

Retos de la terapéutica antiparasitaria hoy

ANA ISABEL OLÍAS-MOLERO, MARÍA DOLORES JIMÉNEZ-ANTÓN y JOSÉ M^a ALUNDA

Departamento de Sanidad Animal, Grupo ICPVet, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCION

Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos siguen estando presentes en todas las especies, regiones y sistemas de producción. No se observa que ninguna especie parásita esté en riesgo de desaparición en el futuro previsible. Por ello, el control de estas enfermedades desde la triple perspectiva de la veterinaria seguirá siendo una necesidad. Su impacto sobre la *economía de la producción* del ganado, aves y peces, es y seguirá siendo crítico: la haemonchosis, por ejemplo, es responsable del 15% de todas las gastroenteritis de pequeños rumiantes en el mundo (FAO, <http://www.fao.org>) y este proceso parasitario es el principal factor limitante de la producción ovina en Australia. La producción avícola no sería posible sin el empleo de anticoccidiósticos dada la ubicuidad de las infecciones por *Eimeria* en sistemas intensivos de producción. Las repercusiones de las enfermedades parasitarias sobre la *salud de los animales* de compañía y équidos tanto de forma directa como indirecta son claras a tenor de la propia experiencia de los profesionales, investigaciones académicas y, sobre todo, el tamaño del mercado de antiparasitarios (casi el doble que el de animales de renta). Hombre y otros



Figura 1. La investigación sobre nuevos antihelmínticos requiere el cultivo de sus fases de desarrollo. [Larva 3 de *Haemonchus contortus*] [Foto cedida por ICPVet]

animales (domésticos y silvestres) comparten un buen número de enfermedades. Por último, *algunas de las zoonosis más importantes* son parasitarias e incluyen, entre otras a la hidatidosis, cryptosporidiosis, o a la leishmaniosis. Así, los tres pilares de la veterinaria: producción animal, medicina y salud pública, van a seguir comprometidos sin un adecuado control de las parasitosis.

ENFERMEDADES PARASITARIAS EN VETERINARIA Y SU CONTROL

Todas las especies de interés veterinario están afectadas por agentes parasitarios. La erradicación de estos procesos es, en la práctica, casi imposible (y seguramente no deseable en la mayoría de los ca-

sos) y por ello el objetivo debería ser la reducción de la extensión de las parasitosis y la gravedad de los procesos. En la actualidad se considera que **deben ser empleados sistemas de control integrado** a través de las distintas herramientas disponibles. Estas incluyen medidas no medicamentosas: *obra civil* (p.e. control de efluentes, acometidas de agua, eliminación de deyecciones, alojamientos adecuados, mallas protectoras); *obras de ingeniería y control ambiental* (p.e. desecación de charcas y cursos de agua con potencial transmisor de agentes parasitarios); *adecuación de sistemas de manejo* (p.e. selección de reproductoras, separación por edades, pastoreo rotacional, aislamiento de especies con carácter reservorio, tipo de alimentación);

inmunoprofilaxis (p.e. vacunación) y *medidas medicamentosas* (p.e. tratamientos preventivos, quimioterapia). Este conjunto de medidas son aplicables asimismo a las parasitosis humanas y de animales silvestres de interés (p.e. animales para caza deportiva, conservación de recursos ambientales). El valor relativo de cada una de ellas será variable en cada caso concreto en razón de su disponibilidad, facilidad de aplicación y relación coste/beneficio, entre otros factores. En todo caso requiere un profundo conocimiento de la biología de los agentes y la epidemiología de las parasitosis en un entorno concreto.

Existen casos de gran significación y éxito, tanto en el ámbito de la medicina humana como de la veterinaria (p.e. esquistosomosis, paludismo en Europa, babesiosis bovina). La desecación de las marismas del Agro Pontino (1928-1939), además del éxito propagandístico para el fascismo italiano, supuso un éxito de gran relevancia en el control del paludismo humano en Italia y modelo para otros lugares. En el ámbito veterinario, tras el descubrimiento del papel vectorial de las garrapatas del género *Boophilus* en el ciclo de *Babesia bigemina*, agente causal de la babesiosis bovina del Sur de EEUU o fiebre de Tejas, la campaña de erradicación de *Boophilus* a partir 1906 declaró la enfermedad erradicada en 1943, a pesar de la persistencia de algunas pequeñas poblaciones de *B. microplus* hasta 1960.

