



Medicamentos Suicidas: los Caballos de Troya en el Tratamiento Médico

Rubén Oswaldo Argüello-Velasco,¹ Juan Carlos Morales-Solís,² Mario Ordoñez.²

¹ Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos, México. ruben.arguellovel@uaem.edu.mx

² Centro de Investigaciones Químicas - IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos, México. juan.moralesol@uaem.edu.mx; palacios@uaem.mx

Cite este artículo así:

APA: Arguello-Velasco, R. Morales-Solís, J. Ordoñez, M (2022). Medicamentos Suicidas: los Caballos de Troya en el Tratamiento Médico *Quimiofilia*, 1, (1) 10-12.

DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla2022111010>

ACS: Arguello-Velasco, R.; Morales-Solís, J.; Ordoñez, M. *Quimiofilia*, 2022, 1, 1, 10-12

DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla2022111010>

DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla2022111010>

Recibido: junio 29, 2022

Aceptado: julio 07, 2022

Publicado: agosto 11, 2022

www.quimiofilia.com

ISSN: 2683-2364

Registro IMPI: 2052060 QUIMIOFILIA

Reserva de derechos al uso exclusivo 2022:

04-2019-062013201300-203

Resumen

El uso descontrolado de antibióticos ha provocado un problema de salud mundial, provocando que las bacterias sean resistentes a los antibióticos. Una herramienta para combatir este problema son los medicamentos suicidas, aquellos principios activos que al administrarse se unen irreversiblemente a las enzimas bacterianas que inactivan a los antibióticos. El ácido clavulánico, es un compuesto químico que se une a las enzimas (β -lactamasas) de la bacteria, permitiendo que el antibiótico β -lactámico pueda cumplir su función sin interferencias. En este artículo podrás conocer cómo el ácido clavulánico lleva a cabo este mecanismo de inhibición y su analogía con el “Caballo de Troya”.

Palabras Clave

Medicamentos suicidas, ácido clavulánico, amoxicilina, antibióticos; resistencia bacteriana.

¿Recuerdas la historia del caballo de Troya? Esta cuenta cómo el pueblo de Troya fue derrotado debido al engañoso obsequio que los griegos les hicieron llegar, un gigantesco caballo de madera en el que iban ocultos los mejores guerreros aqueos. Esta historia es muy interesante, ya que deja en claro que, sin ayuda de la fuerza, los guerreros griegos lograron traspasar las murallas de la ciudad después de haber fallado durante nueve años y así ganar la guerra!

Ahora demos un vistazo a nuestro tiempo, la búsqueda de nuevos tratamientos médicos nos ha llevado a crear nuevos compuestos químicos más potentes y preferentemente más seguros para nuestra salud; sin embargo, el uso incorrecto de los antibióticos nos ha llevado a la terrorífica época de la resistencia bacteriana. Al parecer las bacterias siguen evolucionando y los antibióticos disponibles cada vez son menos efectivos contra ellas, pero tranquilos, los

químicos y farmacéuticos también han encontrado también un ¡caballo de Troya! claro que no es el caballo que los guerreros Aqueos utilizaron contra los troyanos, nosotros estamos hablando de los medicamentos suicidas (Figura 1),¹ estas moléculas (compuestos químicos) que también nos hacen recordar a los soldados kamikazes y nos han abierto la posibilidad para que los tratamientos antibacterianos sean efectivos nuevamente. Un medicamento suicida (*suicide inhibitor* en inglés), es aquel principio activo que es administrado para engañar a las bacterias uniéndose irreversiblemente a las enzimas que inactivan a los antibióticos; por ejemplo, las β -lactamasas bacterianas, son enzimas caracterizadas por inactivar al conocido grupo de las penicilinas, esos antibióticos de amplio espectro que tantas vidas han salvado y se remontan a su descubrimiento por Alexander Fleming en 1928.

¹. Hajizadeh, M.; Moosavi-Movahedi, Z.; Sheibani, N.; Moosavi-Movahedi, A. A. An outlook on suicide enzyme inhibition and drug desing. *J. Iran. Chem. Soc.* 2022, 19, 1575-1592. **Nota:** Para el fin divulgativo de este artículo se utilizará el

término “medicamento” como equivalente a “fármaco” o “principio activo”. Sin embargo, es importante señalar que un medicamento es aquel principio activo o mezcla de principios activos que ya se encuentran en una forma farmacéutica.

