



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA**

PAPEL DEL HIERRO EN LA RESISTENCIA NATURAL A LA INFECCIÓN

T E S I S I N A
PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O
P R E S E N T A
ROSA REYNA FLORES RUIZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INDICE.....	2
I. OBJETIVO.....	3
II. RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIOTICOS.....	4
III. INCREMENTO DE LA VIRULENCIA BACTERIANA POR PASES SUCESIVOS EN LOS HOSPEDEROS.....	7
IV. EFECTO DE LA DISPONIBILIDAD DE HIERRO SOBRE LA INFECCIÓN.....	9
V. RESISTENCIA NATURAL A LA INFECCIÓN.....	11
5.1 Leucemia aguda.....	11
5.2 Transfusión.....	12
VI. POTENCIAL REDOX (E_h) Y pH.....	13
6.1. Efecto del E_h y del pH sobre la unión del hierro a la transferrina.....	14
VII. CONCLUSIONES.....	16
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	17
IX. ANEXO.....	20
9.1 Apéndice 1.....	20
9.2 Apéndice 2.....	21

I. OBJETIVO

El objetivo de esta tesina fue analizar la bibliografía más relevante que se ha publicado acerca del papel del hierro en la resistencia natural a la infección y presentar la información de manera ordenada y coherente en un escrito que sea de utilidad para los alumnos de la carrera de Biología y de las otras carreras que se imparten en la Facultad.

II. RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

El incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos representa un grave problema para la salud de los seres humanos. La penicilina (Figura 1) fue descubierta en 1928 y producida en gran escala a mediados de los años 1940.

Durante los 25 años posteriores a la introducción de los primeros antibióticos, penicilina y sulfonamidas, la resistencia bacteriana a estos compuestos fue un problema que sólo aquejó a los pacientes hospitalizados. Los primeros casos reportados de bacterias resistentes correspondieron a *Staphylococcus aureus* (Rammelkamp M. 1942). Hacia los años 1970-80 se describieron cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de beta-lactamasa, enzima que inactiva a la penicilina al hidrolizar el anillo β -lactámico (Jaffe HW, et al. 1981) y de *Haemophilus influenzae* resistentes a penicilina (Williams JD, Moosdeen F. 1986).

En 2004 se reportó que dos millones de pacientes adquieren una infección intrahospitalaria en los Estados Unidos cada año, de los cuales aproximadamente el 4.5 % (90,000) muere a causa de la infección y el 70% de las cepas bacterianas responsables son resistentes al menos a uno de los antibióticos de elección. (National Institute of Allergy and Infectious Diseases 2004).

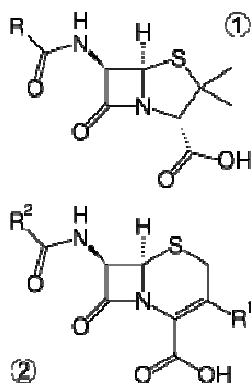


Figura 1. Estructura general de las penicilinas (1) y de las cefalosporinas (2). Ambas tipos de compuestos poseen el anillo β -lactámico

La rapidez con la que aumenta el número de bacterias resistentes puede ilustrarse con el género *Enterococci*, cuyo porcentaje de cepas resistentes a vancomicina (Figura 2) pasó de cero en 1980 a 25% en 1990 (Murray, BE. 2000).

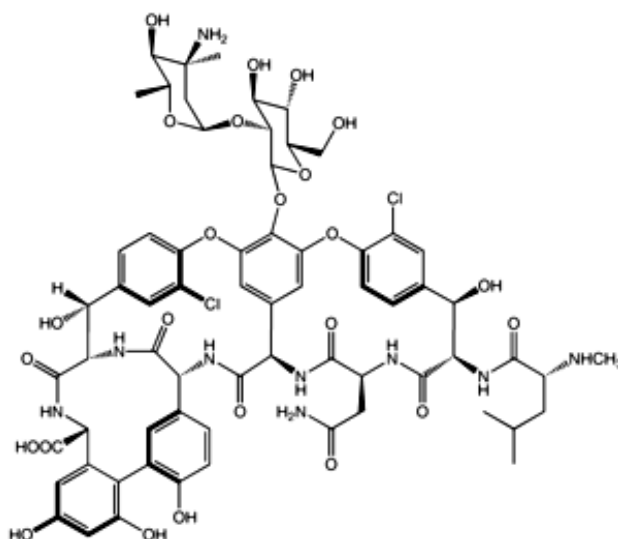


Figura 2. Vancomicina

Actualmente se han identificado y descrito mecanismos de resistencia a todos los antimicrobianos disponibles para usarse en la medicina clínica humana y veterinaria (Harbottle H, et al., 2006).