Ambos ejemplos muestran que el éxito es posible mediante actuaciones integrales aunque los recursos necesarios son muy elevados, solo posibles ante situaciones de emergencia y para localizaciones concretas. En la mayoría de los ca-

Tabla 1. Características de los agentes parasitarios que dificultan el desarrollo de vacunas antiparasitarias

- Complejidad biológica de los agentes parasitosis y de sus ciclos biológicos.
- Carácter “sobredisperso” de las poblaciones parasitarias en sus hospedadores (la mayoría de los agentes se encuentran en unos pocos hospedadores o dicho de otra forma: la mayor parte de los hospedadores suelen tener cargas parasitarias bajas)
- Variaciones antigénicas dentro de un estadio de desarrollo (p.e. *Trypanosoma brucei*) y a lo largo de las fases de desarrollo endógeno en sus hospedadores (p.e. helmintos con migraciones intraorgánicas acompañadas de desarrollo larvario: Ascáridos, *Strongylus*).
- Manipulación del sistema inmunitario del sistema inmunitario de sus hospedadores mediante distintos mecanismos (p.e. modulación inmunitaria, evasión de la respuesta, inactivación de linfocitos, inmunosupresión) (p.e. *Schistosoma*, *Leishmania*).
- Conocimiento fragmentario de los sistemas inmunitarios de las especies de interés veterinario, de forma particular de los animales de renta y animales de compañía.
- Vida corta de algunas especies animales y tipos (p.e. broilers).

sos, sin embargo, estas aproximaciones o no han sido acometidas o bien el éxito no ha acompañado a las inversiones realizadas. El establecimiento de medidas profilácticas no medicamentosas no siempre es posible debido, entre otros factores, a:

- La epidemiología de muchas enfermedades parasitarias no es completamente conocida incluyendo el papel de reservorios, muchos de ellos no identificados.
- Los modelos de transmisión son variables, relacionados con los sistemas de manejo empleados y

con más que probable adaptación a nuevas prácticas ganaderas.

- Las medidas preventivas no medicamentosas en ocasiones no son prácticas, son inaceptables por razones ambientales o sencillamente inaccesibles por el coste económico que suponen y los márgenes cada vez más reducidos del sector.

Por otra parte, las vacunas deben enfrentarse a algunas características de los agentes parasitarios que dificultan la identificación de adecuadas dianas así como su empleo (Tabla 1).

“
Los sistemas de control integrado deben basarse en el conocimiento de los agentes y la epidemiología de las enfermedades parasitarias
 ”

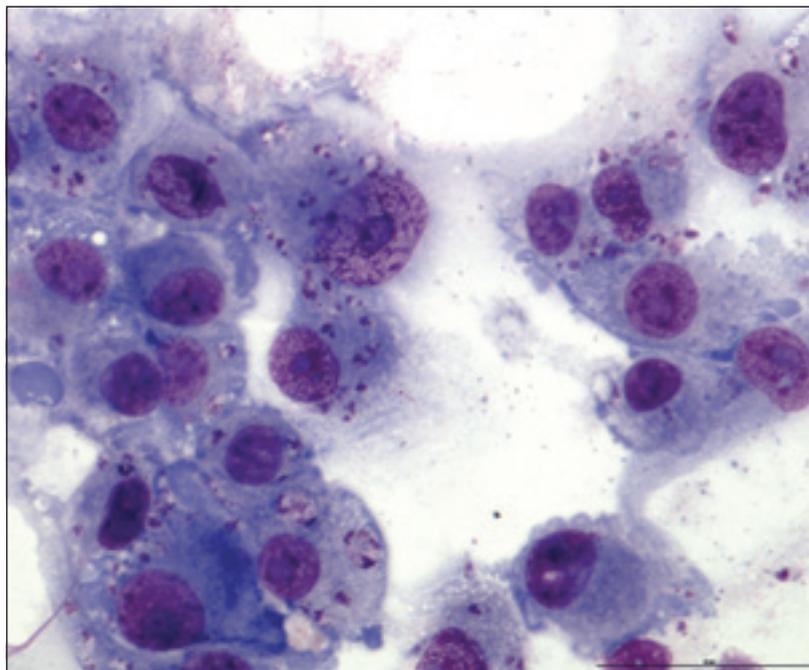


Figura 2. La terapéutica de la leishmaniosis canina tiene limitaciones y los cultivos *in vitro* permiten realizar un cribado inicial de las moléculas [Amastigotes intracelulares de *Leishmania infantum*] [Foto cedida por ICPVet]

