abstract_book_2011.html [consultado el 3 de febrero de 2012].
41. Dunlop RA, Rodgers KJ. Proteins containing BMAA generate autofluorescent aggregates and induce cell death [poster]. Presentado en: 22° Simposio Anual sobre ELA/ENM, Sydney, Australia, 1° de diciembre de 2011. Disponible en: http://www.mndassociation.org/research/for_researchers/international_symposium/22nd_international_symposium_on_alsmnd/abstract_book_2011.html [consultado el 3 de febrero de 2012].
42. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 10(supl.):S10-S17 (2004); <http://dx.doi.org/10.1038/nm1066>.
43. Krammer C, et al. Prion-like propagation of cytosolic protein aggregates: insights from cell culture models. *Prion* 3(4):206-212 (2009);

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2807693/>.
44. Igaz LM, et al. Dysregulation of the ALS-associated gene TDP-43 leads to neuronal death and degeneration in mice. *J Clin Invest* 121(2):726-738 (2011); <http://dx.doi.org/10.1172/JCI44867>.
45. MND Association. International Symposium on ALS/MND Abstract Books 2005-2009 [sitio web]. Northampton, Reino Unido: Asociación de las Enfermedades de la Neurona Motora. Disponible en: http://www.mndassociation.org/research/for_researchers/international_symposium/previous.html [consultado el 3 de febrero de 2012].
46. Rao SD, et al. BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activation. *Exp Neurol* 201(1):244-252 (2006); <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.04.017>.
47. Rush T, et al. Synergistic toxicity of the environmental neurotoxins methylmercury and [beta]-N-methylamino-l-alanine. *NeuroReport*; <http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834fe6d6> [en línea, 25 de diciembre de 2011].
48. Lobner D, et al. Synergistic toxicity of the environmental neurotoxins methylmercury and beta-N-methylamino-l-alanine (BMAA) [resumen]. Presentado en: 22° Simposio Anual sobre ELA/ENM, Sydney, Australia, 1° de diciembre de 2011. Disponible en: http://www.mndassociation.org/research/for_researchers/international_symposium/22nd_international_symposium_on_alsmnd/abstract_book_2011.html [consultado el 3 de febrero de 2012].
49. Chi L, et al. Depletion of reduced glutathione enhances motor neuron degeneration *in vitro* and *in vivo*. *Neuroscience* 144(3):991-1003 (2007); <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.09.064>.
50. Brand LE. The transport of terrestrial nutrients to South Florida coastal waters. En: *The Everglades, Florida Bay, and Coral Reefs of the Florida Keys* (Porter JW, Porter KG, comps). Boca Ratón, FL: CRC Press (2002).
51. Brand LE, et al. Cyanobacterial blooms and the occurrence of the neurotoxin, beta-N-methylamino-l-alanine (BMAA), in South Florida aquatic food webs. *Harmful Algae* 9(6):620-635 (2010); <http://dx.doi.org/10.1016/j.hal.2010.05.002>.
52. Brand LE, et al. Cyanobacteria blooms and the occurrence of the neurotoxin BMAA in Florida aquatic food webs [poster]. Presentado en: 22° Simposio Anual sobre ELA/ENM, Sydney, Australia, 1° de diciembre de 2011. Disponible en: http://www.mndassociation.org/research/for_researchers/international_symposium/22nd_international_symposium_on_alsmnd/abstract_book_2011.html [consultado el 3 de febrero de 2012].
53. Dietrich DR, et al. Toxin mixture in cyanobacterial blooms—a critical comparison of reality with current procedures employed in human health risk assessment. *Adv Exp Med Biol* 619:885-912 (2008); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461795>.
54. Cox PA, et al. Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: a possible link to sporadic ALS among Gulf War veterans. *Amyotroph Lateral Scler* 10(Suppl 2):109-117 (2009); <http://dx.doi.org/10.3109/17482960903286066>.
55. Holtcamp W. Was Lou Gehrig's ALS caused by tap water? *Miller-McCune Magazine*, sección Salud [Health], edición en línea (5 de enero de 2012). Disponible en: <http://www.miller-mccune.com/health/was-lou-gehrigs-als-caused-by-tap-water-38804/> [consultado el 3 de febrero de 2012].
56. Esterhuizen M, Downing TG. β -N-methylamino-l-alanine (BMAA) in novel South African cyanobacterial isolates. *Ecotoxicol Environ Saf* 71(2):309-313 (2008); <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2008.04.010>.
57. Caller TA, et al. A cluster of amyotrophic lateral sclerosis in New Hampshire: a possible role for toxic cyanobacteria blooms. *Amyotroph Lateral Scler* 10(suppl 2):101-108 (2009); <http://dx.doi.org/10.3109/17482960903278485>.
58. Karlsson O, et al. Early hippocampal cell death, and late learning and memory deficits in rats exposed to the environmental toxin BMAA (β -N-methylamino-l-alanine) during the neonatal period. *Behav Brain Res* 219(2):310-20 (2011).
59. La BMAA es un potente quelador del cinc, de modo que si se incrementan las concentraciones de cinc, se absorbe más de la BMAA (sin fijar), y así queda menos de ésta disponible para ser incorporada de manera inadecuada en las proteínas.
60. Adeona Pharmaceuticals. Positive clinical study results reported by Adeona's oral zinc for ALS collaborator [press release]. *Ann Arbor, MI: Adeona Pharmaceuticals, Inc.* (30 Nov 2011). Disponible en: <http://adeonapharma.investorroom.com/index.php?s=43&item=101> [consultado el 3 de febrero de 2012].

