

## 7. INTRODUCCIÓN

### 7.1 LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Una infección bacteriana es definida como la presencia de una bacteria dentro de un hospedero vivo. De acuerdo a esta definición, sabemos que una infección no es sinónimo de enfermedad, podemos estar colonizados por la flora normal de nuestro organismo y no estar enfermos. Sin embargo, en la práctica, se dice que está presente una infección cuando se puede observar la respuesta a ésta por parte del hospedero (Koneman, 2003).

La patogenicidad es la propiedad que tiene un microorganismo para producir enfermedad, por lo tanto, las bacterias que pueden causar esto reciben el nombre de patógenas. La virulencia es la medida de esta patogenicidad y depende tanto del microorganismo como del hospedero y su interacción. Por ejemplo, pueden haber bacterias de la flora normal, tales como *Staphylococcus aureus*, que no causen enfermedad pero que pueden llegar a ser patógenas en caso de inmunosupresión del hospedero (Koneman, 2003; Tolan, 2007).

Las características del microorganismo son de suma importancia para la patogenicidad. Éstos deben tener la capacidad para adherirse a las superficies epiteliales o mucosas del huésped lo cual logran gracias a estructuras llamadas adhesinas (fimbrias y ácidos lipoteicóicos) que se encuentran en la superficie bacteriana. Las bacterias pueden llegar a atravesar estas barreras y multiplicarse invadiendo otros tejidos. La producción de sustancias denominadas factores de virulencia (cápsula, enzimas y toxinas) por parte de las bacterias, les permiten evadir los mecanismos inmunológicos del huésped y lograr dicha replicación. En algunos casos pueden llegar hasta la sangre causando infecciones generalizadas (Kenneth, 2007).

Entre los factores de virulencia más importantes se encuentran las toxinas, que se dividen en dos grupos: exotoxinas y endotoxinas. Las exotoxinas son proteínas termolábiles producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas que pueden ser inactivadas o activadas por enzimas proteolíticas. Un ejemplo de exotoxina activada por enzimas proteolíticas es el de la tetanospasmina, liberada por *Clostridium tetani*.

Cuando ocurre la lisis celular, la exotoxina se libera y es cortada por enzimas proteolíticas resultando dos cadenas polipeptídicas, una pesada ( $\beta$ ) y una liviana ( $\alpha$ ). La cadena  $\alpha$  puede internalizarse hasta el sistema nervioso central (SNC) bloqueando la inhibición presináptica, causando parálisis espástica, tétanos y convulsiones generalizadas. Las endotoxinas son lipopolisacáridos producidos exclusivamente por bacterias gramnegativas. Son termoestables y tienen una toxicidad baja en comparación con las exotoxinas, pueden causar desde fiebre hasta hipertensión arterial (Koneman, 2003; Kenneth, 2002; Brüggemann, 2003)

## **7.2 FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS**

### **7.2.1 HISTORIA DE LOS FÁRMACOS ANTIBIÓTICOS**

Para el tratamiento de las infecciones bacterianas se emplean un grupo de fármacos llamados antibióticos. En el siglo XIX el químico Francés Louis Pasteur observó por primera vez el “efecto antibiótico” al descubrir que ciertas bacterias saprofiticas podían destruir al carbunco, esporas producidas por una bacteria llamada *Bacillus anthracis* agente causal del ántrax (Perret, 2001).

A principios del siglo XX, el químico Alemán Paul Ehrlich demostró la efectividad de un compuesto de arsénico al cual llamó Salvastán, para el tratamiento de la sífilis (Nobel Prize Organization, 2007). Durante los siguientes años, las investigaciones en este campo se detuvieron debido a la Primera Guerra Mundial, pero en el año de 1935, gracias a el científico Alemán Gerhard Johannes Paul Domagk, se comenzó a emplear en la práctica clínica un compuesto al que nombró prontosil rubrum, la primera sulfamida más tarde conocida como Protnosyl, el cual contaba con gran efectividad contra estafilococos y estreptococos hemolíticos (Nobel Prize Organization 2, 2007; Abarca, 2001)

En 1928, el médico y bacteriólogo británico Alexander Fleming descubrió al contaminarse un cultivo de estafilococos con *Penicillium notatum*, que alrededor del moho no había crecimiento de la bacteria. Posteriormente, se dedicó a aislar el compuesto que liberaba el moho causante de la inhibición observada y lo llamó penicilina. Estos descubrimientos fueron olvidados por un tiempo, pero durante la

Segunda Guerra mundial se vio la gran necesidad de mejorar los tratamientos antibacterianos para los soldados heridos. Fue por esto que Howard Florey se dedicó a aislar cantidades suficientes de penicilina y en 1940 se utilizó por primera vez sobre humanos. Desde entonces, la penicilina ha sido uno de los antibióticos más utilizados debido a su baja toxicidad y amplia aplicación terapéutica (Rodríguez, 2006; Abarca, 2001; Errecalde, 2004).

René Dubos logró aislar en 1939 la tirotricina a partir de una bacteria del suelo llamada *Bacillus brevis*. Este antibiótico fue el primero en ser utilizado sobre personas, pero su empleo se limitó a uso local debido a su alta toxicidad. En 1942 el biólogo Estadounidense Selman Waksman, junto con un equipo de colaboradores, aisló a partir de otras bacterias del suelo llamadas actinomicetos la estreptomycinina, efectiva para el tratamiento de la tuberculosis, enfermedad contra la que la penicilina no había mostrado ser eficaz. En 1948 aisló la neomicina que también mostró una extensa aplicación en el tratamiento de enfermedades infecciosas (Leighton, 2001; Nobel Prize Organization 3, 2007).

Para 1950, el empleo de antibióticos había reducido la gravedad de infecciones que hasta ese entonces se consideraban mortales, tales como la neumonía, tuberculosis y septicemia. El empleo de estos fármacos también permitió la realización de intervenciones quirúrgicas más complejas con un mínimo de riesgo a infecciones. Los mecanismos de acción de los antibióticos fueron conocidos durante el siglo XX y a partir de estos han sido sintetizadas nuevas moléculas con esta propiedad terapéutica. Sin embargo, el abuso de su empleo ha llevado al desarrollo de resistencia microbiana, por lo que el interés por encontrar nuevos fármacos antibióticos ha ido en aumento (Fresno, 2000).

### **7.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS**

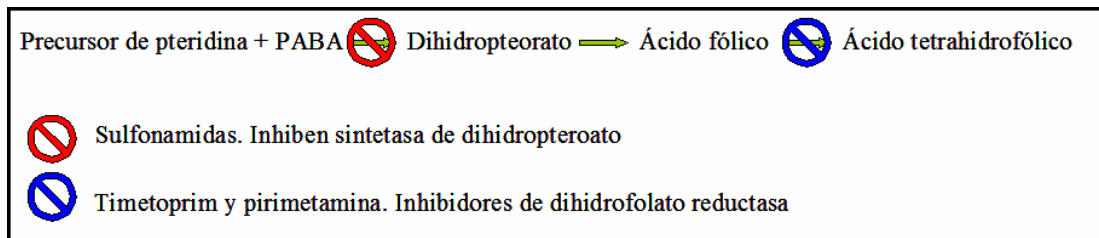
En la actualidad son bien conocidos los mecanismos por los cuales los antibióticos llevan a cabo su efecto terapéutico. Con base a dicho mecanismo de acción, los antibióticos pueden clasificarse en cuatro: Inhibidores del metabolismo, inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de la síntesis de proteínas e inhibidores de la función o la síntesis de ácidos nucleicos (Mycek, 2004).