A estos potenciales inconvenientes habría que añadir que, a pesar del enorme incremento en nuestro conocimiento acerca de la biología básica de muchas especies parásitas de interés médico-veterinario, esta información no ha reportado los beneficios anticipados. De igual forma, las expectativas iniciales de la aplicación de la biología molecular (p.e. tecnología de ADN recombinante) no han cristalizado en la producción de vacunas de subunidades para las enfermedades parasitarias. Así, el número de vacunas es reducido y solo un número escaso de ellas han sido comercializadas (p.e. frente a las coccidiosis por *Eimeria*; toxoplasmosis en ganado ovino; theileriosis; babesiosis; leishmaniosis canina; dictyocaulosis bovina; haemoncosis; ixódidos). En la mayoría de ellas, sin embargo, existen limitaciones entre las que se encuentran su eficacia reducida o parcial, el elevado número de revacunaciones necesarias para in-

ducir la protección o la necesidad de emplear antígenos "nativos" o agentes parasitarios de viabilidad reducida. De hecho, solo en el caso de la vacuna frente a garrapatas bovinas (basadas en el antígeno Bm86 de *B. microplus*) son funcionales las versiones recombinantes y ortólogos.

Además, en muchas enfermedades parasitarias están implicados numerosos agentes de distintos géneros y especies (p.e. las nematodosis gastrointestinales, NGI; bronconeumonías verminosas; ectoparasitosis) y las vacunaciones suelen ser de espectro reducido, es decir eficaces solo frente a una especie o especies muy próximas. Aunque es deseable un desarrollo más intenso de la inmunoprofilaxis de enfermedades parasitarias con refinamiento de antígenos y regímenes y vías de administración, la terapéutica antiparasitaria sigue siendo una herramienta esencial en cualquier programa de control de enfermedades parasitarias.

TERAPÉUTICA ANTIPARASITARIA: LA DESPENSA NO ESTÁ LLENA

La terapéutica de las enfermedades parasitarias tanto por su eficacia como por su carácter generalista (tratamientos eficaces frente a distintos agentes parasitarios) ha sido extraordinariamente útil y accesible (relación coste/beneficio) en muchas enfermedades parasitarias y especies animales. Sin el empleo de anticoccidióticos habría sido imposible la avicultura moderna. La erradicación de la fiebre de Tejas o el control hasta niveles tolerables de infestaciones por ectoparásitos en ganado no habría sido posible sin el uso de algunos compuestos químicos administrados en baños de inmersión. Entre los insecticidas se desarrollaron familias de compuestos sintéticos, como los carbamatos, los organofosforados, organoclorados, piretroides, neocotinoídeos e incluso reguladores del crecimiento ("*Insect growth regulators, IGRs*"), entre otros. La sucesión de compuestos antihelmínticos de nueva síntesis fue una constante a lo largo de la segunda mitad del siglo XX (p.e. praziquantel, salicililidas, levamisol, bencimidazoles). En los '80 se descubrieron las avermectinas, de escaso valor como antibióticos convencionales pero extraordinariamente eficaces frente a endoparásitos y ectoparásitos, dando lugar a una nueva clase de antiparasitarios, los endectocidas (Campbell, 1993). Estos ejemplos dan una idea del valor de la quimioterapia antiparasitaria en el tratamiento de animales de renta y animales de compañía. Todo este abanico de compuestos no ha sido fruto, en general, de la casualidad sino de la exploración a lo largo del

tiempo de estructuras moleculares “prometedoras” de cualquier origen y de la síntesis de nuevas moléculas con características farmacológicas y terapéuticas más favorables.

