

Los tres premios Nobel de Medicina 2015

Las enfermedades infecciosas y parasitarias siguen siendo un verdadero azote de los países del llamado Tercer Mundo. La investigación es costosa y la aplicación de los avances que ésta pueda producir no genera suficientes beneficios económicos para hacerla rentable, al menos a corto plazo. Sin embargo, no debemos olvidar que la atención de estas patologías representa, en sí misma, el paradigma de la medicina social. No solo afecta a la salud del individuo, sino que aporta expectativas personales de educación, de trabajo, y por tanto de bienestar y prosperidad para el conjunto de la sociedad.

Por ello, es muy consolador y merecido el reconocimiento que el Instituto Karolinska de Estocolmo, en nombre de la Fundación Nobel, ha tenido con tres investigadores -ya octogenarios-, a quienes se ha otorgado el premio Nobel de Medicina y Fisiología: la científica china Tu Youyou, por el desarrollo de la artemisina contra la malaria; y el japonés Satoshi Omura y el irlandés afincado en EE.UU. William Campbell, por el desarrollo de la ivermectina contra las infecciones causadas por gusanos nematodos, como la elefantiasis y la oncocercosis.

Tu Youyou es la primera mujer china que gana un premio Nobel, y el primer Nobel de ciencia que se otorga por una investigación realizada en China (anteriormente lo habían ganado otros científicos nacidos en ese país asiático por investigaciones realizadas en EE.UU.). Nacida en 1930, estudió en la Universidad de Pekín y desarrolló su carrera en la Academia de Medicina Tradicional China. A finales de los 60, mientras trabajaba en un proyecto para buscar nuevas terapias para la malaria, identificó las posibilidades que ofrecía una planta utilizada en la medicina tradicional: la *Artemisia annua*, llamada comúnmente ajeno dulce o ajeno chino.

Aunque originaria de Asia, esta planta se haya distribuida por muchos países. Incluida Europa central y meridional, y también en Estados Unidos y Canadá. Todas las especies de *Artemisia* desprenden una esencia alcanforada. Su uso tradicional en la medicina china ha sido para tratar la fiebre, pero en 1971 los científicos demostraron que los extractos de la planta contienen un ingrediente activo -la artemisina- que, obtenido en frío o mediante disolventes de bajo punto de ebullición, tenía actividad antimalárica en modelos de primates (algunos estudios científicos sugieren que, en su evolución natural, la malaria o paludismo -el "mal aire de las ciénagas y pantanos"- pudo haberse transmitido al ser humano a través de los gorilas occidentales africanos y de los chimpancés).

Esta actividad se centra sobre todo en las fases iniciales del desarrollo del protozoo causante de la enfermedad. Su acción se produce mediante la escisión del puente de endoperóxido de hierro del principio activo y la formación de radicales libres que dañan las macromoléculas biológicas, provocando estrés oxidativo en las células del parásito. Sin embargo, el agente patógeno de la malaria, principalmente *Plasmodium falciparum*, está dando muestras de resistencia a la artemisina; así se ha podido observar en Camboya y Tailandia.

Sin embargo, este fármaco se utiliza en todas las regiones del mundo afectadas por la malaria y ha contribuido decisivamente a mejorar el tratamiento de la enfermedad en un momento en que los fármacos utilizados hasta entonces estaban manifestando una clara pérdida de eficacia, como la cloroquina y la quinina (alcaloide obtenido de la corteza de algunas especies de árboles de los Andes peruanos, principalmente *Cinchona officinalis* y *Cinchona calisaya*. Los habitantes del Perú usaban el producto natural para controlar la malaria; y los jesuitas introdujeron esta práctica en Europa en 1640). Algunos estudios estiman que en África, el continente más castigado por la enfermedad, la artemisina salva en la actualidad más de 100.000 vidas cada año.

