



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**Interacción de la Combinación de un Antimicrobiano Aminoglucósido y un Beta Lactámico (Gentamicina y Ampicilina), Contra Algunas Bacterias Gram Negativas**

**T E S I S**

Que para obtener el título de :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

**JULIO JESUS ALFARO LOPEZ**



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.

CLAS TESIS 1979  
ABO M. E. 12  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROC \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## JURADO ASIGNADO

|                |                                |
|----------------|--------------------------------|
| Presidente:    | Prof. Oscar Amor Dodero        |
| Vocal:         | Profa. Leonor Martínez Soto    |
| Secretario:    | Prof. Alfredo Echegaray Alemán |
| 1er. Suplente: | Profa. Lilia Vierna de García  |
| 2do. Suplente: | Profa. Elda Peniche Quintana   |

Sitio donde se desarrolló el Tema:

Departamento de Microbiología Experimental y Farmacología Clínica, - -  
ambos del Hospital General de México,  
dependiente de la S. S. A.

Sustentante:

---

Julio Jesús Alfaro López

Asesor:

---

M. en C. Alfredo Echegaray Alemán

A DIOS CREADOR DE TODAS LAS COSAS.

A MI PADRE DIFUNTO Y A MI MADRE  
FELICITAS LOPEZ VDA. DE ALFARO,  
POR SU COMPRESION Y CARIÑO PA-  
RA CON SUS HIJOS.

CON PROFUNDO RESPETO AL  
R.P. LIC. RUBEN AVILA GUTIERREZ  
Y A SU FAMILIA, POR SU AYUDA --  
ECONOMICA Y APOYO MORAL.

A MIS HERMANOS Y HERMANAS:

TOMAS, JOAQUIN, JOSE, JUAN, SOFIA,  
ELIA y MA. DEL CARMEN, POR SU ES-  
PERANZA Y FE EN MI.

A MIS CUÑADOS Y CUÑADAS:

AQUILEO, EDUARDO, FRANCISCO,  
MARIA, ANTONIA y MARIA, POR  
SUS CONSEJOS.

A TODOS MIS MAESTROS POR LOS  
CONOCIMIENTOS RECIBIDOS.

CON GRATITUD RECONOCIDA AL  
DR. EMILIO ESCARZAGA T. Y AL  
DR. JORGE M. HILL JUAREZ, POR  
LA AYUDA PRESTADA PARA LA REA  
LIZACION DE ESTA TESIS.

CON EL RECONOCIMIENTO DE  
ESTUDIANTE AGRADECIDO AL  
M. EN C. ALFREDO ECHEGARAY  
ALEMAN, POR SU LABOR REALI  
ZADA.

CON MUCHO CARIÑO A TODOS LOS COMPAÑER  
ROS DEL LABORATORIO Y EN ESPECIAL A:  
ESTHER C. RODRIGUEZ, NOHEMI H., CLA-  
RITA E., LUDWING E., JUAN G. Y JESUS  
L., POR SU ACTIVIDAD Y TRABAJO DESA-  
RROLLADO DURANTE LOS EXPERIMENTOS.

Este trabajo fue realizado en el Departamento de Microbiología Experimental, en colaboración con el Departamento de Farmacología Clínica, ambos del Hospital General de México, dependiente de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Las observaciones acerca de la interacción físico-química de la mezcla y de la interacción biológica antimicrobiana, fueron realizadas por el autor de esta tesis, así como la parte técnica de las determinaciones de la farmacocinética de los antimicrobianos. De la parte clínica en los estudios farmacocinéticos, se encargaron los médicos de los departamentos arriba mencionados.

## C O N T E N I D O

|      |                    |
|------|--------------------|
| I    | INTRODUCCION       |
| II   | ANTECEDENTES       |
| III  | OBJETIVOS          |
| IV   | MATERIAL Y METODOS |
| V    | RESULTADOS         |
| VI   | DISCUSION          |
| VII  | CONCLUSIONES       |
| VIII | RESUMEN            |
| IX   | APENDICE           |
| X    | BIBLIOGRAFIA       |

INTERACCION DE LA COMBINACION DE UN ANTIMICROBIANO  
AMINOGLUCOSIDO Y UN BETA LACTAMICO (GENTAMICINA Y AMPICILINA),  
CONTRA ALGUNAS BACTERIAS GRAM NEGATIVAS.

I.- INTRODUCCION

Para hacer uso racional y efectivo de los antimicrobianos es necesario conocer su origen, propiedades físicas y químicas, los efectos bioquímicos y fisiológicos sobre el organismo que los recibe, las propiedades farmacocinéticas y la acción misma sobre microorganismos patógenos y sus efectos terapéuticos. Todo eso se puede observar en los estudios in vitro e in vivo que se realizan en la práctica médico-biológica.

La determinación de la susceptibilidad de una bacteria a un antimicrobiano, in vitro, es un procedimiento común en el laboratorio microbiológico; el resultado de estas pruebas de susceptibilidad es usado en la elección del antimicrobiano apropiado, para la terapia de pacientes con infección bacteriana o para diferentes aspectos de investigación y los estudios in vivo sirven para hacer la valoración farmacológica.

ca de estas sustancias terapéuticas.

Los estudios in vivo primero se realizan en animales y se extrapolan al hombre, ya que la experimentación en éste está limitada por razones éticas (1, 2 y 3).

Lo que no es común en la práctica médico-biológica es el uso racional de antimicrobianos en combinaciones, ya que las determinaciones de susceptibilidad de una bacteria a la combinación de dos antimicrobianos in vitro no es un proceso de uso rutinario para llevarlo a cabo por cualquier método de antibiograma conocido en el laboratorio microbiológico. En la práctica médica es frecuente el uso de dos o más antimicrobianos administrados a pacientes con infecciones, severas o no, con el fin de obtener un resultado más satisfactorio en su tratamiento; pero sin haber valorado anteriormente la acción e interacción de los antimicrobianos combinados.

## II.- ANTECEDENTES

Algunos investigadores de otros países han observado tanto in vitro como in vivo excelentes resultados al emplear asociaciones de antimicrobianos (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), siendo la combinación de ampicilina y gentamicina la que presenta ciertas ventajas sobre la asociación de otros antimicrobianos aminoglucósidos y beta lactámicos (12, 13, 14). Sin embargo desde el punto de vista de la interacción físico-química se ha afirmado que existe inactivación de gen

tamicina al ser combinado con algún beta lactámico, lo cual se considera como incompatibilidad (15, 16).

### III.- OBJETIVOS

Con el propósito de aclarar la estabilidad de la combinación más comunmente usada en nuestro medio (gentamicina más ampicilina), señalamos los siguientes objetivos:

- 1.- Observar la interacción físico-química de la mezcla, en cuanto a la conservación de su actividad biológica.
- 2.- Conocer la actividad antimicrobiana de la combinación comparada con la de cada uno de los componentes por separado (isoblograma o tablero de ajedrez).
- 3.- Estudiar el comportamiento farmacocinético de la mezcla en humanos (voluntarios sanos).

### IV.- MATERIALES Y METODOS

IV.1 La interacción físico-química se observó mezclando ambos antimicrobianos en diversas proporciones y analizando, a diversos tiempos, si conservaban o perdían su actividad antimicrobiana.

Para estas observaciones se utilizó el método de difusión en placas de agar, de Escárzaga y Hill (17), que a su vez es una adaptación del

método diseñado originalmente por Grove y -  
Randall (18), que ha sido modificado por mu  
chos investigadores asegurando la utilidad  
de este método biológico (19, 20, 21, 22, -  
23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,  
34, 35, 36, 37, 38, 39), de acuerdo al si--  
guiente diseño.

#### IV.1.1. ANTIMICROBIANOS

Polvo de ampicilina sódica (Sanfer, S. A.)  
y polvo de sulfato de gentamicina (Schera--  
mex, S. A. de C. V.). Los antimicrobianos  
fueron pesados en una balanza analítica - -  
(E. Mettler Zurich, Type H6, capacidad - -  
160 g.) en base a su potencia biológica y  
no a su peso bruto.

#### IV.1.2. SOLUCIONES

Se hizo una solución (madre) de gentamici-  
na que fue diluída con una solución amorti-  
guadora de fosfatos  $p^{H}8^*$  preparada en el -

-----  
\*SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS  $p^{H}8$ :

|                                     |              |
|-------------------------------------|--------------|
| Fosfato de potasio dibásico .....   | 16.730 g.    |
| Fosfato de potasio monobásico ..... | 0.523 g.     |
| Agua destilada .....                | 1 000.00 ml. |

laboratorio; se hizo otra dilución (madre ) de ampicilina sódica en agua destilada p<sup>H</sup>6; a partir de las soluciones madre se hicieron otras de menor concentración con caldo Mueller Hinton (M.H.B.) Difco y también se hicieron mezclas de los antimicrobianos problema en diferentes proporciones, como se ve en la tabla No. 1. (La forma como se prepararon las diferentes proporciones se reporta en el apéndice; páginas 77, 78 y 79).

Las diversas combinaciones se mantuvieron a 37°C durante el tiempo que se indica en la tabla No. 2.

TABLA No. 1

CONCENTRACION DE ANTIMIBROBIANOS SOLOS Y EN COMBINACION

| AMPICILINA<br>mcg/ml. | GENTAMICINA<br>mcg/ml. | AMPICILINA/GENTAMICINA<br>mcg/ml. |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 20                    | 20                     | (A) = 20/2.5                      |
| 10                    | 10                     | (B) = 10/5                        |
| 7.5                   | 7.5                    | (C) = 7.5/7.5                     |
| 5                     | 5                      | (D) = 5/10                        |
| 2.5                   | 2.5                    | (E) = 2.5/20                      |

TABLA No. 2

TIEMPO DE EXPOSICION A 37°C

| TIEMPO DE CALENTAMIENTO |             |
|-------------------------|-------------|
| Después de 15'          | (muestra 0) |
| A una hora              | (muestra 1) |
| A 4 horas               | (muestra 2) |
| A 8 horas               | (muestra 3) |
| A 11 horas              | (muestra 4) |

En cada uno de los tiempos indicados, se obtuvo una alícuota de cada antimicrobiano solo o de cada mezcla, para determinar si perdían o conservaban su actividad. Esta de--terminación la hicimos mediante el método -de Escárzaga y Hill (17) que consiste en observar la inhibición lograda por alguno de los antimicrobianos utilizados (contenidos en discos), de un germen susceptible, en un sistema sobre agar. Tales discos son im--pregnados en el laboratorio con concentra--ciones conocidas, frescas, y medidas con --gran minuciosidad; la inhibición obtenida -se compara con aquella que produzca el dis--co de actividad desconocida, en el mismo --sistema.

Como el método requiere de varios pasos, éstos son tratados más ampliamente en el apéndice.

IV.2. La actividad antimicrobiana de la combina--ción comparada con la de cada uno de los --componentes por separado.

La actividad antimicrobiana de la combina--ción se realizó por medio del método llama--do isoblograma (o tablero de ajedrez), es

una técnica de dilución en tubo descrita por Sabath (40); dicha técnica ha sido utilizada por muchos investigadores (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47) para demostrar el sinergismo -- in vitro en la combinación de antimicrobianos que actúan frente a un espécimen bacteriano. El isoblograma es un método cuantitativo parecido a un antibiograma en dilución seriada en tubo (D. S. T.), solo que este último se hace con un solo antimicrobiano, mientras que en el primero se puede diluir un antimicrobiano (ampicilina) en sentido vertical y una segunda dilución con otro antimicrobiano (gentamicina) en sentido horizontal, (ver tabla No. 3 y fotos No. 1, 2, 3, 4, 5). Dicho método acepta un sinnúmero de combinaciones, tantas como se quiera, -- sin que llegue a existir una sola combinación igual a otra. Nosotros probamos 81 -- combinaciones y dos diluciones seriadas en tubo.

IV.2.1. Las cepas de microorganismos probados en esta parte del estudio, frente a los antimicrobianos ampicilina y gentamicina tanto en isoblograma como en D.S.T., fueron 163 de los diversos géneros que se indican:

- 40 Serratia sp.
- 20 Enterobacter sp.
- 29 Escherichia coli
- 21 Pseudomonas sp.
- 26 Klebsiella sp.
- 27 Salmonella sp.

Total 163 cepas de microorganismos.

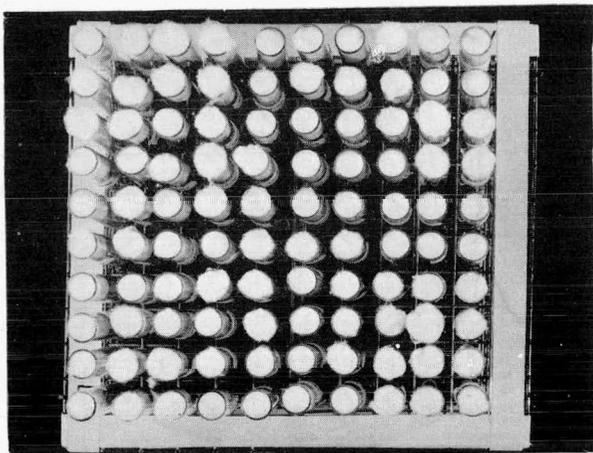
Para reducir al mínimo los errores, en la realización del método, fue necesario tomar en cuenta los factores que podían influir en los resultados; principalmente se tomó en cuenta que se tenían que diluir los antibióticos con medio Mueller Hinton Broth (M.H.B.) Difco estéril, el cual iba a ser agregado a los tubos iniciales, para que las bacterias quedaran con igual cantidad de nutrimentos en todos los tubos. Otro factor importante fue medir correctamente el volumen con el fin de evitar alteraciones en las concentraciones probadas.

La preparación del material fue sumamente cuidadosa ya que los tubos utilizados se prepararon con 2.5 ml. de M.H.B. siendo previamente esterilizados al autoclave. Una vez así procesados se metían a calen-

TABLA No. 3

CONCENTRACIONES, EN mcg/ml., DE ANTIMICROBIANOS EN CADA TUBO,  
TANTO SOLOS COMO COMBINADOS EN EL SISTEMA DE ISOBOLOGRAMA.

|             |        | AMPICILINA |         |        |          |           |            |            |            | Asola      |       |
|-------------|--------|------------|---------|--------|----------|-----------|------------|------------|------------|------------|-------|
| GENTAMICINA | G sola | 100/20     | 100/10  | 100/5  | 100/2.5  | 100/1.25  | 100/0.625  | 100/0.312  | 100/0.156  | 100/0.078  | 100   |
|             |        | 50/20      | 50/10   | 50/5   | 50/2.5   | 50/1.25   | 50/0.625   | 50/0.312   | 50/0.156   | 50/0.078   | 50    |
|             |        | 25/20      | 25/10   | 25/5   | 25/2.5   | 25/1.25   | 25/0.625   | 25/0.312   | 25/0.156   | 25/0.078   | 25    |
|             |        | 12.5/20    | 12.5/10 | 12.5/5 | 12.5/2.5 | 12.5/1.25 | 12.5/0.625 | 12.5/0.312 | 12.5/0.156 | 12.5/0.078 | 12.5  |
|             |        | 6.25/20    | 6.25/10 | 6.25/5 | 6.25/2.5 | 6.25/1.25 | 6.25/0.625 | 6.25/0.312 | 6.25/0.156 | 6.25/0.078 | 6.25  |
|             |        | 3.12/20    | 3.12/10 | 3.12/5 | 3.12/2.5 | 3.12/1.25 | 3.12/0.625 | 3.12/0.312 | 3.12/0.156 | 3.12/0.078 | 3.12  |
|             |        | 1.56/20    | 1.56/10 | 1.56/5 | 1.56/2.5 | 1.56/1.25 | 1.56/0.625 | 1.56/0.312 | 1.56/0.156 | 1.56/0.078 | 1.56  |
|             |        | 0.78/20    | 0.78/10 | 0.78/5 | 0.78/2.5 | 0.78/1.25 | 0.78/0.625 | 0.78/0.312 | 0.78/0.156 | 0.78/0.078 | 0.78  |
|             |        | 0.39/20    | 0.39/10 | 0.39/5 | 0.39/2.5 | 0.39/1.25 | 0.39/0.625 | 0.39/0.312 | 0.39/0.156 | 0.39/0.078 | 0.39  |
|             |        |            | 20      | 10     | 5        | 2.5       | 1.25       | 0.625      | 0.312      | 0.156      | 0.078 |



Fotografía No. 1 mostrando la distribución de todos los tubos y las gradillas utilizadas para cada uno de los microorganismos probados.



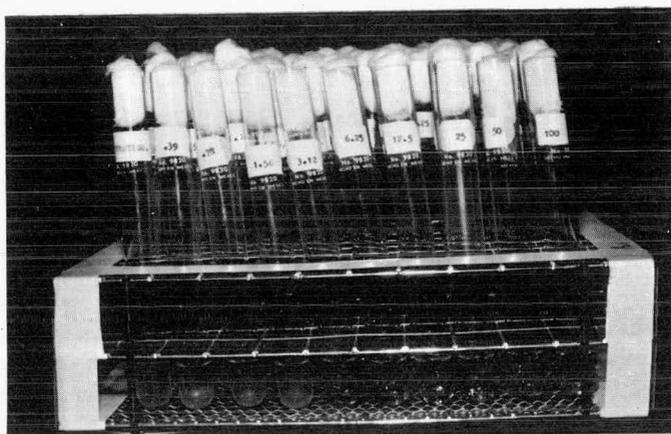
Fotografía No. 2 mostrando la concentración combinada inicial de 20 mcg/ml. de gentamicina con las concentraciones combinadas de ampicilina de 100 a 0.39 mcg/ml.



Fotografía No. 3 mostrando la concentración combinada inicial de 100 mcg/ml. de ampicilina con las concentraciones combinadas de gentamicina de 20 a 0.078 mcg/ml.



Fotografía No. 4 mostrando la D. S. T. de gentamicina, el crecimiento bacteriano en el tubo testigo y también la CIM. que para ese germen fue de 0.312 mcg/ml.



Fotografía No. 5 mostrando la D.S.T. de ampicilina, el crecimiento bacteriano en el tubo testigo y también la CIM. que para ese germen fue de 3,12 mcg/ml.

tar al cuarto estufa ( 37°C) 16 a 18 horas, antes de ser utilizados, con el fin de observar la presencia o ausencia de contaminación; del mismo modo se procesó el M.H.B. - - que se usó para diluir los antibióticos - - (preparado en matraz).

Los diferentes especímenes bacterianos utilizados fueron aislados de distintas muestras clínicas, tomadas en el laboratorio de bacteriología del Hospital General.

IV.2.2. Las soluciones por medio de las cuales obtuvimos las proporciones adecuadas de los antimicrobianos utilizados fueron las siguientes; (ver tabla No. 4).

TABLA No. 4

|  |             |
|--|-------------|
| AMPICILINA (A)   |             |
| Solución madre (SM) 20 mg. (A) + 50 ml. M.H.B. =           | 400 mcg/ml  |
| GENTAMICINA (G)  |             |
| Solución madre (SM) 20 mg. (G) + 20 ml. H <sub>2</sub> O = | 1000 mcg/ml |
| (SI) 1.8 ml. (SM) + 43.2 ml.MHB =                          | 40 mcg/ml   |

Una vez preparadas estas soluciones, se tomaban 2.5 ml. de la solución madre de ampicilina y se agregaban a cada uno de los 10 primeros tubos colocados en posición vertical (respecto a la tabla No. 3), los cuales contenían 2.5 ml. de M.H.B., obteniendo un volumen total de 5.0 ml.; con este volumen se procedía a diluir el antimicrobiano agregado (ampicilina), pasando del primero al segundo tubo 2.5 ml. y del segundo al tercero y así sucesivamente hasta el penúltimo tubo, alcanzándose el rango de concentración deseada, decreciente de ampicilina.

La ampicilina probada en combinación y sola (D.S.T.) tuvo un rango de concentración de 100 a 0.39 mcg/ml.

En los primeros 10 tubos de posición horizontal (respecto a la tabla No. 3), se les agregó 2.5 ml. de la solución SI (gentamicina), realizando con ésta el mismo procedimiento ya descrito para ampicilina.

El rango decreciente de la concentración deseada para gentamicina, tanto sola como combinada fue de 20 a 0.078 mcg/ml.

#### IV.2.3. Preparación del inóculo.

Una vez aislada y purificada la bacteria, - en un cultivo fresco en gelosa sangre, se preparó el inóculo en 2 ml. de medio M.H.B., el cual se mantuvo a 37°C en el cuarto estufa durante 18 a 20 horas. El inóculo fue diluído hasta obtener una población bacteriana de aproximadamente  $1 \times 10^6$  unidades formadoras de colonias/ml. (UFC/ml), de esta preparación se inocularon con 0.1 ml. to dos los tubos. Un tubo sin antimicrobiano sirvió como testigo de inóculo.

#### IV.3. Estudio del comportamiento farmacocinético de la mezcla en humanos (voluntarios sanos).

El grupo estuvo constituido por 12 sujetos sanos, voluntarios masculinos, con edades entre 18 y 40 años y peso entre 55 y 80 Kg. Todos los sujetos se mantuvieron hospitalizados en la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General de México, durante un período de 9 días y en todos los casos se obtuvo un consentimiento por escrito de ca da sujeto para ser incluido en el estudio.

Los candidatos fueron divididos en dos - - grupos de 6 sujetos cada uno.

Los medicamentos se administraron como se indica en la tabla No. 5. La selección de sujetos para una u otra forma de administración fue aleatorizada.

Cada droga se administró por vía intramuscular profunda después de una noche de ayuno, utilizando una aguja del No. 20 x 2", de 50 mm. de largo, en el cuadrante superior externo de la nalga.

TABLA No. 5

| Grupo A (6 voluntarios)                                      |  | Grupo B (6 voluntarios)   |  |
|--|--|---|--|
| Primer segmento  |  |   |  |
| Día 1°<br>Ampicilina + Gentamicina*<br>en una sola inyección |  | Ampicilina** en una nalga<br>Gentamicina en la otra.                            |  |
| Segundo segmento   |  |   |  |
| Día 7°<br>Gentamicina en la otra.                            |  | Ampicilina** en una nalga<br>Ampicilina + Gentamicina*<br>en una sola inyección |  |

\* Ampicilina anhidra en polvo (1.0 g.) suspendida en la misma agua de la gentamicina (80 mg.).

\*\* Ampicilina anhidra en polvo (1.0 g.) suspendida en agua.  
Gentamicina (80 mg.) suspendida en agua.

Los sujetos no recibieron ningún otro agente antimicrobiano durante una semana antes de la iniciación del estudio, ni durante éste.

No se incluyeron en el ensayo sujetos con problemas cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratorios, hepáticos, renales u otros padecimientos que pudieran afectar sustancialmente los parámetros por evaluar. Tampoco se incluyeron sujetos alérgicos a cualquiera de los dos antimicrobianos, alimentos o drogas, o que hubiesen recibido medicamentos potencialmente ototóxicos o nefrotóxicos durante los 3 meses previos.

A todos los sujetos se les practicó examen físico completo antes de iniciar el estudio, así como interrogatorio y examen clínico diario de la función auditiva. Para corroborar su capacidad como sujetos sanos, se practicó biometría hemática completa, nitrógeno de la urea, creatinina, depuración de creatinina, glucosa, proteínas totales, albúmina, fosfatasa alcalina, SGOT y SGPT, antes del primer segmento y después de finalizar el segundo segmento del estudio.

Los niveles serosos de la gentamicina y

ampicilina fueron determinados, en todos los voluntarios, a los 15, 30, 45 minutos, y a la hora, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 y 24 horas después de su administración. Previamente se había tomado una muestra inmediatamente antes de la inyección (muestra previa).

En todos los casos se practicó un examen meticuloso de la presencia o ausencia de dolor, eritema o induración secundaria a la administración de las drogas en estudio, ya fuera como una queja inmediata o hasta un período máximo de 48 horas después de la administración de las inyecciones.

Para la cuantificación de los antimicrobianos en el suero, se utilizó el método de Escárzaga y Hill (17). Cada vez que se tenían que determinar los niveles serosos de la ampicilina y gentamicina de todos los sujetos, se preparaba todo el material necesario para usarlo fresco.

La cuantificación de las concentraciones -- problema se hacían utilizando dos curvas estándar, una de la ampicilina y una de la -- gentamicina, con rango de concentración en-

tre 0.625 a 10 mcg/ml. y de 0.5 a 8.0 mcg/ml respectivamente, ver tablas No. 41 y 42 y gráficas No. 16 y 17, que se encuentran al final del apéndice; el sistema de medida fue el mismo que está descrito en el apéndice (pág. 65).

Después de una semana de intervalo se realizó la segunda parte del estudio, procesando nuevas curvas estándar (con el mismo rango de concentración) para ambos antimicrobianos, ver tablas No. 43 y 44 y gráficas No 18 y 19 al final del apéndice.

Cuando existían valores altos que no se podían cuantificar dentro de cualesquiera de estas curvas estándar, se hacían diluciones de los problemas para poder encontrar la concentración correspondiente a dichas muestras.

Los problemas de cada parte del estudio, fueron procesados inmediatamente después de obtener la última muestra de 24 horas y calentados a 37°C por un tiempo mínimo de 18 a 20 horas, para obtener halos de inhibición perfectamente definidos y poder leerlos al día siguiente.

## V.- RESULTADOS

### V.1. Interacción de la mezcla en cuanto a la conservación de su actividad biológica.

En la tabla No. 6 se anotaron las lecturas encontradas de ampicilina sola y en la gráfica No. 1 se inscribieron dichas lecturas, trazando una línea de regresión, que nos -- permitió ver que no hubo variaciones importantes, durante las horas de calentamiento a 37°C.

En la tabla No. 7 y en la gráfica No. 2 se anotan las lecturas encontradas de la ampicilina, cuando se encontraba mezclada con la gentamicina; tampoco se apreció pérdida importante de la actividad de la ampicilina.

En la tabla No. 8 y en la gráfica No. 3 se inscriben las lecturas encontradas de gentamicina sola, notándose que en las mediciones iniciales la concentración fue más baja que la que habíamos puesto, lo cual se debe al secuestro temporal de la gentamicina por las proteínas del medio de cultivo (48, 49, 50, 51, 52). Sin embargo, observando las concentraciones de las horas finales, no se apreció pérdida de la actividad.

En la tabla No. 9 y en la gráfica No. 4 se observan las lecturas encontradas de gentamicina cuando estaba acompañada de ampicilina.

En algunas de las lecturas obtenidas en las horas intermedias los resultados se alejan de la concentración real; sin embargo la línea de regresión no indica variación definida de la concentración.