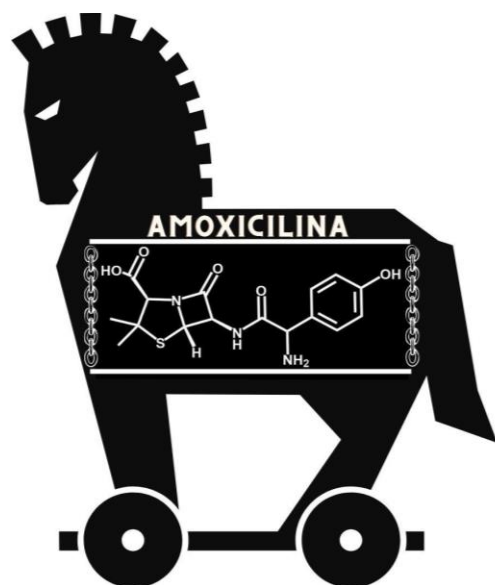


Figura 1. El Caballo de Troya de la farmacología.

Algunos medicamentos suicidas conocidos son: la cefoxitina, *N*-formidoil tienacimina, ácido clavulánico (Imipenem) y la sulfona del ácido penicilánico (Sulbactam). Estos medicamentos suicidas son antibióticos que actúan inhibiendo la β -lactamasa que producen las bacterias para volverse resistentes a los antibióticos β -lactámicos.² Es importante mencionar que estos medicamentos suicidas son estables a una gran cantidad de β -lactamasas y como se observa, presentan una similitud estructural muy importante entre ellos, por lo cual también se han utilizado como moléculas base para el diseño de nuevos medicamentos suicidas (Figura 2).

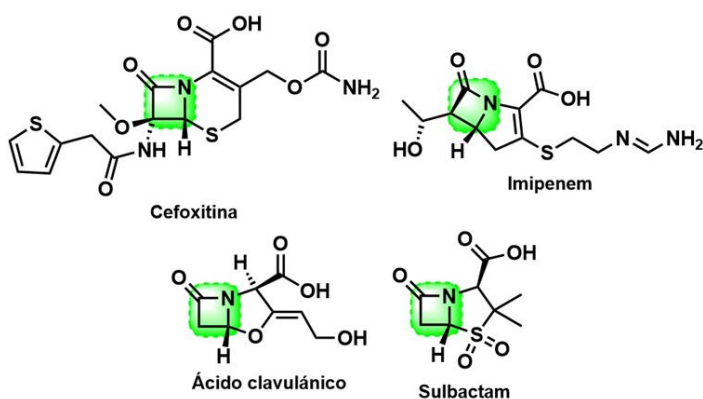


Figura 2. Medicamentos suicidas inhibidores de β -lactamasas.

Actualmente, existe un gran número de bacterias que se han vuelto resistentes a los antibióticos β -lactámicos, y es aquí en donde los caballos de Troya entran en juego; por ejemplo, el “Ácido Clavulánico” es un compuesto natural β -lactámico producido por la bacteria gram positiva *Streptomyces clavuligerus* y que tiene una estructura muy similar al núcleo de la penicilina, excepto que en la posición 6 carece de una amida y en la posición 1 el átomo de azufre es reemplazado por un átomo de oxígeno (Figura 3). El ácido clavulánico penetra a través de la pared celular de la bacteria tal como lo hacen otras β -lactamas; sin embargo, a diferencia de los otros antibióticos, posee poca actividad antimicrobiana intrínseca, ¡pero no hay que preocuparnos por eso! nuestro caballo de Troya es capaz de unirse a las β -lactamasas que se encuentran dentro y fuera de nuestro objetivo a destruir. No obstante, aunque en un principio esta unión es reversible, con el paso del tiempo se da lugar a un enlace covalente que hace irreversible la unión del ácido clavulánico con la enzima, ¿el resultado? la inactivación de la enzima β -lactamasa. Por lo tanto, cuando nuestro caballo de troya ha atrapado a la β -lactamasa, el antibiótico, tal como los guerreros griegos entrando a la ciudad de Troya, tendrá el paso libre para detener la síntesis de la pared bacteriana y así ganar la guerra contra las bacterias resistentes a los antibióticos. Lo anterior ha permitido ampliar el estudio para el tratamiento de una gran cantidad de infecciones relacionadas con la resistencia a los antibióticos tales como: infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio e incluso en infecciones de la piel y tejidos blandos entre otras.^{3,4}

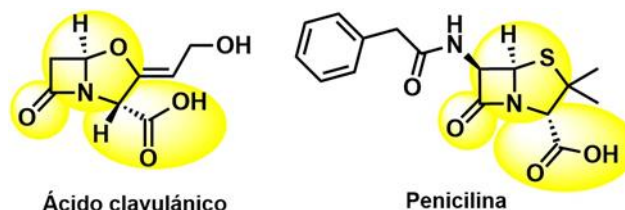


Figura 3. Estructuras químicas del ácido clavulánico y la penicilina.