Los primeros antiparasitarios de síntesis: un poco de historia

La terapéutica antiparasitaria, de hecho la terapéutica, nace como consecuencia de la observación, por parte de Paul Ehrlich en 1891, de que el azul de metileno, sintetizado por Heinrich Caro unos años antes (1876), era capaz de teñir *Plasmodium* y que podría ser empleado en el tratamiento de la malaria. En 1901, Ehrlich se centró en dos especies de *Trypanosoma*: *T. brucei brucei*, agente de la “nagana”, y en *T. equinum*, causante del “mal de cadenas” de equinos, sintetizando el Tripán Rojo, más tarde mejorado a Nagana Azul (Ludwig Bella, 1903). El ácido arsalínico (Atoxil) fue empleado por Robert Koch frente a la trypanosomosis humana en África; a pesar del nombre su toxicidad era muy elevada (Steverding, 2008). Buscando una mejora de este compuesto, Ehrlich sintetizó arsfenamina (“compuesto 606”) en 1910. El compuesto fue ineficaz frente a trypanosomas pero de elevada eficacia frente a la sífilis, de pronóstico fatal en aquel momento. Bautizado como Salvarsan (“el arsénico que cura”) fue el tratamiento de elección de la sífilis hasta la llegada de los antibióticos. Aunque la estructura deducida no era correcta (¡lo ha sido en 2005, casi 100 años después de su uso!) y su mecanismo de acción no era conocido –y aún se desconoce su enorme avidez por *Treponema pallidum* - el fármaco tuvo un extraordinario éxito y se acuñó el término *Zauberkegel* (“bala mágica”) para referirse a un compuesto letal



Figura 3. La experimentación en perro es útil no solo en veterinaria sino en investigación preclínica en medicina humana [Foto cedida por ICPVet]

para el microorganismo e inocuo para el hospedador. **Había nacido la terapéutica.**

La conjunción de una industria química potente, particularmente en Alemania, y las necesidades de los imperios coloniales (incremento de la productividad de la mano de obra autóctona y estado sanitario de los colonos occidentales) crearon las condiciones ideales para alimentar la síntesis continua

de nuevos compuestos químicos eficaces frente a enfermedades parasitarias –particularmente humanas– presentes en los trópicos y subtrópicos. En 1917 se sintetizó el compuesto Bayer 205 (Germanina y más tarde Suramina), eficaz en el tratamiento de trypanosomosis humanas y animales. Este compuesto, aún presente en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, tuvo una enorme importancia: Bayer



La terapéutica es esencial en los programas de control antiparasitario



La industria de los colorantes: nacimiento de la terapéutica

AG, propietaria de la molécula, no la reveló tras el final de la primera guerra mundial y existieron intentos para lograr un acuerdo entre Alemania y las potencias vencedoras en el conflicto (Francia, Gran Bretaña) para negociar la restitución de parte del imperio colonial alemán perdido en África a cambio de la estructura y síntesis de la suramina. Parecía que ante el hombre se abría un horizonte ilimitado para la síntesis y el empleo de antiparasitarios.

Sin embargo, 100 años más tarde, la imagen más fiel de los tratamientos antiparasitarios muestra que el arsenal terapéutico es limitado para muchas enfermedades parasitarias tanto en el ámbito de la salud humana como veterinaria y existen enfermedades parasitarias para las cuales no se dispone de terapéutica adecuada; en otros casos presentan una eficacia reducida o toxicidad para los hospedadores.

En fin, en algunos casos los fármacos de elección fueron sintetizados hace más de 50 años.

¿Hay fármacos para todas las enfermedades parasitarias o solo para algunas, en determinadas especies animales de algunos lugares?

El control quimioterápico de las enfermedades parasitarias en un contexto veterinario está, sin embargo, lejos de garantizar el tratamiento efectivo de muchas parasitosis, ya sea por ineficacia de los tratamientos disponibles o resistencia frente a los existentes. Entre los protistas existen, al menos, deficiencias en la eficacia de los tratamientos disponibles frente a *Cryptosporidium*, *Neospora*, *Sarcocystis*; en los nematodos solo haría falta señalar la falta de adecuados tratamientos para el control de trichostrongídeos, particularmente de ganado ovino y caprino; y en el caso de los artrópodos, no está re-

suelto, por problemas de resistencias, el control de *Boophilus* (garrapatas) ni de *Haematobia* o *Stomoxys* (Diptera) de ganado vacuno (Geary & Thompson, 2003). Esta lista, además, minimiza los problemas ya que habría que añadir otros muchos agentes frente a los cuales la terapéutica es ineficaz o de baja eficacia, tóxica y de coste elevado (p.e. *Leishmania* en perro, *Hexamita* en aves). Y ello ocurre tanto en especies animales de interés económico como en mascotas.