TABLA No. 6

LECTURAS DE LAS 5 CONCENTRACIONES (mcg/ml) DE AMPICILINA SOLA A DIFERENTES TIEMPOS DE CALENTAMIENTO.

| tiempo        | concentración<br>2.5 | concentración<br>5.0 | concentración<br>7.5 | concentración<br>10.0 | concentración<br>20.0 |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 15' (m-0)     | 2.78                 | 6.2                  | 8.5                  | 10.8                  | 19.5                  |
| 60' (m-1)     | 2.72                 | 5.4                  | 7.4                  | 11.4                  | 19.0                  |
| 4 hrs. (m-2)  | 2.65                 | 4.22                 | 7.6                  | 11.3                  | 18.0                  |
| 8 hrs. (m-3)  | 2.52                 | 5.2                  | 7.6                  | 9.8                   | 20.8                  |
| 11 hrs. (m-4) | 2.42                 | 4.85                 | 7.4                  | 10.0                  | 20.5                  |
|               | * 2.43               | * 4.59               | * 7.3                | * 10.02               | * 18.8                |
|               | 2.8                  | 5.75                 | 8.1                  | 11.3                  | 20.32                 |

\* Puntos para el trazo de las líneas de regresión; m = muestra.

GRAFICA N° 1

Lecturas de ampicilina sola, mostrando sus líneas de regresión

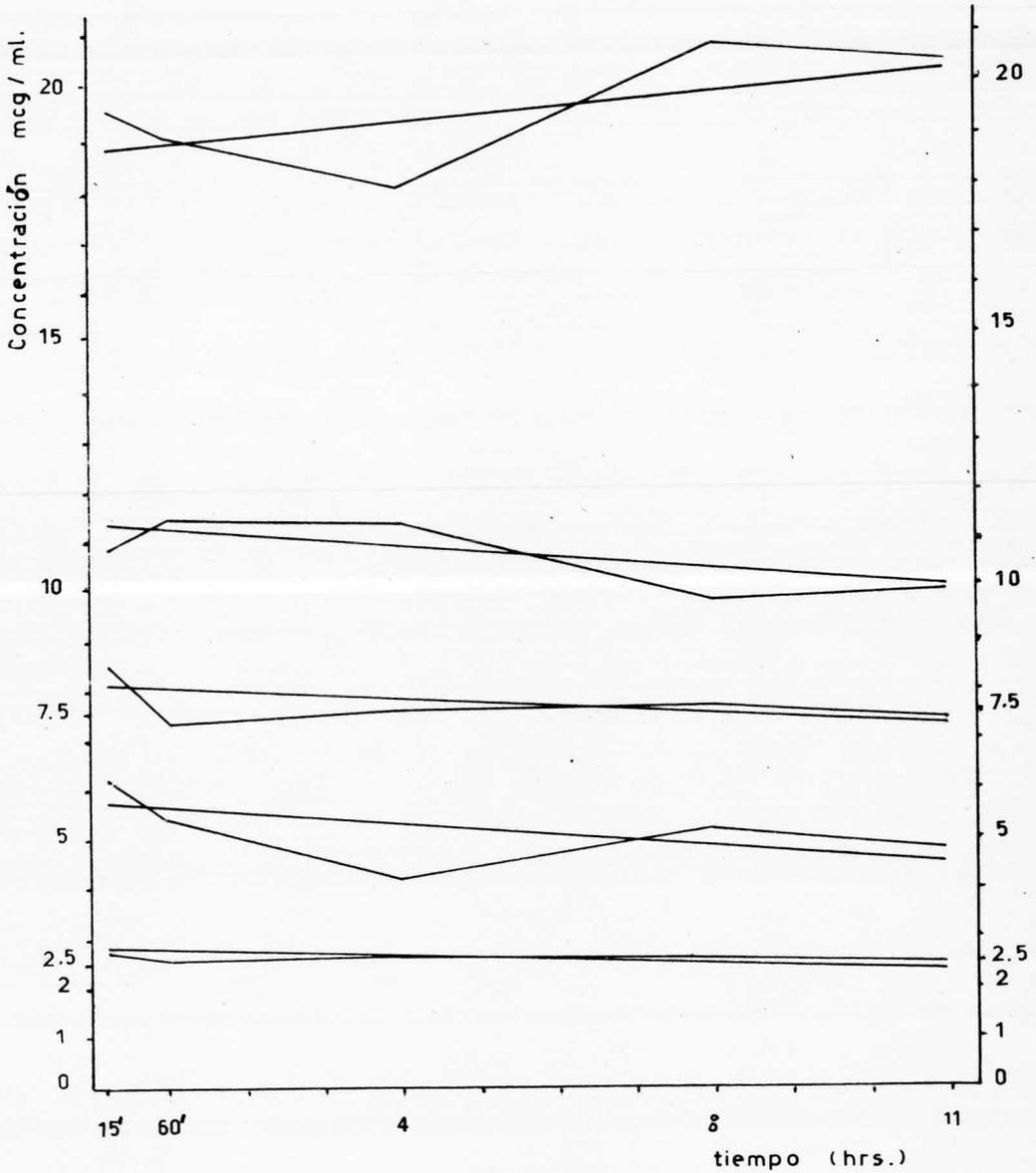


TABLA No. 7

LECTURAS DE LAS 5 CONCENTRACIONES (mcg/ml) DE AMPICILINA CUANDO SE ENCON-  
TRABA COMBINADA CON GENTAMICINA, A DIFERENTES TIEMPOS DE CALENTAMIENTO.

| tiempo       | concentración<br>A* | concentración<br>B* | concentración<br>C* | concentración<br>D* | concentración<br>E* |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 15' (m-0)    | 21.0                | 10.6                | 8.8                 | 5.65                | 3.5                 |
| 60' (m-1)    | 19.6                | 11.2                | 7.25                | 6.22                | 3.6                 |
| 4 hrs. (m-2) | 20.2                | 9.0                 | 7.6                 | 6.2                 | 4.0                 |
| 8 hrs. (m-3) | 19.0                | 8.38                | 7.8                 | 5.95                | 3.5                 |
| 11 hrs.      | 18.8                | 9.2                 | 7.1                 | 4.9                 | 3.2                 |
|              | ** 18.72            | ** 8.55             | ** 7.14             | ** 5.43             | ** 3.42             |
|              | 20.72               | 10.8                | 8.28                | 6.13                | 3.7                 |

\* Concentraciones problema probadas, la concentración dada se observa en la tabla No. 1.

\*\* Puntos para el trazo de las líneas de regresión; m = muestra.

## GRAFICA N° 2

Lecturas de ampicilina cuando se encontraba combinada con :  
gentamicina , mostrando sus líneas de regresión .

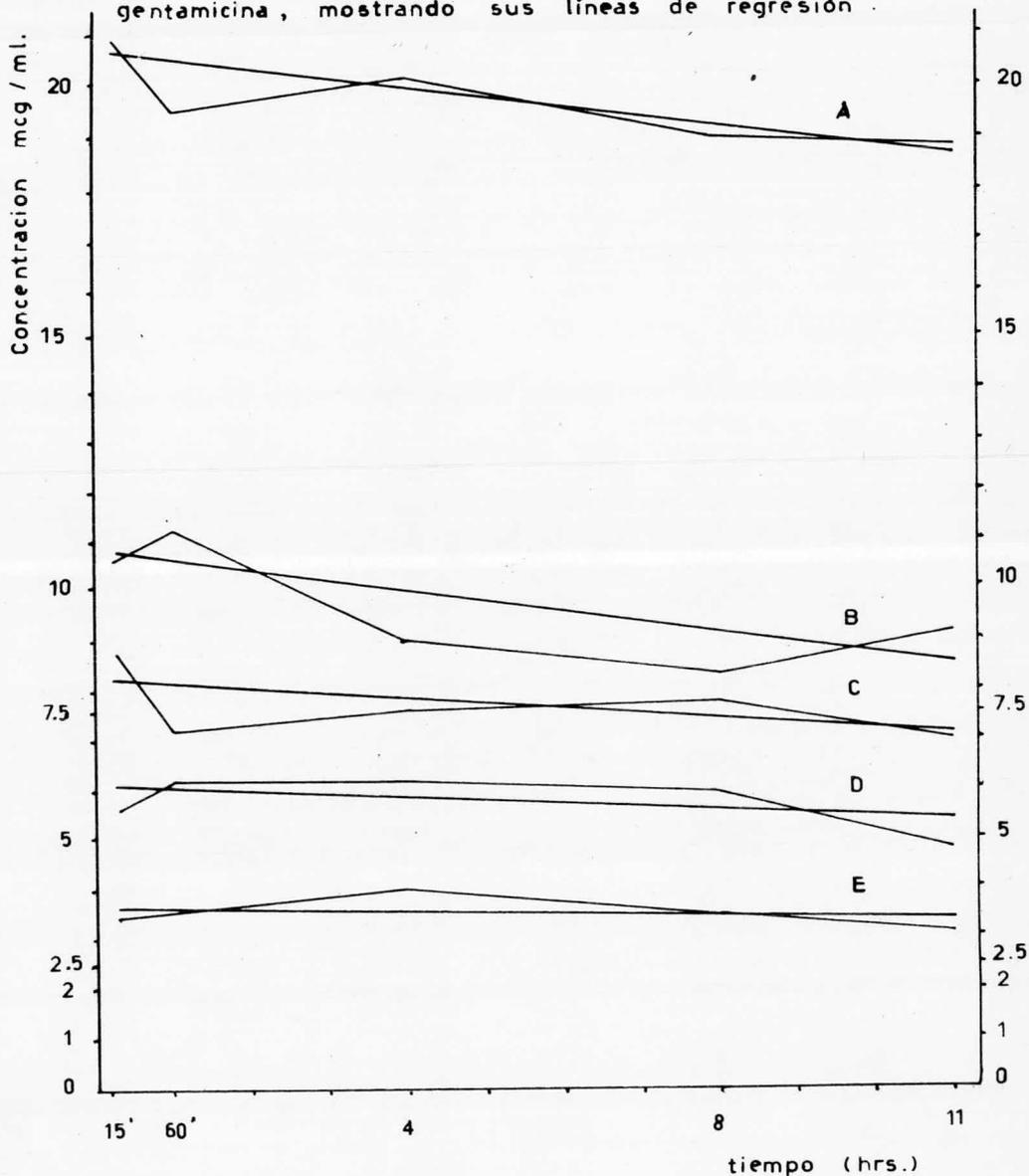


TABLA No. 8

LECTURAS DE LAS 5 CONCENTRACIONES (mcg/ml) DE GENTAMICINA SOLA A DIFERENTES TIEMPOS DE CALENTAMIENTO.

| tiempo        | concentración<br>20.0 | concentración<br>10.0 | concentración<br>7.5 | concentración<br>5.0 | concentración<br>2.5 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 15' (m-0)     | 14.4                  | 8.4                   | 8.2                  | 4.65                 | 2.3                  |
| 60' (m-1)     | 15.7                  | 9.4                   | 7.6                  | 5.25                 | 2.6                  |
| 4 hrs. (m-2)  | 17.5                  | 7.6                   | 9.82                 | 4.4                  | 2.46                 |
| 8 hrs. (m-3)  | 16.4                  | 9.4                   | 5.42                 | 4.25                 | 2.52                 |
| 11 hrs. (m-4) | 19.4                  | 10.9                  | 6.5                  | 4.6                  | 2.04                 |
|               | * 14.54               | * 8.14                | * 6.38               | * 4.41               | * 2.26               |
|               | 18.82                 | 10.14                 | 8.62                 | 4.85                 | 2.5                  |

Puntos del trazo de las líneas de regresión. m = muestra.

GRAFICA N° 3

Lecturas de gentamicina sola, mostrando sus líneas de regresión.

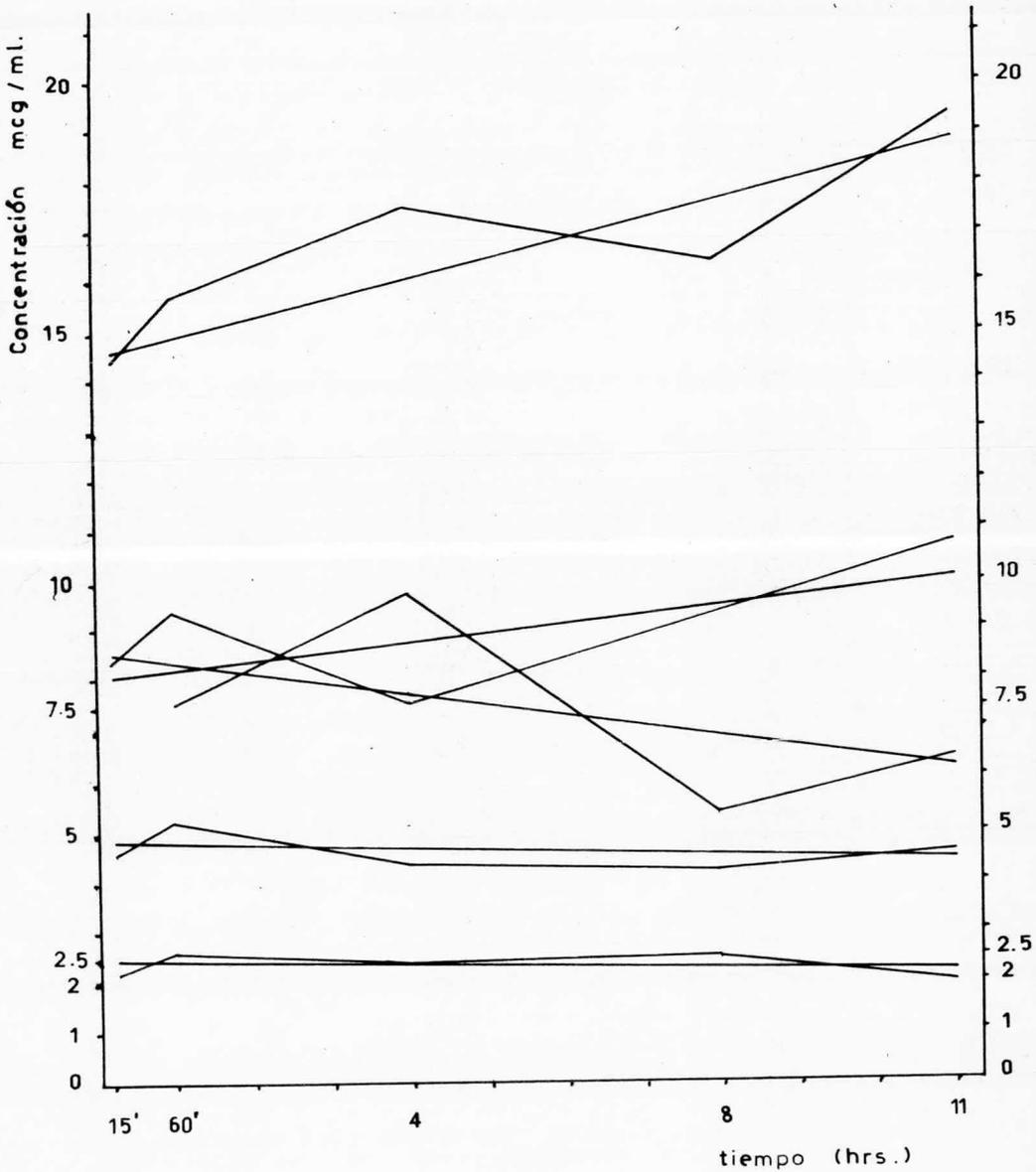


TABLA No. 9

LECTURAS DE LAS 5 CONCENTRACIONES (mcg/ml) DE GENTAMICINA CUANDO SE ENCON-  
TRABA COMBINADA CON AMPICILINA A DIFERENTES TIEMPOS DE CALENTAMIENTO.

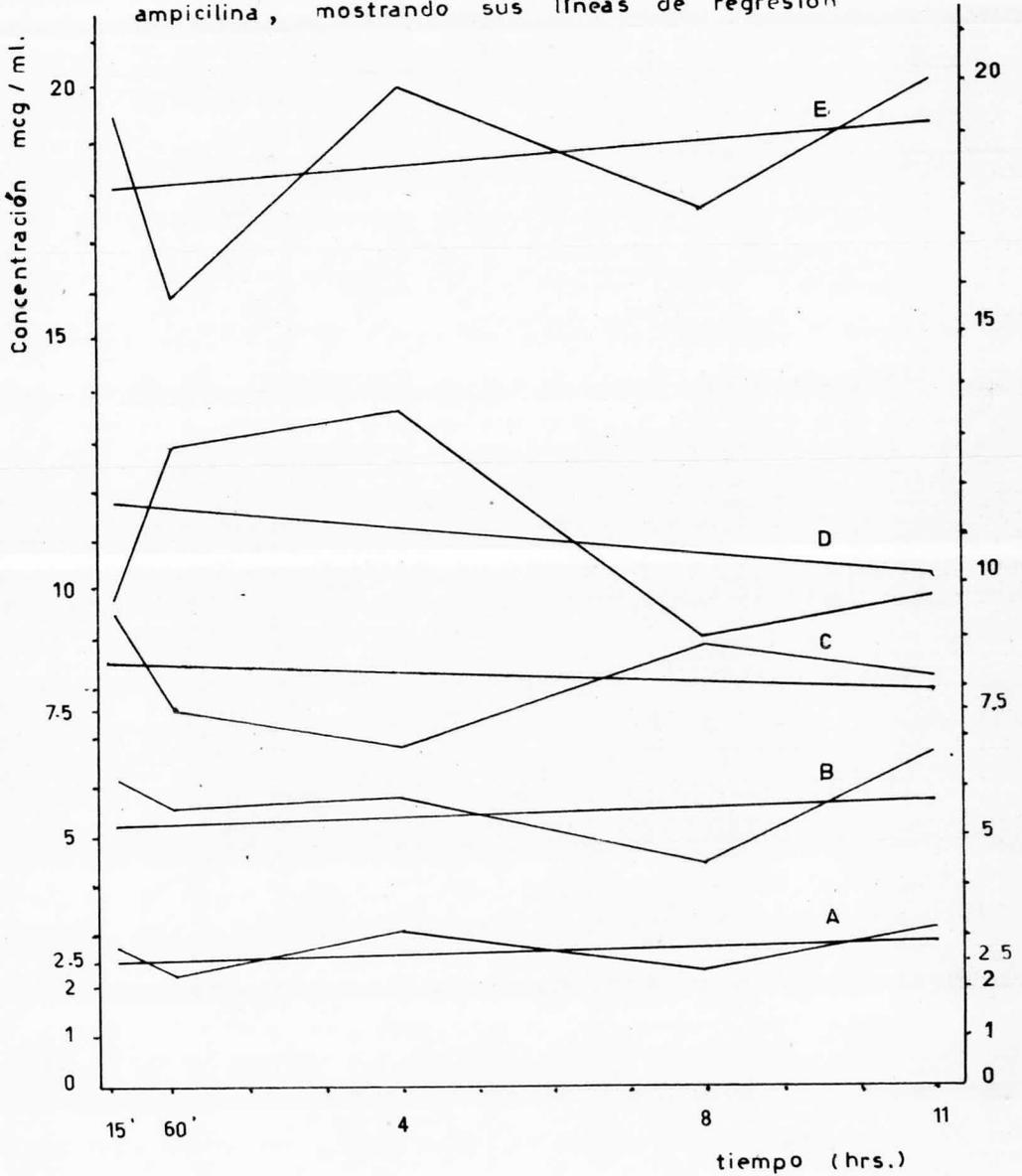
| tiempo        | concentración<br>A* | concentración<br>B* | concentración<br>C* | concentración<br>D* | concentración<br>E* |
|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 15' (m-0)     | 2.8                 | 6.2                 | 9.5                 | 9.82                | 19.5                |
| 60' (m-1)     | 2.29                | 5.6                 | 7.6                 | 12.8                | 15.8                |
| 4 hrs. (m-2)  | 3.12                | 5.8                 | 6.8                 | 13.5                | 20.0                |
| 8 hrs. (m-3)  | 2.3                 | 4.48                | 8.8                 | 8.94                | 17.5                |
| 11 hrs. (m-4) | 3.12                | 6.64                | 8.2                 | 9.8                 | 20.04               |
|               | ** 2.85             | ** 5.69             | ** 7.9              | ** 10.19            | ** 19.12            |
|               | 2.59                | 5.79                | 8.46                | 11.75               | 18.01               |

\* Concentraciones problema probadas, la concentración dada se observa en la tabla No. 1.

\*\* Puntos para el trazo de las líneas de regresión. m = muestra.

GRAFICA N° 4

Lecturas de gentamicina cuando se encontraba combinada con:  
ampicilina, mostrando sus líneas de regresión



V.2. Actividad antimicrobiana de la combinación, comparada con la de cada uno de los componentes por separado.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) - se consideró como la concentración más baja que impidió el crecimiento bacteriano visible, después de haber sido calentados a - - 37°C durante 18 a 20 horas.

Las lecturas de las concentraciones inhibitorias mínimas del isoblograma, así como - las del antibiograma en D. S. T. y la calificación de cada especie bacteriana probada se puede observar en las tablas No. 10 , 11, 12, 13, 14 y 15, y en las tablas No. 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27 se muestran los porcentajes acumulados de las cepas inhibidas en la D. S. T. y en el isoblograma; en las gráficas No. 5, 6, 7, 8, 9 y 10 su expresión gráfica. En las tablas No. 28 y 29 se muestran los porcentajes - - acumulados de todas las cepas inhibidas por los métodos de D. S. T. e isoblograma; - en la gráfica No. 11 su expresión.

Se consideró sinergia cuando los dos anti--

microbianos probados inhibían a la cepa, en una concentración menor de la que había sido necesaria para inhibir a esa misma cepa cuando los antimicrobianos se encontraban solos; es conveniente insistir en que la D. S. T. y el isoblograma para cada bacteria se realizaron con el mismo medio de cultivo, en los mismos volúmenes, con el mismo inóculo, con las mismas fuentes de antimicrobianos y simultáneamente.

Se consideró indiferencia cuando uno u otro de los dos antimicrobianos combinados inhibían a la cepa, en la misma concentración que había sido necesaria para inhibir a esa misma cepa cuando los antimicrobianos se encontraban solos.

Se consideró antagonismo cuando los dos antimicrobianos combinados inhibieran a la cepa en una concentración mayor que la necesaria cuando se encontraban solos.

Se consideraron cepas no calificables aquellas que se salían del rango más alto de las concentraciones usadas.

De los 163 aislamientos bacterianos probados ocurrió sinergia aparente en 72.34%; -

indiferencia en 24.60%; no se observó antagonismo y 3.06% de las especies bacterianas no pudieron ser calificadas, por ser resistentes a las concentraciones utilizadas.

Para los 40 aislamientos de Serratia sp. -- (ver tablas No . 16 y 17 y gráfica No. 5) - los resultados mostraron lo siguiente:

La actividad de la ampicilina en presencia de la gentamicina fue 5 veces mayor a la de la ampicilina sola; la actividad de la gentamicina en presencia de la ampicilina fue aproximadamente 2 veces mayor, que cuando la gentamicina se encontraba sola. Esta última observación solo es cierta para las -- concentraciones de 2.5 mcg/ml. hacia abajo; aquellos aislamientos que requirieron - - - 5.0 mcg/ml o más de gentamicina sola para inhibirse, persistieron con el mismo comportamiento cuando la gentamicina se encontraba acompañada de ampicilina.

Para los 20 aislamientos de Enterobacter sp. (ver tablas No. 18 y 19 y gráfica No.6) los resultados mostraron lo siguiente:

La actividad de ampicilina en presencia de

gentamicina fue 5 veces mayor a la de ampicilina sola; la actividad de gentamicina acompañada de ampicilina fue aproximadamente una vez mayor, que cuando la gentamicina se encontraba sola; lo anterior solo es cierto para las concentraciones menores de 2.5 mcg/ml.

En los 29 aislamientos de Escherichia coli (ver tablas No. 20 y 21 y gráfica No. 7) - los resultados mostraron lo siguiente:

La actividad de ampicilina en presencia de gentamicina fue 2 veces mayor a la de la ampicilina sola; la actividad de gentamicina en presencia de ampicilina fue una vez mayor - que cuando la gentamicina se encontraba sola.

Lo anterior, es cierto, tanto para ampicilina como para gentamicina, en los rangos menores de concentración.

Para los 26 aislamientos de Klebsiella sp. - (ver tablas No. 22 y 23 y gráfica No. 8) - los resultados mostraron lo siguiente:

La actividad de la ampicilina en presencia de la gentamicina fue 6 veces mayor a la de ampicilina sola; la actividad de genta-

micina en presencia de ampicilina fue una vez mayor que cuando la gentamicina se encontraba sola. La observación de la ampicilina solo es cierta para las concentraciones menores de 25 mcg/ml.

Frente a los 27 aislamientos de Salmonella sp. (ver tablas No . 24 y 25 y gráfica No. 9) los resultados mostraron lo siguiente:

La actividad de la ampicilina en presencia de gentamicina fue una vez mayor a la de ampicilina sola, y la gentamicina en presencia de ampicilina parece no mostrar mayor actividad, que cuando se encontraba sola.

Para los 21 aislamientos de Pseudomonas sp. (ver tablas No . 26 y 27 y gráfica No. 10) los resultados mostraron lo siguiente:

La actividad de la ampicilina en presencia de gentamicina fue 9 veces mayor a la de ampicilina sola; y la de gentamicina en presencia de ampicilina fue una vez mayor que cuando la gentamicina se encontraba sola, esto es cierto solo en las concentraciones de combinación, menores a 0.312 mcg/ml.

Así mismo, para todas las especies probadas

(ver tablas No . 28 y 29 y gráfica No. 11)  
los resultados mostraron lo siguiente:

La actividad de ampicilina en presencia de gentamicina fue aproximadamente dos veces mayor que la de ampicilina sola. La actividad de gentamicina combinada con ampicilina también es dos veces mayor que cuando se encuentra sola; sobre todo en las concentraciones menores.