Así, frente al creciente número de bacterias resistentes a los antibióticos en uso (Ver apéndice 1), la industria farmacéutica ha emprendido una carrera sin fin contra los microbios basada en el descubrimiento de nuevos antimicrobianos o en la modificación de los existentes para mejorar su efectividad (Ver Apéndice 2); sin embargo, cuando estos antinicrobianos se utilizan conducen a la selección de cepas resistentes a ellos (Giamarellou H, 1999).

Otra estrategia ha sido utilizar un β -lactámico (amoxicilina) + un inhibidor de β -lactamasas (ácido clavulánico) (Figura 3). El inhibidor de β -lactamasa tiene una gran

afinidad por la enzima, lo que le permite neutralizarla al unirsele e impedir que hidrolice al antibiótico.

No obstante el gran número de antibióticos disponibles, los sitios blanco contra los que están dirigidos son relativamente pocos, la mayoría inhibe la síntesis de proteínas, de ácidos nucleicos o de la pared celular (Figura 4)

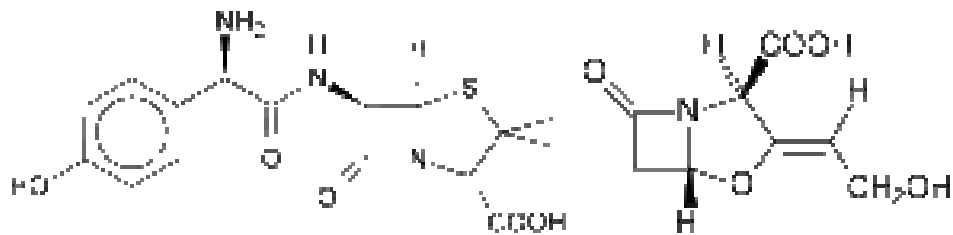


Figura 3. Amoxicilina (izquierda) y ácido clavulánico.

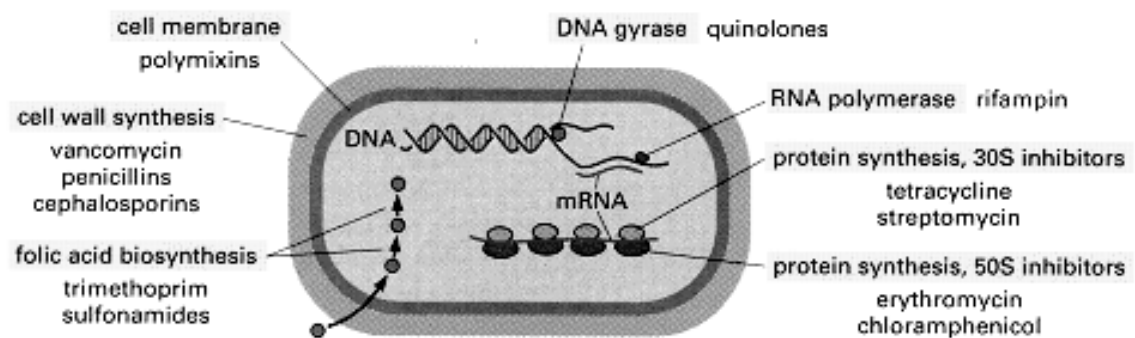


Figura 4. Sitios blanco de los antibióticos. (Alberts B, et al., 2002).

Las bacterias resistentes a antibióticos, en principio confinadas al ambiente hospitalario, se adquieren ahora con mayor frecuencia en la comunidad. Recientemente se reportó que las infecciones cutáneas, causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, adquiridas en la comunidad (CAMRSA, por community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) constituyen un problema de proporciones epidémicas, principalmente para los atletas que practican deportes en los que ocurre contacto piel a piel, y para otros grupos en riesgo (Cohen PR. 2007; Cohen PR. 2008).

III. INCREMENTO DE LA VIRULENCIA BACTERIANA POR PASES SUCESIVOS EN LOS HOSPEDEROS.

Si bien el uso de los antibióticos selecciona bacterias resistentes, y la transferencia de información genética horizontal mediante conjugación, transformación o transducción, contribuye a la diseminación de los determinantes genéticos de resistencia, otro factor que debe considerarse a propósito de las infecciones es la posibilidad de que las bacterias incrementen su virulencia al pasar de un hospedero a otro. En este punto conviene recordar las definiciones de patogenicidad y de virulencia.

En el prólogo de un libro reciente sobre el tema, el editor define la **patogenicidad** como una propiedad multifactorial de las bacterias que les permite infectar superficies mucosas de un hospedero, penetrar y multiplicarse en él, interferir con sus defensas y dañar sus tejidos; en tanto que designa a la **virulencia** como el grado de patogenicidad, que depende de la presencia de ciertas características estructurales, bioquímicas o genéticas que le permiten a la bacteria inducir una enfermedad (Brogden KA. 2007) .