En una excelente revisión, Geary et al. (2004) señalan los aspectos que, en su opinión, deben ser dirigidos e incluyen: Control eficaz y persistente de moscas de ganado vacuno y équidos, control de amplio espectro, persistente y seguro para garrapatas de animales de compañía, control de ciatostominos (pequeños estróngilos) de équidos, coccidiosis (*Eimeria*) aviar, infecciones por *Cryptosporidium* en bovinos y *Fasciola hepatica* en ganado. No se incluyen trichostrongídeos de pequeños rumiantes a pesar de la necesidad imperiosa de controlar las resistencias antihelmínticas en este ganado y su importancia socioeconómica en grandes áreas del mundo. Probablemente ello es debido al interés marginal del mercado de carne ovina (0,8 M Tm en 2012) respecto al mercado de carne bovina (8 M Tm), carne porcina (7,5 M Tm) o de aves (13 M Tm) (FAO, 2017) (www.fao.org/ag/againfo/themes/en/meat/background-htm) y la escasa importancia relativa de pequeños rumiantes en el mercado más importante de antiparasitarios (EEUU tenía 51 M cabezas en 1884 y en 2016 solo existían 5 M cabezas) a pesar de la necesidad de antiparasitarios para estas especies (www.fda.gov/Animal_Veterinary/



Figura 4. Los modelos de laboratorio son el primer paso *in vivo* para el desarrollo de fármacos [Foto cedida por ICPVet]

[SafetyHealth](#)). Parte de esta ausencia deba ser relacionada, además, con el balance entre 1) *la necesidad de tratamientos eficaces para enfermedades parasitarias de importancia evidente* y 2) *"conveniencia"* (Geary et al., 2004). Obviamente las razones subyacentes son esencialmente de carácter económico y no deben ser subestimadas ya que problemas muy evidentes (p.e. theileriosis bovina en áreas tropicales; resistencias antihelmínticas generalizadas en ganado ovino y caprino pero no en bovinos) no poseen el atractivo suficiente para la industria para ser acometidas dadas las inversiones necesarias.

Retos de la terapéutica antiparasitaria: entre Escila y Caribdis

En la mitología griega, Escila y Caribdis eran dos monstruos que guardaban un estrecho paso en el mar. El primero, con seis cabezas y el segundo, formado por un remolino que hundía todas las naves que se aventuraban en él. El paso era tan angosto que alejarse de uno de ellos llevaba inevitablemente a acercarse al otro. Sabemos que el control quimioterápico, tal como se entendía, llevaba implícita la emergencia de nuevas amenazas cambiantes derivadas de las características intrínsecas de los agentes parasitarios (p.e. evolución, adaptación, biología), de la epidemiología de las enfermedades parasitarias y de la alteración de las condiciones ambientales (p.e. sistemas de explotación, cambios socioeconómicos), de su empleo masivo y, probablemente, inadecuado en muchas situaciones. En este escenario, y centrándonos especialmente en la quimioterapia de las enfermedades parasitarias de interés en veterinaria, las razo-



Figura 5. En veterinaria es posible la investigación sobre antiparasitarios en la especie de destino [Foto cedida por ICPVet].

nes de esta situación son variadas e incluyen razones biológicas de las que no fuimos conscientes y prácticas inadecuadas en la administración de medicamentos.

