

Optimización terapéutica frente a nematodos resistentes. Un aporte científico transversal desde la investigación en Medicina Veterinaria.

Prof. Carlos Lanusse

Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN),
CONICET-UNCPBA-CIC, Tandil, Argentina. clanusse@vet.unicen.edu.ar

RESUMEN

El desarrollo de resistencia de diferentes parásitos helmintos a la acción de diversos grupos de sustancias químicas (fármacos antihelmínticos), es una seria amenaza en Medicina Veterinaria y Humana. En esta presentación se discutirán diferentes aspectos farmacológicos que son relevantes para optimizar el uso y extender la vida útil de los fármacos antihelmínticos tradicionales, como así también de aquellas moléculas más nuevas, cuya utilización debiera seguir un patrón de racionalidad que permita considerarlas como herramientas de valor en la estrategia de control nematocida a mediano/largo plazo tanto en salud animal como humana.

SUMMARY

The development of parasite resistance to the action of various chemical substances (anthelmintic drugs) is a serious threat in Veterinary and Human Medicine. Different pharmacological aspects that are relevant to optimize the use and extend the lifespan of traditional and novel anthelmintic drugs will be discussed. Rationale drug use is required to achieve sustained parasite control strategies both in animal and human health.

Palabras clave: *Control parasitario, resistencia, optimización fármaco-terapéutica*

DESARROLLO

Partiendo de nuestra experiencia científica en fármaco-terapéutica veterinaria hemos realizado un esfuerzo para responder al abordaje transversal que define el paradigma “una salud”, abordando en forma integral aspectos de la salud animal, salud humana, salud pública y salud medio-ambiental. Un ejemplo de lo mencionado, ha sido la relevancia que el conocimiento fármaco-terapéutico generado desde la salud animal ha tenido en la optimización del control de geo-helmintos en medicina humana. Las estrategias de base farmacológica que han

sido desarrolladas y validadas en diferentes especies animales, han resultado de notable utilidad para ayudar a mitigar el impacto de los parásitos helmintos en niños que viven en áreas endémicas en diferentes países del mundo. En ese contexto, el desarrollo de resistencia de diferentes parásitos helmintos a la acción de diversos grupos de sustancias químicas (fármacos antihelmínticos), es una seria amenaza en Medicina Veterinaria y Humana. La aparición de resistencia ha motivado el desarrollo de estudios farmacodinámicos que han contribuido a la comprensión de los mecanismos de acción y resistencia de los fármacos antihelmínticos más utilizados.

La deficitaria integración entre epidemiología parasitaria, manejo animal y tratamiento, y el incorrecto uso de drogas antihelmínticas debido al desconocimiento de sus propiedades farmacológicas, han sido elementos determinantes en la falla del control parasitario en producción animal. La resistencia antihelmíntica es una modificación genética, mediada por un incremento en la frecuencia de expresión de un carácter hereditario que les confiere a ciertos parásitos de una población la capacidad de sobrevivir al efecto farmacológico de dosis terapéuticas recomendadas de una droga, en relación a la población normal (susceptible) de una misma especie. A pesar de los importantes avances alcanzados en la caracterización molecular y genética poblacional de la resistencia de parásitos a la acción de drogas antihelmínticas, tenemos aún muchas dificultades para proponer soluciones concretas, tendientes a frenar el desarrollo del fenómeno de resistencia. La consideración de distintos aspectos epidemiológicos y medidas de manejo acordes al mismo, son también factores relevantes en la prevención de la aparición de resistencia y en la reversión de la ya existente. Conservar la susceptibilidad antihelmíntica en algunas poblaciones parasitarias es de fundamental importancia. Se deben admitir algunas pérdidas de producción debidas a parásitos para lograr el mantenimiento de dicha susceptibilidad. Es necesario desestimular aquellas es-

trategias que promuevan la reducción de las poblaciones de parásitos en el huésped y en el “refugio” a través de la aplicación sistemática de drogas. En general, la selección para resistencia ocurre con aquellos fármacos que alcanzan concentraciones que matan los parásitos susceptibles, pero permiten que sobrevivan parásitos con genes, heterocigotas u homocigotas, para resistencia. La sub-dosificación (por debajo de sus niveles de eficacia) dada entre otras causas por el uso de preparaciones farmacéuticas de baja calidad, inadecuado cálculo de peso y/o dosis, etc., favorecen la selección de parásitos resistentes (heterocigotas). Lo ideal sería que dentro de la población parasitaria prevalezcan los homocigotas susceptibles y los heterocigotas, lo cual ayudaría a diluir los genes para resistencia, retardando el desarrollo de resistencia. La eficacia del fármaco depende del tiempo de exposición del organismo blanco a la droga/metabolitos activos. Aumentar la biodisponibilidad de droga activa es una estrategia farmacológica que coopera en la optimización del tratamiento y en retardar el desarrollo de resistencia.