TABLA No. 10

| Serratia sp.<br>No. de cepa | Ampicilina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Ampicilina/Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Califi-<br>cación. |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 1                           | 25.0                             | 0.625                             | 0.78/ 0.312                                  | s                  |
| 2                           | 25.0                             | 2.5                               | 3.12/ 0.312                                  | s                  |
| 3                           | 12.5                             | 0.625                             | 0.39/ 0.312                                  | s                  |
| 4                           | 12.5                             | 0.625                             | 0.78/ 0.156                                  | s                  |
| 5                           | 12.5                             | 1.25                              | 0.78/ 0.312                                  | s                  |
| 6                           | 25.0                             | 1.25                              | 1.56/ 0.312                                  | s                  |
| 7                           | 50.0                             | 0.625                             | 6.25/ 0.625                                  | i                  |
| 8                           | 25.0                             | 0.312                             | 0.39/ 0.312                                  | i                  |
| 9                           | 25.0                             | 0.312                             | 0.78/ 0.078                                  | s                  |
| 10                          | 100.0                            | 1.25                              | 3.12/ 0.625                                  | s                  |
| 11                          | 25.0                             | 2.5                               | 3.12/ 0.625                                  | s                  |
| 12                          | 100.0                            | 2.5                               | 1.56/ 0.625                                  | s                  |
| 13                          | 50.0                             | 2.5                               | 6.25/ 0.312                                  | s                  |
| 14                          | 100.0                            | 1.25                              | 12.5 / 0.625                                 | s                  |
| 15                          | 50.0                             | 2.5                               | 6.25/ 0.625                                  | s                  |
| 16                          | 100.0                            | 2.5                               | 25.0 / 0.625                                 | s                  |
| 17                          | 100.0                            | 2.5                               | 12.5 / 0.312                                 | s                  |
| 18                          | 100.0                            | 5.0                               | 25.0 / 0.312                                 | s                  |
| 19                          | 100.0                            | 2.5                               | 12.5 / 0.312                                 | s                  |
| 20                          | 100.0                            | 1.25                              | 25.0 / 0.156                                 | s                  |
| 21                          | 50.0                             | 1.25                              | 3.12/ 0.156                                  | s                  |
| 22                          | >100.0                           | 2.5                               | 0.78/ 1.25                                   | s                  |
| 23                          | >100.0                           | 5.0                               | 0.39/ 2.5                                    | s                  |
| 24                          | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / >20.0                               | ?                  |
| 25                          | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / >20.0                               | ?                  |
| 26                          | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / >20.0                               | ?                  |
| 27                          | >100.0                           | 5.0                               | 50.0 / 2.5                                   | s                  |
| 28                          | >100.0                           | 20.0                              | 6.25/ 20.0                                   | i                  |
| 29                          | >100.0                           | 1.25                              | 50.0 / 0.625                                 | s                  |
| 30                          | >100.0                           | 2.5                               | 0.39/ 2.5                                    | i                  |
| 31                          | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/ 1.25                                   | i                  |
| 32                          | >100.0                           | 2.5                               | 0.39/ 1.25                                   | s                  |
| 33                          | >100.0                           | 2.5                               | 50.0 / 1.25                                  | s                  |
| 34                          | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/ 1.25                                   | i                  |
| 35                          | >100.0                           | 5.0                               | 100.0 / 1.25                                 | s                  |
| 36                          | >100.0                           | 5.0                               | 0.39/ 5.0                                    | i                  |
| 37                          | >100.0                           | 5.0                               | 50.0 / 2.5                                   | s                  |
| 38                          | >100.0                           | 5.0                               | 6.25/ 1.25                                   | s                  |
| 39                          | >100.0                           | 2.5                               | 3.12/ 0.625                                  | s                  |
| 40                          | >100.0                           | 5.0                               | 0.39/ 2.5                                    | s                  |

C.I.M. = Concentración Inhibitoria Mínima; s = sinergismo; i = indiferencia; ? = no se pudo calificar; > = mayor que.

TABLA No. 11

| <u>Enterobacter</u> sp | Ampicilina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Ampicilina/Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Calificación |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|--------------|
| No. de cepa            |                                  |                                   |  |              |
| 1                      | >100.0                           | 0.156                             | 50.0 / 0.078                                 | s            |
| 2                      | 100.0                            | 0.156                             | 3.12/ 0.078                                  | s            |
| 3                      | >100.0                           | 0.312                             | 0.78/ 0.078                                  | s            |
| 4                      | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / 20.0                                | i            |
| 5                      | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / 20.0                                | i            |
| 6                      | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / 20.0                                | i            |
| 7                      | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / 20.0                                | i            |
| 8                      | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / 20.0                                | i            |
| 9                      | >100.0                           | 10.0                              | 0.39/ 10.0                                   | i            |
| 10                     | >100.0                           | 5.0                               | 25.0 / 1.25                                  | s            |
| 11                     | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / 20.0                                | i            |
| 12                     | >100.0                           | 0.39                              | 0.39/ 0.312                                  | s            |
| 13                     | 100.0                            | 1.25                              | 25.0 / 0.078                                 | s            |
| 14                     | >100.0                           | 0.312                             | 50.0 / 0.078                                 | s            |
| 15                     | 100.0                            | 0.625                             | 50.0 / 0.078                                 | s            |
| 16                     | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 / 20.0                                | i            |
| 17                     | 25.0                             | 0.156                             | 0.39/ 0.078                                  | s            |
| 18                     | 25.0                             | 0.156                             | 0.39/ 0.078                                  | s            |
| 19                     | 50.0                             | 0.625                             | 0.39/ 0.078                                  | s            |
| 20                     | 25.0                             | 0.156                             | 0.39/ 0.078                                  | s            |

C.I.M. = Concentración Inhibitoria Mínima; s = sinergismo; i = indiferencia; ? = no se pudo calificar; > = mayor que.

TABLA No. 12

| <u>E. coli</u><br>No. de cepa | Ampicilina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Ampicilina/Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Califi<br>cación |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|------------------|
| 1                             | 25.0                             | 0.156                             | 3.12/0.078                                   | s                |
| 2                             | >100.0                           | 1.25                              | 1.56/0.312                                   | s                |
| 3                             | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/1.25                                    | i                |
| 4                             | >100.0                           | 0.156                             | 0.39/0.078                                   | s                |
| 5                             | 6.25                             | 0.312                             | 1.56/0.078                                   | s                |
| 6                             | 3.12                             | 0.156                             | 0.39/0.078                                   | s                |
| 7                             | 3.12                             | 0.625                             | 0.78/0.078                                   | s                |
| 8                             | 1.56                             | 1.25                              | 0.39/0.078                                   | s                |
| 9                             | >100.0                           | 0.625                             | 0.39/0.625                                   | i                |
| 10                            | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/1.25                                    | i                |
| 11                            | >100.0                           | 0.625                             | 0.39/0.625                                   | i                |
| 12                            | >100.0                           | 2.5                               | 0.39/2.5                                     | i                |
| 13                            | 3.12                             | 5.0                               | 0.78/0.312                                   | s                |
| 14                            | >100.0                           | 2.5                               | 0.39/2.5                                     | i                |
| 15                            | >100.0                           | 2.5                               | 0.39/2.5                                     | i                |
| 16                            | >100.0                           | 2.5                               | 25.0 /1.25                                   | s                |
| 17                            | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/1.25                                    | i                |
| 18                            | 3.12                             | 2.5                               | 0.78/0.078                                   | s                |
| 19                            | 3.12                             | 1.25                              | 0.78/0.078                                   | s                |
| 20                            | 3.12                             | 0.312                             | 0.78/0.078                                   | s                |
| 21                            | 3.12                             | 0.156                             | 0.78/0.078                                   | s                |
| 22                            | 12.5                             | 0.312                             | 6.25/0.078                                   | s                |
| 23                            | >100.0                           | 5.0                               | 6.25/0.625                                   | s                |
| 24                            | 1.56                             | 1.25                              | 0.78/0.078                                   | s                |
| 25                            | >100.0                           | 5.0                               | 0.39/5.0                                     | i                |
| 26                            | >100.0                           | 5.0                               | 0.78/2.5                                     | s                |
| 27                            | >100.0                           | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                |
| 28                            | 3.12                             | 2.5                               | 1.56/0.078                                   | s                |
| 29                            | >100.0                           | 0.156                             | 25.0 /0.078                                  | s                |

C.I.M. = Concentración Inhibitoria Mínima; s = sinergismo; i = indiferencia; ? = no se pudo calificar; > = mayor que.

TABLA No. 13

| <u>Klebsiella</u> sp.<br>No. de cepa. | Ampicilina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Ampicilina/Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Califi-<br>cación. |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 1                                     | 50.0                             | 1.25                              | 12.5 / 0.078                                 | s                  |
| 2                                     | 100.0                            | 1.25                              | 0.39/ 0.078                                  | s                  |
| 3                                     | >100.0                           | 5.0                               | 100.0 / 1.25                                 | s                  |
| 4                                     | 50.0                             | 0.312                             | 12.5 / 0.078                                 | s                  |
| 5                                     | 100.0                            | 0.078                             | 0.39/ 0.078                                  | i                  |
| 6                                     | >100.0                           | 0.625                             | 0.39/ 0.625                                  | i                  |
| 7                                     | >100.0                           | 5.0                               | 0.39/ 5.0                                    | i                  |
| 8                                     | >100.0                           | 0.625                             | 0.39/ 0.312                                  | e                  |
| 9                                     | >100.0                           | 20.0                              | 0.39/ 20.0                                   | i                  |
| 10                                    | >100.0                           | 0.625                             | 1.56/ 0.078                                  | s                  |
| 11                                    | >100.0                           | 0.312                             | 0.39/ 0.312                                  | i                  |
| 12                                    | 100.0                            | 0.312                             | 12.5 / 0.078                                 | s                  |
| 13                                    | 100.0                            | 0.156                             | 12.5 / 0.078                                 | s                  |
| 14                                    | >100.0                           | 0.312                             | 0.39/ 0.312                                  | i                  |
| 15                                    | >100.0                           | > 20.0                            | >100.0 / >20.0                               | ?                  |
| 16                                    | >100.0                           | > 20.0                            | >100.0 / >20.0                               | ?                  |
| 17                                    | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/ 1.25                                   | i                  |
| 18                                    | 25.0                             | 0.625                             | 6.25/ 0.156                                  | s                  |
| 19                                    | 50.0                             | 0.625                             | 12.5 / 0.078                                 | s                  |
| 20                                    | >100.0                           | 0.312                             | 0.39/ 0.312                                  | i                  |
| 21                                    | 25.0                             | 0.312                             | 12.5 / 0.078                                 | s                  |
| 22                                    | >100.0                           | 0.312                             | 0.39/ 0.312                                  | i                  |
| 23                                    | 50.0                             | 1.25                              | 0.78/ 0.312                                  | s                  |
| 24                                    | 100.0                            | 0.625                             | 12.5 / 0.156                                 | s                  |
| 25                                    | >100.0                           | 0.625                             | 0.78/ 0.312                                  | s                  |
| 26                                    | >100.0                           | 0.312                             | 50.0 / 0.156                                 | s                  |

C.I.M. = Concentración Inhibitoria Mínima; s = sinergismo; i = indiferencia; ? = no se pudo calificar; > = mayor que.

TABLA No. 14

| Salmonella sp.<br>No. de cepa. | Ampicilina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Ampicilina/Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Califi-<br>cación. |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 1                              | 100.0                            | 5.0                               | 0.78/0.625                                   | s                  |
| 2                              | 50.0                             | 2.5                               | 12.5 /0.312                                  | s                  |
| 3                              | 50.0                             | 1.25                              | 12.5 /0.078                                  | s                  |
| 4                              | 25.0                             | 0.625                             | 6.25/0.078                                   | s                  |
| 5                              | 50.0                             | 0.625                             | 6.25/0.078                                   | s                  |
| 6                              | 25.0                             | 0.156                             | 1.56/0.078                                   | s                  |
| 7                              | 0.78                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 8                              | 0.78                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 9                              | 1.56                             | 5.0                               | 0.39/0.156                                   | s                  |
| 10                             | 0.78                             | 1.25                              | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 11                             | 0.78                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 12                             | 0.78                             | 0.078                             | 0.39/0.078                                   | i                  |
| 13                             | >100.0                           | 5.0                               | 0.78/2.5                                     | s                  |
| 14                             | 1.56                             | 0.625                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 15                             | 1.56                             | 0.625                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 16                             | 0.78                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 17                             | 0.78                             | 0.156                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 18                             | 1.56                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 19                             | 3.12                             | 0.312                             | 0.78/0.078                                   | s                  |
| 20                             | 3.12                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 21                             | 0.78                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 22                             | 1.56                             | 0.312                             | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 23                             | 1.56                             | 0.312                             | 0.78/0.078                                   | s                  |
| 24                             | 1.56                             | 1.25                              | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 25                             | >100.0                           | 1.25                              | 50.0 /0.625                                  | s                  |
| 26                             | 0.78                             | 2.5                               | 0.39/0.078                                   | s                  |
| 27                             | 0.78                             | 0.625                             | 0.39/0.078                                   | s                  |

C.I.M. = Concentración Inhibitoria Mínima; s = sinergismo; i = indiferencia; ? = no se pudo calificar; > = mayor que.

TABLA No. 15

| <u>Pseudomonas</u> sp.<br>No. de cepa | Ampicilina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Ampicilina/Gentamicina<br>C.I.M.<br>(mcg/ml) | Califi-<br>cación. |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|
| 1                                     | >100.0                           | 2.5                               | 12.5 / 1.25                                  | s                  |
| 2                                     | >100.0                           | 5.0                               | 50.0 / 2.5                                   | s                  |
| 3                                     | >100.0                           | 0.625                             | 3.12/ 0.312                                  | s                  |
| 4                                     | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/ 1.25                                   | i                  |
| 5                                     | >100.0                           | 2.5                               | 6.25/ 1.25                                   | s                  |
| 6                                     | >100.0                           | 2.5                               | 25.0 / 0.625                                 | s                  |
| 7                                     | >100.0                           | 2.5                               | 1.56/ 2.5                                    | i                  |
| 8                                     | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 /20.0                                 | i                  |
| 9                                     | >100.0                           | 1.25                              | 50.0 / 0.156                                 | s                  |
| 10                                    | >100.0                           | 0.625                             | 0.39/ 0.625                                  | i                  |
| 11                                    | >100.0                           | 1.25                              | 3.12/ 0.625                                  | s                  |
| 12                                    | >100.0                           | 1.25                              | 0.39/ 0.625                                  | s                  |
| 13                                    | >100.0                           | 1.25                              | 3.12/ 0.625                                  | s                  |
| 14                                    | >100.0                           | 1.25                              | 12.5 / 0.625                                 | s                  |
| 15                                    | >100.0                           | 0.625                             | 25.0 / 0.312                                 | s                  |
| 16                                    | >100.0                           | 0.625                             | 25.0 / 0.312                                 | s                  |
| 17                                    | >100.0                           | 0.312                             | 100.0 / 0.156                                | s                  |
| 18                                    | >100.0                           | 0.625                             | 50.0 / 0.312                                 | s                  |
| 19                                    | >100.0                           | >20.0                             | >100.0 /20.0                                 | i                  |
| 20                                    | >100.0                           | >20.0                             | 50.0 /20.0                                   | s                  |
| 21                                    | >100.0                           | 0.625                             | 0.78/ 0.312                                  | s                  |

C.I.M. = Concentración Inhibitoria Mínima; s = sinergismo; i = indiferencia; ? = no se pudo calificar; >= mayor que.

TABLA No. 16

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 40 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Serratia sp. POR EL METODO DE DILUCION SERIADA EN TUBO

| ESPECIE             | CONCENTRACIONES<br>(mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |      |
|---------------------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|----|---|----|---|------|
|                     | A                           | G     | A                                   | G  | A   | G  | A   | G    |
| <u>Serratia</u> sp. | 0.39                        | 0.078 | -                                   | -  | -   | -  | -   | -    |
|                     | 0.78                        | 0.156 | -                                   | -  | -   | -  | -   | -    |
|                     | 1.56                        | 0.312 | -                                   | 2  | -   | 2  | -   | 5.0  |
|                     | 3.12                        | 0.625 | -                                   | 4  | -   | 6  | -   | 15.0 |
|                     | 6.25                        | 1.25  | -                                   | 9  | -   | 15 | -   | 37.5 |
|                     | 12.5                        | 2.5   | 3                                   | 13 | 3   | 28 | 7.5   | 70.0 |
|                     | 25.0                        | 5.0   | 6                                   | 8  | 9   | 36 | 22.5  | 90.0 |
|                     | 50.0                        | 10.0  | 4                                   | -  | 13  | 36 | 32.5  | 90.0 |
|                     | 100.0                       | 20.0  | 8                                   | 1  | 21  | 37 | 52.5  | 92.5 |

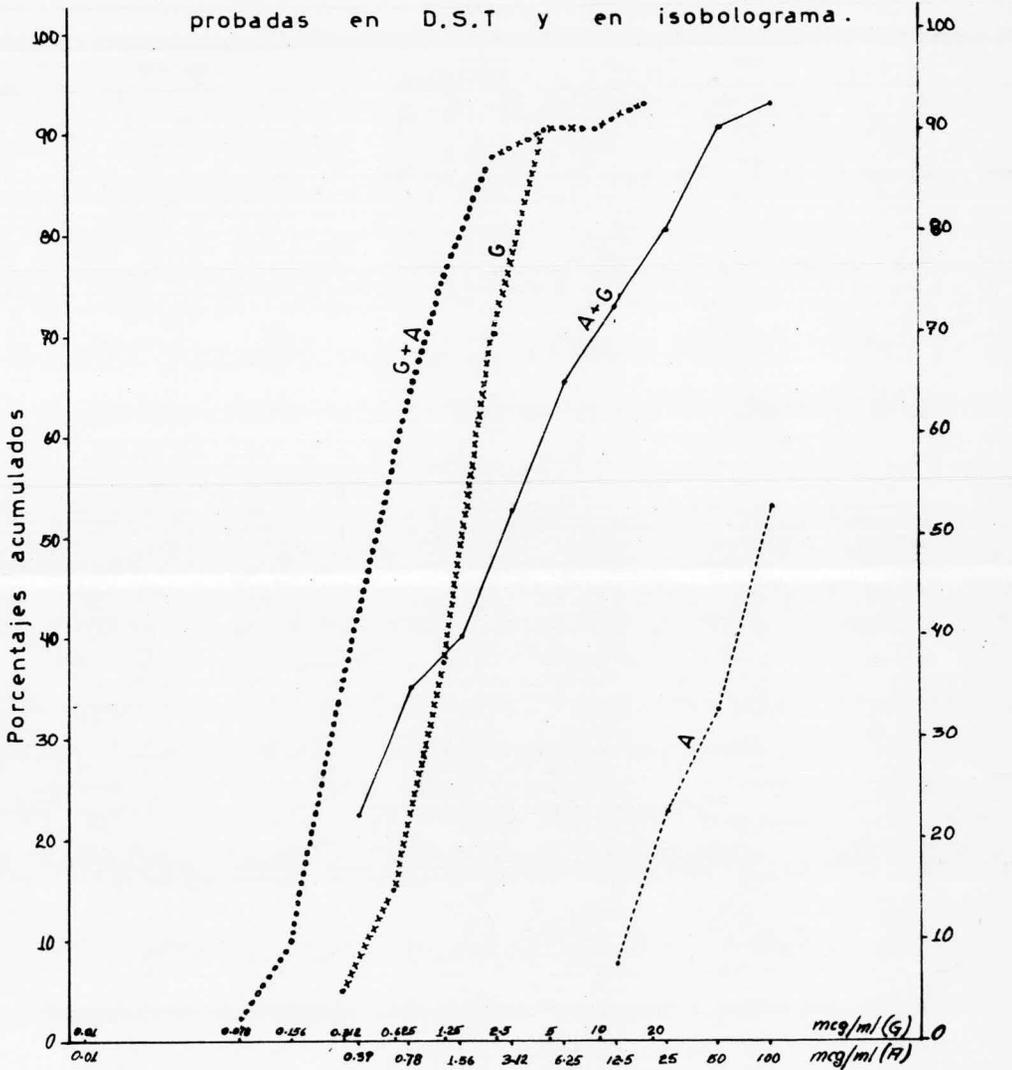
TABLA No. 17

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 40 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Serratia sp. POR EL METODO DE ISOBOLOGRAMA.

| ESPECIE             | CONCENTRACIONES (mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |      |
|---------------------|--------------------------|-------|------------------------------------|----|---|----|---|------|
|                     | A                        | G     | A                                  | G  | A   | G  | A   | G    |
| <u>Serratia</u> sp. | 0.39                     | 0.078 | 9                                  | 1  | 9   | 1  | 22.5  | 2.5  |
|                     | 0.78                     | 0.156 | 5                                  | 3  | 14  | 4  | 35.0  | 10.0 |
|                     | 1.56                     | 0.312 | 2                                  | 10 | 16  | 14 | 40.0  | 25.0 |
|                     | 3.12                     | 0.625 | 5                                  | 9  | 21  | 23 | 52.5  | 57.5 |
|                     | 6.25                     | 1.25  | 5                                  | 7  | 26  | 30 | 65.0  | 75.0 |
|                     | 12.5                     | 2.5   | 3                                  | 5  | 29  | 35 | 72.5  | 87.5 |
|                     | 25.0                     | 5.0   | 3                                  | 1  | 32  | 36 | 80.0  | 90.0 |
|                     | 50.0                     | 10.0  | 4                                  | -  | 36  | 36 | 90.0  | 90.0 |
|                     | 100.0                    | 20.0  | 1                                  | 1  | 37  | 37 | 92.5  | 92.5 |

GRAFICA N° 5

Porcentajes acumulados de 40 cepas de Serratia sp. probadas en D.S.T y en isoblograma.



Ampicilina sola (A) -----

Gentamicina sola (G) .....

A con G ————

G con A .....

TABLA No. 18

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 20 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Enterobacter sp. POR EL METODO DE DILUCION SERIADA EN TUBO.

| ESPECIE                 | CONCENTRACIONES (mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS |   | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |      |
|-------------------------|--------------------------|-------|------------------------------------|---|---|----|---|------|
|                         | A                        | G     | A                                  | G | A   | G  | A   | G    |
| <u>Enterobacter</u> sp. | 0.39                     | 0.078 | -                                  | - | -   | -  | -   | -    |
|                         | 0.78                     | 0.156 | -                                  | 5 | -   | 5  | -   | 25.0 |
|                         | 1.56                     | 0.312 | -                                  | 2 | -   | 7  | -   | 35.0 |
|                         | 3.12                     | 0.625 | -                                  | 3 | -   | 10 | -   | 50.0 |
|                         | 6.25                     | 1.25  | -                                  | 1 | -   | 11 | -   | 55.0 |
|                         | 12.5                     | 2.5   | -                                  | - | -   | 11 | -   | 55.0 |
|                         | 25.0                     | 5.0   | 3                                  | 1 | 3   | 12 | <del>15.0</del>                                 | 60.0 |
|                         | 50.0                     | 10.0  | 1                                  | 1 | 4   | 13 | <del>20.0</del>                                 | 65.0 |
|                         | 100.0                    | 20.0  | 3                                  | - | 7   | 13 | <del>35.0</del>                                 | 65.0 |

TABLA No. 19

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 20 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Enterobacter sp. POR EL METODO DE ISOBOLOGRAMA.

| ESPECIE                 | CONCENTRACIONES (mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |       |
|-------------------------|--------------------------|-------|------------------------------------|----|---|----|---|-------|
|                         | A                        | G     | A                                  | G  | A   | G  | A   | G     |
| <u>Enterobacter</u> sp. | 0.39                     | 0.078 | 6                                  | 10 | 6   | 10 | 30.0  | 50.0  |
|                         | 0.78                     | 0.156 | 1                                  | -  | 7   | 10 | 35.0  | 50.0  |
|                         | 1.56                     | 0.312 | -                                  | 1  | 7   | 11 | 35.0  | 55.0  |
|                         | 3.12                     | 0.625 | 1                                  | -  | 8   | 11 | 40.0  | 55.0  |
|                         | 6.25                     | 1.25  | -                                  | 1  | 8   | 12 | 40.0  | 60.0  |
|                         | 12.5                     | 2.5   | -                                  | -  | 8   | 12 | 40.0  | 60.0  |
|                         | 25.0                     | 5.0   | 2                                  | -  | 10  | 12 | 50.0  | 60.0  |
|                         | 50.0                     | 10.0  | 3                                  | 1  | 13  | 13 | 65.0  | 65.0  |
|                         | 100.0                    | 20.0  | -                                  | 7  | 13  | 20 | 65.0  | 100.0 |

GRAFICA N° 6

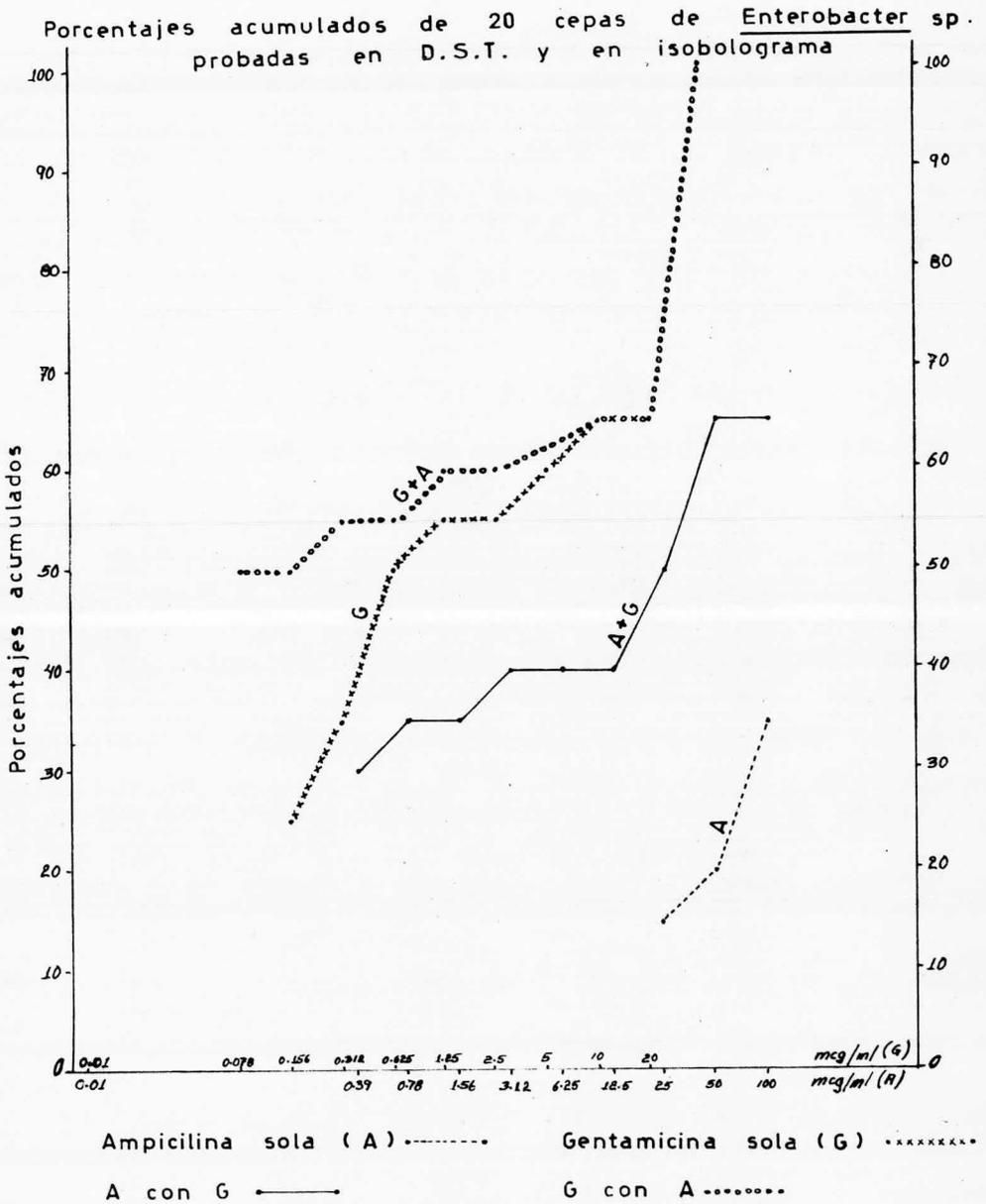


TABLA No. 20

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 29 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Escherichia coli POR EL METODO DE DILUCION SERIADA EN TUBO.

| ESPECIE                 | CONCENTRACIONES<br>(mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLA-<br>MIENTOS INHIBIDOS. |   | CANTIDAD ACUMULADA<br>DE AISLAMIENTOS IN-<br>HIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULA-<br>DO DE AISLAMIENTOS<br>INHIBIDOS. |       |
|-------------------------|-----------------------------|-------|--|---|---|----|---|-------|
|                         | A                           | G     | A  | G | A   | G  | A   | G     |
| <u>Escherichia coli</u> | 0.39                        | 0.078 | -  | - | -   | -  | -   | -     |
|                         | 0.78                        | 0.156 | -  | 5 | -   | 5  | -   | 17.0  |
|                         | 1.56                        | 0.312 | 2  | 4 | 2   | 9  | 6.89  | 31.03 |
|                         | 3.12                        | 0.625 | 8  | 3 | 10  | 12 | 34.48   | 41.37 |
|                         | 6.25                        | 1.25  | 1  | 7 | 11  | 19 | 37.93   | 65.51 |
|                         | 12.5                        | 2.5   | 1  | 6 | 12  | 25 | 41.37   | 86.20 |
|                         | 25.0                        | 5.0   | 1  | 4 | 13  | 29 | 44.82   | 100.0 |
|                         | 50.0                        | 10.0  | -  | - | 13  | 29 | 44.82   |       |
|                         | 100.0                       | 20.0  | 1  | - | 14  | 29 | 48.27   |       |

TABLA No. 21

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 29 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Escherichia coli POR EL METODO DE ISOBOLOGRAMA.

| ESPECIE                 | CONCENTRACIONES<br>(mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |       |
|-------------------------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|----|---|----|---|-------|
|                         | A                           | G     | A                                   | G  | A   | G  | A   | G     |
| <u>Escherichia coli</u> | 0.39                        | 0.078 | 13                                  | 15 | 13  | 15 | 44.82   | 51.72 |
|                         | 0.78                        | 0.156 | 8                                   | -  | 21  | 15 | 72.41   | 51.72 |
|                         | 1.56                        | 0.312 | 3                                   | 2  | 24  | 17 | 82.75   | 58.62 |
|                         | 3.12                        | 0.625 | 1                                   | 3  | 25  | 20 | 86.20   | 68.96 |
|                         | 6.25                        | 1.25  | 2                                   | 4  | 27  | 24 | 93.10   | 82.75 |
|                         | 12.5                        | 2.5   | -                                   | 4  | 27  | 28 | 93.10   | 96.55 |
|                         | 25.0                        | 5.0   | 2                                   | 1  | 29  | 29 | 100.0   | 100.0 |
|                         | 50.0                        | 10.0  | -                                   | -  | -   | -  |   |       |
|                         | 100.0                       | 20.0  | -                                   | -  | -   | -  |   |       |

GRAFICA N° 7

Porcentajes acumulados de 29 cepas de Escherichia coli .  
 probadas en D.S.T. y en isoblograma .