La malaria causa de media unos 600 millones de casos de fiebre y aproximadamente 1-2 millones de muertes anuales, y estas cifras van en aumento. La gran mayoría de los casos ocurre en niños menores de 5 años; las mujeres embarazadas son también especialmente vulnerables. En mayo de 2007, la Asamblea Mundial de la Salud decidió conmemorar el 25 de abril *el Día Mundial del Paludismo*.

En España, la fiebre terciana (de 3 días) benigna causada por el *Plasmodium vivax* y en menor grado la fiebre terciana maligna causada por el *Plasmodium falciparum* y la fiebre de cuatro días causada por el *Plasmodium malariae* fueron endémicas hasta mediados del siglo XX. En 1943, se diagnosticaron unos 400.000 casos y se registraron 1.307 muertes debidas a la malaria. El último caso autóctono se registró en mayo de 1961 y, en 1964, España fue declarada libre de de la enfermedad. Sin embargo, cada año se reportan casos procedentes principalmente de inmigrantes y turistas.

A finales de la década de 1960, Vietnam pidió ayuda a la China comunista de Mao. La causa no era tanto la guerra contra EE.UU., como una variante de la malaria que estaba matando muchos más soldados y civiles que la contienda, pues el parásito se había vuelto inmune a los tratamientos convencionales basados en cloroquina.

En 1969, con China sumida en la Revolución Cultural, Mao creó el programa secreto 523, en el que unos 50 institutos de todo el país se lanzaron a encontrar un nuevo tratamiento. Tu Youyou fue nombrada jefe del proyecto en su instituto. La investigadora repasó unas 2.000 recetas antiguas de medicina china en busca de compuestos de interés y analizó la eficacia de 380 extractos de plantas en animales infectados de paludismo. El mejor compuesto resultó ser la artemisinina, extraída al cocer plantas de ajeno chino (*Artemisia annua*), y esta investigadora fue la primera voluntaria en tomarlo para comprobar si era seguro.

A finales de los 70, se publicó el primer estudio científico en inglés en el que se describían los excelentes resultados de la artemisina en la lucha contra el *Plasmodium falciparum*. Sin embargo, como el artículo no tenía firmantes debido a la imposición comunista, la descubridora de este excepcional hallazgo quedó prácticamente en el anonimato hasta época reciente. En

2011, YouYou recibió el Premio Albert Lasker de Medicina (el llamado, en ocasiones, Nobel estadounidense) por sus investigaciones.

En la actualidad, la artemisinina se sigue extrayendo del ajenjo y es usada junto a otros fármacos, lo que permite reducir la mortalidad de la malaria un 20% en adultos y hasta un 30% en niños.

Satoshi Omura nació en 1935 en la prefectura de Yamanashi, en Honchū, la isla principal del archipiélago japonés. Es farmacólogo y químico, habiendo obtenido el doctorado en ambas disciplinas, y profesor emérito en el Instituto Kitasato de Ciencias Biológicas, una institución privada de Tokio en la que desarrolló una buena parte de su carrera y que llegaría a presidir en 1990. Este microbiólogo buscó y estudió con perseverancia nuevas bacterias en muestras de tierra, y entre ellas seleccionó los 50 aislados más prometedores. Omura centró sus investigaciones en las bacterias del género *Streptomyces*, de las que ya se sabía que producen sustancias con acción antibacteriana (como el antibiótico estreptomycin, cuyo descubrimiento fue premiado con el Nobel en 1952 por su eficacia contra la tuberculosis). A partir de una de esas muestras, que había obtenido de tierra recogida de un campo de golf, consiguió curar a ratones infectados con nematodos.

William Cecil Campbell, nació en 1930 en Irlanda, tercer hijo de un proveedor de productos para granja, se graduó en el Trinity College de Dublín en 1952 y obtuvo su doctorado en la Universidad de Wisconsin en 1957. Trabajó en el Instituto Merck para Investigaciones Terapéuticas hasta 1990, donde llegó a ser director de Investigación y Desarrollo. En 2002, fue elegido miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos. Actualmente, es investigador emérito en la Universidad Drew en Nueva Jersey, donde tomó el testigo probando la efectividad de varios compuestos producidos por las bacterias de Omura. Estos compuestos contenían un componente eficaz contra infecciones parasitarias comunes de animales domésticos y de granja, siendo probablemente el mejor antiparasitario veterinario del que se dispone hasta la fecha. Campbell purificó la sustancia activa, a la que llamó avermectina, y la modificó químicamente para aumentar su eficacia. Obtuvo así un fármaco llamado ivermectina, que demostró ser eficaz contra infecciones causadas por nematodos.