TENDENCIAS ACTUALES

Utilización de los medios de comunicación social para predecir y rastrear los brotes de enfermedades

Es invierno, la temporada de influenza; te encuentras frente a la computadora y te sientes un poco mareado, con una inflamación no deseada en la parte trasera de la garganta y te está comenzando un dolor de cabeza. Si eres como millones de otras personas, podrías dedicar unos momentos a hacer un autodiagnóstico asistido por computadora: escribes tus síntomas en un buscador, y en un abrir y cerrar de ojos aparecen en tu pantalla docenas de sitios web sobre salud. Esa búsqueda te proporciona información, útil en algunos casos y en otros no, pero en el mundo hiperconectado de hoy también proporciona un punto de referencia para aquellos que investigan los brotes de enfermedades observando cómo reportan síntomas las personas a través de los medios sociales. De hecho, los medios sociales, los teléfonos celulares y otros modos de comunicación han abierto una avenida de doble circulación a la investigación sobre salud, proporcionando no sólo un portal para brindar información al público sino también un canal mediante el cual la gente revela sus inquietudes, su ubicación y sus movimientos físicos de un lugar a otro.

Esa avenida de doble circulación está transformando la vigilancia de las enfermedades y la manera en que los funcionarios de salud responden a los desastres y a las pandemias. También está suscitando un fuerte cuestionamiento sobre la privacidad y sobre cómo puede obtenerse acceso a los

flujos de datos generados por el uso de los teléfonos celulares y medios sociales para la investigación en materia de salud. “Esto representa un reto en el sentido de que algunos de estos sistemas [de datos] se están volviendo más estrictos por lo que se refiere al acceso”, dice John Brownstein, director del Grupo de Epidemiología Computacional del Hospital Pediátrico de Boston y profesor adjunto de pediatría en la Escuela de Medicina de Harvard. “Pero estamos frente a un movimiento hacia la filantropía en el manejo de los datos, puesto que las compañías están buscando maneras de dar a conocer los datos para fines de investigación sobre salud sin poner en riesgo la privacidad. Y al mismo tiempo, los funcionarios del gobierno y las instituciones en todos los niveles ven el valor y el potencial de los datos. A mí eso me resulta muy emocionante”.

Mejoramiento de la vigilancia

Brownstein, pionero en este campo, trabajó con sus colaboradores en el Hospital Pediátrico de Boston para lanzar una de las primeras herramientas de los medios sociales para la vigilancia de las enfermedades infecciosas: un sitio web llamado HealthMap (<http://healthmap.org/>) que explora nuevos sitios web, las alertas gubernamentales, los informes de testigos oculares y otras fuentes de datos en busca de brotes de diversas enfermedades reportados en todo el mundo.

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 120, número 1, enero 2012, páginas A30-A33.

El sitio reúne esos casos en un mapa global, mostrando los brotes en tiempo real. El equipo de Brownstein lanzó recientemente *Outbreaks Near Me* [Brotes cercanos a mí], una aplicación de iPhone que brinda acceso directo a HealthMap a los usuarios de teléfonos celulares. Su esfuerzo más reciente es *Flu Near You* [Influenza cerca de ti] (<https://flunearyou.org/>) una página web creada en colaboración con la Asociación Americana de Salud Pública y el Fondo Skoll contra Amenazas Mundiales de San Francisco, California, que permite a los individuos actuar como centinelas potenciales de las enfermedades reportando semanalmente su estado de salud.