### 7.2.2.1 INHIBIDORES DEL METABOLISMO

La vía metabólica sobre la cual actúan algunos de estos antibióticos es la de la síntesis del ácido tetrahidrofólico. En las bacterias, esta vía parte de una molécula de ácido p-aminobenzóico (PABA) y una de precursor de pteridina (compuesto por un anillo de pirimidina y otro de pirazina) que gracias a la enzima sintetasa de dihidropteorato forman dihidropteorato. Posteriormente, la enzima dihidrofolato sintetasa convierte al dihidropteorato en ácido fólico o folato, de forma ulterior éste es convertido por acción de la enzima dihidrofolato reductasa a ácido tetrahidrofólico, producto necesario para la formación de aminoácidos, purinas y pirimidinas necesarias para la replicación del ADN (University of South Carolina, 2007; Nare, 1997)

Las bacterias son impermeables al ácido fólico, es por esto que su supervivencia depende de la capacidad para sintetizar dicha molécula mediante la vía anteriormente descrita. Los seres humanos no podemos sintetizar ácido fólico y lo obtenemos como tal a partir de los alimentos. Esto es debido a que no tenemos la enzima sintetasa de dihidropteorato, por lo cual esta molécula blanco es de suma importancia en la química medicinal. Las sulfonamidas, por ejemplo, tienen una gran semejanza con las moléculas de PABA y por lo tanto compiten entre sí para ocupar la sintetasa de dihidropteorato (Ver **Figura 1**). Estos fármacos son bacteriostáticos, esto quiere decir que detienen el crecimiento y la replicación de las bacterias. Entre las principales sulfonamidas se encuentran: sulfametoxazol, mafenida, sulfacetamida, sulfisoxazol, entre otros (Mycek, 2004; Chirinos, 1996).

Las sulfas pueden desplazar a la bilirrubina de la albúmina sérica dejándola libre para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y pasar al sistema nervioso central, donde puede causar necrosis neuronal; esto produce un efecto secundario grave en neonatos, llamado Kernícterus (Springer , 2006).



**Figura 1.** Mecanismos de fármacos inhibidores del metabolismo.

El trimetoprim, el metotrexato y la primetamina son antibióticos que actúan sobre esta misma vía pero a diferente nivel. Estos antibióticos inhiben la enzima dihidrofolato reductasa impidiendo la formación de ácido tetrahidrofólico. Los seres humanos también tenemos esta enzima, sin embargo, la reductasa de las bacterias es más afín al trimetoprim, al metotrexato y a la primetamina. El espectro antibacteriano de estos fármacos es muy parecido al de las sulfonamidas. Entre los efectos adversos que pueden llegarse a presentar con el consumo de inhibidores de la dihidrofolato reductasa se encuentran anemia megaloblástica, leucopenia y granulocitopenia, causadas por la deficiencia de folato. La administración concomitante de ácido folínico puede ayudar a aminorar estos efectos secundarios (Mycek, 2004).

El timetoprim se ha utilizado junto con el sulfametoxazol debido a que resulta en un sinergismo que permite disminuir la dosis de trimetoprim y aminorar los efectos secundarios de éste. La combinación de estos dos fármacos se llama cotrimoxazol y el espectro de acción que posee es mayor que el de cualquiera de los dos fármacos solos (Lorenzo, 2005; Mycek, 2004).

#### 7.2.2.2 INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Otro grupo de antibióticos son los inhibidores de la síntesis de la pared celular, los cuales constituyen el grupo más numeroso y empleado de fármacos antibióticos debido a su baja toxicidad y amplio espectro antibacteriano (Marín, 2003).

Estos antibióticos presentan un anillo betalactámico en su estructura y se dividen en: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas (Ver **Tabla 1**). La vancomicina y la bacitracina no tienen el anillo betalactámico, pero también inhiben las síntesis de pared celular.

Tabla 1. Clasificación de antibióticos betalactámicos (Gómez, 1998).		
Estructura de núcleo betalactámico	Nombre de núcleo	Grupo antibiótico
	6- $\alpha$ -penicilánico	Penicilinas
	7- $\alpha$ -cefalosporánico	Cefalosporinas
	Monobactámicos	Monobactámicos
	Carbapenámico	Carbapenémicos

A: anillo lactámico beta; B: anillo tiazolidina.

Las cadenas laterales marcadas con la letra R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en las diferentes estructuras de la **Tabla 1**, varían de un fármaco a otro y es lo que les confiere diferentes propiedades.

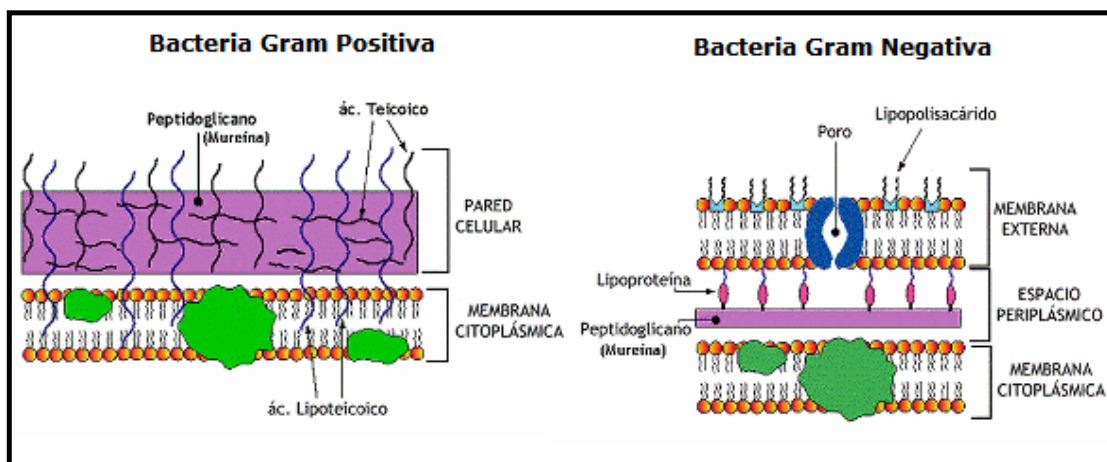
#### a) PENICILINAS

Las penicilinas son fármacos bactericidas, esto quiere decir que destruyen completamente a los microorganismos viables, inhibiendo enzimas transpeptidasas encargadas de la transpeptidación, último paso en la síntesis de la pared celular y

uniéndose a otras proteínas bacterianas involucradas en la síntesis de pared celular llamadas proteínas ligadoras de penicilina (PBP), lo que produce una membrana inestable que favorece su lisis. Es por esto que no son efectivas contra microorganismos desprovistos de pared celular con peptidoglicano como las micobacterias o microorganismos intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. Otra forma por la que las penicilinas ejercen su acción es mediante la activación de las autolisinas, proteínas encargadas de la degradación normal de la pared celular bacteriana. Esto causa que dicha proteína continúe con su acción aún sin síntesis de pared, provocando una inestabilidad osmótica y favoreciendo la lisis celular. (Marín 2003; Mycek, 2004).