Fenómenos de resistencia: guerra armamentística

Parásitos y hospedadores están en constante evolución con el fin de adaptarse a nuevas condiciones. Y además los mecanismos evolutivos sean probablemente similares y ambos elementos, parásitos y hospedador, forman parte del mismo ecosistema. En estas condiciones cualquier alteración tendrá repercusiones sobre el equilibrio inestable de sus poblaciones. Los animales silvestres están parasitados y en algunos casos, de forma masiva. Sin embargo, la domesticación y el nacimiento de la agricultura indudablemente provocaron profundas alteraciones en las relaciones parásito-hospedador, incluyendo la selección de especies explotables, los parásitos y los ciclos biológicos compatibles con los sistemas ganaderos establecidos y el incremento de la densidad de unas pocas espe-

cies domesticadas. Aunque se emplearon "remedios" para algunas enfermedades parasitarias *fue el nacimiento de la quimioterapia el punto de inflexión que puso en contacto a hospedadores y, de forma más importante, a parásitos con productos químicos de síntesis que no habían existido con anterioridad en la Tierra.* El contacto de estos xenobióticos con los agentes parasitarios creó un marco nuevo en el que fuerzas evolutivas nuevas determinaron la selección, por parte de las poblaciones parasitarias, de variantes capaces de resistir la acción letal de los compuestos de síntesis (presión de selección).

Existen fenómenos de resistencia en la mayoría de las enfermedades parasitarias y grupos químicos implicados. Son representativas las situaciones observadas en el caso de los anticoccidiósicos y su progresiva disminución de eficacia (Tabla 2). Tras unos pocos años de uso, 4-6, las especies aviares de *Eimeria* se hacen resistentes, por selección de genotipos-fenotipos tolerantes a los nuevos compuestos químicos introducidos. En algunos casos, incluso al cabo de solo 2 años de su

Tabla 2. Desarrollo de resistencias de especies de *Eimeria* aviarias a los anticoccidiósicos

Fármaco	Año de introducción	Año de detección de resistencias
Sulfaquinoxalina	1948	1954
Nitrofurazona	1948	1955
Nicarbazina	1955	1964
Amprolio	1960	1964
Clopidol	1966	1969
Buquinolato	1967	1968
Metilbenzoquato	1967	1970
Decoquinato	1967	1970
Monensina	1971	1974
Robenidina	1972	1974
Halofuginona	1975	1986
Lasalocid	1976	1977
Arprinocid	1980	1982
Salinomicina	1983	1984
Toltrazuril	1986	1993
Diclazuril	1990	1994

Adaptada de H. D. Chapman (1997). Biochemical, genetic, and applied aspects of drug resistance in *Eimeria* parasites of the fowl. *Avian Pathology* 26: 221–244.

comercialización. En una situación similar se encuentra el control quimioterápico de las nematodosis, en particular las NGI de ganado ovino. Se han señalado fenómenos de resistencia en *Haemonchus contortus* a todos los antihelmínticos disponibles y la reducción de su eficacia ha sido continua en todos los casos. En el caso de los endectocidas, al cabo de solo un año de la introducción de la ivermectina ya se señalaron fenómenos de resistencia-eficacia reducida en Australia en ganado ovino. En la actualidad, la resistencia a antihelmínticos está extendida en las NGI a todas las regiones del mundo en el que se han llevado a cabo investigaciones sistemáticas. En el caso de la leishmaniosis y quizás con la única excepción de la anfotericina B –por su peculiar mecanismo de acción principal-

resistencia a los fármacos disponibles está presente en las especies de mayor relevancia en salud pública. Así, la medicación con los fármacos de elección, antimoniales pentavalentes (SbV), hubo de ser abandonada en India ante la alarmante falta de eficacia. Solo un año después de haber llegado al mercado el único tratamiento por vía oral de la leishmaniosis, la miltefosina, ya se hallaron resistencias/fallos terapéuticos.

Los mecanismos implicados en la aparición de estas resistencias son variables, en dependencia de grupos químicos, agentes y hospedadores implicados. De igual forma, las estrategias para enfrentarse a estas resistencias son múltiples. Es obvio que en este fenómeno de adaptación por parte de las poblaciones parasitarias a los intentos de control