El compuesto ha resultado especialmente útil contra las dos infecciones resaltadas por el comité del Nobel, ambas transmitidas por la picadura de insectos: la elefantiasis, que afecta al sistema linfático y produce graves deformaciones en algunas partes del cuerpo causando dolor y discapacidad grave; y la oncocercosis, también conocida como ceguera de los ríos, pues la dolencia acaba impidiendo la visión de los infectados.

La filariasis linfática, conocida generalmente como elefantiasis, es una enfermedad tropical desatendida. La infección humana se produce por la transmisión de parásitos nematodos a través de diversas especies de mosquitos (*Culex*, *Anopheles* y *Aedes*). La enfermedad se contrae generalmente en la infancia y provoca daños no manifiestos en el sistema linfático. Posteriormente, se produce obstrucción del drenaje de los vasos linfáticos y como resultado aparecen inflamaciones severas de diversas zonas, acompañada de hipertrofia de la piel y el tejido subcutáneo,

que principalmente afecta a las extremidades, sobre todo inferiores, y a los genitales externos.

El agente causal más frecuente es *Wuchereria bancrofti*, y en un diez por ciento de los casos la enfermedad se debe a *Brugia malayi* y a *B. timori*. Los parásitos adultos se alojan en el sistema linfático y alteran el sistema inmunitario. Los gusanos pueden vivir una media de seis a ocho años y a lo largo de su vida producen millones de pequeñas larvas (microfilarias) que circulan en la sangre.

Los mosquitos se infectan con microfilarias al ingerir sangre, cuando pican a un portador infectado. Las microfilarias maduran en el mosquito y se convierten en larvas infecciosas. Cuando estos insectos infectados pican a las personas, las larvas maduras del parásito se depositan en la piel, desde donde pueden penetrar en el organismo. Las larvas pasan luego a los vasos linfáticos, donde se desarrollan y se vuelven gusanos adultos, que continúan entonces el ciclo de transmisión.

La filariasis linfática adopta formas asintomáticas, agudas y crónicas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y no presentan signos externos. A pesar de ello dañan el sistema linfático, los riñones y el sistema inmunitario. El linfedema crónico, o elefantiasis, se acompaña a menudo de episodios agudos de inflamación local de la piel y de los ganglios y los vasos linfáticos. Algunos de esos episodios son causados por la respuesta inmunitaria del organismo contra el parásito. Sin embargo, la mayoría se debe a infecciones bacterianas cutáneas porque las defensas normales se han deteriorado debido al daño linfático.

Esta patología sigue siendo un problema en 31 países tropicales de África, en Yemen, y en cuatro naciones de América del Sur, donde aún hay focos dispersos. En 1987, el fabricante de la ivermectina (Merck) se comprometió a facilitar de manera gratuita el medicamento mientras se necesite. En la actualidad hay más de 120 millones de personas infectadas en el mundo y unos 40 millones están desfigurados e incapacitados por la enfermedad, según la Organización Mundial de la Salud. El plan de acción contra la enfermedad prevé haberla erradicado, de 61 de los países afectados, en el 2020.

La ivermectina es una mezcla 80:20 de avermectina B1a y B1b, que son lactonas macrocíclicas producidas por la actinobacteria *Streptomyces avermitilis*. Se utiliza como antiparasitario interno y externo en diversas especies animales, teniendo siempre en cuenta la edad y la especial idiosincrasia de cada una de ellas. La ivermectina estimula la liberación del GABA (ácido gamma-amino-butírico), agente neurotransmisor inhibitorio que actúa a nivel de las neuronas presinápticas parasitarias, produciendo la muerte por parálisis flácida.