Éstos antibióticos son más efectivos contra bacterias grampositivas, debido a que tienen paredes celulares que las penicilinas pueden atravesar fácilmente. Las bacterias gramnegativas tienen una membrana externa que representa una barrera para las penicilinas, sin embargo, sobre esta membrana existen proteínas llenas de agua llamadas porinas que pueden permitir el paso de nutrientes y antibióticos. En la **Figura 2** se pueden observar las estructuras de las paredes celulares de las bacterias grampositivas y gramnegativas (Gómez, 1998).

Las bacterias pueden producir enzimas llamadas betalactamasas que tienen la propiedad de romper el anillo betalactámico de las penicilinas de origen natural (Ver **Tabla 2**). Es por esto que se han desarrollado otras penicilinas semisintéticas con el fin de conferirles resistencia ante estas proteínas también llamadas penicilinasas (Núñez, 2007).

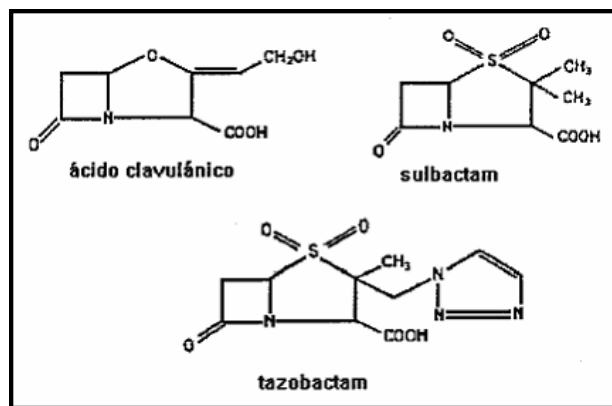


**Figura 2.** Pared celular de bacterias grampositivas y gramnegativas (Universidad de Buenos Aires, 2007)

**Tabla 2.** Clasificación de penicilinas según su susceptibilidad a betalactamasas (Pérez-Trallero, 2003).

Sensibles a betalactamasas	Resistentes a betalactamasas
Bencilpenicilina, ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, azlocilina, piperacilina, amoxicilina y fenoximetilpenicilina	Meticilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina, flucloxacilina y dicloxacilina.

Existen otro grupo de fármacos con poca actividad antibacteriana pero que funcionan como inhibidores de betalactamasas (IBL). Éstos poseen un anillo betalactámico (Ver **Figura 3**) y son el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam, los cuales se unen de forma irreversible con el sitio catalítico de las betalactamasas previniendo la hidrólisis de las penicilinas. También reciben el nombre de “antibióticos suicidas”. Las principales combinaciones de penicilina con IBL son: ampicilina + sulbactam, amoxicilina + ácido clavulánico, amoxicilina + sulbactam y piperacilina + tazobactam (Corbella, 1998; Giner, 1996).



**Figura 3.** Estructura de inhibidores de betalactamasas (Giner, 1996).

Las penicilinas fueron los primeros antibióticos de origen microbiológico usados en la terapéutica. A partir del hongo *Penicillium notatum* se pudo aislar una mezcla de penicilinas nombradas penicilina F o pentenilpenicilina, penicilina G o bencilpenicilina, penicilina K o heptenilpenicilina y penicilina X o hidroxibencilpenicilina. De la especie



*Penicillium chrysogenum* se obtuvo selectivamente la penicilina G, la cual había mostrado mejores propiedades (Muñoz, 1998; Cué, 1998).

La bencilpenicilina es efectiva contra bacterias grampositivas. La penicilina G se administra por vía paraenteral, debido a que es desnaturalizada por los ácidos gástricos y es sensible a las betalactamasas (Cué, 1998; Mycek, 2004).

La penicilina V o fenoximetilpenicilina también puede ser inactivada por betalactamasas pero, a diferencia de la bencilpenicilina, es estable en medio ácido por lo que sí se puede administrar por vía oral. Su espectro antimicrobiano es muy parecido que el de la penicilina G, sin embargo no se utiliza en bacteremias debido a su elevada concentración letal mínima (Cué, 1998; Mycek, 2004).

Las penicilinas anteriormente mencionadas son de origen natural, pero también existen de origen semisintético que pueden ser eficaces contra microorganismos gramnegativos. Éstas se pueden clasificar en cuatro grupos: aminopenicilinas, penicilinas isoxazólicas, carboxi-penicilinas y ureidopenicilinas. En la **Tabla 3** se mencionan los nombres de las penicilinas pertenecientes a cada grupo (Cué, 1998; Núñez, 2007).

El mayor inconveniente de las penicilinas son las reacciones de hipersensibilidad (que se presentan en el 5-10% de los casos), mediadas por el ácido penicilóico, metabolito de las penicilinas. Éste puede comportarse como hapteno uniéndose a proteínas y produciendo una reacción inmunitaria. Se llegan a presentar desde erupciones leves hasta shock anafiláctico (Cué, 1998).

<b>Grupo</b>	<b>Nombre de penicilinas</b>
Aminopenicilinas	Ampicilina y amoxicilina.
Penicilinas isoxazólicas	Oxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, cloxacilina meticilina y nafcilina.
Carboxi-penicilinas	Carbencilina y ticarcilina.
Ureidopenicilinas	Piperacilina, azlocilina y

	mezlocilina.
--	--------------

*b) CEFALOSPORINAS*

Las cefalosporinas son antibióticos muy parecidos estructuralmente a las penicilinas. Las primeras cefalosporinas fueron aisladas a partir del hongo *Cephalosporinum acremonium*, el cual contenía tres antibióticos: cefalosporina P, que mostró actividad principalmente frente a grampositivos; cefalosporina N, que estructuralmente es una penicilina (también se llama penicilina N) y cefalosporina C, que fue activa frente a grampositivas y gramnegativas, además de mostrar resistencia a penicilinasas producidas por estafilococos. El anillo 7- $\alpha$ -cefalosporánico (Ver **Tabla 1**), estructura básica de las cefalosporinas, es muy susceptible a cambios moleculares, de tal forma que se puede modificar en sus diferentes posiciones con el fin de lograr estructuras más estables ante betalactamasas, tener mayor actividad frente a los microorganismos y mejorar sus características farmacocinéticas. (Gómez, 1998). Las cefamicinas son antibióticos estructuralmente similares a las cefalosporinas, sólo que son aisladas de la especie *Streptomyces*. Las cefalosporinas y las cefamicinas tienen el mismo mecanismo de acción que las penicilinas, pero son más resistentes al ataque por parte de las penicilinasas (Andraca, 2001).

La clasificación de las cefalosporinas se ha hecho basándose en sus espectros antimicrobianos y resistencia a betalactamasas. Se agrupan en cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación (Ver **Tabla 4**) y han ido evolucionando mejorando su actividad frente a gramnegativos y reduciéndola ante grampositivos, así como siendo más resistentes frente a betalactamasas (Gómez, 1998).