El uso concomitante del ácido clavulánico y amoxicilina, el cual ha demostrado un efecto bactericida *in vitro* más rápido que el antibiótico cefotaxima sobre algunas cepas bacterianas que han representado un alto riesgo en la actualidad, tales como *B. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. aureus*. De igual manera se han observado indicios de que esta mezcla de principios activos puede detener el avance en el patrón de resistencia bacteriana, a diferencia del uso aislado de la amoxicilina, el cual sí ha mostrado un

2. Sawai, T.; Tsukamoto, K. Cefoxitin, *N*-formidoil thienamycin, clavulanic acid, and penicillanic acid sulfone as suicide inhibitors for different types of β -lactamases produced by gram-negative bacteria. *J. Antibiot.* **1982**, XXXV, 1594-1602.

3. Smith, B. R.; LeFrock, J. L. Amoxicillin-potassium clavulanate: a novel β -lactamase inhibitor. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1985**, 19, 415-420.

4. Tan, X.; Soualmia, F.; Furio, L.; Renard, J.; Kempen, I.; Qin, L.; Pagano, M.; Pirotte, B.; Amri, C. E.; Hovnanian, A.; REBOUD-RAVAUX, M. Towards the first class of suicide inhibitors of kallikreins involved in skin diseases. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 598-612.



incremento significativo en la formación de nuevas cepas resistentes (Figura 4).^{5, 6}

terapias y aplicaciones en diversas áreas como inhibidores o reguladores enzimáticos.¹

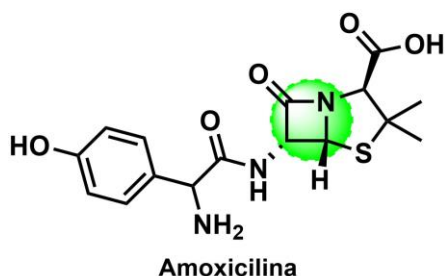


Figura 4. Estructura de la amoxicilina.

Por otra parte, en la actualidad los medicamentos suicidas también se están explorando en el desarrollo de nuevos tratamientos contra el SARS-CoV-2. Un ejemplo es el uso de la 4-cloropiridina, ésteres de benzotriazol y algunos epóxidos de aza-péptidos (APEs, por sus siglas en inglés) como inhibidores de la enzima Main Protease (Mpro), responsable de la replicación y transcripción del virus, por acilación de la cisteína en su sitio activo. Además, los medicamentos o inhibidores suicidas tienen una potencial aplicación en el área de la industria farmacéutica, cosmética, alimentaria, agrícola y biotecnológica, ya que con ellos se puede evitar la formación de productos no deseados en la manufactura a gran escala.

Conclusiones

El uso descontrolado de antibióticos se ha vuelto un problema grave de salud a nivel mundial, ya que las bacterias han evolucionado a un punto inimaginable, haciendo que los medicamentos actuales sean deficientes para el tratamiento de infecciones graves. Es por esta razón que es de gran importancia tener conocimiento de las posibles estrategias para combatir el problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos y esto, motiva a los químicos a diseñar y desarrollar nuevos compuestos que actúen como inhibidores β -lactámicos. Estos caballos de Troya son una esperanza más para solucionar la resistencia bacteriana y puede ser una estrategia interesante para el tratamiento de otras enfermedades, pero debemos tener presente que, la medicina preventiva es la herramienta más viable y lógica para evitar llegar a un problema de gran magnitud, así que recordemos que el uso de los antibióticos debe tomarse con mucha seriedad y siempre bajo la supervisión de un experto. Además, queda de manifiesto que los medicamentos suicidas abren la puerta sobre el avance en el desarrollo de nuevas

5. Wilson, J. M.; Hunter, P. A. Effects of amoxycillin/clavulanic acid and cefotaxime against Enterobacteriaceae as determined by turbidimetry, morphology and viable count. *Chemotherapy (Basel)* **1982**, 32, 118-125.

6. Todd, P. A.; Benfield, P. Amoxicillin/clavulanic acid an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* **1990**, 39, 264-307.