

**EL METABOLISMO CELULAR DE LOS PARASITOS DEL PALUDISMO
EN RELACION CON EL MODO DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS
ANTIPALUDICOS**

(The Cell Metabolism of the Malaria Parasite in Relation to the Mode of Action of Antimalarial Drugs).

Por S. R. Christophers, *Transactions of the Faraday Society*, 39, 333-339, Diciembre, 1943.

El autor, Sir Richard Christophers, F. R. S., es bien conocido por su importante labor sobre paludismo en la India. Desde su regreso a Inglaterra ha trabajado sobre dicho tema en Londres y en Cambridge.

Las investigaciones sobre el metabolismo de los parásitos del paludismo se comenzaron por Christophers & Fruton (1938) y sus resultados han sido después confirmados y ampliados por diversos investigadores Norteamericanos. La mayor parte del trabajo se ha llevado a cabo con *Plasmodium knowlesi*, parásito que es virulento para determinados monos, pero también se han empleado plasmodia de las aves. Puede usarse toda la sangre de un mono o ave fuertemente infectado, o pueden separarse los parásitos de los glóbulos sanguíneos y obtenerse sin gran deterioro en estado libre. Los parásitos, o la sangre parasitada, se colocan en un manómetro diferencial de Barcroft, y se mide el consumo de oxígeno en la forma acostumbrada. Por este medio ha quedado establecido que:

- i. Las suspensiones de parásitos consumen oxígeno a gran velocidad, mucho más rápidamente (p. e. x 300) que la sangre normal.
- ii. El consumo de oxígeno está en proporción con el número de parásitos que existen y con su fase de desarrollo.
- iii. El consumo de oxígeno es mucho mayor (x 10) con las formas grandes del parásito que con las pequeñas.
- iv. El consumo de oxígeno puede quedar inhibido incluso por vestigios minúsculos de determinados medicamentos.

El consumo de oxígeno es de alrededor de 2-17 ml. por 10^{10} parásitos por hora; ésto corresponde a alrededor de 1/8 del consumo de oxígeno de los tripanosomas, que, sin embargo, son mucho mayores. Se utiliza glucosa, pero el consumo de oxígeno de los parásitos palúdicos no depende tan estrechamente de la glucosa como el de los tripanosomas. Los parásitos palúdicos emplean glucosa en la proporción de 18 mg. por 10^{10} parásitos por hora, y se usa una molécula de oxígeno por cada molécula de glucosa consumida. La mitad de la glucosa que se destruye se convierte en ácido láctico y la otra mitad se oxida incompletamente. Además de glucosa, los parásitos pueden usar levulosa, mal-

tosa, manosa, glicerol y lactato, pero no otros azúcares. El cociente respiratorio es de alrededor de 0.78-0.86, lo que demuestra que gran parte de la energía se deriva de la oxidación de hidratos de carbono. Esto se halla en contraste con el cociente respiratorio de los tripanosomas, que es sólo de 0.2, lo que indica que mucho de su metabolismo es anaeróbico. Los plasmodia liberan ácido hasta un punto variable. El proceso de oxidación puede ser inhibido por cianuro, y es probable que intervenga un sistema enzimático que contenga hidrogenasa y citocromo.

La acción de los medicamentos que matan a los parásitos depende probablemente de su interferencia con los sistemas enzimáticos; en todo caso ésto constituye una buena hipótesis de trabajo. Los medicamentos antipalúdicos tales como la quinina, atebrina y plasmuquina inhiben activamente el consumo de oxígeno del *P. knowlesi* del mismo modo que ejercen una acción terapéutica sobre el paludismo *in vivo*. La sulfanilamida, el sulfafiazol de sodio y la sulfapiridina de sodio son tan activos para inhibir el consumo de oxígeno *in vitro* como son activos para curar la infección *in vivo* (Coggeshall & Maier, 1941).

Estas investigaciones no es probable que conduzcan al descubrimiento de ningún medicamento antipalúdico, de manera breve y sencilla; pero tienen importancia especial porque pudieran demostrar cual es el eslabón particular en el mecanismo respiratorio celular que se rompe mediante cierto tipo de medicamento inhibidor, p.e. quinina, atebrina, etc. Si ésto se descubriese, el quimioterapeuta biológico se encontraría en mejor situación para colaborar con el químico orgánico en su síntesis de nuevos compuestos antipalúdicos. Todos los medicamentos no actúan probablemente de la misma manera, pero la quinina, la mapacrina (atebrina) y la plasmuquina probablemente actúan todas ellas en la forma descrita. El rasgo más sobresaliente de estos tres compuestos es que se trata de bases orgánicas complejas. La disminución de sus grupos básicos disminuye su actividad terapéutica. Las constantes de disociación (pK) y la solubilidad de los compuestos determinan la mayor parte de las reacciones de cualquier base dada en el tubo de ensayos. El autor considera que posiblemente los efectos inhibitorios y antipalúdicos de estos compuestos son un efecto indirecto de su carácter básico más que un resultado directo de su estructura molecular.

Bibliografía.

- Christophers, S. R. & Fulton, J. D. (1938) *Ann. trop. Med. Parasit.* 32, 43.
Coggeshall, L. T. & Maier, J. (1941). *J. infect. Dis.* 69, 108.