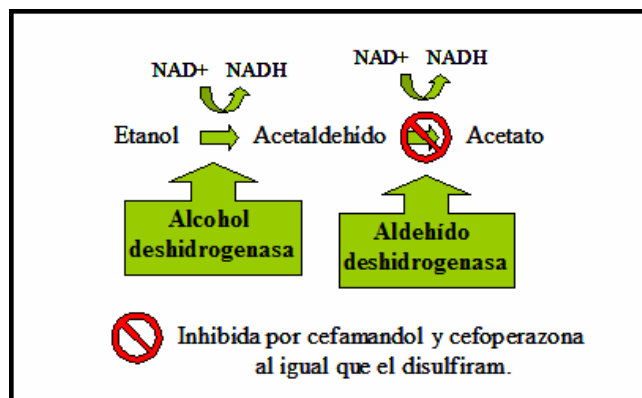
<b>Tabla 4.</b> Cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación (Mycek, 2004)	
<b>Generación</b>	<b>Cefalosporinas</b>
Primera	Cefazolina, cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina.
	Cefaclor, cefonicida, cefmetazol, cefotetán,

Segunda	cefoxitina, cefoperazona, cefprozil, cefuroxima y axetilcefuroxima.
Tercera	Cefdinir, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, procetil, cefditoren, cefpodoxima, cefibuteno, ceftizoxima y ceftriaxona.
Cuarta	Cefepima

Las cefalosporinas de primera generación son resistentes a las penicilinasas producidas por *S. aureus* y por lo tanto pueden ser ocupadas como sustitutos de la penicilina G. Muestran importante actividad frente a *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, nombradas con el acrónimo PEcK. Las cefalosporinas de segunda generación presentan actividad frente a PEcK, *Haemophilus influenzae* y algunas especies de Neisseria; tiene menor actividad frente a *S. aureus* que las de primera generación (Cona, 2002).

Las cefalosporinas de tercera generación poseen una mayor actividad frente a enterobacterias que las de segunda generación y muestran poca o nula actividad frente a *S. aureus*. El espectro antimicrobiano de las cefalosporinas de cuarta generación abarcan estreptococos y estafilococos susceptibles a meticilina, así como PEcK, *Citrobacter freundii*, que es resistente a otras cefalosporinas y *P. aeruginosa* (Cona, 2002).

El uso de cefalosporinas debe de ser monitoreado en personas que presentan reacciones de hipersensibilidad al ingerir penicilinas debido a su gran semejanza estructural (Pichichero, 2005). La ingesta concomitante de cefamandol o cefoperazona junto con alcohol puede causar el efecto disulfiram. Esto se debe a que estos fármacos bloquean la enzima aldehído deshidrogenasa, encargada de convertir el acetaldehído (que induce bochornos, náuseas, taquicardia e hiperventilación al acumularse) a acetato, producto de desecho del etanol (Ver **Figura 4**).

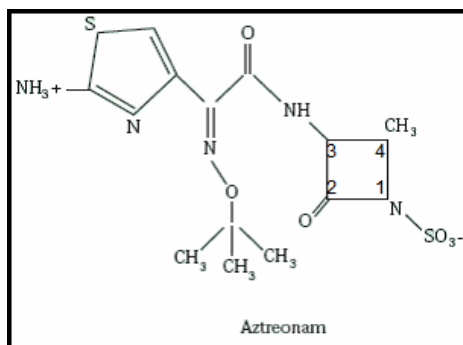


**Figura 4.** Esquema del efecto disulfiram provocado por cefamandol y cefoperazona (Mycek, 2004).

### c) MONOBACTAMAS

Los fármacos pertenecientes a este grupo de antibióticos son: aztreonam, tigemonam y carumonam. Éstos inhiben la formación de la pared celular bacteriana al igual que las penicilinas ya que se unen a PBPs, penetrando a través de porinas en las bacterias gramnegativas. La actividad de estos antibióticos es nula frente a microorganismos grampositivos, sin embargo puede estimular la actividad de los macrófagos frente a *S. aureus*. (Larrondo, 1998; Gobernado, 1998).

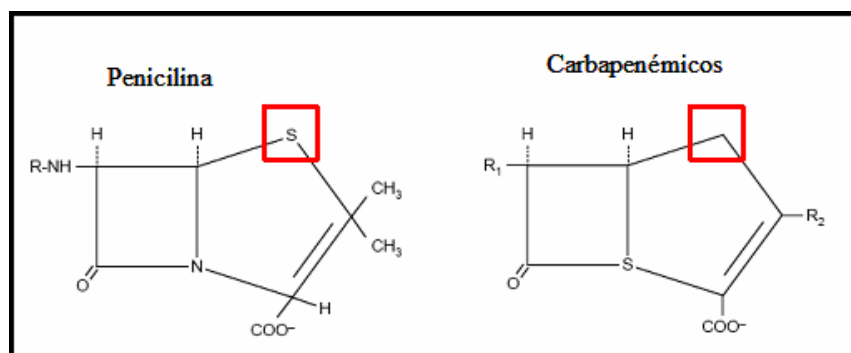
El aztreonam es la única monobactama que se emplea en la práctica clínica. Es un antibiótico betalactámico monocíclico semisintético que tiene gran resistencia frente a betalactamasas debido al grupo metilo insertado en la posición 4 del anillo betalactámico. La cadena lateral aminotiazol-carboxipropil-oximino ubicada en la posición tres del anillo betalactámico (Ver **Figura 5**), es la responsable de su actividad frente a microorganismos gramnegativos. Este fármaco no ejerce acción sobre bacterias grampositivas ni microorganismos anaerobios (Gobernado, 1998).



**Figura 5.** Estructura molecular del aztreonam (Gobernado, 1998).

*d) CARBAPENÉMICOS*

Los antibióticos más conocidos de este grupo son el imipenem, la tienamicina y el meropenem. El uso de la tienamicina es muy limitado desde el punto de vista clínico debido a su inestabilidad. La característica principal de estos fármacos es que, en su estructura molecular, se sustituye un átomo de azufre del anillo tiazolidina de las penicilinas, por un átomo de carbono como se muestra en la **Figura 6**. El imipenem es estable frente a las betalactamasas pero puede ser degradado por enzimas del riñón llamadas dihidropeptidasas, produciéndose un metabolito inactivo nefrotóxico. Su administración concomitante con cilastatina, un fármaco inhibidor de esta proteína, puede aumentar su vida media y proteger de su toxicidad (Núñez y Rivera, 2006; Larrondo, 1998).



**Figura 6.** Diferencia molecular entre las penicilinas y los carbapenémicos (Pérez-Trallero, 2003).

Su mecanismo de acción es igual que el de los monobactámicos, ya que se unen a PBP provocando de forma inmediata la lisis celular. Su espectro antimicrobiano abarca

microorganismos grampositivos y gramnegativos, anaerobios y algunas cepas de *P. aeruginosa* (Mycek, 2004; García, 1996).

El meropenem es estable ante las betalactamasas y dihidropeptidasas, por lo cual no es necesario que se administre conjuntamente con cilastatina. Es un potente antibiótico de amplio espectro activo frente a microorganismos grampositivos, gramnegativos, anaerobios y aerobios (Larrondo, 1996).

#### e) VANCOMICINA

La vancomicina es un antibiótico que no posee en su estructura un anillo betalactámico. Tiene una gran actividad frente a microorganismos grampositivos pero su uso se ha limitado, con el fin de no generar resistencia, a infecciones por *S. aureus* meticilina resistentes y en personas alérgicas a betalactámicos. No muestra actividad frente a gramnegativos y eso puede deberse a que la gran estructura molecular de la vancomicina no puede pasar a través de las porinas de las bacterias de este grupo. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de fosfolípidos y de la polimerización de peptidoglicano (Núñez y Morales, 2006; Giachetto, 2006; Mycek, 2004).