La estrategia de la OMS se basa en dos componentes clave: la interrupción de la transmisión mediante el tratamiento anual a gran escala de todas las personas de las zonas endémicas que cumplan los criterios para recibirlo, el alivio del sufrimiento ocasionado por la filariasis linfática y prevención de la discapacidad, y la lucha antivectorial.

Respecto a la oncocercosis, transmitida por exposición repetida a picaduras de varias especies de moscas negras del género *Simulium*, señalar que es una enfermedad parasitaria causada por el nematodo *Onchocerca volvulus*, que provoca lesiones graves en la piel y en los ojos y ha sido durante siglos una de las más importantes causas de ceguera en el mundo. De ahí que en

Editorial

inglés se la conozca como la enfermedad de la ceguera del río (*river blindness*). Aún es endémica en unos treinta países, hay unos 18 millones de personas infectadas por el parásito y unas 300.000 que han quedado ciegas a causa del mismo, casi todas ellas en África subsahariana. Gracias al trabajo de los ganadores del Nobel, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene un plan para erradicar la enfermedad en los próximos diez años. Estas moscas se crían en ríos rápidos y arroyos, sobre todo en aldeas remotas situadas cerca de tierras fértiles donde la población depende de la agricultura. En el cuerpo humano, los gusanos adultos producen larvas embrionarias (microfilarias) que migran a la piel, los ojos y otros órganos. Cuando una mosca negra hembra pica a una persona infectada, junto con la sangre ingiere las microfilarias, que continúan desarrollándose en el díptero para luego transmitirse al siguiente huésped humano durante picaduras posteriores.

Dado que no existe vacuna o medicamento capaz de prevenir la infección por *O. volvulus*, en África y Sudamérica, la estrategia fundamental para eliminar la oncocercosis es el tratamiento a gran escala con ivermectina. En septiembre de 2014, Ecuador se convirtió en el segundo país del mundo, después de Colombia, que ha sido declarado libre de oncocercosis, después de haber aplicado el tratamiento con éxito durante decenios. Entre 1974 y 2002, se logró controlar la oncocercosis en África Occidental a través del Programa de Lucha contra la Oncocercosis (OCP), principalmente mediante la fumigación de insecticidas contra las larvas de la mosca negra (lucha antivectorial) desde helicópteros y aviones.

En veterinaria se conocen nueve especies de *Onchocerca* que infectan a los animales, sobre todo bovinos, perros y caballos, dependiendo los órganos diana del parásito de la especie afectada. Las microfilarias se pueden encontrar también en la sangre de modo transitorio. Los machos adultos de *Onchocerca* pueden alcanzar hasta 6 cm de longitud. Las hembras pueden llegar a superar los 50 cm. Las microfilarias, o sea, las larvas inmaduras de todas las especies, no superan los 0,5 mm. Uno de los compuestos más eficaces de esta familia de antiparasitarios, la selamectina, es actualmente de uso exclusivo veterinario. Dípteros del género *Culicoides* son hospedadores intermediarios de *O. gibsoni*, y otros dípteros del género *Simulium* lo son de *O. gutturosa* y *O. dukei*. El ciclo completo de la mayoría de las especies animales no se conoce aún en detalle.

En África central y occidental existe otra enfermedad causada por filarias, el *Loa loa*, que es transmitida a través de tábanos.

Todas estas patologías son prácticamente desconocidas en nuestro entorno, pero causan gran sufrimiento en países, ya de por sí, afectados por otras muchas enfermedades infecciosas, la pobreza y el hambre. Mitigar el dolor de los más desfavorecidos es una hermosa y noble tarea. Desde estas páginas nos congratulamos por el reconocimiento internacional a esta labor con la concesión de este importante premio.

Dr. Juan Alberto Galán Torres

Coronel veterinario

Especialista en Microbiología, Higiene y Sanidad Ambiental
Redactor Jefe de la Revista Sanidad Militar