Un ejemplo claro del efecto que tienen los pases sobre la virulencia de las bacterias lo constituye la medición de la dosis letal 50 (DL₅₀) para ratones de una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de un paciente humano. Después de sólo 16 pases sin selección en ratones la DL₅₀ aumentó 30 veces (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto del hierro y de los pases in vivo sobre la virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Pases en ratón*	+ Fe (5 mg kg⁻¹)	DL₅₀	Virulencia relativa**
-	-	1.26 x 10 ⁶	1.0
-	+	4.74 x 10 ⁵	2.6
+	-	4.09 x 10 ⁴	30
+	+	<10	126000

*16 pases en ratones, sin selección.

**DL₅₀ dividida por 1.26 x 10⁶

Datos de Forsberg CM and Bullen JJ. 1972.

Por razones obvias este tipo de experimentos no puede realizarse en humanos, pero es probable que en el hombre se presenten condiciones similares que contribuyan a que el contagio repetido de una cepa bacteriana incremente la expresión de sus factores de virulencia.

IV. EFECTO DE LA DISPONIBILIDAD DE HIERRO SOBRE LA INFECCIÓN

El hierro es un metal esencial para los seres vivos. Actúa como grupo prostético de catalasas, oxidasas, citocromos, y ribonucleótido reductasas (Bergeron RJ. 1986), proteínas que participan en funciones indispensables para la mayoría de las células. Forma parte también del grupo hemo de la hemoglobina. El hierro interviene en un gran número de procesos biológicos esenciales, al funcionar como centro catalítico de enzimas que participan en el transporte de electrones, en la activación del oxígeno, en la reducción del peróxido, en la síntesis de aminoácidos, en la fotosíntesis, y en la formación de los 4 desoxirribonucleótido difosfatos (necesarios para la síntesis de DNA), a partir de los ribonucleótido difosfatos por la enzima ribonucleótido reductasa. Este metal es el micro nutriente más importante utilizado por las bacterias, con excepción de algunos miembros de la familia *Lactobacillae* que no lo requieren para crecer (Archibald F, 1983).

A mediados de los años 1940's se descubrió que proteínas que unen hierro, presentes en la clara cruda de huevo de gallina y en el plasma humano, inhibían el crecimiento de *Shigella dysenteriae* (Schade AL, Caroline L. 1944 Schade AL, Caroline L. 1946). Debido a que la inhibición del crecimiento microbiano se revertía por la adición de hierro, se concluyó que tales proteínas unían el hierro fuertemente haciéndolo inaccesible para los microbios. La proteína bacteriostática de la clara de huevo fue identificada como ovotransferrina (o conalbúmina) (Alderton G, Ward WH, Fevold HL. 1946) y la proteína del plasma como transferrina.

Poco tiempo después se describió que la inyección de hierro a animales

incrementaba su susceptibilidad a la infección experimental por diversos microorganismos, entre los que se encuentran: *Aeromonas* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Listeria* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia* spp., (Griffiths E., 1999), *Mycobacterium avium* (Dhople AM, Ibañez MA, Poirier TC. 1996), *Mycobacterium tuberculosis* (Gobin J, Horwitz MA. 1996).

La inoculación simultánea de hierro y *P. aeruginosa* a ratones incrementa la virulencia relativa por un factor de 2.6 y este incremento se potencia ¡más de cien mil veces! con el aumento causado por los pases sucesivos en ratones (Tabla 1).

V. RESISTENCIA NATURAL A LA INFECCIÓN

Los humanos poseemos mecanismos naturales de resistencia a la infección los cuales han contribuido a nuestra supervivencia como especie. El hierro juega un papel esencial en la resistencia natural a la infección (Bullen JJ, et al., 2006) debido a que su concentración en forma libre es muy reducida en los hospederos ya que se encuentra unido a proteínas (lactoferrina, transferrina). Las bacterias requieren concentraciones micromolares de hierro para crecer; estos valores están muy alejados de la concentración de hierro libre presente en los hospederos (10^{-18} M).

El estudio de la resistencia natural a la infección ha cobrado relevancia debido al creciente número de cepas bacterianas multirresistentes a antibióticos (resistentes a 3 o más drogas) que se adquieren en el ambiente hospitalario o en la comunidad.

La resistencia natural a la infección se manifiesta de manera eficaz en el ambiente con bajo hierro, mientras que cuando el hierro es abundante estos mecanismos de protección son inefectivos. De esta manera, algunas condiciones que incrementan la disponibilidad de hierro en los humanos aumentan también la susceptibilidad a la infección.

5.1 Leucemia aguda

Es sabido que en los pacientes con leucemia aguda suelen incrementarse los niveles séricos de hierro (saturación de la transferrina = 100%) junto con la susceptibilidad a la infección por *Candida albicans*; y se ha demostrado que este hongo es capaz de crecer en el suero leucémico y en

suero humano normal con transferrina a un 100% de saturación, mientras que no crece en suero normal (saturación de la transferrina = 30%) (Carolyn L, Rosner F, Kozzin PJ, 1969).