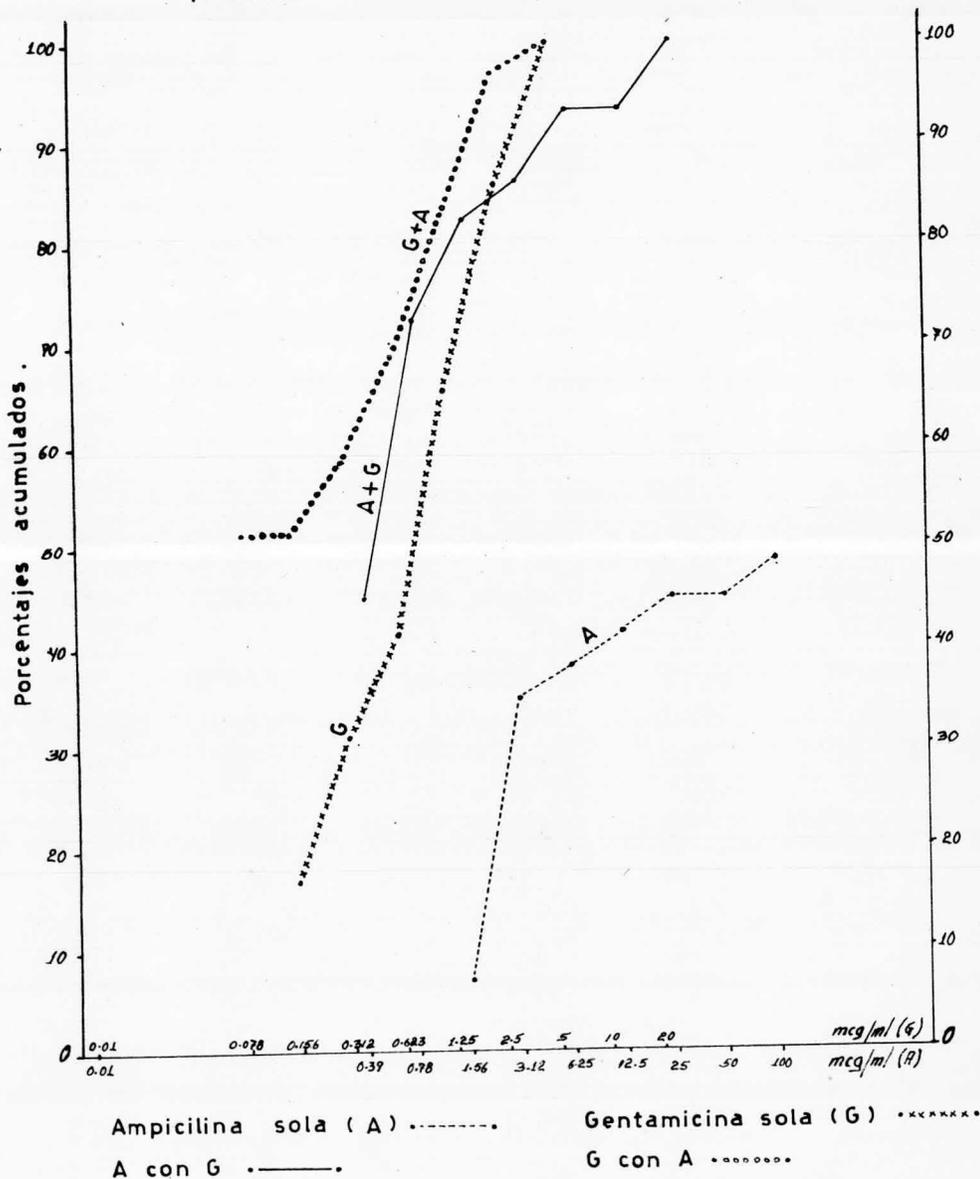


TABLA No. 22

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 26 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Klebsiella sp. POR EL METODO DE DILUCION SERIADA EN TURO.

| ESPECIE               | CONCENTRACIONES<br>(mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLA-<br>MIENTOS INHIBIDOS. |   | CANTIDAD ACUMULADA<br>DE AISLAMIENTOS IN-<br>HIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULA-<br>DO DE AISLAMIENTOS<br>INHIBIDOS. |         |
|-----------------------|-----------------------------|-------|--|---|---|----|---|---------|
|                       | A                           | G     | A  | G | A   | G  | A   | G       |
| <u>Klebsiella</u> sp. | 0.39                        | 0.078 | -  | 1 | -   | 1  | -   | 3.85    |
|                       | 0.78                        | 0.156 | -  | 1 | -   | 2  | -   | 7.69    |
|                       | 1.56                        | 0.312 | -  | 8 | -   | 10 | -   | 38.46   |
|                       | 3.12                        | 0.625 | -  | 7 | -   | 17 | -   | 65.38 ✓ |
|                       | 6.25                        | 1.25  | -  | 4 | -   | 21 | -   | 80.76   |
|                       | 12.5                        | 2.5   | -  | - | -   | 21 | -   | 80.76   |
|                       | 25.0                        | 5.0   | 2  | 2 | 2   | 23 | 7.69  | 88.46   |
|                       | 50.0                        | 10.0  | 4  | - | 6   | 23 | 23.07   | 88.46   |
|                       | 100.0                       | 20.0  | 5  | 1 | 11  | 24 | 42.30   | 92.30   |

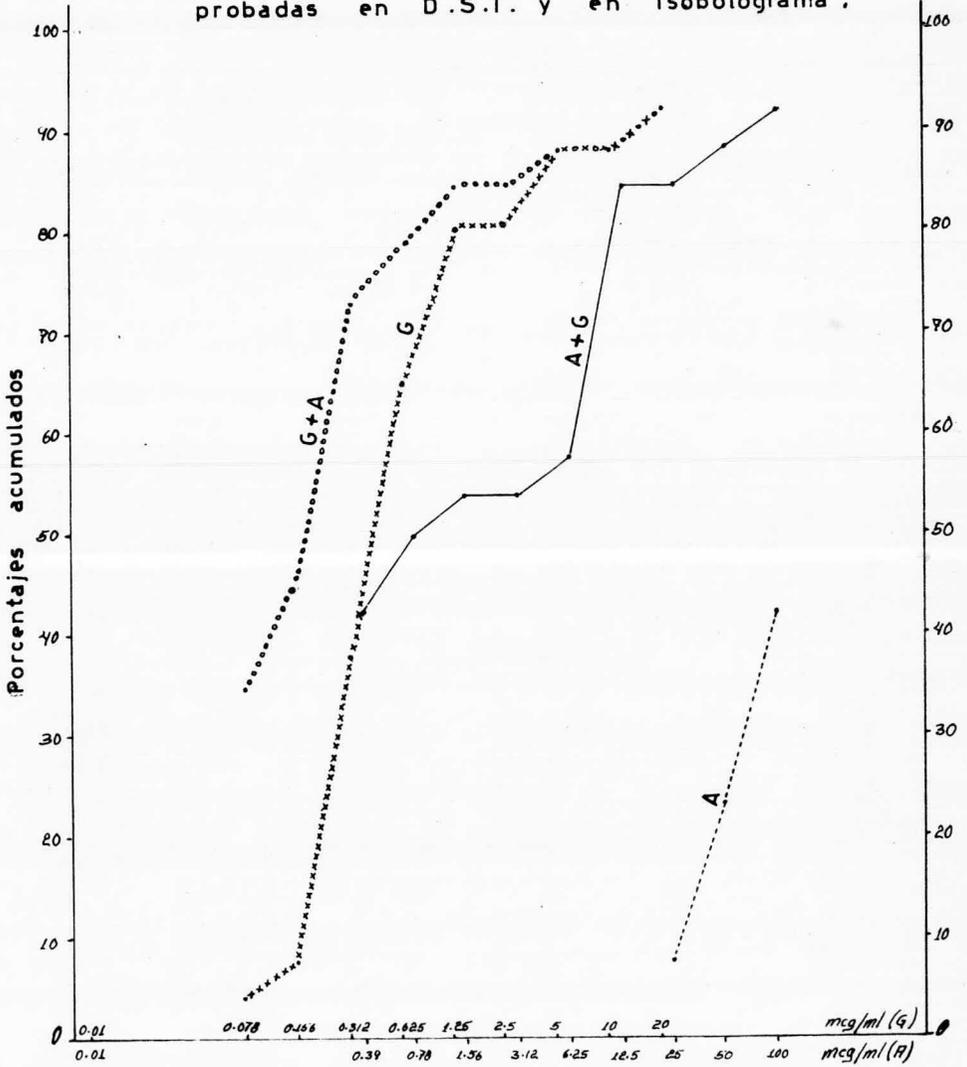
TABLA No. 23

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 26 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Klebsiella sp. POR EL METODO DE ISOBOLOGRAMA.

| ESPECIE               | CONCENTRACIONES<br>(mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS |   | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |       |
|-----------------------|-----------------------------|-------|------------------------------------|---|---|----|---|-------|
|                       | A                           | G     | A                                  | G | A   | G  | A   | G     |
| <u>Klebsiella</u> sp. | 0.39                        | 0.078 | 11                                 | 9 | 11  | 9  | 42.30   | 34.61 |
|                       | 0.78                        | 0.156 | 2                                  | 3 | 13  | 12 | 50.00   | 46.15 |
|                       | 1.56                        | 0.312 | 1                                  | 7 | 14  | 19 | 53.84   | 73.07 |
|                       | 3.12                        | 0.625 | -                                  | 1 | 14  | 20 | 53.84   | 76.92 |
|                       | 6.25                        | 1.25  | 1                                  | 2 | 15  | 22 | 57.69   | 84.61 |
|                       | 12.5                        | 2.5   | 7                                  | - | 22  | 22 | 84.61   | 84.61 |
|                       | 25.0                        | 5.0   | -                                  | 1 | 22  | 23 | 84.61   | 88.46 |
|                       | 50.0                        | 10.0  | 1                                  | - | 23  | 23 | 88.46   | 88.46 |
|                       | 100.0                       | 20.0  | 1                                  | 1 | 24  | 24 | 92.30   | 92.30 |

GRAFICA N° 8

Porcentajes acumulados de 26 cepas de Klebsiella sp. probadas en D.S.T. y en isoblograma.



Ampicilina sola (A) -----

A con G ———

Gentamicina sola (G) .....\*

G con A -.-.-.-.-

TABLA No. 24

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 27 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Salmonella sp. POR EL METODO DE DILUCION SERIADA EN TUECO.

| ESPECIE               | CONCENTRACIONES (mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |       |
|-----------------------|--------------------------|-------|------------------------------------|----|---|----|---|-------|
|                       | A                        | G     | A                                  | G  | A   | G  | A   | G     |
| <u>Salmonella</u> sp. | 0.39                     | 0.078 | -                                  | 1  | -   | 1  | -   | 3.70  |
|                       | 0.78                     | 0.156 | 10                                 | 2  | 10  | 3  | 37.03   | 11.11 |
|                       | 1.56                     | 0.312 | 7                                  | 10 | 17  | 13 | 62.96   | 48.14 |
|                       | 3.12                     | 0.625 | 2                                  | 5  | 19  | 18 | 70.37   | 66.66 |
|                       | 6.25                     | 1.25  | -                                  | 4  | 19  | 22 | 70.37   | 81.48 |
|                       | 12.5                     | 2.5   | -                                  | 2  | 19  | 24 | 70.37   | 88.88 |
|                       | 25.0                     | 5.0   | 2                                  | 3  | 21  | 27 | 77.77   | 100.0 |
|                       | 50.0                     | 10.0  | 3                                  | -  | 24  | -  | 88.88   |       |
|                       | 100.0                    | 20.0  | 1                                  | -  | 25  | -  | 92.59   |       |

TABLA No. 25

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 27 AISLAMIENTOS INHIBIDOS DE Salmonella sp. POR EL METODO DE ISOBOLOGRAMA.

| ESPECIE               | CONCENTRACIONES (mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |       |
|-----------------------|--------------------------|-------|-------------------------------------|----|---|----|---|-------|
|                       | A                        | G     | A                                   | G  | A   | G  | A   | G     |
| <u>Salmonella</u> sp. | 0.39                     | 0.078 | 17                                  | 22 | 17  | 22 | 62.96   | 81.48 |
|                       | 0.78                     | 0.156 | 4                                   | 1  | 21  | 23 | 77.77   | 85.18 |
|                       | 1.56                     | 0.312 | 1                                   | 1  | 22  | 24 | 81.48   | 88.88 |
|                       | 3.12                     | 0.625 | -                                   | 2  | 22  | 26 | 81.48   | 96.29 |
|                       | 6.25                     | 1.25  | 2                                   | -  | 24  | 26 | 88.88   | 96.29 |
|                       | 12.5                     | 2.5   | 2                                   | 1  | 26  | 27 | 96.29   | 100.0 |
|                       | 25.0                     | 5.0   | -                                   | -  | 26  | -  | 96.29   |       |
|                       | 50.0                     | 10.0  | 1                                   | -  | 27  | -  | 100.0   |       |
|                       | 100.0                    | 20.0  | -                                   | -  | -   | -  |   |       |

GRAFICA N° 9

Porcentajes acumulados de 27 cepas de Salmonella sp. probadas en D.S.T. y en isoblograma.

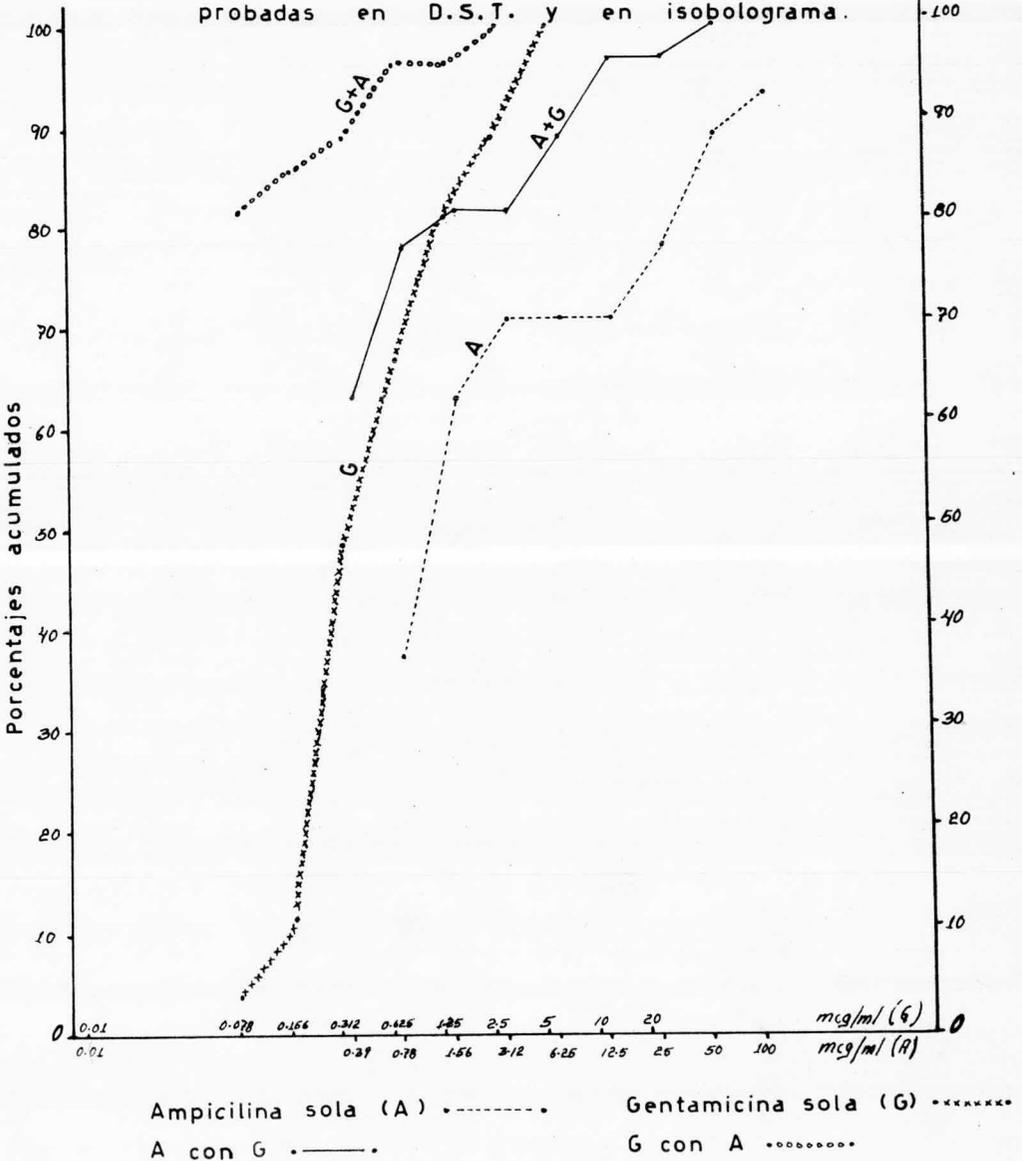


TABLA No. 26

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 21 AISLAMENTOS INHIBIDOS DE Pseudomonas sp. POR EL METODO DE DILUCION SERIADA EN TUBO.

| ESPECIE                | CONCENTRACIONES<br>(mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |   | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |       |
|------------------------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|---|---|----|---|-------|
|                        | A                           | G     | A                                   | G | A   | G  | A   | G     |
| <u>Pseudomonas</u> sp. | 0.39                        | 0.078 | -                                   | - | -   | -  | -   | -     |
|                        | 0.78                        | 0.156 | -                                   | - | -   | -  | -   | -     |
|                        | 1.56                        | 0.312 | -                                   | 1 | -   | 1  | -   | 4.76  |
|                        | 3.12                        | 0.625 | -                                   | 6 | -   | 7  | -   | 33.33 |
|                        | 6.25                        | 1.25  | -                                   | 6 | -   | 13 | -   | 61.90 |
|                        | 12.5                        | 2.5   | -                                   | 4 | -   | 17 | -   | 80.95 |
|                        | 25.0                        | 5.0   | -                                   | 1 | -   | 18 | -   | 85.71 |
|                        | 50.0                        | 10.0  | -                                   | - | -   | 18 | -   | 85.71 |
|                        | 100.0                       | 20.0  | -                                   | - | -   | 18 | -   | 85.71 |

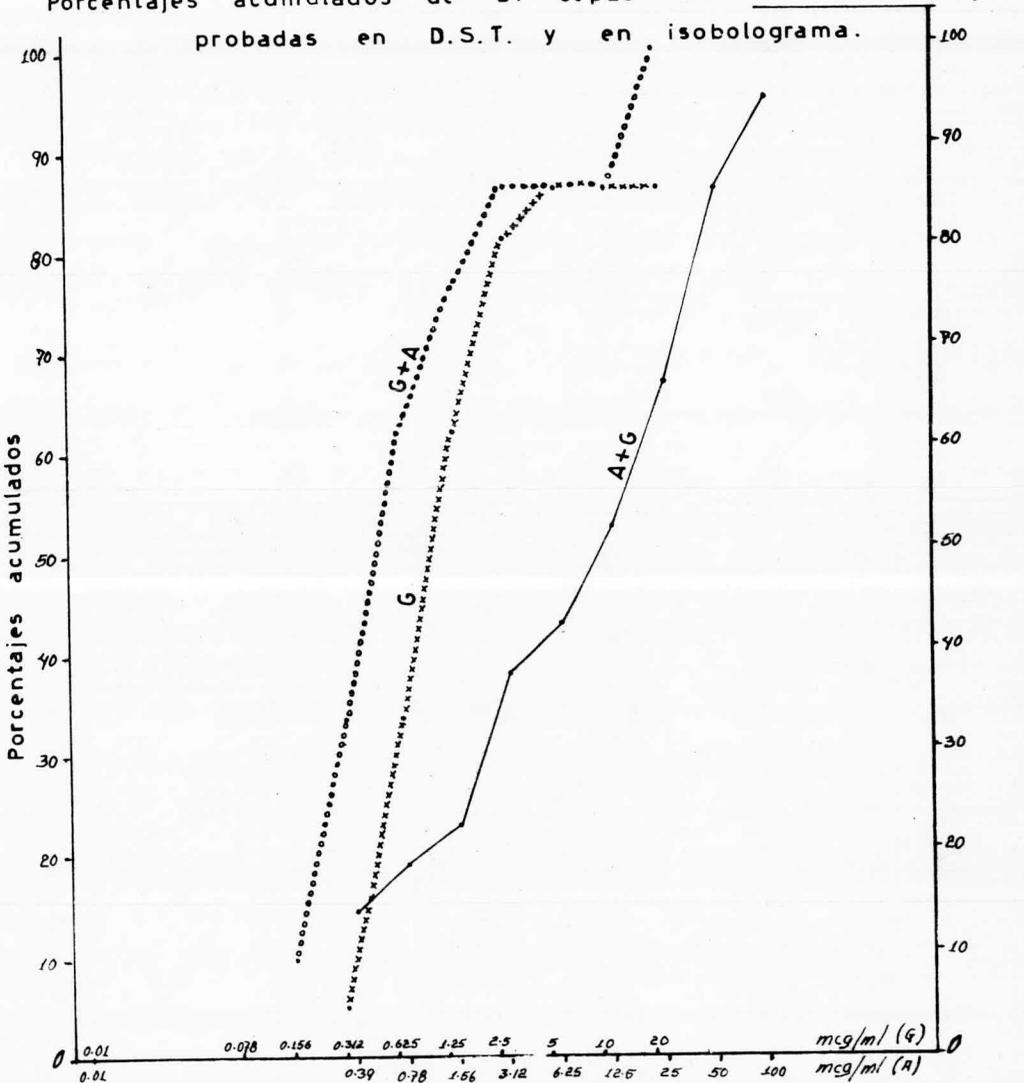
TABLA No. 27

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE 21 AISLAMIEN-  
TOS INHIBIDOS DE Pseudomonas sp. POR METODO DE ISOBOLOGRAMA.

| ESPECIE                | CONCENTRACIONES (mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIEN-<br>TOS INHIBIDOS. |   | CANTIDAD ACUMULADA<br>DE AISLAMIEN-<br>TOS INHIBIDOS. |    | PORCENTAJE ACUMULA-<br>DO DE AISLAMIEN-<br>TOS INHIBIDOS. |       |
|------------------------|--------------------------|-------|--|---|---|----|---|-------|
|                        | A                        | G     | A  | G | A   | G  | A   | G     |
| <u>Pseudomonas</u> sp. | 0.39                     | 0.078 | 3  | - | 3   | -  | 14.28   | -     |
|                        | 0.78                     | 0.156 | 1  | 2 | 4   | 2  | 19.04   | 9.52  |
|                        | 1.56                     | 0.312 | 1  | 5 | 5   | 7  | 23.80   | 23.33 |
|                        | 3.12                     | 0.625 | 3  | 6 | 8   | 13 | 28.09   | 61.90 |
|                        | 6.25                     | 1.25  | 1  | 3 | 9   | 16 | 42.85   | 76.19 |
|                        | 12.5                     | 2.5   | 2  | 2 | 11  | 18 | 52.38   | 85.71 |
|                        | 25.0                     | 5.0   | 3  | - | 14  | 18 | 66.66   | 85.71 |
|                        | 50.0                     | 10.0  | 4  | - | 18  | 18 | 85.71   | 85.71 |
|                        | 100.0                    | 20.0  | 1  | 3 | 19  | 21 | 90.47   | 100.0 |

GRAFICA N° 10

Porcentajes acumulados de 21 cepas de Pseudomonas sp. probadas en D.S.T. y en isoblograma.



