



Breve historia de los antiparasitarios: del papiro de ebers al premio nobel

Por Dr. Julio César Carrero
Dr. César Díaz-Godínez



La mayoría de nosotros comprendemos lo que son los antibióticos: compuestos químicos producidos por microorganismos que tienen la capacidad de impedir el crecimiento o limitar la vida de las bacterias, por lo que también son conocidos como antibacterianos. Sin embargo, existe una amplia variedad de microorganismos, más allá de las bacterias, que pueden también provocar enfermedades en el ser humano y para los cuales también se han desarrollado tratamientos. Los parásitos, por ejemplo, son causantes de diversos males endémicos que afectan a grandes poblaciones en todo el mundo. No obstante, las parasitosis suelen estar ausentes del ideario colectivo quizás por su baja frecuencia en países desarrollados, la lenta evolución de sus manifestaciones clínicas y por el hecho de que pueden presentarse como infecciones asintomáticas. Es más, a veces se nos olvida que hubo una época, no muy lejana, en la que los parásitos representaron un grave problema de salud pública en México y en el mundo, causando cientos de miles de muertes anuales las cuales, con el tiempo, fueron disminuyendo gracias al desarrollo y uso de los antiparasitarios. Pero esta batalla no está ganada, pues la literatura nos revela la aparición de parásitos resistentes a los tratamientos actuales, poniéndolos de nuevo en el mapa de las enfermedades reemergentes que deben ser monitoreadas (1). Aquí daremos un paseo por algunos de los hechos más importantes en la historia de los antiparasitarios, recalcando su importancia y el impacto que tuvieron en el desarrollo de la humanidad.

Del mejunje de los egipcios a la maravillosa quinina

El papiro de Ebers, encontrado en Egipto, es uno de los registros más antiguos (1200 A. C.) que describen la infección de seres humanos por parásitos y, además, brinda una descripción de algunas hierbas que podían emplearse para expulsar a los gusanos que causaban el mal. En la antigua Grecia, el médico Hipócrates (460 – 377 A. C.) también describió detalladamente las enfermedades causadas por nematodos (gusanos cilíndricos) y cestodos (gusanos planos) indicando el siguiente remedio para tratar la infección: “[...] después de machacar la raíz de *seseli* (perejil) hasta obtener un polvo muy fino, y haberla mezclado con un poco de agua, déjala macerar durante cuatro días, y, mezclando el agua con miel, deja que el paciente la beba, en ayunas, en una cantidad de tres *cyathi* (unidad de medida griega), y purga los *ascarides* (lombrices)”. De manera similar, en la medicina tradicional China, se describió una gran diversidad de plantas utilizadas para eliminar a los gusanos parásitos. Entre ellas se encuentran el *shi jun zi* (fruto trepador de Ragoon), *ku lian pi* (corteza de margosa de Sichuan) o el *bing lang* (nuez de areca) cuyo uso prevalece hasta nuestros días (2).

Pero hubo un hecho que fue un hito en la historia de los antiparasitarios. Éste fue el descubrimiento de la quinina, un alcaloide presente en la corteza del árbol llamado cinchona (**Figura 1**), la cual era ocupada en infusiones por los pueblos nativos del Perú para tratar los escalofríos y la rigidez muscular. No fue hasta su introducción en Europa durante el siglo XVII que comenzó a ser utilizada como tratamiento para la malaria – una parasitosis causada por protozoarios del género *Plasmodium* – la cual

se caracteriza por anemia, así como episodios de fiebre alta que sin tratamiento puede llegar a ser letal. El uso de la corteza de cinchona se extendió rápidamente por toda Europa gracias a personajes como el cardenal Juan de Lugo. A pesar de que la infusión de la corteza de cinchona disminuyó drásticamente la letalidad de la enfermedad, su adopción fue desigual entre la población debido principalmente a su sabor amargo. En el año de 1820, el principio activo de la corteza fue aislado por Pierre Pelletier y Joseph Caventou y se le llamó quinina (del quechua *kina*, que significa corteza), dando inicio así a la era moderna de los tratamientos antipalúdicos al permitir la dosificación del compuesto, aumentando su efectividad. El espectro de uso se amplió, pasando de ser la mejor medida terapéutica contra la malaria durante tres siglos en infusiones y brebajes, a popularizarse como profiláctico cuando se aisló la quinina, siendo un auxiliar muy valioso durante las campañas militares que se llevaron a cabo en sitios endémicos de la enfermedad. El legado de la quinina perdura hasta nuestros días pues no solo sigue siendo una alternativa viable para el tratamiento de la malaria (a pesar de la aparición de cepas resistentes), sino porque el agua tónica (utilizada en la preparación de bebidas como el



gin tonic) contiene quinina, lo cual es un remanente de los esfuerzos que se hicieron para enmascarar el sabor amargo de este fabuloso antiparasitario (3).