5.2 Transfusión

Otra condición que disminuye la resistencia natural a la infección es la transfusión sanguínea, y este efecto se ha atribuido a la mayor disponibilidad de hierro debida a la hemoglobina que se libera de los eritrocitos más frágiles cuando se han debilitado durante el almacenamiento de la sangre previo a la transfusión (Edna TH, Bjerkeset T. 1992).

VI. POTENCIAL REDOX (E_h) y pH

El potencial redox (E_h) de un sistema se define como la diferencia de potencial eléctrico entre el sistema y un electrodo estándar de hidrógeno cuyo potencial se toma arbitrariamente como cero volts. El E_h es una propiedad similar al pH. El pH mide la tendencia de una solución a donar iones H^+ . El E_h es una medida de la tendencia de un sistema ya sea a reducir, por donación de electrones, o a oxidar, por aceptación de electrones. El E_h se mide en mV.

Un par redox, ya sea de iones, de átomos, o de moléculas, puede interconvertirse reversiblemente por la adición o la pérdida de electrones. Un par redox es análogo a un par buffer en el contexto del pH. Se usa el término poising para designar la propiedad de un par redox de resistir cambios en el E_h , de manera similar a como un par buffer resiste cambios de pH. El Fe^{+2}/Fe^{+3} es un par redox. Cuando una solución contiene sólo iones férricos (Fe^{+3}) está completamente oxidada, posee máxima capacidad oxidante y tiene E_h alto (más positivo). Por el contrario, una solución que sólo contiene iones ferrosos (Fe^{+2}) está completamente reducida, tiene máxima capacidad reductora y su E_h es bajo (más negativo). El poising máximo del par redox ocurre cuando la relación Fe^{+3}/Fe^{+2} es 1:1. El potencial redox estándar (E^0) para cualquier par redox se define en este punto máximo de poising. (Dobson A, Bullen JJ. 1999). El valor de E_h varía con el pH y con la presión parcial de oxígeno.

$$E_h = 1.234 - 0.058 \text{ pH} + 0.0145 \log_{10} pO_2$$

pO_2 = presión parcial de oxígeno

Para los propósitos de esta tesina nos es suficiente con advertir que el E_h es directamente proporcional al pH y directamente proporcional a la presión

parcial de oxígeno.

6.1 Efecto del E_h y del pH sobre la unión del hierro a la transferrina y sobre la disponibilidad de Fe^{+2} para el crecimiento bacteriano.

El potencial redox y el pH controlan la unión del hierro a la transferrina. A valores positivos de E_h (+200 a +400 mV, por ejemplo) a pH 7.5 el hierro unido a la transferrina está en la forma férrica (Fe^{+3}); si el E_h disminuye a -140 mV, o menos, el ión férrico se reduce a ión ferroso (Fe^{+2}), lo que impide su unión a la transferrina, por lo que el metal queda disponible para ser utilizado por la bacteria.

El plasma humano, a un E_h de +200 mV a pH 7.5, tiene un fuerte poder bactericida contra *E. coli*. En estas condiciones es capaz de lisar en una hora al 99.99% de las bacterias presentes en una suspensión a una concentración de 50,000 *E. coli*/ml. La disminución del E_h a -400 mV a pH 7.5, por adición de un agente reductor, neutralizó el efecto bactericida, y las bacterias sobrevivientes (aproximadamente 50/ml) crecieron rápidamente hasta alcanzar un número de 10^6 /ml en un período de 6 horas. También se ha observado el efecto contrario, el crecimiento rápido de *E. coli* en plasma humano normal, a -400 mV pH 7.5, es impedido por el incremento del E_h a +200 mV pH 7.5 cuando se introduce oxígeno en el sistema; en estas condiciones la lisis bacteriana comienza dos horas después del cambio en el E_h (Bullen JJ, et al., 1992).

Los tejidos normales, en los que la vascularización no está disminuida, tienen un aporte suficiente de oxígeno y por ello son resistentes a la infección. La hipoxia incrementa la susceptibilidad de los tejidos a la infección debido a que:

- 1) la disminución de la presión parcial de oxígeno causa una reducción en el E_h y, como se mencionó líneas arriba, ello determina que el hierro se encuentre en el estado ferroso (Fe^{+2}), no unido a la transferrina, y disponible para el

crecimiento de las bacterias; 2) la baja tensión de oxígeno interfiere con la muerte oxidativa de las bacterias a cargo de los leucocitos polimorfonucleares (Hoph HW, et al., 1997; Mandell GL. 1974).