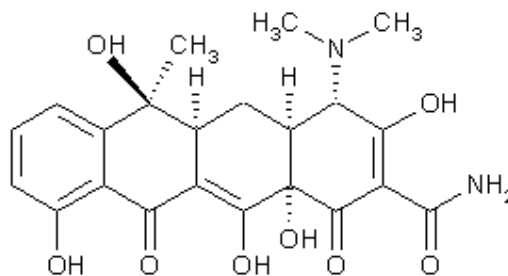
Los efectos antibióticos de todos los betalactámicos y de la vancomicina son sinérgicos con aminoglucósidos. Esto se debe a que los inhibidores de la síntesis de pared celular pueden facilitar la entrada de los aminoglucósidos a la célula bacteriana (Briggs, 2001).

#### 7.2.2.3 INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Los inhibidores de la síntesis de proteínas actúan sobre los ribosomas de las bacterias. El ribosoma bacteriano está compuesto por subunidades 50S y 30S, mientras que el de los mamíferos tiene una subunidad 60S y otra 40S, esta diferencia es lo que les confiere selectividad a este tipo de antibióticos. Sin embargo, los ribosomas mitocondriales de los mamíferos son muy parecidos a los de las bacterias, por lo que dosis altas de inhibidores de la síntesis de proteínas pueden causar efectos tóxicos. Dentro de este grupo de antibióticos se encuentran las tetraciclinas, los aminoglucósidos, los macrólidos y los fármacos cloranfenicol y clindamicina (Mycek, 2004).

a) *TETRACICLINAS*

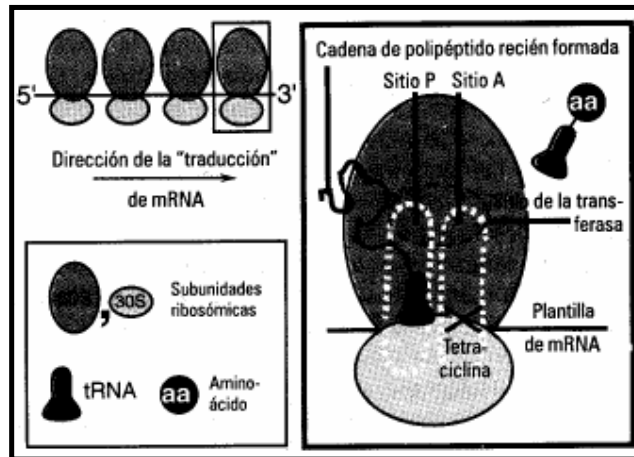
Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que poseen una estructura de cuatro anillos fusionados (Ver **Figura 7**) y pueden ser de origen natural, como la clortetraciclina, oxitetraciclina o semisintético, como la tetraciclina que se produce a partir de clortetraciclina y la demeclociclina (Pérez-Trallero, 2003).



**Figura 7.** Estructura de la tetraciclina (Pérez-Trallero, 2003).

La forma en la que las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas es mediante su unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, lo cual evita la entrada del tRNA-aminoácido al Sitio A en el complejo mRNA-ribosoma. Esto evita que la síntesis de proteínas se lleve a cabo de forma correcta (Ver **Figura 8**).

Las tetraciclinas pueden ser clasificadas en generaciones según su orden de descubrimiento. Entre las tetraciclinas de primera generación se encuentran la clortetraciclina, la oxitetraciclina y la tetraciclina; las de segunda generación son la limeciclina, guameciclina, mepiciclina, terramicina, guameciclina, etamociclina, clomociclina, demeclociclina, metaciclina, penimociclina, tiaciclina, doxiciclina, minociclina y rolitetraciclina; la tigeiciclina es la única tetraciclina de tercera generación disponible en el mercado (Morrejón, 2003).



**Figura 8.** Mecanismo de acción de las tetraciclinas (Brunton, 2003)

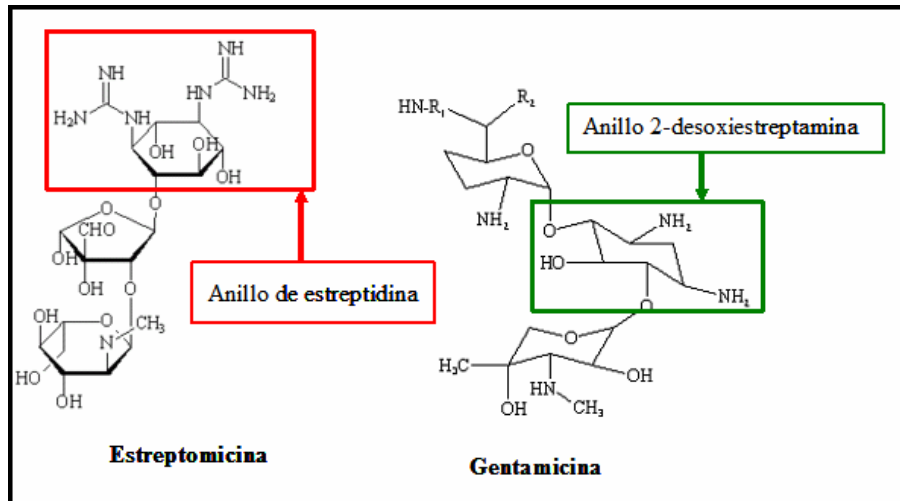
Estos antibióticos son considerados de amplio espectro. Son activos frente a cocos grampositivos, bacilos grampositivos, cocos gramnegativos y bacilos gramnegativos aerobios. La doxicilina es la tetraciclina que muestra mayor actividad frente a microorganismos anaerobios (Jurado, 1998).

Las tetraciclinas están contraindicadas en mujeres embarazadas, ya que se ha observado que causan insuficiencia renal además de toxicidad hepática, y en niños menores de 8 años, debido a su alta afinidad por el tejido óseo y dental lo que puede ocasionar decoloración de los dientes, detención temporal del crecimiento e inclusive deformaciones óseas (Marín, 2003; Mycek, 2004).

### *b) AMINOGLUCÓSIDOS*

Entre los fármacos de este grupo se encuentran la estreptomina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina y neomicina. Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas que tienen en su estructura un anillo de aminociclitol al cual se unen aminoazúcares por medio de enlaces glucosídicos. El aminociclitol de la estreptomina es un anillo de estreptidina y el de todos los demás aminoglucósidos es un anillo de 2-desoxiestreptamina (Ver **Figura 9**). Su empleo está limitado debido a su alta nefrotoxicidad y ototoxicidad dependiente de la dosis (González, 1998).





**Figura 9.** Estructura molecular de la estreptomicina y la gentamicina.

La estreptomicina fue el primer antibiótico de este grupo aislado (González, 1998). Como se mencionó anteriormente, estos fármacos pueden administrarse de forma concomitante con las penicilinas, ya que se observa sinergismo. Sin embargo, debido a la naturaleza catiónica de los aminoglucósidos, no deben ser administrados en la misma solución IV, ya que, gracias a la carga negativa de las penicilinas, se pueden formar complejos inactivos (Sahm, 1988).

Los aminoglucósidos penetran a través de las porinas de la membrana externa de bacterias gramnegativas por difusión pasiva. El paso a través de la membrana citoplásmica es un mecanismo dependiente de energía y oxígeno y requiere de un potencial negativo dentro de la célula para impulsar la entrada del fármaco. Es por esto que no son útiles en infecciones causadas por microorganismos anaerobios.

Ya una vez dentro, el fármaco se une a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano evitando la fusión ribosómica de manera parcial, ocasionando con esto que se produzcan complejos anormales en lugar de proteínas funcionales. Los aminoglucósidos también pueden inducir lecturas erróneas del mRNA, por lo que se incorporan aminoácidos incorrectos a la cadena formando proteínas no funcionales (Mycek, 2004; Kotra, 2000).