Figura 1. Árbol de cinchona (o quina) de cuya corteza se

extrae la quinina. Imagen tomada y modificada de "Galapagos Species Database, *Cinchona pubescens*". Fuente: Charles Darwin Foundation, <https://datazone.darwinfoundation.org/es/checklist/?species=715>.

Acceso el 03 de agosto de 2024.

El auge de los antiparasitarios durante el siglo XX

A inicios del siglo XX, la Primera Guerra Mundial dejó una escasez de quinina, lo cual impulsó el desarrollo de nuevas sustancias para combatir a la malaria. Un equipo de investigadores encabezado por Paul Ehrlich, rápidamente notó que los parásitos de la malaria se teñían con el colorante azul de metileno, lo que permitió atribuirle a esta molécula una débil actividad antipalúdica, convirtiéndose así en el primer compuesto sintético para tratar la malaria. Posteriormente, tras algunas modificaciones químicas, se sintetizó en 1925, a la 8-aminoquinolina, un derivado con mayor actividad que la molécula original. Cinco años más tarde, Hans Andersag y su equipo sintetizaron varios derivados de la 4-aminoquinolina con una potente actividad para combatir a la malaria. De ellos, el sontochin y el resoquin, fueron los más eficaces. El resoquin, sin embargo, cayó en desuso debido a que pronto fue clasificado como un agente tóxico. No fue sino hasta la Segunda Guerra Mundial – y tras otra escasez de quinina – que en 1943 se retomó el uso del resoquin, el cual, tras un extenso análisis, demostró una baja toxicidad, así como una gran efectividad para combatir a la malaria, reintroduciéndose nuevamente en el mundo de los antiparasitarios con su nombre actual, la cloroquina (4).

Pero la batalla contra los parásitos no solo estaba dirigida hacia la malaria. En el continente africano se hacían esfuerzos implacables para



domar a una de las parasitosis más peligrosas: la enfermedad del sueño causada por dos subespecies de *Trypanosoma brucei*, *T. b. rhodesiense* y *T. b. gambiense*, y transmitida por la mosca tse-tsé. En 1901 y 1903, el mismo Paul Ehrlich y Ludwig Benda sintetizaron los colorantes rojos de nagana y de tripano. Estos mostraron actividad en contra de la tripanosomiasis en unidades experimentales animales, pero no en los humanos. El primer gran avance para el desarrollo de un antiparasitario contra la enfermedad del sueño se logró en 1917, cuando el equipo de Oskar Dressel produjo el compuesto Bayer 205, capaz de curar la tripanosomiasis en etapas tempranas tanto en animales como en seres humanos. Esta molécula fue renombrada posteriormente como suramina, y actualmente se sigue utilizando para tratar la enfermedad del sueño en la fase aguda. Igualmente, se hicieron numerosos intentos para tratar el mal en su etapa crónica con la ayuda de moléculas conjugadas con arsénico, hasta que el éxito llegó en 1949, cuando Ernst Friedheim sintetizó el melarsoprol, un derivado del óxido de melarsen, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y eliminar a los tripanosomas. A diferencia de la suramina, en la actualidad el uso del melarsoprol ha sido restringido debido a sus efectos secundarios severos, por lo que la búsqueda de fármacos menos tóxicos para tratar la enfermedad del sueño continúa (5).