La vigilancia tradicional de la influenza por parte de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, en inglés) se basa en los reportes de los pacientes externos y en los resultados de las pruebas virológicas suministradas por los laboratorios en todo el país. Ese sistema confirma los brotes dentro de un plazo de dos semanas a partir de que se inician, pero los medios sociales pueden señalar preocupaciones más inmediatas, según Ashley Fowlkes, epidemióloga de la División de Influenza del CDC.

Uno de los colaboradores más recientes de los CDC es Google, al cual recurren millones de personas para buscar información sobre la influenza. En septiembre de 2008, después de que los investigadores de la compañía demostraron que los picos en las indagaciones sobre la influenza y los brotes de la enfermedad suelen coincidir,¹ Google lanzó Google Flu Trends (<http://www.google.org/flutrends/>), un sitio web que permite a las personas comparar los volúmenes de actividad de búsqueda sobre la influenza con las tasas de incidencia de la enfermedad reportadas que se muestran gráficamente en un mapa. Según Fowlkes, el CDC sigue a Google Flu Trends como una fuente potencial de advertencias tempranas en aque-

llos lugares en los que los funcionarios de salud podrían querer organizar una acción como respuesta.

Pero Fowlkes también advierte que el comportamiento de las búsquedas en línea podría no tener nada que ver con la presencia real de un brote. Por ejemplo, cuando la cantante popular Rihanna anunció (a través de Twitter) que tenía influenza en octubre de 2011, se incrementaron las búsquedas relacionadas con la influenza. El momento en que se dio este pico de búsquedas y los términos utilizados en ellas (por ejemplo, "Rihanna" al lado de "influenza") sugieren que las indagaciones obedecían en gran medida a la curiosidad del público, dice Fowlkes. "El sistema Google Flu Trends trata de explicar ese tipo de sesgo en los medios modelando los términos de búsqueda a través del tiempo para ver cuáles permanecen estables", dice. De otro modo, sería vulnerable a las indagaciones que son simplemente "ruido" (es decir, aquellas que podrían no tener nada que ver con los cambios en la incidencia de la enfermedad).

Google no publicita sus términos de búsqueda sobre la influenza por temor a que hackers malintencionados puedan utilizarlos para minar el sistema (por ejemplo, creando brotes falsos). Eso es diferente de lo que ocurre en Twitter, una plataforma de "microblogs" que está creciendo rápidamente y que es utilizada por cientos de millones de usuarios registrados que envían colectivamente más de 20 millones de *tweets* al día. Cada *tweet* comprende un máximo de 140 caracteres, lo cual es limitado, pero aun así lo suficiente como para añadir información contextual más allá de lo que pueden ofrecer los términos de la búsqueda. Eso facilita la exclusión de los *tweets* que son sólo ruido, y también permite a los científicos extraer el contenido que describe lo que piensa la gente acerca de los tratamientos y sobre otras cuestiones que podrían ser cruciales para brindar mejores respuestas ante los brotes,

dice Philip Polgreen, profesor adjunto del Colegio Carver de Medicina de la Universidad de Iowa.

Los científicos han encontrado que los flujos de *tweets* siguen de cerca los casos reportados de enfermedades tipo influenza (ETI), padecimientos que provocan fiebre con tos y dolor de garganta pero que no necesariamente son influenza, la cual tiene su propia etiología viral. En un estudio, Nello Cristianini, profesor de la Universidad de Bristol, encontró que los términos tales como "influenza", "cerdos", "síntoma", "escasez", "hospital" e "infección", entre muchos otros, daban pistas sobre las inquietudes de los usuarios durante la pandemia de H1N1 en 2009.³ Es más, reportó, en promedio, el contenido de Twitter predecía los brotes de influenza con 1 a 2 semanas de anticipación respecto a la vigilancia del CDC.³

Fowlkes hace hincapié en que, si bien los flujos de *tweets* relativos a la influenza tienen correlación con la vigilancia de ETI por el CDC, no siempre corresponden a la influenza confirmada mediante estudios de laboratorio.⁴ "Es necesario comparar todos los sistemas de medios de comunicación social con los datos virológicos para ver qué tan exacta es su correlación con la verdadera infección de influenza", dice. "De lo contrario, se corre el riesgo de tratar a las personas equivocadas".