Se han investigado diferentes herramientas farmacológicas que aportan a optimizar la exposición del parásito blanco a una concentración del fármaco activo, tales como la interferencia en el metabolismo y/o eliminación, el manejo de la alimentación (tipo y cantidad de dieta, ayuno pre/post tratamiento) entre muchas otras. Esto retarda el tránsito gastrointestinal, prolongando la duración de la absorción gastrointestinal, y los procesos de eliminación biliar y reciclado entero-hepático de los compuestos antihelmínticos, resultando en un aumento de la biodisponibilidad sistémica de los mismos. Se ha experimentado con éxito sobre el impacto que los sistemas transportadores pueden tener tanto a nivel de los mecanismos de excreción del fármaco en el hospedador como en la interferencia farmacológica para disminuir el eflujo del fármaco del parásito. Aun cuando el proceso de desarrollo de resistencia no encuentra escollos, algunos resultados de dichas estrategias científicas de modulación del transporte resultaron en su momento científicamente muy promisorios. Esto se ha logrado en base al incremento obtenido en eficacia antihelmíntica frente a cepas de nematodos resistentes, cuando algunas drogas antihelmínticas se combinan con agentes moduladores de la actividad transportadora de la proteína transportadora P-gp.

La combinación de moléculas con diferente mecanismo de acción, es otra estrategia utilizada con el fin de asegurar la eficacia del tratamiento antiparasitario

donde la presencia de cepas resistentes representa un problema. El uso de combinaciones de fármacos podría retardar el desarrollo de resistencia si se dan algunas premisas en la población parasitaria a ser tratada. Pero la valoración de las potenciales interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas que pueden ocurrir tras la combinación de diferentes agentes químicos debe ser evaluada profundamente antes de utilizar/recomendar una combinación de fármacos. Con el objetivo de minimizar las probabilidades de un fracaso terapéutico tras el tratamiento antihelmíntico, se ha propuesto el uso de combinaciones de fármacos que incluyen varios principios con actividad nematocida con diferente mecanismo de acción/resistencia. Su utilización se basa en que las infecciones parasitarias gastrointestinales mixtas pueden coexistir sub-poblaciones con resistencia individual a diferentes fármacos. De esta forma, el uso simultáneo de dos o más fármacos podría derivar en un efecto antihelmíntico “cruzado” a partir del cual se logre un efectivo control parasitario. Así, la supervivencia de parásitos con genotipo resistente sería mucho menor tras el uso de una combinación en comparación con el tratamiento con un fármaco en forma individual. Los parásitos resistentes que sobreviven al tratamiento serían “diluidos” por aquellos no seleccionados por el tratamiento (población en refugio), retardando el predominio de los genes de resistencia en la población parasitaria. Las combinaciones antihelmínticas (o la coadministración de fármacos) podrían lograr un control efectivo de nematodos, retrasando el desarrollo de resistencia. No obstante, es escasa la información disponible sobre las potenciales interacciones farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, eliminación) y/o farmacodinámicas (unión a receptores o sitios de acción en el parásito blanco y su consecuente efecto farmacológico) que pueden ocurrir entre los principios activos administrados en forma simultánea, y que obviamente, podrían afectar el resultado final de un tratamiento. Es necesario determinar los comportamientos farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden alterarse cuando se administran simultáneamente dos o más fármacos antihelmínticos en condiciones prácticas de uso. Por lo tanto, se requieren estudios fármaco-parasitológicos antes de implementar las combinaciones de fármacos para el control antihelmíntico en bovinos. En los últimos años en nuestro Laboratorio de Farmacología, CIVETAN, se han evaluado las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre diferentes antihelmínticos luego de su uso combinado en diferentes escenarios representativos de la situación real de la resistencia an-