Pero ¿qué ocurrió con el combate en contra de los gusanos parásitos que dio inicio en la antigüedad? Ya en el año de 1830, Apothecary Kahler y Alms habían logrado aislar de forma independiente la santonina, el compuesto activo derivado de la planta *Artemisia maritima* (ajenjo marino), ampliamente conocida por sus efectos antiparasitarios contra gusanos intestinales,

principalmente *Ascaris lumbricoides*. Pero no fue hasta la década de 1950 que la farmacéutica Burroughs Wellcome instrumentó y financió un programa de investigación dirigido a la búsqueda de nuevos fármacos que ayudaran a eliminar a los helmintos. Así, se descubrieron las propiedades antihelmínticas de la piperazina, un compuesto orgánico que los inmoviliza facilitando su expulsión intestinal y que comenzó a utilizarse en 1953. Durante los años 60, la compañía Merck desarrolló el tiabendazol, un compuesto con propiedades fungicidas y el primer benzimidazol utilizado para tratar infecciones por helmintos en seres humanos. Aunque inicialmente catalogado para uso en el ámbito veterinario, el benzimidazol se llegó a usar en humanos teniendo un éxito relativo, esto debido a la alta frecuencia de efectos secundarios indeseados, como náuseas y vómito. El albendazol, quizás el antihelmíntico más conocido de la farmacopea, fue introducido por el equipo de George A. Horton en la década siguiente, después de modificar la estructura del tiabendazol. Este fármaco mostró un espectro más amplio, siendo eficaz contra nematodos y cestodos, además de provocar menos efectos secundarios. En la actualidad, el albendazol sigue siendo uno de los medicamentos de elección en el tratamiento de las helmintiasis en todo el mundo (6).

Regresando a la lucha contra los protozoarios, la farmacéutica francesa Rhône-Poulenc, impulsó la búsqueda de compuestos que ayudaran a combatir la tricomoniasis, una parasitosis de transmisión sexual causada por *Trichomonas vaginalis*. En 1959, el grupo encargado del proyecto, investigó a las moléculas conocidas como nitroimidazoles llegando a la síntesis del metronidazol. Este compuesto arrojó resultados tan prometedores que su uso clínico se autorizó un año después. Al poco tiempo se descubrió

que el metronidazol también era efectivo para combatir la infección por *Entamoeba histolytica* y *Giardia duodenalis*, causantes de la amebiasis y giardiasis, respectivamente, convirtiéndose en el tratamiento de elección para estas enfermedades. Con el paso de los años, su uso se extendió al combate de infecciones causadas por bacterias anaerobias, siendo en la actualidad un fármaco muy utilizado para tratar un amplio espectro de infecciones no solo parasitarias (7).

Ceguera, malaria y premios Nobel

Durante la Guerra de Vietnam, en 1967, el Gobierno chino impulsó un proyecto secreto para encontrar nuevos antiparasitarios que fueran efectivos para tratar la malaria, dado que se había descrito la resistencia de algunas especies de **Plasmodium** a los tratamientos disponibles en ese entonces. El grupo de la científica Tu Youyou tomó como base los conocimientos de la medicina tradicional china y, en 1972, usando técnicas de extracción novedosas, aisló un compuesto al que su grupo denominó como artemisinina a partir de la planta *Artemisia annua* (ajenjo dulce, empleada rutinariamente para tratar la fiebre). Este compuesto disminuyó la mortalidad de los pacientes infectados con *Plasmodium falciparum*, el agente responsable de las formas más severas de la malaria. Youyou sentó las bases del desarrollo de múltiples antipalúdicos derivados de la artemisinina como el artemeter, artesunato, dihidroartemisinina o el arteether que se siguen empleando en el tratamiento de la malaria en regiones donde han aparecido cepas resistentes a otros fármacos, como la quinina (8).

Por otro parte, también en la década de los 70's, el microbiólogo japonés Satoshi Ōmura aisló, a partir del suelo, a una bacteria llamada *Streptomyces avermitilis*, cuyos extractos demostraron una notable actividad antiparasitaria sobre helmintos. Tras esto, Ōmura envió cultivos de la bacteria al científico William C. Campbell en Estados Unidos, quien junto a su equipo lograron aislar un grupo de moléculas activas a las que llamaron avermectinas. Tras una serie de modificaciones químicas dieron origen a la ivermectina, un compuesto con una actividad sin precedentes para eliminar una amplia gama de helmintos en el reino animal. La ivermectina marcó un hito en el tratamiento de las parasitosis pues su uso a nivel mundial permitió disminuir considerablemente el número de personas que perdían la vista por culpa de la ceguera de los ríos, una enfermedad causada por el nematodo *Onchocerca volvulus*, así como los casos de filariasis linfática ocasionados por *Wuchereria bancrofti*, responsable de deformaciones en cientos de individuos. En los años 80's, el uso de la ivermectina se amplió aún más, pues las observaciones veterinarias y clínicas demostraron su efectividad para eliminar ectoparásitos como ácaros, pulgas y piojos, convirtiendo a este antiparasitario en la elección cuando los tratamientos tópicos fallaban (9).