Marcel Salathé, profesor adjunto de la Universidad Estatal de Pensilvania, dice que el acceso abierto es en parte lo que vuelve a Twitter tan prometedor como herramienta de investigación sobre la salud. "Respeto a Google y lo que están haciendo con Google Flu Trends, pero esos datos son cerrados y están sujetos a derechos de autor, de modo que los científicos no pueden utilizarlos", dice. "Por otra parte, los *tweets* están llenos de jerga, pero podemos utilizar algoritmos de aprendizaje de máquinas⁵ para comprender esos mensajes".

Percepciones móviles

Mientras tanto, el crecimiento de Twitter palidece ante el ascenso meteórico del teléfono celular. Se calcula que, de los 7 mil millones de personas que hay en mundo, unos 5.3 mil millones tienen cuentas de teléfono celular, y la cobertura de los teléfonos celulares se extiende al 90% de la población mundial.⁶ Cada llamada que se realiza señala la ubicación del usuario. Por ello, los teléfonos celulares permiten rastrear movimientos masivos en los que un comportamiento que se aparte significativamente de la norma podría reflejar impactos de enfermedades o migraciones con la finalidad de alejarse de amenazas percibidas. Los científicos han aspirado durante mucho tiempo a explotar esta capacidad de construir modelos elaborados del comportamiento social. Pero los avances han sido lentos, en parte debido a que los usuarios de los teléfonos celulares, a quienes preocupa con razón la posibilidad de comprometer sus datos personales, no proporcionan fácilmente acceso a esa información.

Linus Bengtsson, físico del Instituto Karolinska de Suecia, dice que actualmente las autoridades encargadas de responder no tienen maneras rápidas y precisas de rastrear las migraciones posteriores a los desastres en los países en desarrollo. Esto tiene implicaciones directas para la salud, dice, si eso significa que dichas autoridades no saben dónde encontrar a los grupos grandes de

personas afectadas. Los datos de los teléfonos celulares podrían cambiar esta situación. En uno de los pocos informes que se han publicado hasta ahora sobre el tema, Bengtsson y sus colegas demostraron que extrayendo los datos anonimizados de los teléfonos celulares fue posible rastrear los movimientos de la población en Haití después del terremoto del 12 de enero de 2010 y durante la subsiguiente epidemia de cólera.⁷

Para realizar su investigación, Bengtsson pidió a Digicel, la compañía más grande de telefonía celular en la región, cuyas oficinas centrales se encuentran en Kingston, Jamaica, que ubicara los datos de aproximadamente 1.9 millones de teléfonos celulares en la nación insular correspondientes al período entre los 42 días previos al terremoto y 158 días después del mismo. Según su coautor Johan von Schreeb, cirujano del Instituto Karolinska, Digicel proporcionó los datos sólo después de que los funcionarios de la compañía se convencieron de que, como académicos, Bengtsson y su equipo no los utilizarían para obtener ganancias económicas.

Los resultados del estudio mostraron que aproximadamente 630 000 personas que se hallaban en Puerto Príncipe, la capital haitiana, cuando sobrevino el terremoto salieron de la ciudad dentro de un período de 19 días. Según revelaron los datos telefónicos, los destinos principales de ese flujo saliente fueron tres ciudades costeras: Les Cayes, en la costa sur;

Léogane, al este de la capital, y Saint-Marc, al norte de la misma. Además, se calcula que 120 000 personas que se encontraban fuera de la capital antes del terremoto entraron en la ciudad durante ese mismo período de 19 días. Estos hallazgos coinciden con una encuesta retrospectiva de la ONU realizada seis meses después del desastre, según informan los autores. Sin embargo, en esencia, los patrones de movimiento eran muy diferentes de los estimados oficiales en tiempo real del gobierno haitiano, en los cuales se basaron las operaciones de auxilio.⁷

Posteriormente Bengtsson y sus colegas utilizaron los registros de llamadas para investigar los movimientos de la población después de que el cólera cobró fuerza en Saint-Marc y en las áreas aledañas. Sus investigaciones revelaron que muchos de quienes habían salido de esas zonas acabaron en Puerto Príncipe y en otros centros urbanos al norte y al sur.⁷ “Esto es importante, porque sabemos que las personas que se van de una zona afectada por el cólera pueden llevar consigo la enfermedad”, dice von Schreeb.