tihelmíntica en los establecimientos ganaderos comerciales en Argentina. Ivermectina (IVM) y ricobendazole (RBZ) son dos de los antihelmínticos más ampliamente utilizados. Estos fármacos presentan mecanismos de acción diferentes, por lo que pueden ser combinados para controlar nematodos en bovinos. La corta persistencia de RBZ no evitaría que el componente de mayor duración seleccione parásitos resistentes durante el período de concentraciones subóptimas en la “cola” de la curva de eliminación de IVM. Esta situación no es diferente de lo que se experimentaría si la IVM se usa en forma individual. En base a los (aún) bajos niveles de resistencia parasitaria a RBZ y levamisole (LEV) en bovinos, estos antihelmínticos con diferentes mecanismos de acción y resistencia son ampliamente utilizados, y podrían ser usados en combinación para el control de nematodocida. Con respecto a los perfiles farmacocinéticos de ambas moléculas, una de las ventajas de su uso combinado es que ambas tienen una duración similar del efecto antiparasitario, por lo tanto, ambas moléculas actúan en forma combinada a lo largo de su permanencia en el organismo. Nuestros ensayos han demostrado que tanto RBZ como LEV fueron detectados en la circulación sistémica por 24 h post-tratamiento, mostrando la ventaja basada en que ambas moléculas presentan una vida media de eliminación corta, en comparación a las moléculas de vida media larga (ej. lactonas macrocíclicas) por lo cual se evita la exposición de la población parasitaria (incluyendo parásitos adultos y L3 ingeridas por los animales tratados) al antihelmíntico durante periodos prolongados, lo que resulta en una menor presión de selección en comparación a un fármaco con una vida media prolongada. En la evaluación farmacológica de la coadministración IVM+LEV tampoco se observaron interacciones farmacocinéticas adversas entre ambos antihelmínticos.

Se ha establecido que uno de los requisitos más importantes para maximizar el éxito de las combinaciones, son los niveles preexistentes de resistencia a cada uno de los fármacos en la combinación. Un escenario donde la población de nematodos sea mayoritariamente susceptible representa la situación ideal para implementar combinaciones de fármacos y poder estar “un paso por delante” del desarrollo de la resistencia antihelmíntica. Según estudios de modelización, la clave para el uso exitoso de combinaciones antihelmínticas sería su administración antes que se desarrolle una resistencia significativa (eficacia <70%) a uno o más de los componentes activos. De hecho, desde un punto de vista teórico, el uso de antihelmínticos en forma combinada va necesaria-

mente a retardar el desarrollo de resistencia, si cada uno de los principios activos incluidos en la formulación presenta una eficacia cercana al 100%. Esta sería la situación ideal para el uso de una combinación nematodocida, y los resultados obtenidos al coadministrar algunos de los antihelmínticos más ampliamente utilizados así lo confirman. En la mayoría de los escenarios de susceptibilidad/resistencia investigados a campo, los niveles de eficacia observadas para las combinaciones fueron tal lo esperado para un efecto antihelmíntico aditivo, lo cual ocurre cuando se suman los efectos individuales de cada una de las moléculas usadas en combinación. El tratamiento combinado siempre resulta en mayor nivel de eficacia, con una menor cantidad de nematodos resistentes que sobreviven al mismo, por lo que aumenta la dilución con la población parasitaria en refugio, retrasando el proceso de desarrollo de resistencia. En conclusión, las combinaciones fijas, y quizá más importante aún la coadministración simultánea, de agentes de diferentes grupos químicos pueden ser una herramienta útil para su aplicación a campo. Sin embargo, la utilización de las mismas requiere conocimiento y un uso prudente. Por lo tanto, se deben utilizar dentro de un paquete integral de estrategias de manejo de la resistencia antihelmíntica. La presencia de nematodos resistentes, la proporción de la población parasitaria en refugio y el nivel de infección de los animales, son aspectos importantes que deben tenerse en cuenta antes de diseñar e implementar combinaciones nematodocidas a campo. La estrategia debería pasar por evitar el uso continuo de combinaciones “fijas” y, por el contrario, diseñar la mejor coadministración simultánea de fármacos en base a los datos epidemiológicos descriptos.

