

# EL FUTURO DE LOS ANTIPARASITARIOS

Jorge Errecalde. 2006. Motivar, Buenos Aires, 5(47):4-5.

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Enfermedades parasitarias en general y de bovinos](#)

## INTRODUCCIÓN

El futuro de los actuales antiparasitarios no parece fácil de predecir. Aunque en realidad sí lo sería si se los continúa utilizando con la falta de criterio que se evidencia actualmente, por el alarmante aumento de los reportes de resistencias parasitarias.

En el combate contra esta problemática, se deberían incluir los esfuerzos por el descubrimiento de nuevas drogas y el desarrollo de nuevas formas de liberación que, en sintonía con la fisiología del hospedador y del parásito, apliquen el concepto de quimioterapia en mejores condiciones.

Puede haber quien piense que el descubrimiento y/o el desarrollo de nuevos medicamentos no se justifica cuando las vacunas, mecanismos de combate biológico y animales resistentes a los parásitos, son posibilidades realmente concretas de futuros desarrollos. Sin dejar de aceptar que estas pueden representar poderosas herramientas en la lucha contra los parásitos, no debemos confundirnos.

Falta para que alguna estrategia relacionada a ellos entre en escena con posibilidades de éxito real y, no nos cabe duda que aún en ese caso, los antihelmínticos seguirán jugando un rol fundamental en la sanidad animal.

## LOS COSTOS DEL DESARROLLO

En forma conservadora se podría decir que un nuevo medicamento necesita diez años y de 100 a 200 millones de dólares para llegar al mercado.

Dado que la mayoría de los desarrollos se realizan en Estados Unidos o Europa occidental, las regulaciones son más estrictas y los costos más altos que si se desarrollaran en otros lugares.

Si nos tomamos el trabajo de comparar las ganancias de la industria farmacéutica veterinaria con las de la humana, veremos que las diferencias son significativas.

Esta es una primera razón para explicar la falta de nuevos productos en el campo veterinario en el cual nos desempeñamos.

Es evidente que las ventas en salud animal son suficientemente pequeñas como para que el negocio no se presente como demasiado atractivo para las grandes firmas internacionales.

Luego de la introducción de los endectocidas y ectoparasiticidas inhibidores del desarrollo, no ha habido más novedades.

Se trata de un fenómeno que se retroalimenta: a medida que pasa el tiempo sin nuevos descubrimientos, las patentes expiran y las empresas descubridoras quedan indefensas. Por lo tanto, deben realizar grandes esfuerzos de investigación defensiva (desarrollar nuevas indicaciones / formas de administración de esos mismos medicamentos), y esto claramente distrae recursos de los proyectos de descubrimiento y desarrollo básicos.

## LA BÚSQUEDA DE NUEVOS ANTIPARASITARIOS

Clásicamente, la búsqueda de nuevas drogas se basaba en sistemas de "screening", en los que un parásito entero era puesto en contacto con un medicamento, cuyo efecto antiparasitario se deseaba evaluar.

De esta manera, muchos compuestos eran testeados y se seleccionaba alguno con un perfil interesante, a efectos de su desarrollo. Estos sistemas eran eficientes y, efectivamente, dieron lugar al descubrimiento de antiparasitarios de uso actual.

Sin embargo, a lo largo del tiempo estas técnicas daban lugar a falsos positivos, mala correlación vivo - vitro y descubrimiento repetitivo de los mismos compuestos.

Los procesos de selección de nuevos medicamentos evolucionaron hasta el máximo de sofisticación cuando llegaron al diseño de los mismos, logrado a través de programas de computación especiales.

En este caso, era esencial determinar el blanco sobre el que se quería ejercer efecto, estudiar su conformación espacial, y determinar sus estructuras complementarias.

Una vez concluida esta primera etapa, ya se podía avanzar en el diseño de un nuevo medicamento.

El conocimiento de la estructura del blanco (enzima, receptor, etc.) permite seleccionar compuestos de una enorme biblioteca de sustancias, cuyas estructuras tridimensionales son perfectamente conocidas y complementarias de la estructura del blanco.

Sin embargo, actualmente no son estos los procedimientos de mayor utilización. Paradójicamente, se está volviendo a los sistemas de "screening" al azar.

No obstante, ya no se trata de los sistemas antiguos, los cuales eran lentos, engorrosos y poco repetibles, sino de técnicas de muy alto rendimiento.