Nathan Eagle, profesor adjunto de la Escuela de Salud Pública de Harvard, propone que los cambios en los patrones de uso de los teléfonos celulares también pueden revelar dónde surgen los brotes cuando lo hacen en poblaciones alejadas, con la idea de que las personas enfermas de cólera y otras enfermedades se desplazarán menos, alterando sus patrones de

¿Qué tan precisos son los medios sociales?

Los estudios de precisión sobre la manera en que las plataformas de los medios sociales cubren las amenazas de epidemias son escasos. Sin embargo uno de esos estudios, realizado por la empresa consultora ICF Macro en representación de la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades, encontró una correspondencia entre las entradas en blogs y en Facebook sobre dos problemas de salud, la presencia de perclorato en alimentos para bebés y de moho en la mampostería seca importada de China, y los informes oficiales sobre estos mismos temas. “En general, encontramos que lo que la

mayoría de las personas estaban diciendo era bastante exacto”, dice Nicole Vincent, asociada y directiva de ICF Macro. Las excepciones se hallaban en las secciones de “comentarios” que seguían la cobertura en línea sobre estos temas en los medios tradicionales. “Hay una mayor probabilidad de que las personas circulen información falsa en estas secciones de comentarios”, dice. “Pero, por otra parte, habrá muchas más opiniones y discusiones sobre experiencias personales [en estas secciones]”. Esta investigación se presentó en la Reunión Anual de la Asociación Americana de Salud Pública en 2011.¹¹

llamadas en una forma que producirá un comportamiento marcadamente característico con algoritmos estadísticos. Recientemente Eagle investigó esa hipótesis en Ruanda después de que el cólera cobró fuerza en 2011. Sus hallazgos inéditos generaron un resultado intrigante: efectivamente hubo cambios en los patrones de llamadas, pero coincidieron con las inundaciones dañinas que precedieron a los brotes de cólera, una enfermedad que se transmite por el agua, por unas dos semanas.

Mientras tanto, la utilización de los registros de llamadas para vigilar los brotes y movimientos de la población requiere de acceso a los datos basales, sin los cuales no es posible detectar los cambios en los patrones de uso. Tanto Eagle como von Schreeb coinciden en que hay obstáculos considerables a la obtención de este acceso. Las compañías podrían estar dispuestas a formar sociedades para compartir datos con organismos de salud y organizaciones no gubernamentales, sugiere von Schreeb, suponiendo que los usos se limiten a la investigación y a causas benéficas. En otros casos, agrega Eagle, las compañías podrían permitir el acceso a los datos a cambio de servicios de análisis centrados en la construcción de mejores modelos para brindar servicio a los suscriptores de la telefonía celular.

Investigación de las redes sociales

Idealmente, los científicos quieren toda la información individualizada que puedan obtener para afianzar los modelos predictivos de las redes sociales en datos reales. El poder de estos modelos se vio ilustrado en un estudio de 2010 realizado por dos profesores que han colaborado desde hace mucho tiempo: Nicholas Christakis, de la Universidad Harvard, y James Fowler, de la Universidad de California en San Diego. Ambos descubrieron que el análisis de las redes

sociales puede predecir los brotes de influenza antes que los métodos tradicionales de rastreo.⁸

Este hallazgo surgió de un estudio en el que Christakis y Fowler seleccionaron aleatoriamente a un grupo de estudiantes de la Universidad Harvard, pidieron a cada uno de ellos que nombrara a un amigo o amiga, y después compararon la incidencia de la influenza entre el grupo de los “amigos” y el grupo que los había nombrado. La hipótesis subyacente, atribuida al profesor Scott Feld de la Universidad Purdue, es que, cuando se les pide que nombren a un amigo o amiga, la mayoría de las personas hacen referencia a alguien con una posición social superior (es decir, que el nombrar a un amigo o amiga que sea popular los hace aparecer a ellos mismos como más populares). Dado que tienen más contactos sociales, los individuos con una posición social superior, llamados “individuos centrales” por Christakis y Fowler, tienen más oportunidades de ser infectados con enfermedades transmisibles.