La isquemia local, es decir la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo, ocasionada por un trauma; por ejemplo por una herida muscular, constituida principalmente por sangre coagulada, disminuye la presión parcial de oxígeno. Aunque no se han reportado métodos libres de defectos para medir la pO_2 de los tejidos, incluiremos una medición publicada para ilustrar el efecto de la isquemia sobre la oxigenación. Se ha demostrado que la presión parcial de oxígeno en el centro de una herida muscular, no infectada, de aproximadamente 1 cm de diámetro es <10 mm de Hg, en tanto que el eje de la lesión tiene una presión de 50 mm de Hg (Remensnyder JP, Majno G. 1968.). Este tipo de lesiones favorecen la infección no sólo por la disminución de la pO_2 , sino que también la lisis de los eritrocitos presentes en el coágulo contribuye a la liberación de hierro utilizable por las bacterias.

El conocimiento sobre el efecto que tiene la disminución de la pO_2 sobre la infección ha conducido a la sugerencia de utilizar oxígeno hiperbárico para elevar el E_h en los tejidos infectados como una medida para restaurar los sistemas bactericidas normales cuyo funcionamiento ha disminuido debido a las condiciones reductoras (Ward CG, Bullen JJ. 1999).

VII. CONCLUSIONES

1. Uno de los aspectos más relevantes en la infección bacteriana es la competencia por el hierro que libran el microorganismo y el hospedero infectado.

2. Para su crecimiento las bacterias requieren hierro a una concentración aproximada de 10^{-6} M y en los hospederos normales el nivel de este metal es aproximadamente 10^{-18} M (Bullen JJ, Rogers HJ, Griffiths E. 1978).

3. La baja disponibilidad de hierro en el hospedero se debe a que los compuestos que poseen grupos hemo se encuentran en el interior de los eritrocitos (hemoglobina) o de otras células (mioglobina).

Adicionalmente, en el plasma y en otros fluidos la limitación de hierro se debe que este se encuentra unido a proteínas (transferrina, lactoferrina). La unión del metal a estas proteínas está controlada por el E_h y por el pH, que a su vez se mantienen por el nivel de oxigenación (pO_2). En condiciones reductoras ($E_h \leq -140$ mV) el Fe^{+3} (unido a la transferrina) pasa a Fe^{+2} (no se une a transferrina).

4. Las condiciones que facilitan la disponibilidad de hierro (leucemia mioblástica, transfusiones de sangre) disminuyen la resistencia natural a la infección al interferir con los mecanismos bactericidas normales lo que permite la multiplicación rápida de las bacterias.

5. Es posible que el tratamiento con oxígeno hiperbárico contribuya a sanar los tejidos infectados por bacterias, debido a su efecto restaurador del E_h y del pH.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4^a ed. 2002 Garland Science. p. 1429.
- Alderton G, Ward WH, Fevold HL. Identification of the bacteria-inhibiting iron-binding protein of egg white as con albumina. Arch. Biochem. Biophys. 1946; 11:9-13.
- Archibald F. Lactobacillus plantarum, an organism not requiring iron. FEMS Microbiol. Lett. 1983; 19:29-32
- Bergeron RJ. Iron: a controlling nutrient in proliferative processes. Trends Biochem. Sci. 1986;11, 133–136.
- Brogden KA. Virulence mechanisms of bacterial pathogens. 2007. ASM Press.
- Bullen JJ, Rogers HJ, Griffiths E.. Role of iron in bacterial infection. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1978; 80:1-35.
- Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Rogers HJ. The role of Eh, pH and iron in the bactericidal power of human plasma. FEMS Microbiol. Lett. 1992; 94:47-52.
- Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. J. Med. Microbiol. 2006; 55:251-258.
- Carolyne L, Rosner F, Kozzin PJ. Elevated serum iron, low unbound transferrin and candidiasis in akute leukaemia. Blood 1969; 34:441-451
- Cohen PR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: implications for patients and practitioners. Am. J. Clin. Dermatol. 2007;8:259-70.
- Cohen PR. The skin in the gym: a comprehensive review of the cutaneous manifestations of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in athletes. Clin. Dermatol. 2008;26:16-26.
- Dobson A, Bullen JJ. Measurement and control of Eh. pp. 505-508. En: Bullen JJ, Griffiths E, eds. 1999. Iron and Infection: Molecular, Physiological and Clinical Aspects. Chichester, UK: JohnWiley & Sons.

515 pp. 2nd ed.