Quizás la alternativa más aceptada actualmente sea la de "screening, basado en mecanismos".

Estos sistemas funcionan muy intuitivamente, y la chance de descubrir un nuevo medicamento depende más del número de compuestos testeados que del razonamiento empleado en el proceso de selección de los mismos.

Las modernas tecnologías empleadas permiten testear 10.000 compuestos por semana y se pueden automatizar en placas con 96 cavidades, en reacciones con un claro punto final, que son rápidas, fáciles y, fundamentalmente, repetibles.

Los sistemas empleados son, generalmente: inhibidores enzimáticos, unión a receptores e interacciones: proteína-proteína o proteína-DNA.

Los inhibidores enzimáticos se obtienen por modificación sistemática de los sustratos, hasta detectar un buen antagonista.

En el caso de la unión a receptores, cuando el ligando es conocido, se buscan los antagonistas. Generalmente se utilizaban fracciones de membrana ricas en el receptor de interés.

Actualmente la tendencia es hacia el uso de microorganismos que expresen los receptores que se quieren testear.

Finalmente, existen técnicas para determinar interacciones proteína: proteína o proteína: DNA.

Dado que se trata de algo difícil de medir en "screenings de alto rendimiento", fue que se pensó en un modelo de *Saccharomyces cerevisiae*.

Existen colecciones de compuestos (de cientos de miles) en empresas farmacéuticas, producto del trabajo de varias décadas. Esas colecciones están listas para ser testeadas en los anteriormente mencionados "screening de alto rendimiento".

También existen distintas bibliotecas electrónicas que almacenan la estructura tridimensional y configuración espacial de millones de compuestos.

Cuando se combinan estas librerías con programas de computación, que permiten estudiar estructuras complementarias entre proteínas receptoras y estas drogas, estamos en presencia de herramientas poderosísimas para selección de nuevos activos.

Las técnicas de "screening" que utilizábamos hace 20 años se vuelven casi increíbles, pues consistían en el testeo de una sustancia por vez, en experimentos separados para cada actividad farmacológica, que podían llevar una semana para determinar que la sustancia podría ser potencialmente útil en una determinada indicación.

La modificación genética de microorganismos productores de avermectinas fue utilizada por Pfizer conjuntamente con la alimentación de esos microorganismos con sustancias capaces de incidir en la definición de la estructura a nivel de la posición 25.

El diseño y síntesis de sondas moleculares fue realizado a efectos de facilitar la identificación y aislamiento de proteínas fijadoras de ivermectina.

Aquí, se utilizaron anticuerpos monoclonales como herramientas para purificar esos receptores. Estas estrategias fueron utilizadas por MSD en la búsqueda de nuevas avermectinas, proceso a través del cual se obtuvieron los 13-epi derivados.

En el caso de los helmintos, el descubrimiento de nuevos medicamentos para su combate, debe ser vinculado a la actividad sobre proteínas, claramente distinguibles de sus homólogos en los vertebrados.

Las proteínas receptoras en los sistemas musculares de los helmintos y sus diferencias con las de los huéspedes, han sido escasamente investigadas.

Indiscutiblemente es a este nivel donde se debe apuntar en busca de una quimioterapia óptima. ¿Son los desarrollos factibles en nuestro medio? No hay duda de que sí lo son.

Lo que ocurre es que, difícilmente una compañía nacional esté dispuesta a invertir durante un período de 4, 5 o más años cifras muy elevadas, con resultados no muy claros en el horizonte.

Esto nos lleva a productos genéricos, que aún siendo de excelente calidad, su desarrollo es mucho menos oneroso y muchísimo más corto.

Los desarrollos de avermectinas inyectables al 1% y al 3,15%, ivermectinas en forma de "pour-on", doramectinas y moxidectinas, juntamente con variadas formulaciones de inhibidores del crecimiento, bloqueadores de la síntesis o deposición de quitina y nicotinoides, ocuparán nuestros espacios de discusión por varios años.

También debemos considerar firmemente la reaparición de "viejas" moléculas, como las tetrahidropirimidinas, con cortas persistencias y casi nula resistencia parasitaria a la fecha.

La creatividad y racionalidad de nuestros empresarios y técnicos, seguramente nos guiará en el difícil camino de la búsqueda de nuevos agentes y formulaciones, a los efectos de disponer de terapias efectivas, económicas, racionales y sustentables en el mediano plazo.

Volver a: [Enfermedades parasitarias en general y de bovinos](#)