mediante compuestos químicos a pesar de las victorias puntuales, nos corresponde el papel de vencidos. La base de esta derrota debe buscarse tanto en las prácticas quimioterápicas inadecuadas (tratamiento a todo el colectivo y no tratamiento selectivo; subdosificación; tratamientos repetidos no justificados) como en el desequilibrio del potencial biótico de parásitos y hospedadores. Las principales especies animales explotadas por el hombre (y el hombre mismo) – a excepción de peces- o las especies recreativas son, en general, relativamente longevas y, consiguientemente, su potencial reproductivo es bajo. En una relación parásito hospedador en el que uno de los elementos, el parásito, tiene un potencial reproductivo muy elevado [p.e. una hembra de un helminto, *H. contortus*, puede en los momentos de mayor fertilidad producir 5000 huevos por día; los cestodos eliminan cientos de miles de huevos y las fases multiplicativas asexuales de Apicomplexa (p.e. *Eimeria*, *Isospora*) suponen millones de productos de la reproducción] las variantes resistentes a antiparasitarios pueden ser fácilmente seleccionadas mientras que la capacidad de respuesta de los hospedadores es limitada y la disposición de nuevos antiparasitarios es mucho más lenta.

Además de resistencias existen otros inconvenientes

Existen, además, otros inconvenientes que deben ser considerados en la disponibilidad de fármacos antiparasitarios y el eventual desarrollo de alternativas. Entre ellos se encuentran, por no citar más que algunos, **la antigüedad de los antiparasitarios disponibles en la actualidad**. Así, por ejemplo el me-

larsoprol (arsenical) sigue siendo utilizado para la segunda fase de las trypanosomosis humanas por subespecies de *Trypanosoma brucei* y fue sintetizado en 1940; Berenil es utilizado para las piroplasmosis bovinas (*Babesia bovis*, *B. bigemina*), tricomonosis y tripanosomosis y fue sintetizado en 1955; en el caso de la leishmaniosis la situación es incluso peor: los antimoniales pentavalentes (SbV) fueron comercializados en 1947 y probablemente el mejor fármaco disponible frente a las leishmaniosis viscerales –además de su utilización como antifúngico sistémico y frente a meningoencefalitis amebianas–, el antibiótico anfotericina B, fue comercializado en 1959.

Existe una estrecha relación entre la renta disponible y el consumo de carne y se observa, de forma global, que de forma paralela al crecimiento de la población mundial la *demandas de alimentos de origen animal se incrementará* (Bruinsma, 2003). En un contexto de *comercio global y márgenes cada vez más reducidos en la economía agropecuaria* –de forma especial en el mundo desarrollado– se incrementarán los requerimientos para los antiparasitarios eficaces, fácil administración y bajo coste. La tendencia actual hacia la *“producción ecológica”* incrementa los riesgos de parasitosis en su momento controladas (p.e. parasitosis en aves y cerdos) (Kijlstra & Eijck, 2006).

Otro aspecto que debe ser considerado es el *empleo de los mismos compuestos en medicina humana y veterinaria*. Este aspecto es crítico en las zoonosis ya que, potencialmente, se podrían generar resistencias en animales infectados y tratados que harían intratables los casos humanos. Es deseable que se

lleven a cabo evaluaciones críticas e independientes en el contexto de la *“One Health Initiative”* al contemplar de forma global las enfermedades compartidas entre el hombre y otras especies animales.

Otro factor que debe ser considerado está relacionado con aspectos no estrictamente científicos en primera instancia. Existe una creciente preocupación, de forma especial en economías desarrolladas, acerca de la *presencia de residuos con actividad farmacológica no solo en el animal tratado y sus productos sino también en el medio*.

Modelos predictivos de eficacia y toxicidad. Papel de la veterinaria

A lo largo del flujo de actividades en el proceso de descubrimiento de fármacos se debe disponer de puntos de control, tanto de eficacia como de, especialmente, seguridad y toxicidad. Muchos de los fármacos en uso, entre ellos algunos antiparasitarios, provocan reacciones adversas a dosis terapéuticas. No obstante, en este momento las agencias reguladoras y la propia industria farmacéutica consideran esencial garantizar la seguridad de los pacientes tanto en el ámbito de la medicina humana como de la veterinaria (*“safety first”*) (Woods & Knauer, 2010). No insistiremos en este aspecto a pesar de su importancia y nos centraremos en los modelos de eficacia.