- Dhople AM, Ibañez MA, Poirier TC. Role of iron in the pathogenesis of *Mycobacterium avium* infection in mice. *Microbios Lett.* 1996; 87:77–87.
- Edna TH, Bjerkeset T. Association between blood transfusions and infection in injured patients. *J. Trauma.* 1992; 33:659-661.
- Forsberg CM and Bullen JJ.. The effect of passage and iron on the virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Clin. Pathol.* 1972; 25:65-68.
- Giamarellou H: Fourth generation cephalosporins in the antimicrobial chemotherapy of surgical infections. *J. Chemother.* 1999; 11: 486–93.
- Gobin J, Horwitz MA. Exochelins of *Mycobacterium tuberculosis* remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the *M. tuberculosis* cell wall. *J. Exp. Med.* 1996; 183:1527–32.
- Griffiths E. Iron in biological systems pp. 1-26, En: Bullen JJ, Griffiths E, eds. 1999. *Iron and Infection: Molecular, Physiological and Clinical Aspects*. Chichester, UK: John Wiley & Sons. 515 pp. 2nd ed.
- Harbottle H, Thakur S, Zao S, White DG. Genetics of antimicrobial resistance. *Anim. Biotechnol.* 2006;17:111-124.
- Hoph HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch. Surg.* 1997; 132:997-1004
- Jaffe HW, Biddle JW, Johnson SR, Wiesner PJ. Infections due to penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: 1976–1980. *J. Infect. Dis.* 1981;144:191–197.
- Mandell GL. Bactericidal activity of aerobic and anaerobic polymorphonuclear neutrophils. *Infect. Immun.* 1974; 9:337-341.
- Murray, BE. Vancomycin resistant enterococcal infections. *New. Eng. J. Med.* 2000; 342:710-71.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases 2004. Fact Sheet: The problem of antibiotic resistance.
<http://www.niaid.nih.gov/facsheets/antimicro.htm>
- Rammelkamp M. Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc. R. Soc. Exp. Biol. Med.* 1942;51:386–389.

- Remensnyder JP, Majno G.. Oxygen gradients in healing wounds. *Am. J. Pathol.* 1968; 52:301-319.
 - Schade AL, Caroline L. Raw hen egg white and the role of iron in growth inhibition of *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 1944; 100:14-15.
 - Schade AL, Caroline L. An iron binding protein in human plasma. *Science* 1946; 104:340-341.
-
- Ward CG, Bullen JJ. Clinical and physiological aspects. pp. 369-450. En: Bullen JJ, Griffiths E, eds. 1999. *Iron and Infection: Molecular, Physiological and Clinical Aspects*. Chichester, UK: John Wiley & Sons. 515 pp. 2nd ed.
 - Williams JD, Moosdeen F. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*: epidemiology, mechanisms, and therapeutic possibilities. *Rev. Infect. Dis.* 1986;8(Suppl):S555–S561.

IX. ANEXO

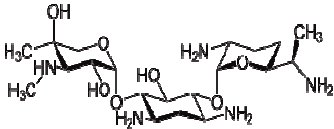
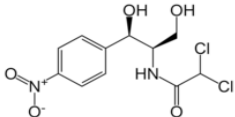
9.1 Apéndice 1.

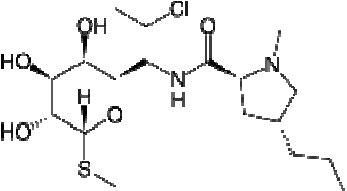
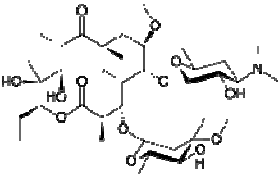
Mecanismos de resistencia a antibióticos


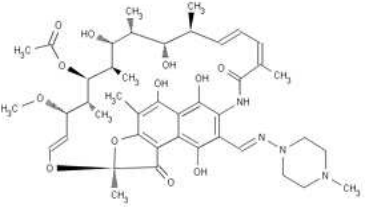
Mecanismo	Ejemplo
Disminución de la permeabilidad de la pared celular	Pérdida de la porina D2 de la pared celular de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a imipenem.
Inactivación enzimática	<ul style="list-style-type: none">• Producción de β-lactamasas, que inactivan a la penicilina, por cepas de <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, resistentes a penicilina.• Producción de enzimas que inactivan a los aminoglucósidos por cepas de Enterococos resistentes a gentamicina.
Alteración del blanco	<ul style="list-style-type: none">• Disminución de la afinidad de las "penicillin-binding proteins" por los antibióticos β-lactámicos en cepas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a la penicilina.• Disminución de la afinidad del RNA ribosomal metilado por los macrólidos (clindamicina) en cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> MLSB-resistentes (MLSB: Macrolido, lincosida, streptogramina B).• Afinidad reducida por precursores de pared celular alterados por vancomicina en <i>Enterobacter faecium</i>.• Afinidad disminuida de la DNA girasa por fluoroquinolonas en cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a fluoroquinolonas
Aumento en la actividad de bombas de eflujo	Eflujo aumentado de tetraciclina, macrólidos, clindamicina o fluoroquinolonas en cepas resistentes de <i>Staphylococcus aureus</i> .
Vía alterna	Mutantes que pueden subsistir con un compuesto esencial presente en el medio ambiente (p. Ej. Timidina), cuya síntesis por la bacteria inhibe el antibiótico (trimetoprim, sulfametoxazol). La resistencia a sulfonamidas en bacilos Gram negativos puede deberse a la presencia de cualquiera de 3 genes <i>sul1</i> , <i>sul2</i> o <i>sul3</i> , que codifican para formas de la dihidropterato sintetasa que no son inhibidas por la droga.