Estos fármacos son empleados para tratar infecciones causadas por microorganismos gramnegativos aerobios. La estreptomicina y la gentamicina no tienen buena actividad

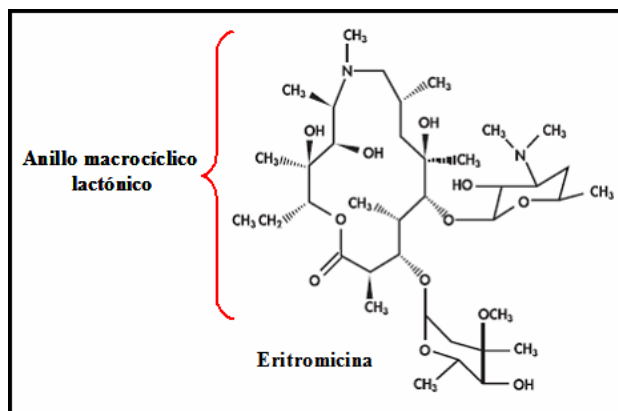
antibacteriana cuando se administran solas, por lo tanto, se emplean concomitantemente con fármacos inhibidores de la síntesis de la pared celular, como las penicilinas y la vancomicina (Cottagnoud, 2003; Díaz, 2004).

La nefrotoxicidad es el resultado de la acumulación de aminoglucósidos en las células tubulares proximales. El daño puede ser desde una deficiencia renal leve, que casi siempre es reversible por la capacidad de dichas células para regenerarse, hasta una necrosis tubular aguda. La ototoxicidad se debe a la acumulación del fármaco en la endolinfa y perilinfa del oído interno, sin embargo, también es reversible en la mayoría de los casos. El uso concomitante de otros fármacos ototóxicos, como los diuréticos de asa, durante el tratamiento con aminoglucósidos está restringido (French, 1981; Mingeot-Leclercq, 1999).

### *c) MACRÓLIDOS*

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos o bactericidas a dosis altas cuya estructura molecular se caracteriza por un anillo macrocíclico lactónico (Ver **Figura 10**). Éstos actúan al unirse de forma reversible al sitio P de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo la translocación en la síntesis de proteínas.

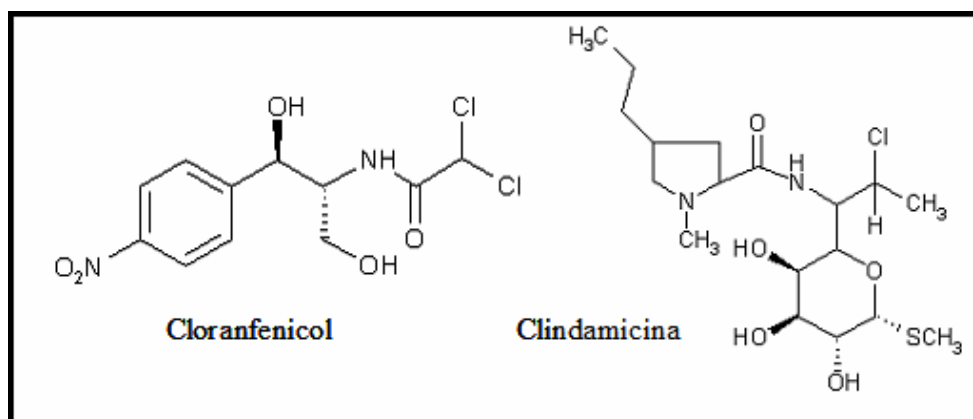
Dentro de los principales fármacos de este grupo se encuentran la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina. La eritromicina fue la primera en ser utilizada en la práctica clínica como alternativa a la penicilina en pacientes alérgicos. Su administración en altas dosis puede producir ototoxicidad al igual que los aminoglucósidos. La claritromicina y la azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina (Lucas, 2007; Giner, 1995; Brunton, 2003).



**Figura 10.** Estructura molecular de la eritromicina.

d) *CLORANFENICOL Y CLINDAMICINA*

El cloranfenicol es un antibiótico bactericida o bacteriostático natural, pero que en la actualidad se produce sintéticamente. Su uso se restringe a infecciones que ponen en riesgo la vida del paciente, tales como meningitis y fiebre tifoidea, debido a su alta toxicidad. La clindamicina deriva del ácido *trans-L-4-n-propilhigrínico* y a pesar de su diferencia estructural con el cloranfenicol, tienen el mismo mecanismo de acción (Ver **Figura 11**). Estos antibióticos penetran a la bacteria por difusión facilitada llegando hasta la subunidad ribosómica 50S impidiendo la unión de la peptidiltransferasa, encargada de catalizar la formación de enlaces peptídicos en la síntesis de proteínas (Jurado, 1998).



**Figura 11.** Estructuras moleculares del cloranfenicol y la clindamicina.

La toxicidad del cloranfenicol se debe a que no sólo inhibe la síntesis de proteínas en bacterias, sino que también puede afectar a células eucarióticas. Es por esto que se

consideran sensibles al cloranfenicol las bacterias que son inhibidas por concentraciones de éste de 8 µg/mL o menores.

Entre las bacterias sensibles a este antibiótico se encuentran casi todos los cocos grampositivos y bacilos gramnegativos anaerobios. La clindamicina es empleada en el tratamiento de infecciones por bacterias anaerobias y tiene un espectro de acción muy parecido al de la eritromicina. Todos los bacilos aerobios gramnegativos son resistentes a este fármaco (Jurado, 1998; Brunton, 2003).

Como se mencionó anteriormente, los efectos adversos del cloranfenicol son graves. Los más importantes son los relacionados con toxicidad de la médula ósea, tales como anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los neonatos tienen poca capacidad para metabolizar y eliminar el cloranfenicol, por lo tanto, si no hay un ajuste de dosis adecuado, puede acumularse en la sangre y causar el llamado Síndrome del bebé gris. Este síndrome consiste en depresión respiratoria, cianosis y muerte. *Clostridium difficile* siempre es resistente a la clindamicina y su crecimiento excesivo puede producir colitis pseudomembranosa, el efecto adverso más grave de este fármaco, ya que ésta elabora enzimas necrosantes. (Dunkle, 1978; Jurado, 1998; Fekety, 1979).

#### 7.2.2.4 INHIBIDORES DE LA FUNCIÓN O LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

El cuarto y último mecanismo por el cual los antibióticos pueden ejercer su acción es mediante la inhibición de la función o la síntesis del ADN. Las quinolonas y fluoroquinolonas son ejemplos de antibióticos inhibidores de la síntesis y la función del ADN y la rifampicina que inhibe la síntesis de ARN a partir de ADN. Ambos grupos de fármacos son empleados principalmente en el tratamiento de IVU debido a su amplia unión a proteínas plasmáticas.

##### a) QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS

La principal quinolona es el ácido nalidíxico y entre las fluoroquinolonas más empleadas en la práctica clínica se encuentran la ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, norfloxacina y ofloxacina. Ambos grupos de antibióticos son

completamente sintéticos y tienen el mismo mecanismo de acción logrando entrar a la célula bacteriana a través de porinas de la membrana externa. Una vez dentro, estos fármacos son capaces de inhibir a la enzima ADN-girasa formando un complejo ternario junto con el ADN. Con el fin de evitar el superenrollamiento positivo que se genera cuando se separa la doble hélice en el momento de la replicación bacteriana, la ADN-girasa genera cortes en la doble hélice del ADN y pasa el segmento frontal a la parte posterior a través del corte para después cerrarlo. Esta inhibición anula la replicación celular e induce segmentación del ADN (Brunton, 2003).