Sin dudas, la enfermedad parasitaria es la causa más importante de pérdidas en productividad ganadera en muchas regiones del mundo. Aunque se ha avanzado en la búsqueda de estrategias de control no químico, el tratamiento antiparasitario aún depende del uso de fármacos. El fracaso en el control tiene una importancia económica de trascendencia en países donde las condiciones climáticas y de explotación favorecen la incidencia del parasitismo. La disponibilidad futura de nuevas moléculas antiparasitarias está comprometida por el progresivo aumento del fenómeno de resistencia y los crecientes costos de investigación y desarrollo. La generación de información científica multidisciplinar, que abarque en forma integrada aspectos moleculares básicos de la relación hospedador-fármaco-parásito junto a investigación aplicada orientada a encontrar pautas de manejo que retarden el desarrollo de resistencia, es el gran desafío

en la búsqueda de estrategias que puedan mantener la efectividad del control antihelmíntico en animales de producción. El desafío es encontrar estrategias de control que permitan un uso prudente de los fármacos disponibles, que, en combinación con control no químico, aseguren mantener las poblaciones parasitarias por debajo de un umbral económico. La búsqueda de estrategias fitoterapéuticas (basadas en taninos, terpenos, flavonoides, etc.), es otro pilar esencial en el desarrollo futuro de alternativas para lograr sustentabilidad en el control parasitario en producción animal.

CONCLUSIONES

En esta presentación se discutirán diferentes aspectos farmacológicos que son relevantes para optimizar el uso y extender la vida útil de los fármacos antihelmínticos tradicionales, como así también de aquellas moléculas más nuevas, cuya utilización debiera seguir un patrón de racionalidad que permita considerarlas como herramientas de valor en la estrategia de control nematocida a mediano/largo plazo tanto en salud animal como humana. Por otro lado, y en el marco de la interacción salud animal-salud humana, el *reposicionamiento de fármacos* es una estrategia que busca identificar nuevas indicaciones para fármacos ya aprobados con otra finalidad, o sea para tratar condiciones diferentes a las de su propósito original. El tiempo y elevada inversión económica requeridos para el descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas, han motivado el planteo de estrategias de identificación de “viejos fármacos para nuevos usos” en una variedad de campos terapéuticos, muchos de ellos basados en fármacos de uso animal que encuentran su proyección hacia la salud humana. El aporte sobre el reposicionamiento del exitoso fármaco antiparasitario ivermectina para el tratamiento del COVID-19, dejó en evidencia el notable rol que nuestra profesión veterinaria y los centros de investigación disciplinar, tienen en el marco del paradigma del abordaje médico de “una salud”. En conclusión, basados en la relevancia del abordaje integral de la *salud*

como *única salud* que engloba el campo animal, humano y medioambiental, todos los estamentos debemos buscar estrategias que permitan profundizar el trabajo integrado. Se requieren acciones integradas superadoras donde los diferentes campos profesionales, la academia, los entes regulatorios y la industria farmacéutica puedan abordar los desafíos en forma conjunta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

En el marco de una presentación que engloba el estado de situación de la temática con aporte de diversas fuentes, las siguientes referencias bibliográficas dan sustento a los conceptos aquí desarrollados y son sugeridas como fuente de consulta complementaria.

Kaplan, R.M.; Vidyashankar, A.N. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.* 2012, 186, 70-8. doi: 0.1016/j.vetpar. 2011.11.048.

Lanusse, C., Alvarez, L., Lifschitz, A., 2014. Pharmacological knowledge and sustainable anthelmintic therapy in ruminants. *Vet. Parasitol.* 204, 18-33.

Lanusse, C., Lifschitz, A., Alvarez, L. (2015). Basic and clinical pharmacology contribution to extend anthelmintic molecules lifespan. *Veterinary Parasitology*, 212: 35-46.

Lanusse, C., Canton C., Virkel G., Alvarez, L., Costa-Junior L., Lifschitz, A. Strategies to optimize the efficacy of anthelmintic drugs in ruminants. *Trends in Parasitology*, 2018; 34: 664-682.

Leathwick, D.M., Hosking, B.C., Bisset, S.A., McKay, C.H., 2009. Managing anthelmintic resistance: Is it feasible in New Zealand to delay the emergence of resistance to a new anthelmintic class? *N. Z. Vet. J.* 57, 181-192.

Lifschitz A, Ceballos L, Alvarez L, Lanusse C. Reposicionamiento de ivermectina frente a COVID-19: evidencias científicas que avalan su potencial preventivo y terapéutico. *FAVE Special issue: 'Veterinary Sciences and COVID-19 - One Health approach in action'*, 20 (2021) *Suppl.* 9 – 19.