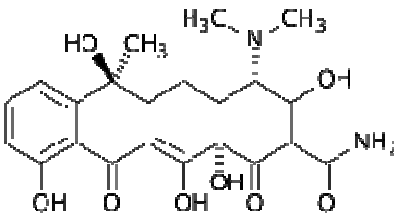
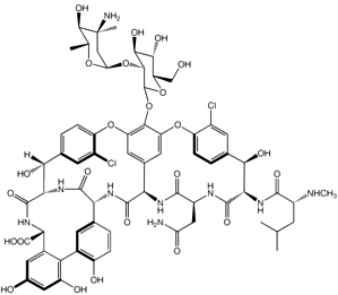
9.2 Apéndice 2

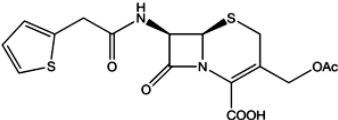
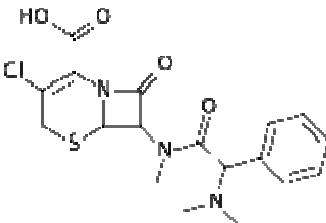
Principales grupos de antibióticos.

Antibiótico	Acción	Comentarios
<p>Aminoglicósidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacina • Gentamicina • Neomicina • Estreptomina • Tobramicina • Espectinomicina <p style="text-align: center;">Gentamicina</p> 	<p>Se unen a la subunidad 30S del ribosoma; al hacerlo inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias. Son bactericidas.</p> <p>La espectinomicina está reacionada químicamente con los aminoglicósidos, se une a la subunidad ribosomal 30S; es bacteriostática.</p>	<p>Se utilizan para tratar infecciones graves causadas por bacterias Gram negativas, especialmente por <i>P. aeruginosa</i>. La espectinomicina se usa para el tratamiento de infecciones causadas por gonococos (uretritis, cervicitis)</p>
<p>Cloramfenicol</p> 	<p>Bacteriostático, inhibe la síntesis de proteínas de las bacterias al unirse a la subunidad ribosomal 50S</p>	<p>Posee un amplio espectro de actividad contra: cocos Gram negativos y Gram positivos, bacilos Gram negativos (incluidos muchos anaerobios), <i>Rickettsia</i>, <i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydia</i>.</p>
<p>Daptomicina</p>	<p>Es un lipopéptido ciclico que se une a la membrana celular de las bacterias, provoca un eflujo rápido de K, lo que despolariza a la membrana y altera la síntesis de DNA, RNA y proteínas, para causar finalmente la muerte bacteriana.</p>	<p>Se utiliza contra bacterias Gram positivas, especialmente contra <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina y a vancomicina.</p>

Antibiótico	Acción	Comentarios
<p>Lincosamidas (Clindamicina),</p> <p>Oxazolidinonas (Linezolid) y</p> <p>Estreptograminas (Estreptograminaa, estreptogramina b)</p> <p>Clindamicina</p> 	<p>Estos compuestos se agrupan juntos debido a que poseen un espectro antimicrobiano similar y el mismo mecanismo de acción: inhiben la síntesis de proteínas por unión a la subunidad ribosomal 50S</p>	<p>La clindamicina se usa contra infecciones por anaerobios, especialmente contra <i>Bacteroides fragilis</i>.</p> <p>Linezolid es activo contra los anaerobios causantes de enfermedad periodontal <i>Fusobacterium</i> sp, <i>Prevotella</i> sp, <i>Porphyromonas</i> sp, <i>Bacteroides</i> sp.</p> <p>Las estreptograminas se usan contra patógenos respiratorios atípicos, especialmente contra <i>Legionella pneumophila</i>.</p>
<p>Macrólidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina • Claritromicina • Diritromicina • Eritromicina • Telitromicina <p>Claritromicina</p> 	<p>Son bacteriostáticos. Inhiben la síntesis de proteínas por unión a la subunidad ribosomal 50S</p>	<p>Son activos contra cocos Gram+ aerobios y anaerobios, exceptuando a la mayoría de los enterococos, muchos <i>S. aureus</i> (principalmente los resistentes a metilicina) y algunas cepas de <i>S. pneumoniae</i> y <i>S. pyogenes</i>, que son resistentes. Son activos también contra: <i>M. pneumoniae</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>, <i>Legionella</i> sp, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>, and <i>Borrelia burgdorferi</i>, entre otras bacterias</p>