Ampicilina sola (A) . . . . .

A con G . . . . .

Gentamicina sola (G) . x x x x x x x x

G con A . . . . .

TABLA No. 28

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE TODOS LOS AISLAMIENTOS INHIBIDOS (163) DE LAS DIVERSAS ESPECIES PROBADAS, POR EL METODO DE DILUCION SERTADA EN TUBO.

| ESPECIES                | CONCENTRACIONES (mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |     | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |      |
|-------------------------|--------------------------|-------|-------------------------------------|----|---|-----|---|------|
|                         | A                        | G     | A                                   | G  | A   | G   | A   | G    |
| <u>Escherichia coli</u> | 0.39                     | 0.078 | -                                   | 2  | -   | 2   | -   | 1.2  |
|                         | 0.78                     | 0.156 | 11                                  | 13 | 11  | 15  | 6.7   | 9.2  |
| <u>Pseudomonas sp.</u>  | 1.56                     | 0.312 | 9                                   | 27 | 20  | 42  | 12.2  | 25.7 |
| <u>Enterobacter sp.</u> | 3.12                     | 0.625 | 10                                  | 28 | 30  | 70  | 18.4  | 42.9 |
| <u>Klebsiella sp.</u>   | 6.25                     | 1.25  | 1                                   | 31 | 31  | 101 | 19.0  | 61.9 |
| <u>Salmonella sp.</u>   | 12.5                     | 2.5   | 4                                   | 25 | 35  | 126 | 21.4  | 77.3 |
| <u>Serratia sp.</u>     | 25.0                     | 5.0   | 14                                  | 19 | 49  | 145 | 30.0  | 88.9 |
|                         | 50.0                     | 10.0  | 12                                  | 1  | 61  | 146 | 37.4  | 89.5 |
|                         | 100.0                    | 20.0  | 18                                  | 2  | 79  | 148 | 48.4  | 90.7 |

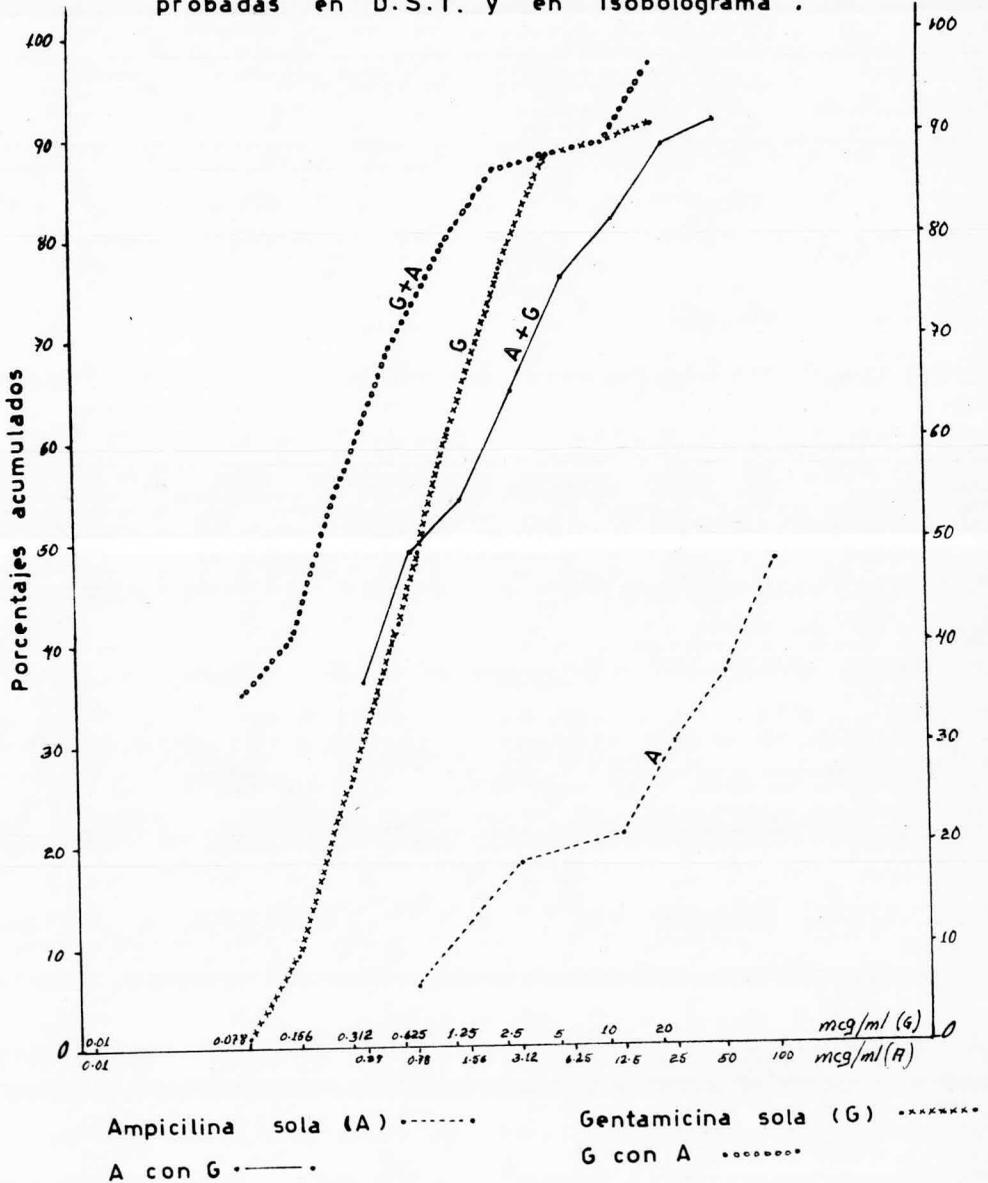
TABLA No. 29

PORCENTAJES ACUMULADOS DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE AMPICILINA (A) Y GENTAMICINA (G) DE TODOS LOS AISLAMIENTOS INHIBIDOS (163) DE LAS DIVERSAS ESPECIES PROBADAS POR EL METODO DE ISOBOLOGRAMA.

| ESPECIES                | CONCENTRACIONES<br>(mcg/ml) |       | CANTIDAD DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |    | CANTIDAD ACUMULADA DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |     | PORCENTAJE ACUMULADO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS. |      |
|-------------------------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|----|---|-----|---|------|
|                         | A                           | G     | A                                   | G  | A   | G   | A   | G    |
| <u>Escherichia coli</u> | 0.39                        | 0.078 | 59                                  | 57 | 59  | 57  | 36.1  | 34.9 |
|                         | 0.78                        | 0.156 | 21                                  | 9  | 80  | 66  | 49.0  | 40.4 |
| <u>Pseudomonas</u> sp.  | 1.56                        | 0.312 | 8                                   | 26 | 88  | 92  | 53.9  | 56.4 |
| <u>Enterobacter</u> sp. | 3.12                        | 0.625 | 10.                                 | 21 | 98  | 113 | 60.1  | 69.3 |
| <u>Klebsiella</u> sp.   | 6.25                        | 1.25  | 11                                  | 17 | 109   | 130 | 66.8  | 79.7 |
| <u>Salmonella</u> sp.   | 12.5                        | 2.5   | 14                                  | 12 | 123   | 142 | 75.4  | 87.1 |
| <u>Serratia</u> sp.     | 25.0                        | 5.0   | 10                                  | 3  | 133   | 145 | 81.5  | 88.9 |
|                         | 50.0                        | 10.0  | 13                                  | 1  | 146   | 146 | 89.5  | 89.5 |
|                         | 100.0                       | 20.0  | 3                                   | 12 | 149   | 158 | 91.4  | 96.9 |

GRAFICA N° 11

Porcentajes acumulados de todas las especies probadas en D.S.T. y en isoblograma .



V.3. Estudio del comportamiento farmacocinético de la mezcla en humanos (voluntarios sanos).

En la tabla No. 30 y gráfica No. 12 se muestran los niveles serosos de ampicilina cuando se administró separada.

En la tabla No. 31 y gráfica No. 12 se muestran los resultados de la cinética de la ampicilina cuando se administró mezclada con gentamicina.

En la tabla No. 32 y gráfica No. 13 se muestran los niveles de gentamicina cuando se administró separada.

En la tabla No. 33 y gráfica No. 13 se muestran los resultados de gentamicina cuando se administró mezclada con ampicilina.

Para la construcción de las gráficas se obtuvo la media de los 12 valores de cada uno de los tiempos en que se tomó la muestra de sangre; de cada media se obtuvo su desviación estándar (53, 54).

TABLA No. 30

RESULTADOS DE LOS NIVELES SÉRICOS DE AMPICILINA SOLA OBTENIDOS EN EL ESTUDIO FARMACOCINETICO DE LA COMBINACION:  
 AMPICILINA — GENTAMICINA (promedio 12 sujetos).

| S<br>U<br>J<br>E<br>T<br>O | 0<br>previa |                | 1<br>15 min. |                | 2<br>30 min. |                | 3<br>45 min. |                | 4<br>1 hora |                | 5<br>2 horas |                | 6<br>3 horas |                | 7<br>4 horas |                | 8<br>5 horas |                | 9<br>6 horas |                | 10<br>7 horas |                | 11<br>8 horas |                | 12<br>9 horas |                | 13<br>10 horas |                | 14<br>12 horas |                | 15<br>24 horas |                |      |      |
|----------------------------|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|
|                            | X           | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X           | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X             | X <sup>2</sup> | X             | X <sup>2</sup> | X             | X <sup>2</sup> | X              | X <sup>2</sup> | X              | X <sup>2</sup> | X              | X <sup>2</sup> |      |      |
|                            |             |                |              |                |              |                |              |                |             |                |              |                |              |                |              |                |              |                |              |                |               |                |               |                |               |                |                |                |                |                |                |                |      |      |
| I                          | 0.00        |                | 2.00         | 4.00           | 4.90         | 24.01          | 7.40         | 54.76          | 8.00        | 64.00          | 9.50         | 90.25          | 12.10        | 146.41         | 7.20         | 51.84          | 4.80         | 23.04          | 6.50         | 42.25          | 5.00          | 25.00          | 3.70          | 13.69          | 2.00          | 4.00           | 1.10           | 1.21           | 0.95           | 0.42           | 0.00           | 0.00           | 0.00 | 0.00 |
| II                         | 0.00        |                | 0.90         | 0.81           | 2.85         | 8.12           | 5.20         | 27.04          | 5.70        | 32.49          | 5.40         | 29.16          | 7.90         | 62.41          | 49.00        | 5.60           | 31.36        | 3.60           | 12.96        | 3.30           | 10.89         | 2.10           | 4.41          | 2.00           | 4.00          | 1.15           | 1.32           | 0.83           | 0.68           | 0.00           | 0.00           | 0.00           | 0.00 |      |
| III                        | 0.00        |                | 0.75         | 0.56           | 1.40         | 1.96           | 2.10         | 4.41           | 2.80        | 7.84           | 3.20         | 10.24          | 13.80        | 5.70           | 32.49        | 3.00           | 9.00         | 3.10           | 9.61         | 2.10           | 4.41          | 2.30           | 5.29          | 2.45           | 6.00          | 2.70           | 7.29           | 4.30           | 20.25          | 1.45           | 2.10           | 0.00           | 0.00 |      |
| IV                         | 0.00        |                | 3.50         | 12.25          | 5.30         | 28.09          | 7.30         | 53.29          | 8.90        | 79.21          | 12.80        | 163.84         | 12.00        | 144.00         | 8.00         | 64.00          | 46.24        | 5.80           | 33.64        | 5.20           | 27.04         | 6.70           | 44.89         | 1.75           | 3.06          | 2.80           | 7.84           | 4.30           | 18.49          | 0.96           | 0.96           | 0.00           | 0.00 |      |
| V                          | 0.00        |                | 1.55         | 2.40           | 3.10         | 9.61           | 4.50         | 20.25          | 5.90        | 34.81          | 3.80         | 14.44          | 7.00         | 49.00          | 6.00         | 36.00          | 4.90         | 24.01          | 3.80         | 14.44          | 5.30          | 28.09          | 4.40          | 19.36          | 3.00          | 9.00           | 2.30           | 5.29           | 1.80           | 3.24           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| VI                         | 0.00        |                | 1.80         | 3.24           | 3.00         | 9.00           | 2.75         | 7.56           | 2.95        | 8.70           | 4.50         | 20.25          | 6.60         | 43.56          | 3.10         | 9.61           | 6.70         | 44.89          | 5.30         | 28.09          | 6.25          | 39.06          | 3.95          | 15.60          | 5.60          | 31.36          | 5.60           | 31.36          | 5.05           | 25.50          | 4.15           | 17.22          | 0.00 | 0.00 |
| VII                        | 0.00        |                | 2.93         | 8.58           | 2.27         | 5.15           | 3.35         | 11.22          | 9.10        | 82.81          | 3.50         | 12.25          | 3.20         | 10.24          | 5.10         | 26.01          | 5.10         | 26.01          | 3.85         | 14.82          | 4.50          | 20.25          | 3.80          | 14.44          | 1.57          | 2.46           | 1.55           | 2.40           | 1.00           | 1.00           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| VIII                       | 0.00        |                | 1.35         | 1.82           | 4.90         | 16.00          | 3.90         | 15.21          | 5.50        | 30.25          | 10.00        | 100.00         | 7.60         | 57.76          | 6.20         | 38.44          | 4.50         | 20.25          | 4.10         | 16.81          | 3.10          | 9.61           | 2.25          | 5.06           | 1.70          | 2.89           | 1.10           | 1.21           | 0.85           | 0.79           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| IX                         | 0.00        |                | 1.85         | 3.42           | 4.50         | 20.25          | 5.25         | 27.56          | 6.30        | 39.69          | 6.00         | 36.00          | 4.20         | 17.64          | 3.95         | 15.60          | 3.95         | 15.60          | 2.50         | 6.25           | 2.65          | 7.02           | 1.80          | 3.24           | 1.70          | 2.89           | 1.70           | 2.89           | 1.49           | 2.29           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| X                          | 0.00        |                | 3.45         | 11.90          | 5.00         | 25.00          | 5.80         | 33.64          | 7.40        | 54.76          | 10.40        | 108.16         | 8.60         | 73.96          | 6.40         | 40.96          | 7.80         | 60.84          | 6.40         | 40.96          | 1.20          | 1.44           | 4.30          | 18.49          | 3.20          | 10.24          | 2.40           | 5.76           | 1.60           | 2.56           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| XI                         | 0.00        |                | 3.40         | 11.56          | 4.80         | 23.04          | 5.80         | 33.64          | 5.00        | 25.00          | 7.20         | 51.84          | 6.20         | 38.44          | 6.40         | 40.96          | 6.00         | 36.00          | 5.90         | 34.81          | 3.90          | 15.21          | 4.40          | 19.36          | 1.65          | 2.72           | 3.30           | 10.89          | 2.20           | 4.84           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| XII                        | 0.00        |                | 2.35         | 5.52           | 5.20         | 27.04          | 7.00         | 49.00          | 7.40        | 54.76          | 6.40         | 40.96          | 6.40         | 40.96          | 5.40         | 29.16          | 4.40         | 19.36          | 5.40         | 29.16          | 2.10          | 4.41           | 3.30          | 10.89          | 2.45          | 6.00           | 1.70           | 2.89           | 1.35           | 1.82           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| XIII                       | 0.00        |                | 23.80        | 5637           | 46.32        | 19277          | 58.48        | 34188          | 66.75       | 4456           | 84.10        | 7072           | 82.78        | 6853           | 89.03        | 7926           | 84.15        | 7072           | 94.89        | 8999           | 790.44        | 624.35         | 182.84        | 68.90          | 154.04        | 26.80          | 85.86          | 28.38          | 80.27          | 17.98          | 17.40          |                |      |      |
| XIV                        | 0.00        |                | 1.98         | 3.92           | 3.96         | 15.68          | 4.98         | 24.80          | 5.78        | 33.40          | 7.08         | 50.12          | 6.89         | 47.25          | 5.75         | 33.06          | 6.40         | 40.96          | 4.97         | 24.70          | 3.80          | 14.44          | 2.40          | 5.76           | 2.38          | 5.66           | 1.42           | 2.02           | 1.42           | 2.02           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| (ΣX) <sup>2</sup>          |             |                | 567.88       |                | 2169.54      |                | 3837.87      |                | 9726.58     |                | 7972.81      |                | 9609.29      |                | 47959.54     |                | 1818.82      |                | 3080.82      |                | 2148.30       |                | 1672.81       |                | 824.44        |                | 685.42         |                | 292.41         |                |                |                |      |      |
| CPx                        |             |                | 47.32        |                | 178.78       |                | 294.82       |                | 393.86      |                | 589.40       |                | 596.94       |                | 397.98       |                | 381.58       |                | 298.71       |                | 178.82        |                | 138.68        |                | 69.12         |                | 62.11          |                | 24.36          |                |                |                |      |      |
| Sx                         |             |                | 1.00         |                | 1.29         |                | 1.87         |                | 1.77        |                | 2.05         |                | 2.24         |                | 1.82         |                | 1.21         |                | 1.26         |                | 0.99          |                | 1.19          |                | 1.23          |                | 1.41           |                | 1.88           |                |                |                |      |      |

54

$n =$

$n - 1 =$

$CPx = \frac{(\Sigma X)^2}{n}$

$Sx = \sqrt{\frac{(\Sigma X^2) - (CPx)^2}{n - 1}}$

$Sx = \sqrt{Sx^2}$

TABLA No. 31

RESULTADOS DE LOS NIVELES SÉRICOS DE AMPICILINA MEZCLADA OBTENIDOS EN EL ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE LA COMBINACION:  
 AMPICILINA — GENTAMICINA (promedio 12 sujetos).

| S<br>U<br>J<br>E<br>T<br>O | 0<br>prueba |                | 1<br>15 min. |                | 2<br>30 min. |                | 3<br>45 min. |                | 4<br>1 hora |                | 5<br>2 horas |                | 6<br>3 horas |                | 7<br>4 horas |                | 8<br>5 horas |                | 9<br>6 horas |                | 10<br>7 horas |                | 11<br>8 horas |                | 12<br>9 horas |                | 13<br>10 horas |                | 14<br>12 horas |                | 15<br>24 horas |      |      |
|----------------------------|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|
|                            | X           | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X           | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X            | X <sup>2</sup> | X             | X <sup>2</sup> | X             | X <sup>2</sup> | X             | X <sup>2</sup> | X              | X <sup>2</sup> | X              | X <sup>2</sup> |                |      |      |
|                            | I           | 8.00           |              | 1.95           | 3.82         | 3.30           | 10.89        | 5.59           | 30.25       | 5.90           | 34.81        | 11.80          | 139.56       | 16.40          | 100.16       | 6.20           | 67.24        | 5.90           | 34.81        | 31.36          | 4.30          | 18.49          | 16.40         | 4.30           | 18.49         | 3.30           | 10.89          | 1.95           | 3.82           | 1.65           | 2.72           | 1.18 | 1.21 |
| II                         | 8.00        |                | 1.90         | 3.62           | 3.00         | 9.00           | 4.40         | 19.36          | 4.90        | 24.01          | 2.90         | 8.41           | 3.20         | 10.24          | 6.80         | 46.24          | 7.50         | 56.25          | 3.30         | 10.89          | 3.40          | 11.56          | 5.00          | 25.00          | 6.20          | 38.44          | 6.50           | 42.25          | 3.30           | 10.89          | 10.00          | 0.00 |      |
| III                        | 8.00        |                | 2.90         | 7.84           | 5.00         | 25.00          | 5.90         | 33.84          | 8.00        | 64.00          | 7.20         | 51.84          | 8.80         | 77.44          | 5.90         | 33.84          | 4.10         | 16.81          | 3.10         | 9.61           | 2.30          | 5.29           | 1.40          | 1.96           | 1.00          | 1.00           | 0.84           | 0.70           | 0.30           | 0.09           | 0.00           |      |      |
| IV                         | 8.00        |                | 5.20         | 27.04          | 4.90         | 23.04          | 6.20         | 38.44          | 9.20        | 84.64          | 13.20        | 174.24         | 8.80         | 77.44          | 4.90         | 20.21          | 5.90         | 34.81          | 2.50         | 6.25           | 1.80          | 3.24           | 1.10          | 1.21           | 0.30          | 0.09           | 0.10           | 0.01           | 0.00           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| V                          | 8.00        |                | 1.40         | 2.56           | 3.40         | 11.56          | 5.00         | 25.00          | 8.20        | 67.24          | 6.60         | 43.56          | 8.20         | 67.24          | 7.90         | 49.01          | 5.00         | 25.00          | 4.10         | 16.81          | 3.50          | 12.25          | 2.50          | 6.25           | 1.75          | 3.06           | 0.77           | 0.59           | 0.00           | 0.00           | 0.00           |      |      |
| VI                         | 8.00        |                | 1.70         | 2.89           | 3.40         | 11.56          | 5.00         | 25.00          | 5.40        | 29.16          | 8.60         | 49.56          | 5.80         | 33.64          | 2.00         | 4.00           | 4.90         | 24.01          | 5.00         | 25.00          | 5.90          | 33.64          | 6.90          | 48.24          | 5.00          | 25.00          | 2.80           | 7.84           | 2.45           | 6.00           | 0.00           |      |      |
| VII                        | 8.00        |                | 1.50         | 2.25           | 2.90         | 7.84           | 4.00         | 16.00          | 3.60        | 12.96          | 8.40         | 49.96          | 8.20         | 67.24          | 5.20         | 27.04          | 8.50         | 49.96          | 4.80         | 23.04          | 3.60          | 12.96          | 2.50          | 6.25           | 3.40          | 11.56          | 5.20           | 2.65           | 7.02           | 2.95           | 8.70           | 0.00 |      |
| VIII                       | 8.00        |                | 1.20         | 1.44           | 1.70         | 5.18           | 2.35         | 5.52           | 2.40        | 5.76           | 3.30         | 10.89          | 3.30         | 10.89          | 2.30         | 5.29           | 1.70         | 2.89           | 1.75         | 3.06           | 1.90          | 3.61           | 1.65          | 3.42           | 2.35          | 5.52           | 2.65           | 7.02           | 2.95           | 8.70           | 0.00           |      |      |
| IX                         | 8.00        |                | 1.40         | 2.10           | 2.95         | 6.50           | 4.00         | 16.00          | 4.90        | 24.01          | 8.00         | 64.00          | 6.80         | 46.24          | 4.90         | 23.06          | 3.40         | 11.56          | 3.10         | 9.61           | 2.70          | 7.29           | 2.45          | 6.00           | 3.90          | 15.21          | 1.45           | 2.10           | 0.74           | 0.54           | 0.00           |      |      |
| X                          | 8.00        |                | 1.32         | 1.74           | 1.75         | 14.06          | 7.00         | 49.00          | 5.00        | 25.00          | 5.60         | 31.36          | 7.40         | 54.76          | 5.90         | 29.01          | 8.90         | 64.00          | 4.00         | 16.00          | 3.80          | 14.44          | 3.20          | 10.24          | 3.00          | 9.00           | 1.95           | 3.82           | 1.22           | 1.48           | 0.00           |      |      |
| XI                         | 8.00        |                | 3.74         | 13.98          | 6.90         | 47.81          | 7.96         | 57.15          | 12.40       | 153.76         | 18.20        | 164.04         | 10.40        | 108.16         | 4.60         | 21.16          | 4.30         | 17.64          | 8.20         | 38.44          | 3.20          | 10.24          | 3.40          | 11.56          | 2.00          | 4.32           | 1.30           | 1.69           | 0.74           | 0.57           | 0.00           |      |      |
| XII                        | 8.00        |                | 2.15         | 4.62           | 4.15         | 17.22          | 3.20         | 10.24          | 4.20        | 17.64          | 4.70         | 22.09          | 3.84         | 15.52          | 4.10         | 16.81          | 6.45         | 41.60          | 6.50         | 42.25          | 4.10          | 16.81          | 7.20          | 52.41          | 3.25          | 5.86           | 3.60           | 12.96          | 2.70           | 4.76           | 0.00           |      |      |
| XIII                       | 8.00        |                | 25.81        | 58.84          | 44.75        | 199.66         | 60.81        | 369.36         | 78.90       | 592.21         | 87.30        | 761.51         | 82.24        | 676.25         | 82.20        | 340.81         | 63.95        | 369.69         | 48.95        | 219.65         | 48.30         | 146.11         | 41.80         | 174.76         | 33.90         | 164.21         | 26.81          | 81.91          | 18.90          | 34.25          |                |      |      |
| XIV                        | 8.00        |                | 2.15         |                | 3.72         | 5.08           |              | 6.24           |             | 7.27           |              | 6.95           |              | 5.18           |              | 5.27           |              | 4.05           |              | 3.35           |               | 3.48           |               | 2.88           |               | 2.89           |                | 1.30           |                |                |                |      |      |
| (ΣX) <sup>2</sup>          |             | 686.75         |              | 2082.54        |              | 3887.85        |              | 5618.01        |             | 7821.26        |              | 9783.41        |              | 13988.84       |              | 18913.22       |              | 23968.02       |              | 1624.09        |               | 1747.34        |               | 3704.54        |               | 686.95         |                | 208.17         |                |                |                |      |      |
| CP <sub>0</sub>            |             | 55.51          |              | 166.98         |              | 306.15         |              | 467.50         |             | 695.10         |              | 983.81         |              | 1322.40        |              | 1794.83        |              | 197.23         |              | 135.34         |               | 145.60         |               | 161.23         |               | 50.47          |                | 80.91          |                |                |                |      |      |
| S <sub>e</sub>             |             | 1.35           |              | 1.43           |              | 1.54           |              | 1.65           |             | 1.78           |              | 1.88           |              | 1.95           |              | 1.78           |              | 1.42           |              | 1.11           |               | 1.08           |               | 1.00           |               | 1.00           |                | 1.11           |                |                |                |      |      |

55

nc

n-1

$$CP_0 = \frac{(\Sigma X)^2}{n}$$

$$S_e = \frac{(\Sigma X^2) - CP_0}{n-1}$$

$$S_e = \sqrt{S_e^2}$$



TABLA No. 33

RESULTADOS DE LOS NIVELES SÉROSOS DE GENTAMICINA MEZCLADA OBTENIDOS EN EL ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE LA COMBINACION:

AMPICILINA - GENTAMICINA (promedio 12 sujetos)

| S<br>U<br>B<br>J<br>E<br>T<br>O | 0      |                | 1       |                | 2       |                | 3       |                | 4       |                | 5       |                | 6       |                | 7       |                | 8       |                | 9       |                | 10      |                | 11      |                | 12      |                | 13       |                | 14       |                | 15       |                |
|---------------------------------|--------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|----------------|
|                                 | Previa |                | 15 min. |                | 30 min. |                | 45 min. |                | 1 hora  |                | 2 horas |                | 3 horas |                | 4 horas |                | 5 horas |                | 6 horas |                | 7 horas |                | 8 horas |                | 9 horas |                | 10 horas |                | 12 horas |                | 24 horas |                |
|                                 | x      | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x       | x <sup>2</sup> | x        | x <sup>2</sup> | x        | x <sup>2</sup> | x        | x <sup>2</sup> |
| I                               | 0.00   |                | 8.30    | 68.89          | 6.24    | 38.44          | 6.29    | 39.56          | 17.64   | 310.76         | 31.36   | 982.29         | 33.69   | 1135.21        | 108     | 11664          | 1.20    | 1.44           | 1.15    | 1.32           | 0.70    | 0.49           | 0.50    | 0.25           | 0.30    | 0.09           | 0.56     | 0.31           | 0.10     |                | 0.00     |                |
| II                              | 8.00   |                | 5.90    | 34.81          | 9.36    | 87.60          | 9.50    | 90.25          | 7.10    | 50.41          | 2.55    | 6.50           | 1.80    | 3.24           | 1.10    | 1.21           | 0.80    | 0.64           | 0.70    | 0.49           | 0.61    | 0.37           | 0.30    | 0.09           | 0.10    | 0.01           | 0.00     |                | 0.00     |                | 0.00     |                |
| III                             | 0.00   |                | 4.10    | 16.81          | 7.80    | 60.84          | 5.80    | 33.64          | 31.36   | 530            | 20.00   | 4.35           | 18.92   | 1.80           | 3.24    | 1.40           | 1.96    | 0.64           | 0.40    | 0.30           | 0.09    | 0.30           | 0.09    | 0.10           | 0.01    | 0.10           | 0.01     | 0.00           | 0.00     | 0.00           | 0.00     |                |
| IV                              | 0.00   |                | 6.30    | 39.69          | 6.40    | 40.96          | 32.8    | 1076           | 12.96   | 168            | 3.90    | 15.21          | 2.70    | 7.29           | 2.30    | 5.29           | 0.90    | 0.81           | 0.87    | 0.75           | 0.69    | 0.67           | 0.30    | 0.09           | 0.30    | 0.09           | 0.30     | 0.01           | 0.10     | 0.01           | 0.00     |                |
| V                               | 0.00   |                | 3.20    | 10.24          | 4.60    | 21.16          | 4.60    | 21.16          | 23.84   | 400            | 32.64   | 2.50           | 6.25    | 4.41           | 19.45   | 7.84           | 31.36   | 1.40           | 1.96    | 1.65           | 2.72    | 0.68           | 0.36    | 0.30           | 0.09    | 0.30           | 0.09     | 0.10           | 0.01     | 0.00           | 0.00     |                |
| VI                              | 0.00   |                | 4.80    | 23.04          | 5.30    | 28.09          | 5.40    | 29.16          | 4.60    | 21.16          | 21.30   | 2.70           | 7.29    | 1.70           | 2.89    | 1.00           | 1.00    | 1.70           | 2.89    | 0.70           | 0.49    | 0.80           | 0.64    | 0.30           | 0.09    | 0.30           | 0.09     | 0.10           | 0.01     | 0.00           | 0.00     |                |
| VII                             | 0.00   |                | 2.80    | 7.84           | 4.90    | 24.01          | 6.00    | 36.00          | 46.24   | 500            | 29.16   | 2.60           | 6.76    | 1.90           | 3.61    | 1.80           | 3.24    | 1.10           | 1.21    | 0.60           | 0.36    | 0.30           | 0.09    | 0.30           | 0.09    | 0.20           | 0.09     | 0.10           | 0.01     | 0.00           | 0.00     |                |
| VIII                            | 0.00   |                | 0.80    | 0.64           | 0.80    | 0.64           | 31.10   | 900            | 6.20    | 38.44          | 2.30    | 5.29           | 1.60    | 2.56           | 2.70    | 7.29           | 0.80    | 0.64           | 0.80    | 0.64           | 0.30    | 0.09           | 0.10    | 0.01           | 0.00    | 0.00           | 0.00     | 0.00           | 0.00     | 0.00           |          |                |
| IX                              | 0.00   |                | 1.55    | 2.40           | 4.40    | 19.36          | 8.00    | 64.00          | 4.20    | 17.64          | 2.00    | 4.00           | 1.90    | 3.61           | 1.60    | 2.56           | 0.70    | 0.49           | 0.60    | 0.36           | 0.72    | 0.52           | 0.30    | 0.09           | 0.30    | 0.09           | 0.10     | 0.01           | 0.00     | 0.00           | 0.00     |                |
| X                               | 0.00   |                | 3.20    | 10.24          | 4.50    | 20.25          | 4.00    | 16.00          | 23.04   | 300            | 18.21   | 3.15           | 9.92    | 2.75           | 7.56    | 1.40           | 1.96    | 1.00           | 1.00    | 0.60           | 0.36    | 0.57           | 0.32    | 0.30           | 0.09    | 0.10           |          | 0.10           | 0.00     | 0.00           | 0.00     |                |
| XI                              | 0.00   |                | 2.60    | 6.76           | 4.40    | 19.36          | 3.80    | 14.44          | 12.96   | 170            | 12.60   | 1.95           | 3.80    | 1.10           | 1.21    | 1.50           | 2.25    | 0.80           | 0.64    | 0.77           | 0.57    | 0.30           | 0.09    | 0.30           | 0.09    | 0.00           | 0.00     | 0.00           | 0.00     | 0.00           |          |                |
| XII                             | 0.00   |                | 3.10    | 9.61           | 6.60    | 43.56          | 5.40    | 29.16          | 5.00    | 25.00          | 22.64   | 2.80           | 7.84    | 2.85           | 8.12    | 1.45           | 2.10    | 0.80           | 0.64    | 0.75           | 0.56    | 0.57           | 0.30    | 0.09           | 0.20    | 0.09           | 0.00     | 0.00           | 0.00     | 0.00           | 0.00     |                |
| Σ                               |        |                | 49.25   | 243.06         | 71.60   | 512.66         | 55.10   | 3036.81        | 53.80   | 2894.44        | 32.60   | 1062.76        | 24.96   | 624.00         | 56.70   | 3263.09        | 16.13   | 260.17         | 11.92   | 142.08         | 9.92    | 77.60          | 5.28    | 27.87          | 3.33    | 11.09          | 1.85     | 3.42           | 1.10     | 1.21           | 0.00     |                |
| X                               |        |                | 4.02    | 16.16          | 3.96    | 15.68          | 5.42    | 29.37          | 0.87    | 0.76           | 2.71    | 7.35           | 1.96    | 3.84           | 1.30    | 1.69           |         |                | 0.99    |                | 0.76    | 0.58           | 0.24    |                | 0.17    |                | 0.09     |                |          |                |          |                |
| CM <sub>x</sub> <sup>2</sup>    |        |                | 2328.06 |                | 5126.56 |                | 4238.01 |                | 3422.25 |                | 1082.76 |                | 617.00  |                | 200.17  |                | 142.08  |                |         |                |         | 76.06          |         | 27.87          |         | 8.41           |          | 4.41           |          | 1.36           |          |                |
| CP <sub>x</sub>                 |        |                | 164.00  |                | 427.21  |                | 393.96  |                | 299.20  |                | 80.06   |                | 51.81   |                | 21.66   |                | 15.04   |                |         |                |         | 6.03           |         | 3.32           |         | 0.70           |          | 0.36           |          | 0.41           |          |                |
| S <sub>x</sub>                  |        |                | 1.41    |                | 1.78    |                | 1.99    |                | 1.80    |                | 0.63    |                | 0.80    |                | 0.40    |                | 0.31    |                |         |                |         | 0.31           |         | 0.90           |         | 0.17           |          | 0.13           |          | 0.15           |          |                |

57

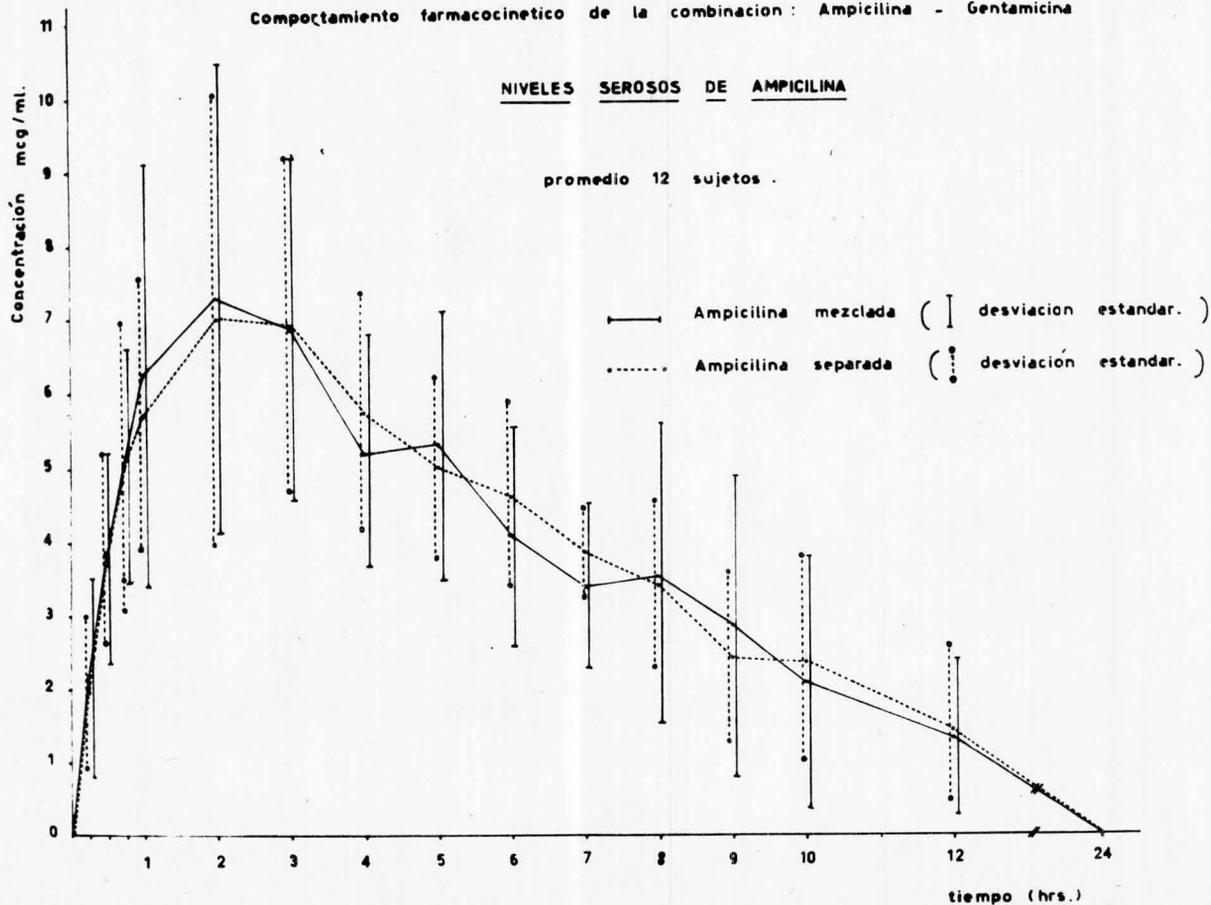
$$n = \frac{\sum CP_{x^2} - n^2}{n}$$

$$S_x = \frac{\sum x^2 - (CP_x)^2}{n-1}$$

$$S_x = \sqrt{S_x^2}$$

# GRAFICA N° 12

Comportamiento farmacocinetico de la combinacion: Ampicilina - Gentamicina

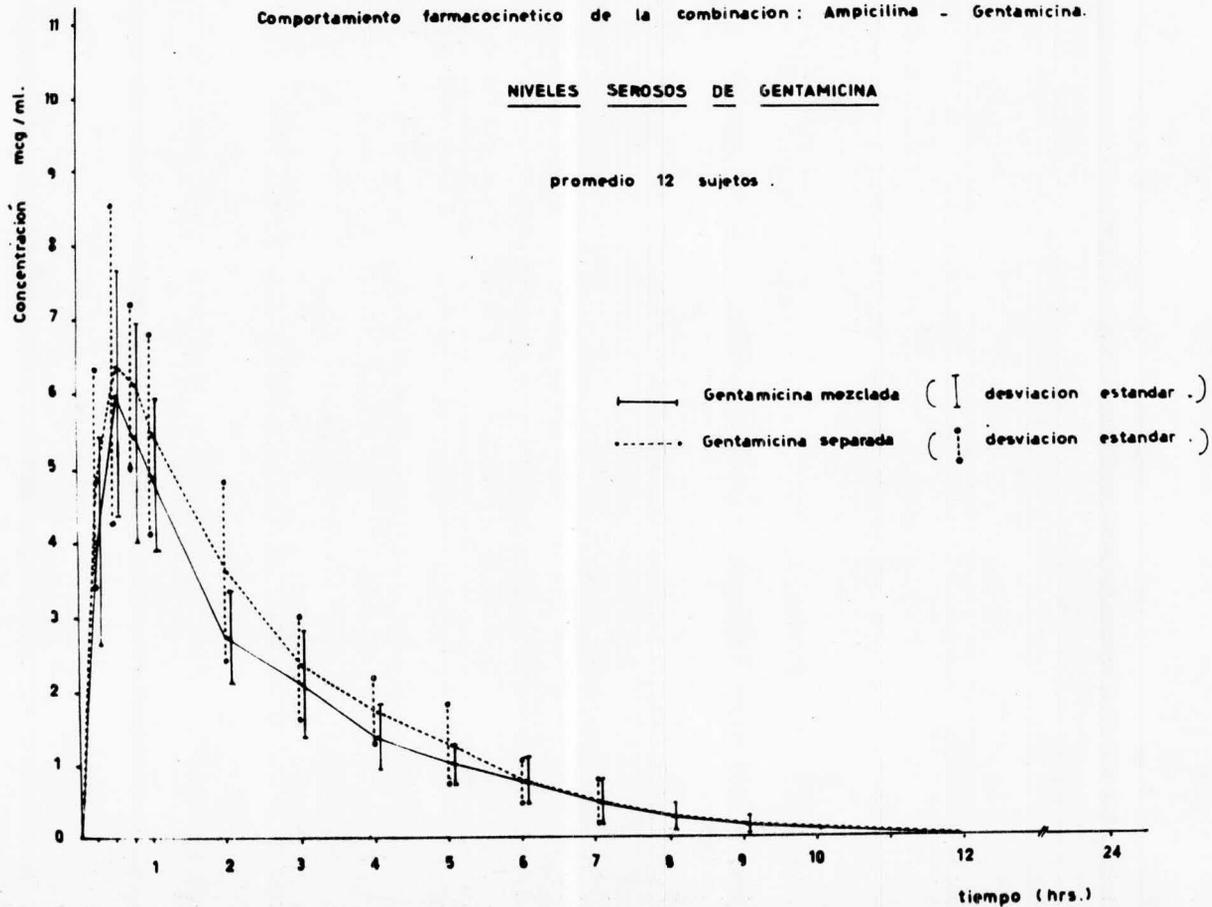


# GRAFICA N° 13

Comportamiento farmacocinetico de la combinacion: Ampicilina - Gentamicina.

## NIVELES SEROSOS DE GENTAMICINA

promedio 12 sujetos .



## VI.- DISCUSION

VI.1. La estabilidad de los antimicrobianos valora da a través del tiempo y a temperatura de - 37°C, nos permitió observar que no hay va- rriaciones importantes de la actividad de -- ampicilina y gentamicina solas; sin embargo, nuestro estudio in vitro nos permitió apre- ciar ligera pérdida de actividad de gentami- cina cuando se encontraba mezclada con ampi- cilina, lo que parece estar de acuerdo con otras opiniones (15, 16).

VI.2. Actividad antimicrobiana de la combinación, comparada con la de cada uno de los compo- nentes por separado.

En la gráfica No. 5, para las 40 cepas de - Serratia sp. la impresión general es que la combinación actúa en forma sinérgica o que hay indiferencia; ya que en este grupo bac- teriano no se observó antagonismo de la - - mezcla.

En la gráfica No. 6, que corresponde a las Enterobacter sp. No se observó antagonis- mo; la aparente sinergia de la ampicilina combinada con gentamicina no ocurrió; la -

mayor actividad aparente de ampicilina es -  
debida a gentamicina. En cuanto a la acti-  
vidad de gentamicina se antoja calificarla  
de sinergismo cuando está en presencia de -  
ampicilina sobre todo en las concentracio--  
nes menores; en las concentraciones de - --  
0.625 mcg/ml. o mayores, los trazos se van  
acercando hasta sobreponerse.

En la gráfica No. 7, para las 29 Escherichia coli existe aparente sinergismo para ampici-  
lina en presencia de gentamicina y lo mismo  
para gentamicina en presencia de ampicilina  
en las concentraciones bajas de 1.25 mcg/ml  
o menos.

En la gráfica No. 8, que corresponde a las  
cepas de Klebsiella sp. la imagen es simi-  
lar a las tres especies descritas anterior-  
mente, en donde la aparente sinergia vista  
para ampicilina en presencia de gentamicina,  
y no muy clara para gentamicina en presen--  
cia de ampicilina, se debe a la actividad -  
de gentamicina.

En la gráfica No. 9, para las 27 Salmonella  
sp. existe aparente o moderada sinergia de  
la ampicilina cuando está en presencia de

la gentamicina; en cuanto a la gentamicina a primera vista la impresión de sinergia importante sería una mala interpretación, ya que la actividad de gentamicina en presen--cia de ampicilina se debe al efecto de ésta última.

En la gráfica No. 10, para los 21 aislamien--tos de Pseudomonas sp. se pensaría que la -mezcla de ampicilina más gentamicina dió lugar a una definitiva sinergia de la combina--ción, lo anterior se rechaza al observar la actividad de la gentamicina que invalida el feliz trazo que dió la ampicilina combinada ya que ninguna de las cepas fue inhibida --por la concentración más alta de la ampici--lina sola.

No se puede afirmar con absoluta certeza --que la combinación de la ampicilina da lu--gar a un efecto sinérgico, aunque la impre--sión es que sí lo da. En estas experien--cias no observamos efecto antagónico de la combinación in vitro. En la gráfica No.11 que corresponde al conjunto de 163 ais--lamientos se aprecia un incremento notable de la actividad de la ampicilina cuando se

encuentra presente gentamicina que, en un análisis más detenido, es producto de la acción de la gentamicina presente en los mismos tubos.

Al observar la actividad de gentamicina en presencia de ampicilina es notable el mayor efecto ejercido sobre las bacterias, en las concentraciones menores a 2.5 mcg/ml. Tal imagen podría considerarse como sinergia de la combinación de gentamicina con ampicilina.

Según lo observado en la discusión, arriba mencionada, con la metodología utilizada no puede establecerse el mecanismo de acción de ese aparente estado de sinergia, ya que habría necesidad de estudiarlo a nivel de bioquímica molecular, lo cual sería motivo de una extensión de este estudio. Pero lo que si observamos, es que no hay antagonismo.

VI.3. El comportamiento cinético de la ampicilina resultó casi idéntico cuando se administró sola, que cuando se hizo con la gentamicina. En ambos casos la máxima concentración alcanzada ocurrió a la segunda ho-

ra, siendo aproximadamente de 7.0 mcg/ml. - El descenso de las concentraciones, que corresponde a la excreción del medicamento -- también fue similar para ambas formas de administración; tal descenso es continuo, encontrándose a las 12 horas, concentraciones ligeramente mayores de 1.0 mcg/ml. Las - - muestras de 24 horas no mostraron actividad, tanto las de ampicilina como las de gentamicina.

Los resultados que se obtuvieron con la gentamicina, fueron prácticamente iguales cuando se administró separada que cuando se hizo mezclada con ampicilina (ver gráfica No. 13).

En ambas formas de administración la concentración más elevada se obtuvo a los 30 minutos, siendo aproximadamente de 6.0 mcg/ml. La extinción total ocurrió a las 12 horas. En la gráfica No. 12, observamos que la -- absorción y excreción ocurre de manera - - prácticamente igual en ambas formas de administración.

Las desviaciones estándar para cada punto son grandes lo que refleja la gran disper-

si3n de sujeto a sujeto, tanto para ampici-  
lina como para gentamicina.

#### VII.- CONCLUSIONES

De las observaciones realizadas en este estudio se  
concluye que:

- 1).- Con el sistema utilizado en este estudio no -  
ocurre inactivaci3n evidente, in vitro, al --  
combinar los dos medicamentos utilizados en -  
el ensayo.
- 2).- La interacci3n en cuanto actividad antimicro-  
biana de los compuestos no da lugar a antago-  
nismo, sugiriendo m3s bien que es de tipo si-  
n3rgico.
- 3).- La absorci3n y excreci3n de los medicamentos  
inyectados a los voluntarios, son similares -  
cuando se administraron por separado que cuan-  
do mezclados.

#### VIII.- RESUMEN

Se prob3 la interacci3n de la combinaci3n -  
de un antimicrobiano aminogluc3sido y un --  
beta lact3mico (gentamicina y ampicilina).  
Valor3ndose la interacci3n ffsico-qu3mica  
a 37°C durante un per3odo de 11 horas.

Se cuantificó la actividad antimicrobiana de la combinación frente a 163 aislamientos de bacilos gram negativos entéricos de diferentes géneros, por medio del método denominado isoblograma (tablero de ajedrez).

Al final, se observó el comportamiento farmacocinético de ampicilina y gentamicina en 12 voluntarios sanos, dividiéndose éstos en dos grupos, A y B. El primer día, a los -- del grupo A se les administró la mezcla en una sola inyección y a los del grupo B se les administró por separado. El séptimo -- día se invirtieron las formas de administración. Los niveles serosos de los voluntarios obtenidos del primero y séptimo día, -- tomados a diferentes tiempos, fueron cuantificados después de la última toma de muestra.

De los resultados obtenidos se concluyó que:

- 1).- En el caso de la interacción físico-química, no ocurrió inactivación in vitro, al combinar los dos medicamentos.
- 2).- En cuanto a la actividad antimicrobiana de los compuestos no dió lugar a -- antagonismo, sugiriendo más bien que -

es de tipo sinérgico.

- 3).- La farmacocinecia de los medicamentos, inyectados a los voluntarios, fue similar cuando se administraron por separado que cuando mezclados.

#### IX.- APENDICE

##### CARACTERISTICAS DEL SISTEMA DE MEDIDA.

- 1).- Preparación del germen de prueba para medir - ampicilina sódica.

El germen de prueba utilizado fue - - - - Bacillus subtilis ATCC 6633; éste se inoculó en dos cajas de Petri con medio nutritivo (Mueller Hinton Agar, Difco); estas cajas con inóculo masivo, se mantuvieron a 37°C durante 24 horas, cosechando el cultivo con 10 ml. de solución salina estéril, y recogiendo la mayor cantidad posible; tal suspensión - bacteriana se sembró uniformemente en una botella de Roux que contenía 300 ml. del mismo medio nutritivo.

Las botellas se mantuvieron a 37°C durante una semana para dar lugar a la esporulación. El cultivo se cosechó - de las botellas con 30 ml. de agua destilada estéril, poniendo el producto en tubos de tapón de rosca estériles; los tubos se colocaron en baño maría a 65°C durante 30 minutos; después se centrifugaron durante 15 minutos, eliminandose el sobrenadante, y restituyendo nuevamente con agua destilada estéril; así preparados, todos los tubos se agitaron y se colo-

caron nuevamente a 65°C, este proceso de calentamiento y lavado se hizo las veces que fue necesario hasta observar que el sobrenadante quedara completamente límpido.

Las esporas así obtenidas se conservaron en refrigeración entre 4 y 8 grados centígrados (viabiles durante años), para tomar la cantidad necesaria en cualquier momento.

Una vez que se tenían las esporas, se procedió a determinar la proporción a la que debían usarse.

Para lo anterior, se prepararon dos cajas de Petri con una primera capa de 10 ml. de medio nutritivo (Antibiotic Medium No. 2, Difco), para cada una de las diferentes concentraciones de esporas a probar, dejándolas solidificar; a continuación se mezclaron las esporas en agar a 50°C vertiéndolo, en una segunda capa (capa inoculada) de 4 ml. sobre la capa base, repartiéndola perfectamente para que quedara homogénea. Cuando la segunda capa se solidificó las cajas se mantuvieron a 37°C, durante 18 horas y se determinó la concentración adecuada de esporas; la selección de esta concentración se hizo observando las cajas que presentaban un desarrollo uniforme y delgado que para nuestra cosecha resultó ser de 0.01%.

Este germen de prueba es susceptible a ampicilina y a gentamicina; con ello no podríamos medir ampicilina cuando

se encontrara combinada con gentamicina.\*

2).- Preparación del germen de prueba para medir gentamicina.

El germen de prueba utilizado fue Staphylococcus epidermidis ATCC 27626, cosechado de una caja de Mueller Hinton Agar (M.H.A.), Difco, calentado durante 18 a 24 horas y se usó al 2% de una suspensión ajustada a 60% de transmisión luminosa (T) a 640 nm. en fotocolorímetro (Coloman Jr. II). El microorganismo es sensible a gentamicina y resistente a ampicilina.