Las quinolonas y fluoroquinolonas son antibióticos bactericidas que tienen el mismo espectro antimicrobiano; actúan sobre microorganismos gramnegativos. Las bacterias grampositivas son resistentes al ácido nalidíxico, fármaco cuyo uso ha sido muy limitado debido a la rápida aparición de cepas resistentes (Mycek, 2004).

#### *b) RIFAMPICINA*

La rifampicina es un profármaco bactericida macrocíclico. Interactúa con la subunidad beta de la ARN polimerasa ADN dependiente inhibiendo con esto la síntesis de ARN. Con el fin de evitar la aparición de cepas resistentes se emplea de forma concomitante con otros antibióticos como la isoniazida. Muestra actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* y en la actualidad es el tratamiento de elección contra infecciones por *Mycobacterium leprae* (Mycek, 2004; Brunton, 2003).

### **7.2.3 RESISTENCIA BACTERIANA**

Una bacteria es resistente cuando su crecimiento no es detenido con la concentración máxima de un antimicrobiano particular, tolerada por el huésped. Algunos microorganismos presentan resistencia intrínseca a un antibiótico, denominada resistencia natural. Este es el caso de la resistencia a la vancomicina que presentan los microorganismos gramnegativos o la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol observado en *P. aeruginosa* (Mycek, 2004; National Institutes of Health, 2007; Sussmann, 2007).

Así mismo, las especies microbianas normalmente susceptibles a un fármaco particular pueden desarrollar cepas resistentes. Muchos microorganismos se adaptan, por medio de mutación espontánea o resistencia adquirida y selección, desarrollando cepas con mayor virulencia, de las cuales, muchas resultan resistentes a un gran número de antibióticos. Dentro de las causas que contribuyen al desarrollo de esta resistencia, se encuentran; la prescripción irracional o inadecuada de antimicrobianos, debido gran parte a las limitaciones en el conocimiento sobre los principios básicos necesarios para prescripción de dichos agentes; por incertidumbre con relación al diagnóstico del enfermo o por la tendencia de quien prescribe a basarse únicamente en su propia experiencia, sin considerar la evidencia científica disponible (Mycek, 2004; Cires, 2002; Hernández, 2001).

Aunado al hecho de que, la automedicación antibiótica es un fenómeno ampliamente observado, a pesar de programas como los realizados por la Organización Panamericana de la Salud, cuyo principal objetivo es educar a fabricantes, profesionales de la salud y a la población en general sobre el uso responsable de estos medicamentos o el Sistema Nacional de Monitoreo de Resistencia a Antimicrobianos establecido por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) en los Estados Unidos (Organización Panamericana de la Salud, 1999; U.S. Food and Drug Administration, 2007).

#### 7.2.3.1 MECANISMOS IMPLICADOS EN LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La resistencia a antibióticos se debe a alteraciones genéticas o de la expresión de las proteínas en microorganismos (Mycek, 2004).

##### *a) ALTERACIONES GENÉTICAS*

La resistencia se desarrolla a causa de la capacidad del ADN para: 1) sufrir mutación espontánea o 2) mudarse de un microorganismo a otro. En el primer caso puede presentarse una alteración cromosómica por inserción, deleción o sustitución de uno o más nucleoides dentro del mapa genético. Además, dicha mutación puede, persistir, corregirse o ser letal para la célula. En caso de que la célula sobreviva, ésta podrá replicarse y transmitir así sus propiedades a las células hijas, produciendo cepas resistentes, capaces de proliferar bajo cierta presión selectiva. Es importante destacar

que, estas mutaciones son aleatorias y afectan a un gen cualquiera con frecuencias dentro del rango de  $10^{-5}$  a  $10^{-10}$  por célula y división (Mycek, 2004; Iañez, 1998).

En el segundo caso de resistencia a antibióticos por alteraciones genéticas, se refiere a la transferencia por el ADN de dicha propiedad; lo cual resulta de interés clínico particular. La propiedad de resistencia suele estar codificada en factores extracromosómicos, como los plásmidos R. Estos pueden entrar a las células por procesos como transducción (mediada por fago), transformación (ADN desnudo del plásmido puede ser captado por una bacteria sensible receptora) o por conjugación bacteriana (transferencia de información genética por determinados tipos de plásmidos) (Mycek, 2004; Iañez, 1998).

En muchas ocasiones, la resistencia antimicrobiana se debe a una amplia gama de factores, como en el caso de *P. aeruginosa* en los que el desarrollo de esta característica se debe a: la resistencia intrínseca a agente antimicrobianos debido a la baja permeabilidad de su pared celular, a su capacidad de presentar mutaciones en genes que regulen la capacidad de generar resistencia y a la adquisición de genes resistentes a partir de otros organismos por medio de plásmidos, transposones y bacteriófagos (Lambert, 2002).

La presencia de diferentes mecanismos de resistencia en un mismo microorganismos ha llevado a que, recientes estudios se enfoquen en establecer características particulares, de los mecanismos genéticos relacionados con la resistencia a antibióticos, de los que se han derivados importantes aseveraciones; tales como las que señalan que 8% de *E. coli* presenta resistencia mediada por plásmidos (Cortes, 2005).

#### *b) ALTERACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN MICROORGANISMOS*

La resistencia a fármacos también puede ser mediada por mecanismos relacionados con la expresión de proteínas, como: 1) ausencia de un sitio efector o alteración del mismo, 2) menor capacidad de penetración del fármaco por disminución de la permeabilidad, 3) incremento del flujo de salida o presencia de enzimas inactivadoras de antibióticos. (Mycek, 2004).

La modificación de los sitios efectores, resultado de una mutación puede conferir resistencia, como ocurre con las proteínas que unen penicilina en *S. aureus* resistente a la meticilina (identificadas desde la introducción de dicho fármaco a la terapéutica, a mediados del siglo pasado), o la enzima reductasa de dihidrofolato (enzima indispensable para la formación de tetrahidrofolato que representa el cofactor activo en la síntesis de purinas, timidina y ADN), que es menos sensible a inhibición en microorganismos resistentes al trimetoprim (Mycek, 2004; Camarena, 2007; Pontificia Universidad Javeriana, 2007).

La menor capacidad de penetración de un agente puede proteger un microorganismo contra ese antibiótico porque éste no tiene acceso al sitio de acción a causa de la presencia de una capa de lipopolisacáridos (bacterias gramnegativas) o de un sistema de flujo de salida que bombea el fármaco hacia fuera, como en el caso de las tetraciclinas. Cabe destacar que este no es el único mecanismo que explique la resistencia de un gran número de bacterias a dicho grupo de antimicrobianos.

Finalmente, la capacidad para destruir o inactivar el agente antimicrobiano también puede generar resistencia a los microorganismos. Por ejemplo las betalactamasas destruyen muchas penicilinas o cefalosporinas, y una acetiltransferasa puede convertir cloranfenicol en un compuesto inactivo (Mycek, 2004; Speer, 1992).