Antibiótico	Acción	Comentarios
<p>Polipéptidos</p> <ul style="list-style-type: none"> Bacitracina Colistina (polimixina E) Polimixina B Colistina 	<p>La bacitracina es un polipéptido antibiótico que inhibe la síntesis de la pared celular y es activa contra microorganismos Gram positivos. La colistina y la polimixina B son polipéptidos catiónicos con actividad antibiótica que rompen la membrana bacteriana de bacilos aeróbicos Gram negativos, incluida <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>	<p>Algunos derivados, como el colistin metano sulfonato se administran intramuscularmente o por vía intravenosa a pacientes con infecciones graves causadas por cepas multirresistentes a antibióticos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o de <i>Acinetobacter</i>.</p>
<p>Rifamicinas</p> <ul style="list-style-type: none"> Rifampicina Rifabutina Rifampicina 	<p>Son bactericidas. Impiden la transcripción al inhibir a la RNA polimerasa bacteriana.</p>	<p>La rifampicina es activa contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y contra algunas Gram negativas</p>

Antibiótico	Acción	Comentarios
<p>Tetraciclinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina • Minociclina • Tetraciclina <p>Tetraciclina</p>  <p>The image shows the chemical structure of Tetracycline, a tetracycline antibiotic. It features a tetracyclic core with a dimethylamino group (-N(CH3)2) at the 4-position, a methyl group (-CH3) at the 7-position, and a primary amide group (-NH2) at the 12-position. The structure also includes several hydroxyl groups and a phenolic ring system.</p>	<p>Bacteriostáticas, inhiben la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosomal 30S.</p>	<p>Son útiles para tratar a pacientes infectados por rickettsias, spiroquetas (<i>Treponema pallidum</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>), <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Vibrio</i> sp, <i>Yersinia pestis</i>, <i>Francisella tularensis</i>, <i>Brucella</i> sp, <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Plasmodium vivax</i>, <i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydia</i></p>
<p>Vancomicina</p>  <p>The image shows the chemical structure of Vancomycin, a glycopeptide antibiotic. It consists of a central glycolide ring system linked to a complex peptide chain. The peptide chain includes various amino acids, including a dimethylamino group (-NH(CH3)2) and a methyl group (-CH3). The structure is highly complex and characteristic of glycopeptide antibiotics.</p>	<p>Antibiótico bactericida que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana</p>	<p>Activo contra la mayoría de bacilos y cocos Gram positivos. Es el antibiótico de elección para tratar infecciones graves y endocarditis causadas por <i>Staphylococcus aureus</i>, Estafilococos coagulasa negativos, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, Estreptococos β-hemolíticos.</p>

Antibiótico	Acción	Comentarios
<p>β-lactámicos</p> <p>Cefalosporinas 1ª gen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefadroxil • Cafazolina • Cefalexina • Cefadrina • Cefalotina <p style="text-align: center;">Cefalotina</p>  <p>Cefalosporinas 2ª gen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefaclor • Cefotetan • Cefoxitina • Cefprozil • Cefuroxima • Loracarbef <p style="text-align: center;">Cefaclor</p> 	<p>Antibióticos que poseen un anillo β-lactámico; incluyen a las cefalosporinas y cefamicinas (cefems), carbacefems, penicilinas, clavams, carbapenems y monobactams. Todos los β-lactámicos se unen a e inactivan enzimas requeridas para la síntesis de la pared celular bacteriana.</p>	<p>Las cefalosporinas son bactericidas para Gram positivos y Gramnegativos. Se clasifican en generaciones.</p>

Antibiótico	Acción	Comentarios
<p>Cefalosporinas 3ª gen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cefnidir - Cefditoren -Cefixima -Cefoperazona -Cefotaxima -Cefpodoxima -Ceftazidima - Ceftibuten -Ceftizoxima -Ceftriaxona 	<p>Las penicilinas son bactericidas. Se cree que inactivan enzimas autolíticas que destruyen la pared celular de las bacterias sensibles. Algunas bacterias producen β-lactamasas que inactivan a la penicilina, este efecto puede evitarse al combinar el β-lactámico con un inhibidor de β-lactamasas: ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Sin embargo, estos inhibidores no inhiben la β-lactamasa ampC, producidas por muchas cepas de <i>Enterobacter</i>, <i>Serratia</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Providencia</i>, <i>Morganela</i></p>	
<p>Cefalosporinas 4ª gen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefepima 		
<p>Cefalosporinas 5ª gen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftobiprole 		
<p>Penicilinas</p> <p>Tipo G</p> <ul style="list-style-type: none"> -Penicilina G - Penicilina G benzatina -Penicilina G procaína - Penicilina V <p>Tipo ampicilina</p> <ul style="list-style-type: none"> Ampicilina Ampicilina + Sulbactam Amoxicilina Amoxicilina + clavulanato <p>Penicilinas resistentes a penicilinasas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dicloxacilina • Nafcilina • Oxacilina <p>Penicilinas de amplio espectro (anti pseudomonas)</p> <ul style="list-style-type: none"> Carbenicilina Piperacilina Piperacilina+tazobactam Ticarcilina Ticarcilina+ clavulanato 		