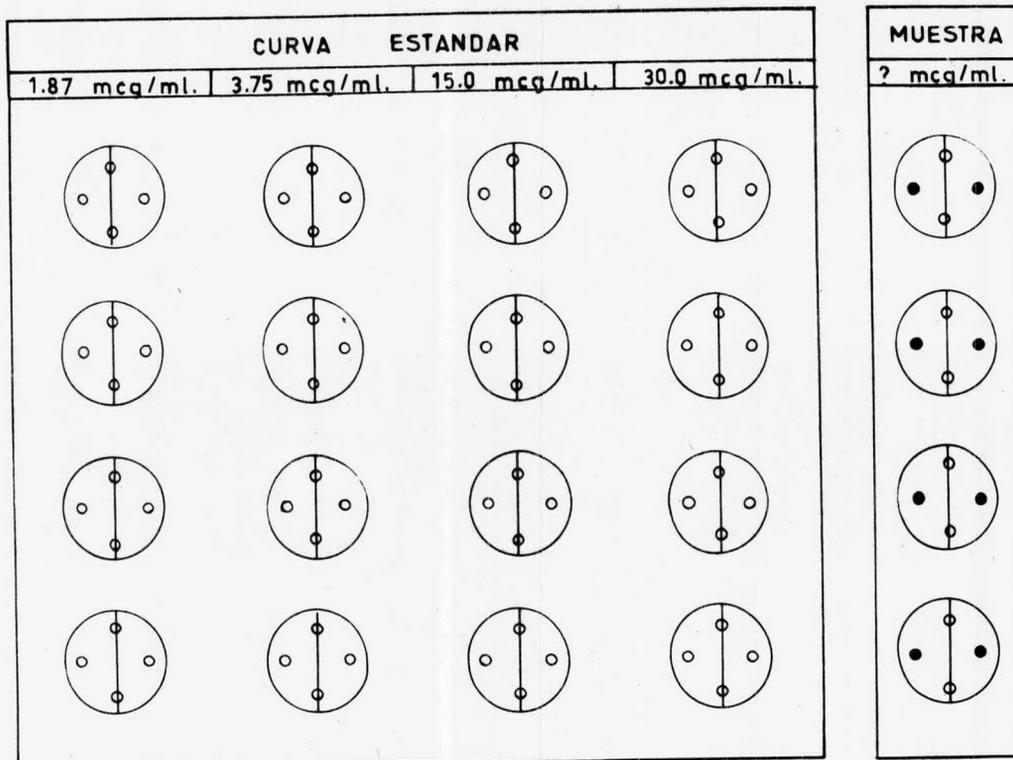
Al Staphylococcus epidermidis era necesario resembrarlo diariamente, durante el transcurso del experimento, en M.H.A., y verificar constantemente su pureza en medio de gelsa y sangre de borrego.

3).- Construcción del sistema de medida (uno para cada antimicrobiano).

El sistema de medición para medir ampicilina, consistió en la preparación de las cajas de Petri necesarias, (ver figura No. 1) utilizando como medio nutritivo Antibiotic Medium No. 2, Difco poniendo una primera capa niveladora de 16 ml. y una segunda capa de 4 ml. que contenía el germen de

-----  
\* En esos casos, se inactivó a la gentamicina con MgSO<sub>4</sub> al 2% y se impidió su difusión utilizando, en el agar, un pH de 5.8.

FIGURA No. 1



68

- ⊙ Concentración media de la curva 7.5 mcg/ml (PR).
- Concentraciones conocidas.
- Muestras problema.

prueba (Bacillus subtilis al 0,01%). Se tomaron 16 cajas preparadas como se indicó anteriormente, 4 de ellas se destinaron para cada una de las concentraciones conocidas, con excepción de la concentración del punto de referencia (PR) ya que éste se colocaba en todas las cajas sobre una línea de color con que previamente se marcaban las cajas al ser preparadas. Como se observa en la figura No. 1, en cada una de las cajas de cada grupo, se colocaron cuatro discos de papel filtro --- (Schleicher and Schuell 940-E) de 12.7 mm. de diámetro; dos de ellos se impregnaron con una pipeta (SMI micro/pettor, 75 microliters); usando un volumen de 0.075 ml. de la solución del PR y los otros dos se impregnaron con un volumen igual de una de las soluciones de concentración conocida.

De esta forma quedan, 32 discos impregnados con la solución de PR y 8 discos de cada una de las soluciones de concentración conocida.

Hecho lo anterior, las cajas así procesadas, se dejaron reposar 30 minutos invirtiéndose posteriormente y colocándose a temperatura constante ( 37°C) en el cuarto estufa, durante 14 a 16 horas, quedando listas para leerse al día siguiente.

- 4).- Lecturas de los valores de la curva estándar y corrección del sistema.

Las lecturas de los halos de inhibición logradas en nuestras cajas se realizaron con un vernier de una aproximación de 0.05 mm.; los datos se anotaron en tablas para las correcciones pertinentes (ver tablas No. 35 y 36).

- 4.1).- Corrección de las lecturas.

En cada grupo de 4 cajas de una misma concentración, se obtuvieron 8 valores para la concentración correspondiente a ese grupo y 8 valores para la concentración del PR (punto central o punto de referencia), de los cuales se calculó por separado la suma y el promedio, ver tablas No. 35 y 36.

Para corregir todo el sistema, se obtuvo la suma de los 32 valores del PR y su promedio total; éste último se comparó con el promedio del PR obtenido en cada uno de los grupos de cajas para las concentraciones conocidas; la diferencia que se obtuvo entre el PR total y el de los 8 valores de una concentración ya fuera positiva o negativa, era la corrección que debía hacerse al valor promedio de las lecturas de las concentraciones conocidas, por ejemplo:

|  |           |
|--|-----------|
| Promedio total de PR (Ampicilina).....   | 24,65 mm. |
| Promedio del PR obtenido del grupo de ca-<br>jas para la concentración de 30 mcg/ml... | 24.69 mm. |
| Factor de corrección (diferencia) .....  | 0.04 mm.  |
| Valor promedio de los halos de inhibición<br>para la concentración de 30 mcg/ml.....   | 30.14 mm. |
| Factor de corrección.....  | 0,04 mm.  |
| Valor corregido .....  | 30.10 mm. |

TABLA No. 35

LECTURA DE LOS VALORES DE LA CURVA ESTANDAR Y CORRECCION DEL SISTEMA.

Microorganismo de prueba: B. subtilis ATCC 6633 al 0.01 %.

Medio de cultivo: Antibiotic Medium No. 2, p<sup>H</sup> 5.8 y 2 % de MgSO<sub>4</sub>

Discos: de 12.7 mm. de diámetro.

Capa base: 16 ml.

Capa inoculada: 4 ml.

SOLUCIONES DE AMPICILINA.

| PR         | 1.875  | PR     | 3.75   | PR     | 15     | PR     | 30     |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 24.80      | 18.50  | 24.40  | 21.80  | 24.45  | 27.20  | 24.70  | 30.55  |        |
| 24.45      | 18.50  | 25.25  | 21.00  | 24.70  | 27.35  | 25.00  | 30.00  |        |
| 24.70      | 19.25  | 24.50  | 22.10  | 24.45  | 26.90  | 24.70  | 29.45  |        |
| 24.70      | 18.45  | 24.75  | 20.80  | 24.45  | 27.65  | 24.70  | 30.35  |        |
| 24.15      | 18.45  | 24.65  | 21.25  | 24.20  | 26.90  | 24.45  | 29.90  |        |
| 25.00      | 18.30  | 24.45  | 22.00  | 24.70  | 27.60  | 24.55  | 30.30  |        |
| 24.30      | 18.30  | 25.00  | 21.85  | 23.85  | 27.20  | 23.95  | 30.30  |        |
| 25.30      | 18.85  | 25.30  | 21.85  | 24.70  | 27.20  | 25.45  | 30.30  |        |
| Suma       | 197.40 | 148.60 | 198.30 | 172.65 | 195.50 | 218.00 | 197.50 | 241.15 |
| Promedio   | 24.67  | 18.57  | 24.78  | 21.58  | 24.44  | 27.25  | 24.69  | 30.14  |
| Corrección | -0.02  | 18.55  | -0.03  | 21.45  | +0.21  | 27.46  | -0.04  | 30.10  |

1.87 - a = 18.55

3.75 - b = 21.45

7.5 (PR) - c = 24.65

15.0 - d = 27.46

30.0 - e = 30.10

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5} = 18.62$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5} = 30.26$$

Suma total del PR (7.5) = 788.70

Promedio total del PR = 24.65

GRAFICA N° 14

CURVA ESTANDAR DE AMPICILINA

Discos de: 12.7 mm.

Base: 16 ml + 4 ml. inoculados

Microorganismo: *B. subtilis* 6633 al 0.01 %

Medio de cultivo: Antib. Medium N° 2 Difco

ph 5.8 MgSO<sub>4</sub> al 2 %

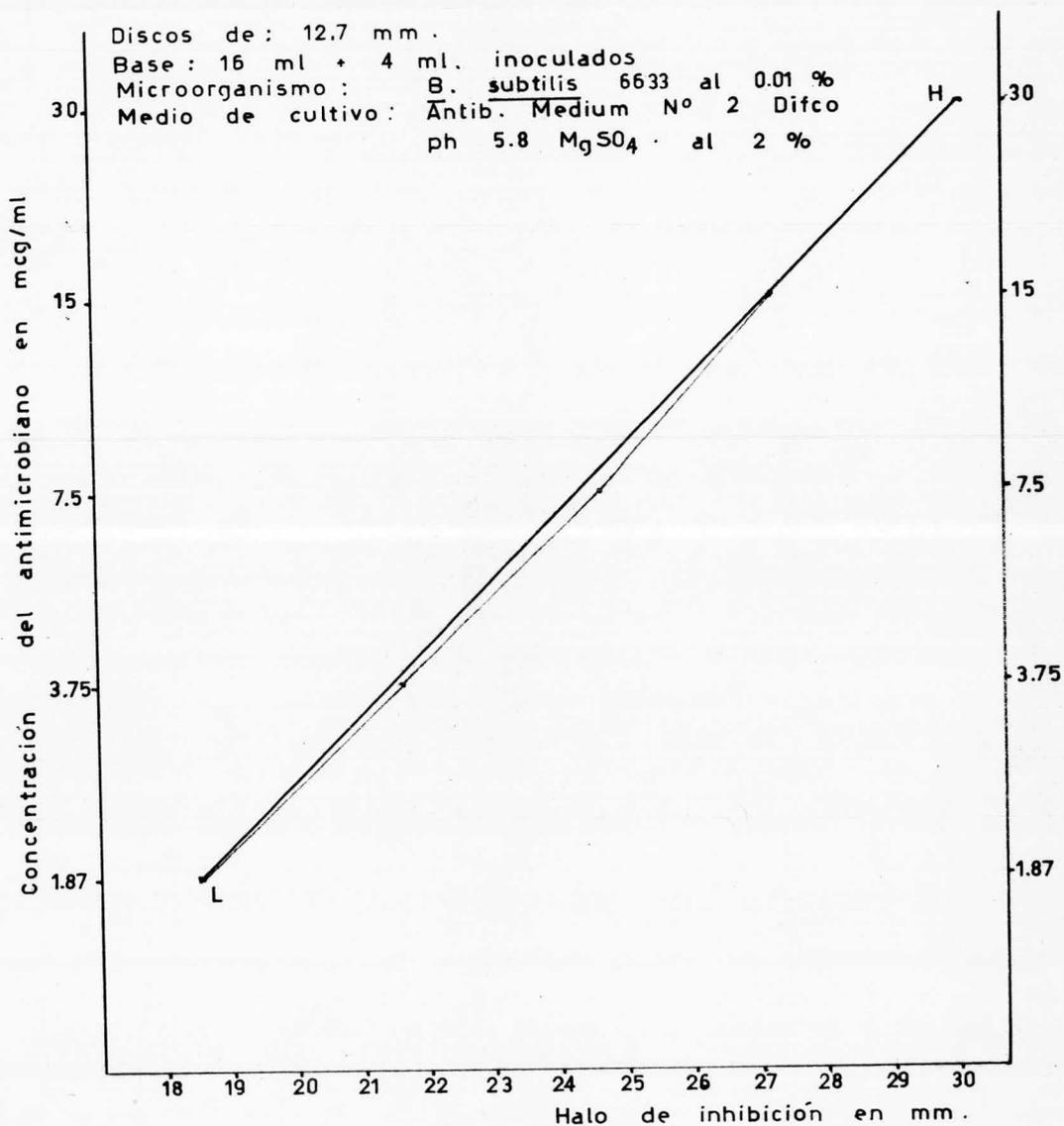


TABLA No. 36

LECTURA DE LOS VALORES DE LA CURVA ESTANDAR Y CORRECCION DEL SISTEMA.

Microorganismo de prueba: St. epidermidis ATCC 27626 al 2 %.

Medio de cultivo: Antibiotic Medium No. 2, pH 8.0

Discos: de 12.7 mm. de diámetro.

Capa base: 16. ml.

Capa inoculada: 4 ml.

SOLUCIONES DE GENTAMICINA.

| PR         | 1.875  | PR     | 3.75   | PR     | 15     | PR     | 30     |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 21.15      | 18.15  | 20.50  | 19.20  | 20.40  | 22.00  | 20.40  | 22.85  |        |
| 20.50      | 17.55  | 20.50  | 19.20  | 20.40  | 21.85  | 20.40  | 22.85  |        |
| 20.60      | 17.55  | 21.00  | 19.40  | 20.10  | 22.00  | 20.65  | 22.85  |        |
| 20.00      | 17.55  | 20.00  | 19.40  | 20.10  | 21.55  | 20.45  | 22.85  |        |
| 20.00      | 17.65  | 20.40  | 18.40  | 20.25  | 21.85  | 20.45  | 22.85  |        |
| 20.85      | 17.90  | 20.40  | 19.30  | 20.25  | 21.65  | 20.80  | 22.85  |        |
| 20.25      | 17.90  | 20.55  | 18.85  | 20.20  | 21.15  | 20.65  | 22.85  |        |
| 20.50      | 17.90  | 20.20  | 19.06  | 20.40  | 21.55  | 20.30  | 22.85  |        |
| Suma       | 163.85 | 142.15 | 163.25 | 152.75 | 162.10 | 173.60 | 164.10 | 182.80 |
| Promedio   | 20.48  | 17.77  | 20.40  | 19.09  | 20.26  | 21.70  | 20.51  | 22.85  |
| Corrección | -0.06  | 17.71  | +0.02  | 19.11  | +0.16  | 21.86  | -0.09  | 22.76  |

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5} = 17.80$$

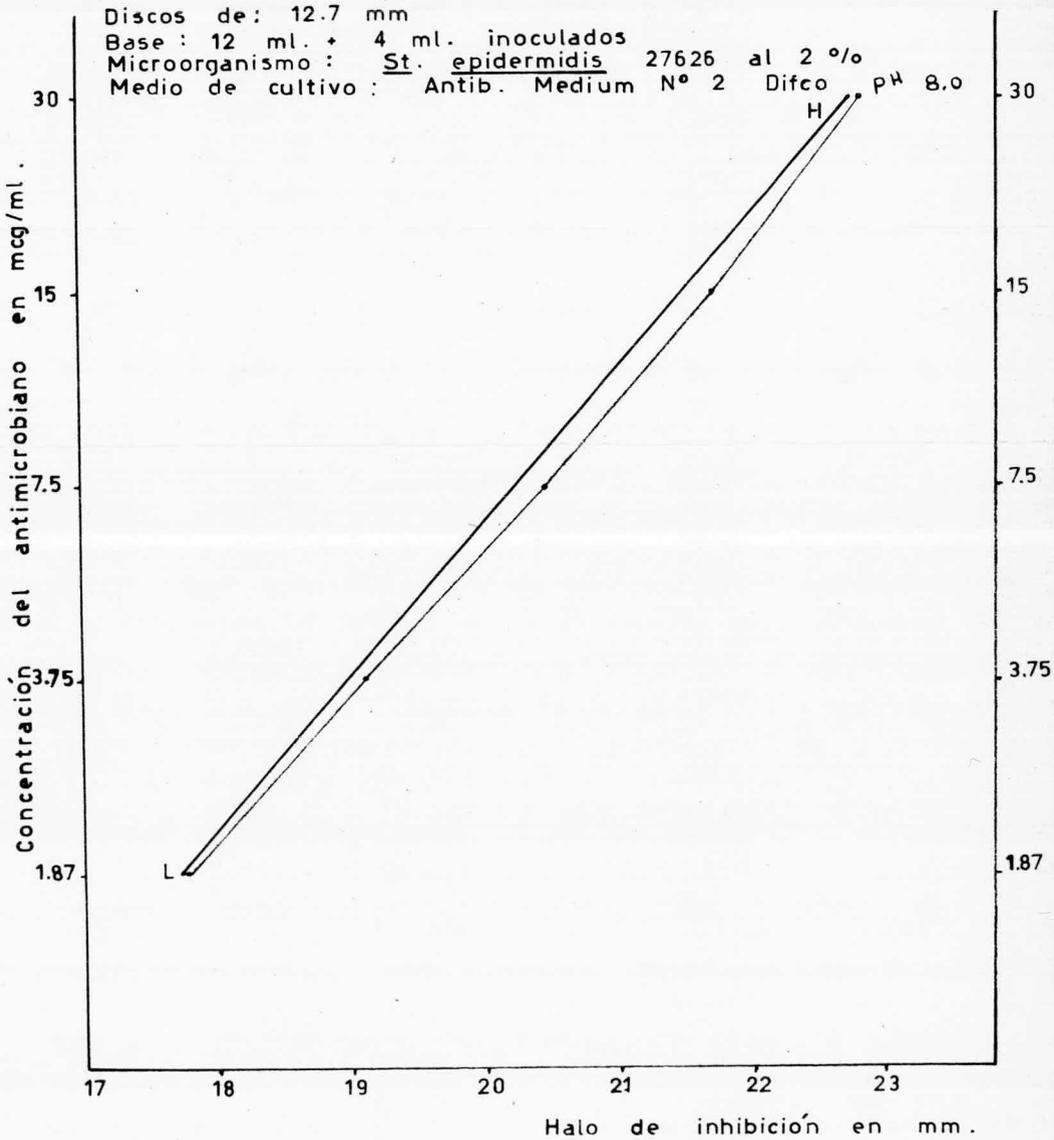
$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5} = 22.94$$

Suma total del PR (7.5) = 653.30

Promedio total del PR = 20.42

GRAFICA N° 15

CURVA ESTANDAR DE GENTAMICINA



5).- Trazo de la curva estándar de ampicilina.

Esta curva se trazó con los valores corregidos de -- los halos de inhibición que se obtuvieron en cada una de las - concentraciones y con el promedio total del PR; teniéndose así, cinco puntos, que se inscribieron en papel semilogarítmico de dos ciclos, anotándose en las abscisas las lecturas de los halos de inhibición en milímetros y en las ordenadas la concen-- tración del antimicrobiano en microgramos/mililitro.

Para obtener la línea de regresión se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5} \quad \text{para el punto bajo.}$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5} \quad \text{para el punto alto.}$$

Siendo:

a = Al halo de inhibición logrado para la concentración menor conocida, expresada en mm. (1.875 -- mcg/ml.)

b = Al halo de inhibición logrado por la concentración de 3.75 mcg/ml.

c = Al halo de inhibición logrado por la concentración de 7.5 mcg/ml (PR).

d = Al halo de inhibición logrado por la concentración de 15 mcg/ml.

e = Al halo de inhibición logrado por la concentración de 30 mcg/ml.

Ya obtenidos los valores del punto bajo (L) y el alto (H) se inscribieron y se trazó la curva de regresión (53, -- 54), ver tabla 35 y gráfica No. 14.

El sistema de medida para gentamicina se encuentra reportado en la tabla No. 36 y gráfica No. 15.

6).- Cuantificación de los antimicrobianos problema.

La cuantificación de la estabilidad de los antimicrobianos problema, sometidos a la interacción físico-química (solos y combinados) de temperatura y tiempo, se hizo utilizando los sistemas de medida arriba descritos.

En las tablas No. 37, 38 y 39 se muestra la preparación de las concentraciones conocidas problema, tanto solas como combinadas, preparadas con caldo Mueller Hinton, Difco.

El tipo de cajas utilizadas para medir ampicilina y/o gentamicina (solas o combinadas) fueron las mismas que las que se utilizaron en la preparación de sus respectivas curvas estándar, ver lado derecho de la figura No. 1.

En el momento de terminar de preparar las curvas estándar de ambos antimicrobianos, se empezaron a procesar las

muestras problema a cada tiempo marcado en la tabla No. 2, ca  
lentándolas a 37°C y haciendo las lecturas al día siguiente.

TABLA No. 37

PREPARACION DE LAS SOLUCIONES (CONCENTRACIONES PROBLEMA) DE AMPICILINA (A)  
Y GENTAMICINA (G) UTILIZANDO COMO SOLVENTE M. H. B.

Solución madre (M) 20 mg (A o G) + 20 ml M.H.B. = 1000 mcg/ml.

| Solución   | Procedimiento           | Concentración<br>en<br>mcg/ml | Volumen<br>inicial<br>(ml) | Volumen<br>final<br>(ml) |
|------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| I (A o G)  | 1 ml (M) + 9 ml M.H.B.  | 100                           | 10                         | 4                        |
| II (A o G) | 6 ml (I) + 4 ml M.H.B.  | 60                            | 10                         | 2                        |
| 1 (A o G)  | 8 ml (II) + 8 ml M.H.B. | 30                            | 16                         | 7                        |
| 2 (A o G)  | 9 ml (1) + 9 ml M.H.B.  | 15                            | 18                         | 9                        |

TABLA No. 38

PROCEDIMIENTO POR MEDIO DEL CUAL SE OBTUVIERON LAS PROPORCIONES:

A, B, C, D, Y E; PARA AMPICILINA (A) Y PARA GENTAMICINA (G).

| Solución  | Procedimiento              | Concentración<br>en<br>mcg/ml. | Volumen<br>inicial<br>ml. | Volumen<br>final<br>ml. |
|-----------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 3 (A o G) | 4 ml (I) + 6 ml. M.H.B.    | 40                             | 10                        | 6                       |
| 4 (A o G) | 4 ml (3) + 4 ml. M.H.B.    | 20                             | 8                         | 4.5                     |
| 5 (A o G) | 3.5 ml (4) + 3.5 ml M.H.B. | 10                             | 7                         | 4                       |
| 6 (A o G) | 3 ml (5) + 3 ml. M.H.B.    | 5                              | 6                         | 6                       |

TABLA No. 39

FORMA CON LA CUAL SE OBTUVIERON LAS PROPORCIONES COMBINADAS DE AMPICILINA MAS GENTAMICINA.

| Se agregaron:       | Solución problema | Concentración problema A/G mcg/ml | Se agregaron:       |
|---------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|
| 2 ml de la Sol. 3 A | A                 | 20/2.5                            | 2 ml de la Sol. 6 G |
| 2 ml de la Sol. 4 A | B                 | 10/5                              | 2 ml de la Sol. 5 G |
| 2 ml de la Sol. 2 A | C                 | 7.5/7.5                           | 2 ml de la Sol. 2 G |
| 2 ml de la Sol. 5 A | D                 | 5/10                              | 2 ml de la Sol. 4 G |
| 2 ml de la Sol. 6 A | E                 | 2.5/20                            | 2 ml de la Sol. 3 G |

79



7). Los siguientes incisos especifican los cuidados - que se tuvieron para evitar posibles errores en - la metodología del objetivo No. 1.

7.1) -La primera toma de muestra (m-0), de los problemas, se hizo 15 minutos después de haber hecho las correspondientes combinaciones, -- con el fin de observar el comportamiento de los antimicrobianos antes de ser calentados.

7.2). Una vez colocado el disco con la muestra, para evitar que se deformaran los halos de inhibición, dejamos reposar las cajas 30 minutos antes de ser calentadas a 37°C.

7.3).-Para evitar la evaporización en los tubos -- que contenían las concentraciones problema, fueron sellados con papel parafilm.

7.4) -Con el objeto de no tener variaciones en la temperatura (37°C) la toma de muestras se - realizaron en el cuarto estufa.

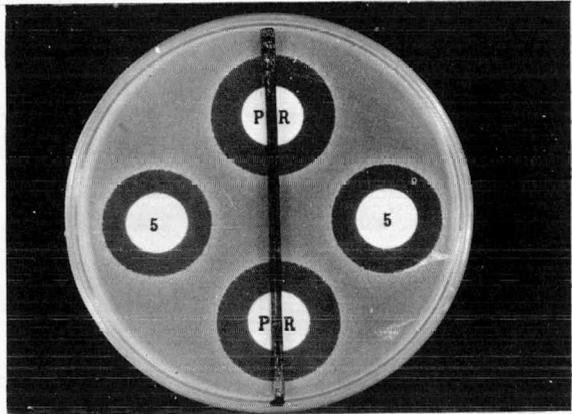
7.5).-La solución de PR que fue utilizado durante el experimento se mantuvo en refrigeración, para evitar cualquier alteración en su composición. El PR se preparó en volumen suficiente para ser utilizado, tanto en las cajas de la curva estándar, como en las cajas

que contienen las concentraciones problema.

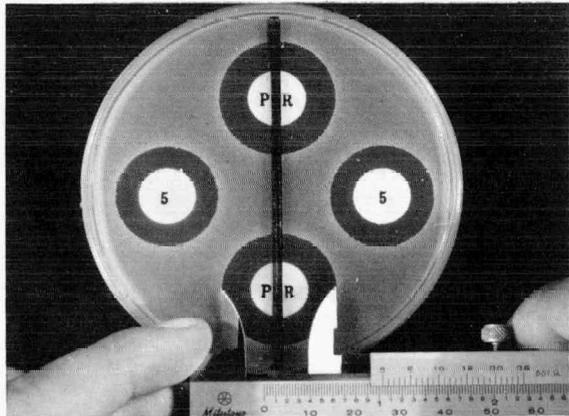
7.6). Las lecturas de los halos de inhibición de las curvas estándar, PR y de las concentraciones conocidas (solas y combinadas) se realizaron al día siguiente, con el fin de que nos proporcionaran el crecimiento bacteriano ideal y obtener halos perfectamente definidos (ver fotos No. 6 y 7).

8).- Forma de ajustar los valores encontrados de los problemas (concentraciones probadas), con el valor del PR de la curva estándar correspondiente.

En cada una de las cajas con muestra problema se midió el halo de inhibición logrado (dos datos) y también el logrado por el PR (dos datos), como se muestra en la tabla No. 40, que corresponde a las primeras muestras (muestra-0) tomadas a los 15 minutos, de las 5 concentraciones probadas de ampicilina sola, que se anexan para ejemplificar.



No. 6. La fotografía muestra los halos de inhibición logrados por la concentración de 5 mcg/ml, en la curva estándar que se hizo con soluciones en plasma, siendo el PR = 2.5 mcg/ml.



No. 7. En esta fotografía se muestra la forma en -- que se medían los halos de inhibición logrados, tanto para las curvas estándar como pa ra las concentraciones problema.

TABLA No. 40

ESTABILIDAD DE AMPICILINA SODICA EN M. H. B. A 37°C.

| T (hr.) | PR          | Concen-<br>tración<br>2.5 | PR         | Concen-<br>tración<br>5.0 | PR         | Concen-<br>tración<br>7.5 | PR          | Concen-<br>tración<br>10.0 | PR          | Concen-<br>tración<br>20.0 |
|---------|-------------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|-------------|----------------------------|-------------|----------------------------|
| 15*     | 23.80       | 19.65                     | 24.20      | 24.00                     | 24.35      | 24.70                     | 24.50       | 25.75                      | 24.55       | 28.40                      |
| (m-0)   | 24.40       | 20.00                     | 24.60      | 22.85                     | 24.35      | 24.80                     | 24.50       | 26.00                      | 24.55       | 28.40                      |
| S       | 48.20       | 39.65                     | 48.80      | 46.85                     | 48.70      | 49.50                     | 49.00       | 51.75                      | 49.10       | 56.80                      |
| P       | 24.10       | 19.82                     | 24.40      | 23.42                     | 24.35      | 24.75                     | 24.50       | 25.87                      | 24.55       | 28.40                      |
| C       | +0.55       | 20.37                     | +0.25      | 23.67                     | +0.30      | 25.05                     | +0.15       | 26.02                      | +0.10       | 28.50                      |
| L       | 2.78 mcg/ml |                           | 6.2 mcg/ml |                           | 8.5 mcg/ml |                           | 10.8 mcg/ml |                            | 19.5 mcg/ml |                            |

S= suma. P= promedio. C= corrección. L= lectura. m= muestra. PR= (24.65 mcg/ml).