### 7.2.3.2 IMPORTANCIA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

#### a) *Staphylococcus aureus*

Este microorganismo ha sido reconocido como causante de una amplia gama de infecciones en humanos desde hace mucho tiempo. *S. aureus* produce betalactamasas por lo cual presenta resistencia natural a las penicilinas, sin embargo, el desarrollo de penicilinas semisintéticas resistentes a betalactamasas, como la meticilina, permitió contar con una alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria. La aparición de la primera cepa *S. aureus* meticilina resistente (MRSA) ocurrió en 1961, un año después de la introducción al mercado de este antibiótico. En



Francia se ha reportado que aproximadamente el 40% de cepas de *S. aureus* son MRSA. (Hardy, 2004; Thouverez, 2003).

La forma por la cual se desarrolla este mecanismo de resistencia es mediante la modificación de las PBP que muestran menor afinidad por la meticilina. La cantidad de antibiótico necesario para la inhibición de estas PBPs modificadas es muy elevada, por lo que clínicamente es preferible utilizar como alternativa la vancomicina o la ciprofloxacina. Las cepas MRSA también son resistentes a oxacilina y son de suma importancia en infecciones nosocomiales y de la comunidad (Mycek, 2004; Raviglione, 1990).

Sin embargo, *S. aureus* ha desarrollado resistencia a ciprofloxacina. Los mecanismos implicados en esta resistencia son dos: alteraciones genéticas al sufrir mutación espontánea del gen que codifica la ADN girasa y aumento del flujo de salida del fármaco por parte de la proteína NorA asociada a la membrana (Campion, 2004)

Cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina (VRSA) han surgido debido a conjugación bacteriana con *Enterococcus faecalis* resistentes a este fármaco. El primer caso de VRSA fue encontrado en Michigan en Junio del 2002 y el segundo en Pensilvania dos meses después. Las cepas VRSA son patógenos nosocomiales con capacidad para causar infecciones sumamente difíciles de controlar (Noble, 1992; Tenover, 2004).

#### b) *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* también es un importante patógeno nosocomial (es causante del 10% de infecciones contraídas en hospitales), especialmente aislado en unidades de cuidados intensivos, del cual surgen muy frecuentemente cepas resistentes tras la terapia con antibióticos. Entre los principales fármacos a los cuales es resistente *P. aeruginosa* se encuentran: betalactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y quinolonas. El aumento de enzimas metalobetalactamasas es la causa de su resistencia a betalactámicos. Dichas enzimas tienen un catión divalente, usualmente zinc, como cofactor, no son inhibidas por ácido clavulánico y le confieren resistencia a la bacteria ante carbapenemas y todos los betalactámicos, excepto monobactamas (Sekiguchi, 2007; Bush, 2001; Pagani, 2005; Walsh, 2005; Aloush, 2006).

El uso de amikacina asociado con algún betalactámico o fluoroquinolonas es un agente importante en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*. Sin embargo, también han surgido cepas resistentes a este aminoglucósido. Dicha resistencia se debe a la síntesis de una enzima llamada aminoglucósido 6'N-acetiltransferasa que puede modificar estructuralmente a la amikacina provocando con esto la pérdida de su capacidad antibiótica (Galimand, 1993; Asagi, 2005).

Algunas cepas de *P. aeruginosa* también pueden ser resistentes a fluoroquinolonas y quinolonas por los mismos mecanismos. Estos fármacos actúan sobre la ADN girasa la cual puede sufrir modificaciones genéticas para conferirle resistencia a la bacteria. Dichas modificaciones ocurren sobre la subunidad A de la enzima, codificada por el gen *gyrA* (Chamberland, 1989; Fukuda, 1995).

c) *Escherichia coli*

Esta bacteria es otra de las principales causantes de infecciones nosocomiales y la principal de IVU (Prevalencia de un 60-90%). *E. coli* ha desarrollado resistencia importante ante los antibióticos más utilizados como terapia empírica inicial para el tratamiento de IVU: Trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y cefalotina. Se estima que el 80% de cepas aisladas de *E. coli* en este tipo de infecciones son resistentes a ampicilina, mientras que el 72% lo es al trimetoprim y el 27% al ciprofloxacino. También se ha observado resistencia ante la ceftriaxona y la amikacina (Aguirre, 2007; Briñas, 2002).

El empleo concomitante de ampicilina con sulbactam, un inhibidor de betalactamasas, es muy frecuente en los hospitales. Esto constituye una mezcla antibiótica de espectro extendido. Sin embargo, se ha reportado un aumento en surgimiento de cepas resistentes a esta combinación. El mecanismo por el cual *E. coli* desarrolla resistencia ante ampicilina-sulbactam es mediante la sobreproducción de betalactamasas, aunado al hecho de que se producen betalactamasas resistentes a inhibición (Briñas, 2002; Kaye 2000).

La resistencia de *E. coli* hacia trimetoprim está mediada por el Plásmido R de dihidrofolato reductasas resistentes a este antibiótico. Esto causa la pérdida de la

actividad del trimetoprim (Fling, 1980). El ácido nalidíxico puede provocar mutaciones espontáneas en la bacteria sobre el gen *gyrA* que codifica la subunidad A de la ADN girasa, su sitio de acción. Esta enzima también es el sitio de acción del ciprofloxacina por lo que ocurre resistencia cruzada (Wolfson, 1985).

Debido a la alta aparición de cepas resistentes, es importante realizar investigaciones continuamente para lograr encontrar nuevos fármacos con potencial antibiótico. Los metabolitos secundarios de las plantas son una buena alternativa para buscar aquellos con actividad antimicrobiana, ya que se pueden producir a gran escala, los costos de las plantas son relativamente bajos y su toxicidad es limitada.

### **7.3 TERNSTROEMIA PRINGLEI**

Estudios realizados en la Universidad de las Américas, Puebla, han demostrado que la flor de *T. pringlei* tiene actividad antibacteriana importante sobre algunas bacterias grampositivas y gramnegativas (Gómez, 2004; Razo, 2006). La flor de *T. pringlei* es mejor conocida como flor de tila, ésta se ha empleado por muchos años como anticonvulsivante y sedante en la medicina tradicional Mexicana (Aguilar-Santamaría, 1998). A continuación, se presenta una breve descripción de este árbol y de algunas de sus partes (**Figura 12**).

La flor de tila es comúnmente encontrada en bosques mesófilo de montaña en los estados de Tamaulipas, San Luis Potosí, Veracruz, Hidalgo, Puebla, Oaxaca, Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán y el Valle de México. *T. pringlei* pertenece a la familia *Theaceae*, es un arbusto o árbol de 1.5 a 6 m de alto con peciolo de 3 a 8 cm de ancho. El ápice de las hojas es agudo u obtuso con borde entero o diminutamente serrulado y su nervio medio es más prominente en el envés color verde oscuro. Las flores, parte del árbol ocupada para este estudio, son axiales con pedúnculos de 1 a 2.5 cm de largo. El cáliz está unido a la base y son lóbulos de 8 a 9 mm de largo y de ancho. Sus pétalos son blancos y orbiculares de 1 a 1.5 cm de ancho y largo. Llega a tener hasta 60 estambres y ovario cónico, su fruto también es cónico y alargado de hasta 1.5 cm de largo por 1 cm de diámetro. Sus semillas tienen de 8 a 9 mm de largo por 5 mm de ancho rodeados por pelos carnosos (Rzedowski, 2001; CONAFOR, 2007).



**Figura 12.** *Ternstroemia pringlei*. Foto obtenida del Museo de Historia Natural “Dr. Manuel Martínez Solórzano” en la Ciudad de Morelia, Michoacán.