Tradicionalmente en el desarrollo de fármacos se empleaban solo modelos fenotípicos, *in vitro* e *in*

vivo, como paso previo a su uso en la especie de destino. La incorporación de otras metodologías (p.e. HTS) y paradigmas (p.e. aproximación basada en dianas, *“target based approaches”*) parecían excluir el empleo de modelos fenotípicos al menos en las primeras fases de desarrollo de fármacos. Sin embargo, tal como se señaló anteriormente, el empleo de dianas como criterio de descubrimiento de fármacos a pesar de su atractivo y potencial hasta este momento no ha rendido los beneficios esperables ni reducido las tasas de fracaso.

Probablemente ello podría estar relacionado con una visión excesivamente reduccionista que consideraba una línea sin soluciones de continuidad que iría desde la biología molecular y farmacología hasta la terapéutica. Por otra parte, el empleo de sistemas HTS sigue teniendo serias limitaciones en el caso de los antiparasitarios particularmente cuando se emplean organismos íntegros (p.e. fases intracelulares de *Leishmania* spp). En el caso de los antihelmínticos de uso veterinario, estos sistemas aún esperan una validación (Geary et al., 2009). Cuando se basan exclusivamente en la inhibición de receptores o enzimas solo serían útiles si se tratase de dianas exclusivas (solo presentes en la especie parásita) y conociésemos perfectamente la bioquímica y fisiología de la especie parásita. No son muy frecuentes las dianas/rutas específicas de agentes parasitarios y cuando se han identificado (p.e. tripanotion

“
El tratamiento de muchas enfermedades parasitarias
está lejos de ser ideal
”

de trypanosomátidos) los resultados han estado muy por debajo de las expectativas. Por otra parte, muchos de los mecanismos de acción no son conocidos y seguramente los antiparasitarios actúan sobre más de una diana o su actividad puede ser minimizada por la existencia de rutas alternativas en el parásito. Generalmente, por ello, la elección se basará exclusivamente en la toxicidad relativa (índice de selectividad), con

una mayor acción frente al agente que frente al hospedador.

Por ello, sin renunciar al enorme potencial de los sistemas de cribado de alta capacidad (HTS) (Pink et al., 2005) se deben incluir modelos fenotípicos de cribado de alto contenido ("High Content Systems", HCS) en las fases iniciales de selección de moléculas de potencial interés antiparasitario. Estos modelos fenotípicos deben incluir tanto

sistemas *in vitro* como *in vivo*. En ambos casos la veterinaria debe desempeñar un relevante. La contribución de profesionales veterinarios al desarrollo de modelos predictivos en la búsqueda de nuevos fármacos es esencial. Su papel, con conocimiento de la patogenia y patología de las enfermedades parasitarias, puede significar el éxito o el fracaso en el desarrollo de medicamentos antiparasitarios. 

BIBLIOGRAFÍA

- Bruinsma J (edit) (2003). *World agriculture: towards 2015/2030*. Earthscan Publications LTD, London
- Campbell WC (1993). Ivermectin, an antiparasitic agent. *Medicinal Research Reviews* 13:61-79.
- Geary TG, Woods DJ, Williams T, Nwaka S (2009). Target identification and mechanism-based screening for anthelmintics: application of veterinary research programs to search for new antiparasitic drugs for human indications. In: *Antiparasitic and antibacterial drug discovery: from molecular targets to drug candidates* (PM Selzer, edit). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, pp. 3-15.
- Geary TG, Conder GA, Bishop B (2004). The changing landscape of antiparasitic drug discovery for veterinary medicine. *Trends in Parasitology* 20: doi:10.1016/j.pt.2004.08.003.
- Geary TG & Thompson DP (2003). Development of antiparasitic drugs in the 21st century. *Vet Parasitol* 115:167-184.
- Kijlstra A & Eijck IAJM (2006). Animal health in organic livestock production systems: a review. *NJAS* 54-1, 2006.
- Pink R, Hudson A, Mouriès M-A, Bendig M (2005). Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nature Reviews. Drug Discovery* 4: 727-740.
- Steverding D (2008). The history of African trypanosomiasis. *Parasites & Vectors* 1: 3
- Woods DJ & Knauer CS (2010). Discovery of veterinary antiparasitic agents in the 21st century: a view from the industry. *Int J Parasitol* 40:1177-1181.
- Adaptada de H. D. Chapman (1997). Biochemical, genetic, and applied aspects of drug resistance in *Eimeria* parasites of the fowl. *Avian Pathology* 26: 221-244.