Las grandes aportaciones de Youyou, Ōmura y Campbell los hicieron acreedores del Premio Nobel de Medicina en el año 2015 (Figura 2), dejando un gran legado en el combate contra los parásitos, y marcando la vida de miles de personas que fueron beneficiadas por sus descubrimientos (10).



Figura 2. Investigadores galardonados con el premio Nobel en Medicina en el año 2015: Satoshi Ōmura (izquierda), William C. Campbell (centro) y Tu Youyou. Imagen tomada por Bengt Nyman de Vaxholm, Suecia, el 6 de diciembre de 2015. Fuente: Flickr, <https://www.flickr.com/photos/bnsd/22943866454/>. Acceso el 29 de agosto de 2024.

Conclusión

La identificación y desarrollo de antiparasitarios han significado mejoras importantes de las condiciones y la esperanza de vida de millones de seres humanos, y de otros animales, alrededor de mundo por más de dos milenios. El esfuerzo por identificarlos, aislarlos y modificarlos es un testimonio vívido de la capacidad indagatoria que poseemos los seres humanos para abordar los problemas sanitarios que nos afligen. No obstante, aunque se han hecho avances importantes en esta área de la investigación biomédica, el esfuerzo no debe detenerse, pues los parásitos empiezan a ser resistentes a los “viejos” antiparasitarios. Esto constituye un renovado desafío para todos aquellos investigadores que velan por la salud de sus congéneres. Una nueva era en la identificación de fármacos antiparasitarios está emergiendo. Apoyados por nuevas herramientas de investigación como la minería

genómica, la amplificación del genoma de células individuales, la transcriptómica, la metabolómica, y la proteómica, así como por plataformas de análisis masivos computacionales *in silico* y de herramientas de inteligencia artificial y de aprendizaje automático, los nuevos parasitólogos, como nunca antes, tiene en su poder herramientas que les permitirán descubrir o diseñar nuevas moléculas antiparasitarias a una velocidad sin precedente. Todo ello augura una nueva oleada de antiparasitarios cada vez más eficientes y biocompatibles que nos ayudarán a controlar mejor las viejas infecciones parasitarias y aminorar el impacto de las nuevas posibles.

Referencias

1. Fissiha W, Kinde MZ. Anthelmintic resistance and its mechanism: A review. *Infect Drug Resist.* 2021;14:5403–10.
2. Trompoukis C, German V, Falagas ME. From the roots of parasitology: Hippocrates' first scientific observations in helminthology. *J Parasitol.* 2007;93.
3. Greenwood D. The quinine connection. *J Antimicrob Chemother.* 1992;30(4):417–27.
4. Krafts K, Hempelmann E, Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res.* 2012;111(1):1–6.
5. Steverding D. The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review. *Parasit Vectors.* 2010;3(1):15.
6. Stanley SL. Antiparasitic agents. In: *Infectious Diseases.* Elsevier; 2010. p. 1490–507.
7. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. *Drugs.* 1997;54(5):679–708.

8. Kong LY, Tan RX. Artemisinin, a miracle of traditional Chinese medicine. *Nat Prod Rep.* 2015;32(12):1617-21.
9. Callaway E, Cyranoski D. Anti-parasite drugs sweep Nobel prize in medicine 2015. *Nature.* 2015;526(7572):174-5.
10. Van Voorhis WC, Hooft van Huijsduijnen R, Wells TNC. Profile of William C. Campbell, Satoshi Ōmura, and Youyou Tu, 2015 Nobel laureates in physiology or medicine. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(52):15773-6.

Semblanza de los autores

El Dr. Julio César Carrero es Investigador Titular C en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, especializado en el estudio de la inmunidad frente a *Entamoeba histolytica*. Forma parte del Programa Nuevas Alternativas para el Tratamiento de Enfermedades Infecciosas (NUATEI). Tiene más de 90 artículos publicados en revistas internacionales y forma parte del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNII) Nivel III.

El Dr. César Díaz-Godínez, es Técnico Académico Titular A en el mismo instituto y colabora estrechamente con el Dr. Carrero. Se ha especializado en inmunoparasitología y en la búsqueda de compuestos con actividad amebicida. Tiene 10 artículos publicados en revistas internacionales y forma parte del SNII Nivel I.