Ciertamente, los investigadores encontraron que, en promedio, los miembros del grupo de los “amigos” se enfermaban 13.9 días antes que los del grupo que los nombraba. A partir de esto concluyeron que, identificando y observando a los individuos centrales de una población dada sería posible predecir con antelación los brotes de influenza.⁸ El informe de Christakis y Fowler sobre este estudio obtuvo el premio de la Sociedad Internacional de Epidemiología Ambiental al mejor trabajo en materia de epidemiología ambiental del año 2010.⁹

Christakis y Fowler lograron estos hallazgos gracias a que sus individuos centrales eran claramente identificables en una sola población definida (por ejemplo, el cuerpo de estudiantes de la Universidad Harvard). Pero según Stephen Eubank, profesor del Instituto Politécnico y la Universidad Estatal de Virginia, no está claro si podría escalarse el mismo enfoque

a un contexto más amplio, regional, nacional o incluso multinacional. Eso se debe a que, cuando se trata de transmisión en gran escala, lo importante puede no ser cuántos contactos tiene un individuo dentro de su propia comunidad sino si la posición social de esa persona la coloca en el límite con otro grupo adyacente. “En ese caso, solamente se necesitan dos contactos”, explica Eubank: “uno en la comunidad A y otro en la comunidad B”.

Como en el caso de las redes de contacto físico, la posición social también es importante para las redes de comunicación, dice Eubank, en el sentido de que las personas que tienen una credibilidad percibida y cuentan con muchos seguidores pueden tener una influencia desproporcionada sobre la opinión pública. Es más, las redes de contacto y de comunicación pueden interactuar e influirse unas a otras, añade. Por ejemplo, cuando las figuras centrales de una red de comunicación (por ejemplo, funcionarios de salud, figuras de la televisión y líderes comunitarios) dan la voz de alarma sobre un brote potencial, la red de contacto cambia a medida que la gente responde a esa información.

Los medios sociales han hecho que la red de comunicación se vuelva mucho más “democrática”, dice Eubank, ahora que cualquiera que tenga acceso a una computadora y a una conexión de Internet puede transmitir información a todo el mundo. Y eso puede tener consecuencias igualmente impredecibles para las redes de comunicación y para las de contacto, añade Eubank. Por ejemplo, la gente podría rechazar las vacunas con base en algo sobre lo cual han leído u oído en línea.

Josh Epstein, profesor de la Escuela de Medicina Johns Hopkins que colabora con Eubank, utiliza un método llamado modelado basado en agentes para estudiar las respuestas emocionales a la información, particularmente al miedo. Señala que algunas personas se aíslan por

miedo durante un brote, con un efecto “amortiguador” sobre la transmisión, mientras que otros podrían huir, lo cual podría tener implicaciones peligrosas para la propagación del brote a grandes distancias. “La huida inspirada por el miedo es un fenómeno real”, dice Epstein. “Y en la actualidad, los agentes infecciosos realmente pueden desplazarse. En el año 2003 el síndrome respiratorio agudo grave se propagó por los cinco continentes en sólo veinticuatro horas”.

Tanto Eubank como Epstein trabajan con un consorcio de modelado llamado Modelos del Estudio de Agentes de Enfermedades Infecciosas (en inglés, MIDAS), al cual han recurrido la Casa Blanca, el Departamento de Defensa y el Departamento de Salud y Servicios Humanos durante las epidemias de gran escala, incluyendo la pandemia de H1N1 de 2009. El consorcio MIDAS, financiado por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas en los Institutos Nacionales de Salud, tiene dos misiones, señala su director, Jim Anderson: la primera es hacer avanzar la ciencia del modelado de la transmisión de las enfermedades infecciosas, y la segunda, estar listos en caso de una emergencia nacional. Para MIDAS, Eubank modela “poblaciones sintéticas” basadas en los patrones de transporte, en la demografía de los lugares de trabajo y en otros flujos de datos sociales. Mediante simulaciones sobre esos modelos, puede generar figuras hipotéticas con un alto grado de centralidad, a las que llama “nodos críticos”, y a partir de ellas, calcular cómo cambian los patrones de transmisión de las enfermedades cuando se sustraen esos nodos del análisis.

“Los diseñadores de políticas pueden recurrir al modelo y preguntar: ‘Con base en lo que sabemos sobre los horarios de los vuelos comerciales que salen de Europa, ¿cuál es la probabilidad de que una persona infectada aterrice en Chicago en [una] ventana de tiempo [particular]?’”,

dice Anderson. “Es como jugar a la guerra con las enfermedades infecciosas”. Una meta típica, añade Eubank, consiste en encontrar métodos no farmacéuticos para impedir una epidemia, por ejemplo: cerrando las escuelas con alto riesgo.

Una pregunta crucial es si los medios sociales intensifican innecesariamente los temores del público o difunden información equivocada que exagera las amenazas de pandemias. Durante un congreso de la Organización Mundial de la Salud en octubre de 2011, sobre el mejoramiento de la preparación para los brotes de enfermedades infecciosas, la Directora General Margaret Chan dijo que los medios sociales generan “ruido de fondo” y “rumores” que pueden poner en entredicho los esfuerzos por responder a dichos brotes, a la vez que pueden volver “extremadamente difícil para cualquier país ocultar una amenaza a la salud pública de interés internacional”.¹⁰

De manera que, como en muchos otros escenarios, las plataformas de los medios sociales representan una espada de doble filo para el rastreo de enfermedades. Como portal para canalizar la experiencia personal de miles de millones de personas, son un verdadero reflejo de nuestra sociedad: de lo bueno, lo malo y todo lo que está entre ambos extremos. Sin embargo, el aprovechamiento de lo mejor que esas plataformas ofrecen podría elevar a la protección de la salud pública a un nuevo nivel.

Maestro en Ciencias **Charles W. Schmidt**, escritor científico galardonado que reside en Portland, ME, ha publicado en *Discovery Magazine*, *Science* y *Nature Medicine*.

Referencias y notas

1. Ginsberg J, et al. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature* 457(7232):1012–1014 (2009); <http://dx.doi.org/10.1038/nature07634>.

2. Lampos V, et al. Nowcasting Events from the Social Web with Statistical Learning. In: *ACM Transactions on Intelligent Technology (TIST)*. Bristol, RU: Departamento de Ciencias de la Computación, Universidad de Bristol (septiembre de 2011). Disponible en: http://www.cs.bris.ac.uk/Publications/pub_master.jsp?id=2001449 [consultado el 12 de diciembre de 2011].

3. Signorini A, et al. The use of Twitter to track levels of disease activity and public concern in the U.S. during the influenza A H1N1 pandemic. *PLoS ONE* 6(5):e19467 (2011); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0019467>.

4. Ortiz JR, et al. Monitoring influenza activity in the United States: A comparison of traditional surveillance systems with Google Flu Trends. *PLoS ONE* 6(4):e18687 (2011); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018687>.

5. Los algoritmos de aprendizaje de máquinas permiten a las computadoras “aprender” reconociendo patrones complejos dentro de los cuerpos de datos empíricos y, después, tomando decisiones basadas en esos datos.

6. ITU. *The World in 2010: ICT Facts and Figures*. Ginebra, Suiza: Unión Internacional de Comunicaciones (2010). Disponible en: <http://www.itu.int/ITU-D/ict/material/FactsFigures2010.pdf> [consultado el 12 de diciembre de 2011].

7. Bengtsson L, et al. Improved response to disasters and outbreaks by tracking population movements with mobile phone network data: a post-earthquake geospatial study in Haiti. *PLoS Med* 8(8):e1001083 (2011); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001083>.

8. Christakis NA, et al. Social network sensors for early detection of contagious outbreaks. *PLoS ONE* 5(9):e12948 (2010); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012948>.

9. ISEE. Past Awardees [sitio web]. Boston, MA: Sociedad Internacional de Epidemiología Ambiental (actualizado el 18 de octubre de 2011). Disponible en: http://www.iseeepi.org/About/past_awardees.htm [consultado el 12 de diciembre de 2011].

10. Social Media ‘a Mixed Blessing in Epidemics.’ *Agence France-Press* (13 Oct 2011). Disponible en: http://www.google.com/hostednews/afp/article/ALeqM5g_Hy-iU_WV0GaL7ntDFxR-R33Ag?docId=CNG.cf9a20c294c21055f6651a4db0b71274.81 [consultado el 12 de diciembre de 2011].

11. Vincent N. Social Media and Environmental Health Crises: An Examination of Public Response to Imported Drywall and Perchlorate Health Risks [resumen]. Presentado en la Reunión y Exposición Anual de la Asociación Americana de Salud Pública, Washington, DC, 31 de octubre de 2011. Disponible en: <http://apha.confex.com/apha/139am/webprogram/Paper247309.html> [consultado el 12 de diciembre de 2011].