Las lecturas de los halos de inhibición obtenidas - de las concentraciones conocidas problema, una vez corregidas como lo muestra el ejemplo de la tabla No. 40, se concentra- ron en las tablas Nos. 6, 7, 8 y 9; con sus correspondientes gráficas de estabilidad a través del tiempo, ver gráficas --- No. 1, 2, 3 y 4.

TABLA No. 41

LECTURA DE LOS VALORES DE LA CURVA ESTANDAR Y CORRECCION DEL SISTEMA.

Microorganismo de prueba: B. subtilis ATCC 6633 al 0.01 %.

Medio de cultivo: Antibiotic Medium No. 2, pH 5.8 y 2 % de MgSO<sub>4</sub>

Discos: de 12.7 mm. de diámetro.

Capa base: 12 ml.

Capa inoculada: 4 ml.

SOLUCIONES DE AMPICILINA.

| PR         | 0.625  | PR     | 1.25   | PR     | 5.0    | PR     | 10.0   |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 20.30      | 14.00  | 20.80  | 18.40  | 20.70  | 23.40  | 20.80  | 27.60  |        |
| 20.10      | 14.90  | 21.30  | 18.20  | 20.20  | 23.20  | 21.10  | 26.90  |        |
| 20.30      | 15.10  | 21.20  | 18.20  | 20.70  | 23.90  | 20.90  | 27.20  |        |
| 20.50      | 15.30  | 20.90  | 17.70  | 20.20  | 23.80  | 20.90  | 26.60  |        |
| 21.00      | 15.70  | 21.00  | 17.60  | 20.80  | 23.70  | 20.60  | 26.30  |        |
| 20.90      | 15.50  | 20.50  | 18.00  | 21.80  | 24.60  | 20.70  | 26.90  |        |
| 20.90      | 14.80  | 20.80  | 18.00  | 20.50  | 23.40  | 21.10  | 26.90  |        |
| 20.80      | 15.40  | 20.80  | 17.70  | 21.30  | 24.10  | 20.90  | 26.80  |        |
| Suma       | 164.80 | 121.30 | 167.30 | 143.80 | 166.20 | 190.20 | 167.00 | 215.20 |
| Promedio   | 20.60  | 15.16  | 20.91  | 17.97  | 20.77  | 23.77  | 20.87  | 26.90  |
| Corrección | +0.19  | 15.35  | -0.12  | 17.85  | +0.02  | 23.79  | -0.08  | 26.82  |

0.625 - a = 15.35

1.25 - b = 17.85

2.5 (PR) - c = 20.79

5.0 - d = 23.79

10.0 - e = 26.82

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5} = 15.14$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5} = 26.69$$

Suma total del PR (2.5) = 665.30

Promedio total del PR = 20.79

GRAFICA N° 16

CURVA ESTANDAR DE AMPICILINA

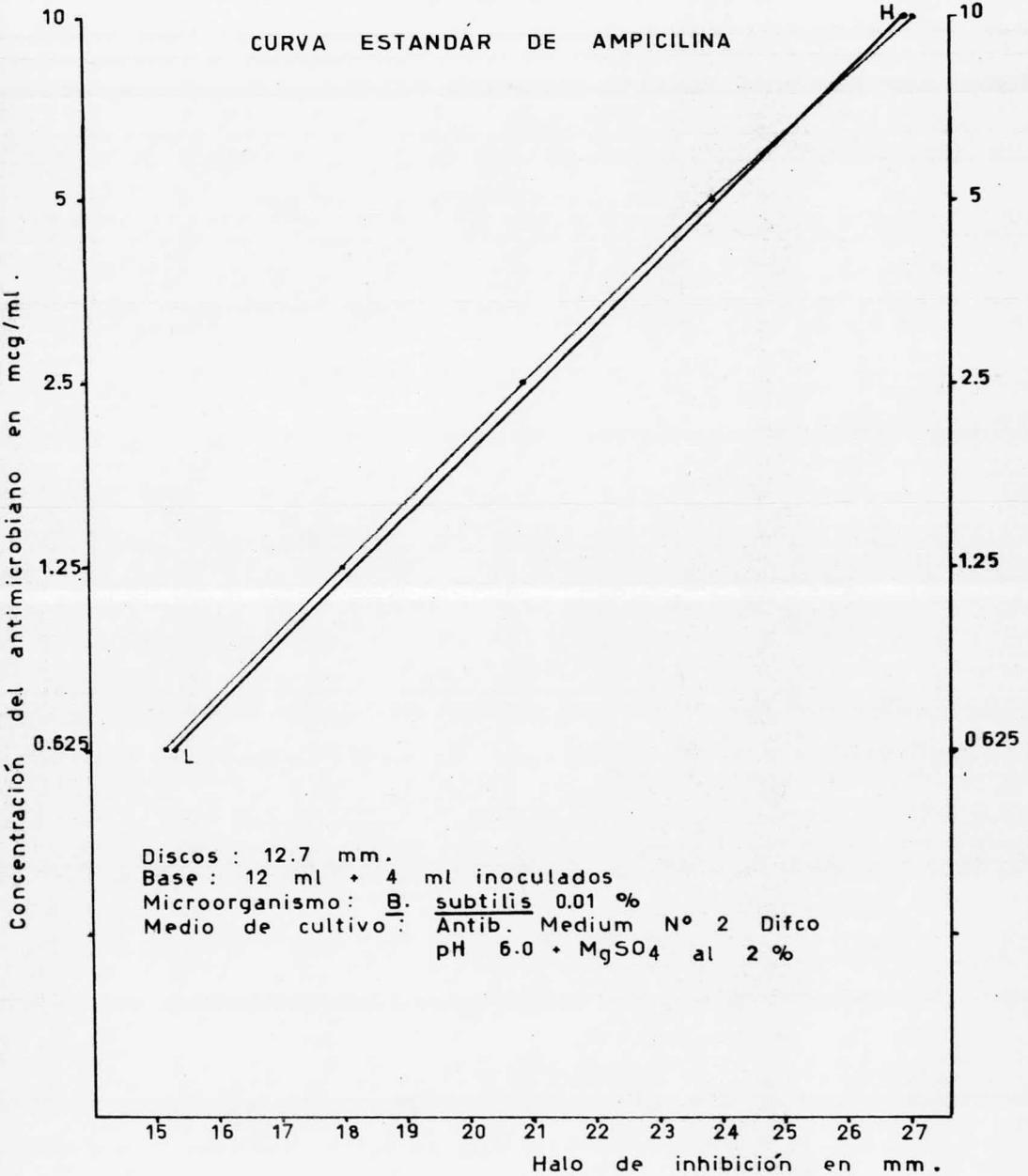


TABLA No. 42

LECTURA DE LOS VALORES DE LA CURVA ESTANDAR Y CORRECCION DEL SISTEMA.

Microorganismo de prueba: St. epidermidis ATCC 27626 al 2 %.

Medio de cultivo: Antibiotic Medium No. 2, pH 8.0

Discos: de 12.7 mm. de diámetro.

Capa base: 12 ml.

Capa inoculada: 4 ml.

SOLUCIONES DE GENTAMICINA.

| PR         | 0.5    | PR     | 1.0    | PR     | 4.0    | PR     | 8.0    |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 18.30      | 15.60  | 17.80  | 17.40  | 17.50  | 19.00  | 17.40  | 20.20  |        |
| 18.00      | 15.40  | 18.20  | 16.90  | 18.30  | 19.60  | 18.10  | 19.90  |        |
| 17.80      | 14.90  | 18.30  | 16.40  | 17.40  | 19.20  | 17.90  | 19.70  |        |
| 17.90      | 15.60  | 18.60  | 17.50  | 17.50  | 19.50  | 17.80  | 20.20  |        |
| 17.80      | 15.50  | 18.40  | 16.90  | 18.30  | 19.50  | 18.80  | 20.10  |        |
| 17.70      | 15.70  | 18.80  | 16.80  | 18.70  | 19.80  | 18.00  | 20.00  |        |
| 17.30      | 15.00  | 18.00  | 16.70  | 17.90  | 18.60  | 18.50  | 20.00  |        |
| 17.40      | 15.80  | 17.80  | 16.70  | 17.80  | 18.80  | 18.30  | 20.20  |        |
| Suma       | 142.20 | 123.50 | 145.90 | 135.30 | 143.40 | 154.00 | 144.80 | 160.30 |
| Promedio   | 17.77  | 15.43  | 18.23  | 16.91  | 17.92  | 19.25  | 18.10  | 20.03  |
| Corrección | +0.23  | 15.66  | -0.23  | 16.68  | +0.08  | 19.33  | -0.10  | 19.93  |

0.5 - a = 15.66

1.0 - b = 16.68

2.0 (PR) - c = 18.00

4.0 - d = 19.33

8.0 - e = 19.93

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5} = 15.68$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5} = 20.15$$

Suma total del PR (2.0) = 576.30

Promedio total del PR = 18.00

GRAFICA N° 17

CURVA ESTANDAR DE GENTAMICINA

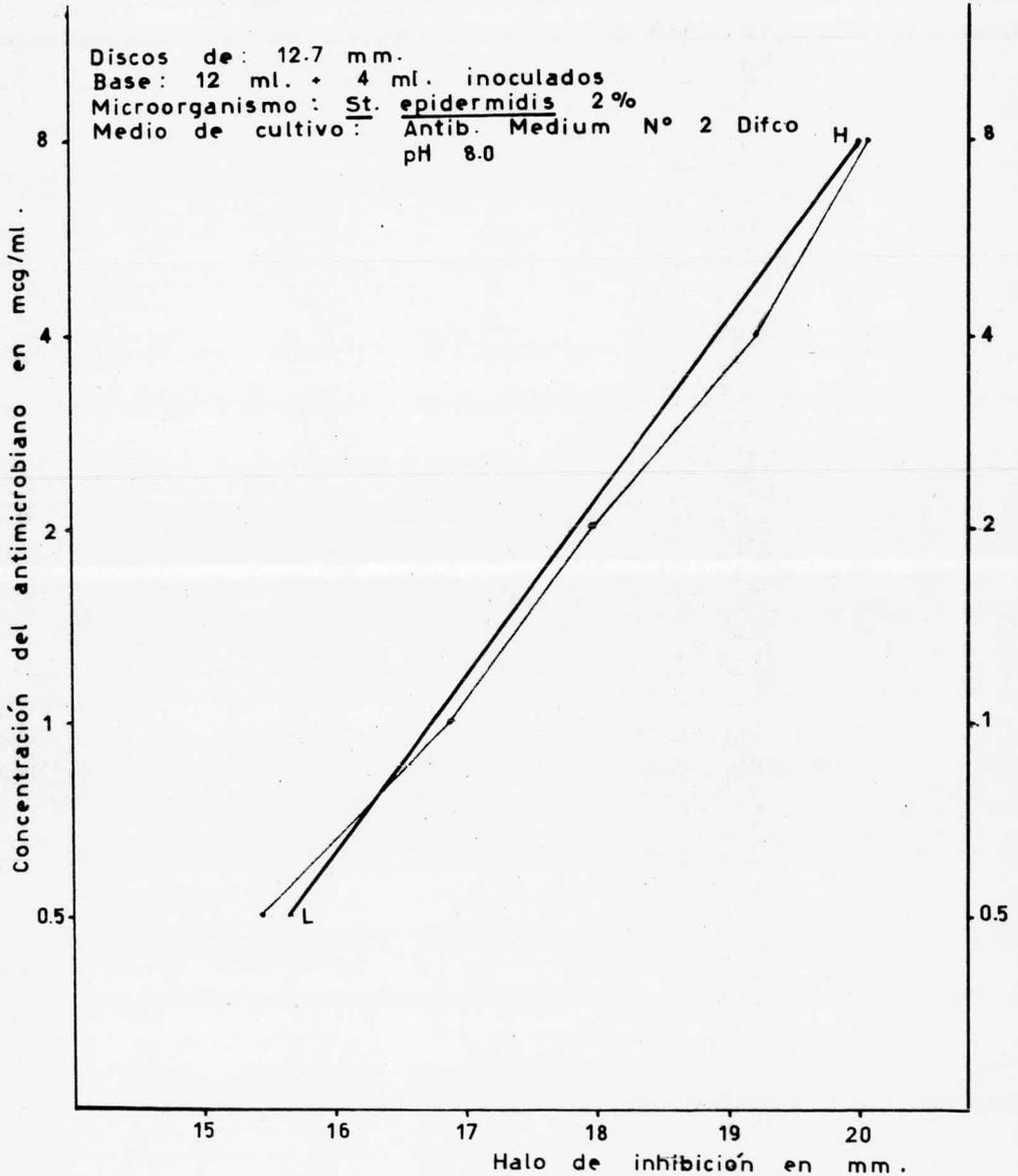


TABLA No. 43

LECTURA DE LOS VALORES DE LA CURVA ESTANDAR Y CORRECCION DEL SISTEMA.

Microorganismo de prueba: B. subtilis ATCC 6633 al 0.01 %

Medio de cultivo: Antibiotic Medium No. 2, pH 5.8 y 2 % de MgSO<sub>4</sub>

Discos: de 12.7 mm. de diámetro.

Capa base: 12 ml.

Capa inoculada: 4 ml.

SOLUCIONES DE AMPICILINA.

|            | PR     | 0.625  | PR     | 1.25   | PR     | 5.0    | PR     | 10.0   |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|            | 20.90  | 16.00  | 20.40  | 17.70  | 20.40  | 24.00  | 20.30  | 26.50  |
|            | 20.70  | 15.40  | 20.50  | 17.60  | 20.90  | 23.50  | 19.80  | 26.00  |
|            | 20.50  | 15.40  | 20.90  | 18.60  | 20.90  | 23.60  | 21.20  | 26.20  |
|            | 20.60  | 15.40  | 20.70  | 17.80  | 20.60  | 23.40  | 20.70  | 26.10  |
|            | 21.30  | 16.60  | 20.80  | 18.00  | 20.30  | 23.60  | 20.60  | 25.60  |
|            | 20.80  | 14.90  | 21.30  | 18.20  | 20.80  | 23.30  | 20.60  | 25.90  |
|            | 20.10  | 15.30  | 21.50  | 19.30  | 20.80  | 23.60  | 21.50  | 27.00  |
|            | 20.70  | 15.20  | 20.80  | 17.70  | 20.60  | 23.00  | 21.10  | 26.50  |
| Suma       | 165.60 | 124.20 | 166.90 | 144.90 | 165.30 | 188.00 | 165.80 | 209.80 |
| Promedio   | 20.70  | 15.52  | 20.86  | 18.11  | 20.66  | 23.50  | 20.72  | 26.22  |
| Corrección | +0.03  | 15.55  | -0.13  | 17.98  | +0.07  | 23.57  | +0.01  | 26.23  |

0.625 - a = 15.55

1.25 - b = 17.98

2.5 (PR) - c = 20.73

5.0 - d = 23.57

10.0 - e = 26.23

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5} = 15.42$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5} = 26.20$$

Suma total del PR (2.5) = 663.60

Promedio total del PR = 20.73

GRAFICA N° 18

CURVA ESTANDAR DE AMPICILINA

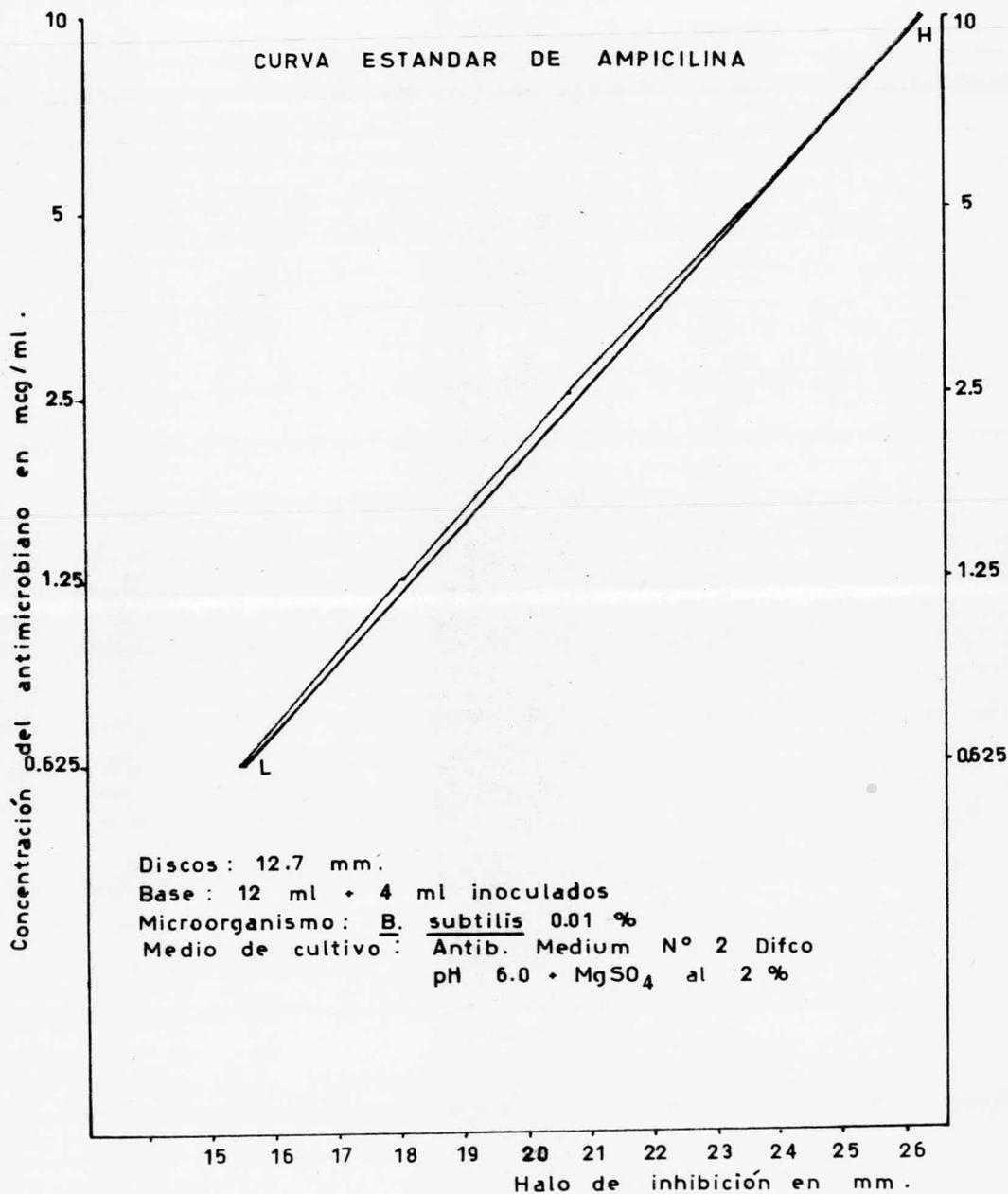


TABLA No. 44

LECTURA DE LOS VALORES DE LA CURVA ESTANDAR Y CORRECCION DEL SISTEMA.

Microorganismo de prueba: St. epidermidis ATCC 27626 al 2 %.

Medio de cultivo: Antibiotic Medium No. 2, pH 8.0

Discos: de 12.7 mm. de diámetro.

Capa base: 12 ml.

Capa inoculada: 4 ml.

SOLUCIONES DE GENTAMICINA.

|            | PR     | 0.5    | PR     | 1.0    | PR     | 4.0    | PR     | 8.0    |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|            | 19.20  | 16.60  | 18.90  | 17.60  | 18.90  | 20.80  | 19.40  | 21.60  |
|            | 19.20  | 16.00  | 18.80  | 17.90  | 19.00  | 20.20  | ---    | 21.80  |
|            | 20.00  | 16.30  | 18.70  | 17.50  | 18.30  | 19.90  | 19.20  | 21.90  |
|            | 18.80  | 16.60  | 19.40  | 18.00  | 18.50  | 19.50  | 19.30  | 22.20  |
|            | 18.90  | 16.40  | 19.20  | 17.70  | 19.00  | 20.10  | 18.50  | 21.80  |
|            | ---    | 16.90  | 18.50  | 17.30  | 18.70  | 20.50  | 18.70  | 21.60  |
|            | 19.90  | 16.20  | 18.80  | 17.30  | 19.00  | 20.20  | 18.60  | 21.60  |
|            | 18.60  | 16.40  | 18.70  | 17.50  | 18.30  | 20.80  | 18.40  | 20.80  |
| Suma       | 134.60 | 131.40 | 151.00 | 140.80 | 149.70 | 162.00 | 132.11 | 173.30 |
| Promedio   | 19.22  | 16.42  | 18.87  | 17.60  | 18.71  | 20.25  | 18.87  | 21.66  |
| Corrección | -0.31  | 16.11  | +0.04  | 17.64  | +0.20  | 20.45  | +0.04  | 21.70  |

0.5 - a = 16.11  
 1.0 - b = 17.64  
 2.0 (PR) - c = 18.91  
 4.0 - d = 20.45  
 8.0 - e = 21.70

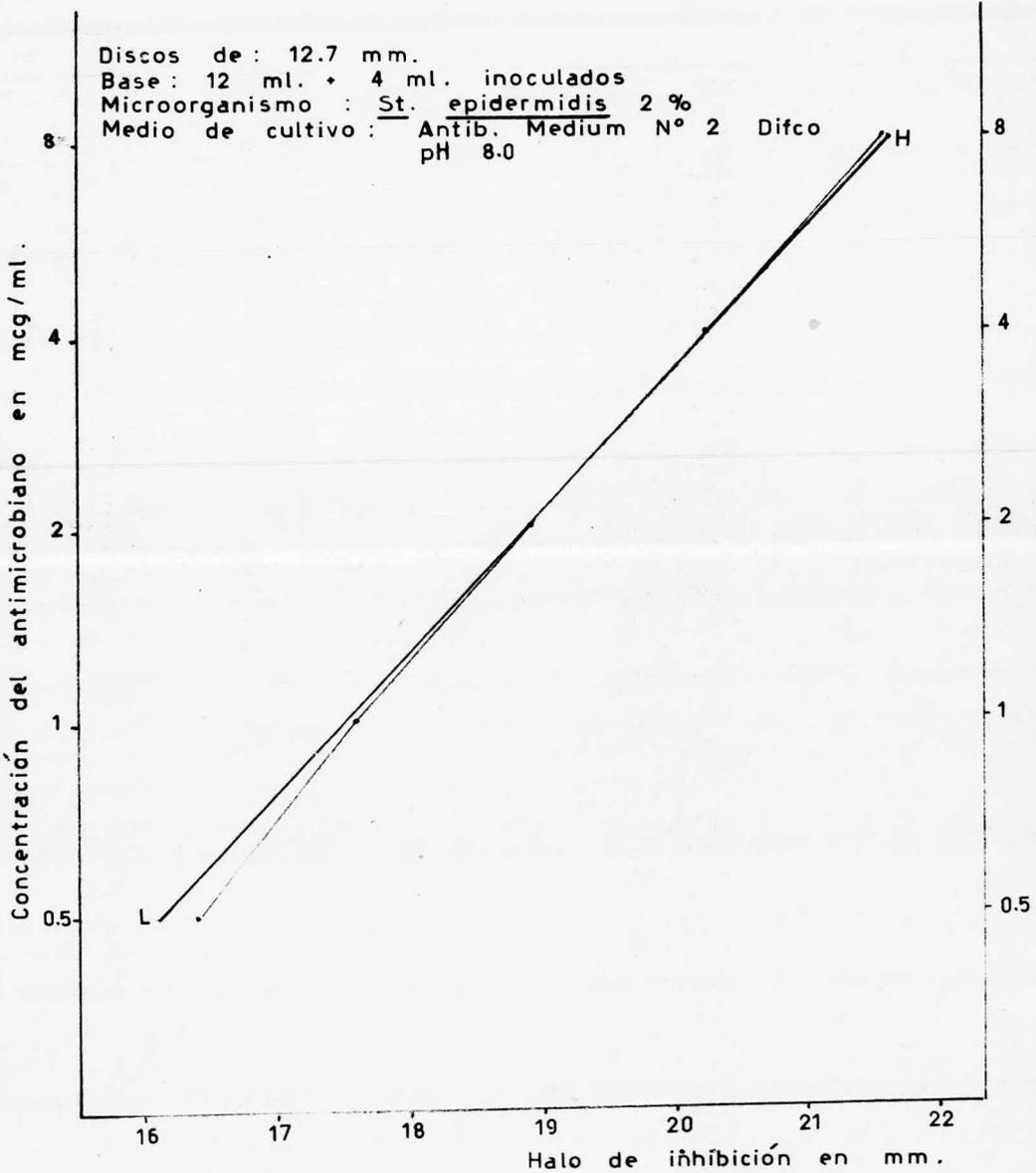
$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5} = 16.16$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5} = 21.76$$

Suma total del PR (2.0) = 567.40  
 Promedio total del PR = 18.91

GRAFICA N° 19

CURVA ESTANDAR DE GENTAMICINA



## X.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Garrod, L.P., Lambert, H.P. and F. O'Grady. Anti  
biotic and Chemotherapy. Fourth ed. Churchill  
Livingstone Edimburgh. p. 546, 1978.
- 2.- Goodman, L.S. and Gilman A. Bases Farmacológicas  
de la Terapéutica, 4a. ed. Nueva Editorial Inte-  
ramericana, S. A. de C. V. México pp. 543-547,  
1974.
- 3.- Goth, A. Farmacología Médica, 6a. ed. Interamerii  
cana. México, pág. 718, 1973.
- 4.- Hymas, P.J., et al. Synergy between cephalospo--  
rin and aminoglycoside antibiotics against Provi-  
dencia and Proteus. Antimicrob. Agents and Chemo  
ther. 5:571-577, 1974.
- 5.- Moellering, R. C. Jr., et al. Penicillin-Tobramyi  
cin synergism against Enterococci: a comparison  
with penicillin and gentamicin. Antimicrob. - -  
Agents and Chemother. 3:576-579, 1973.
- 6.- Klastersky, J., et al. Bacteriological and clini  
cal activity of the ampicillin/gentamicin and ce  
phalotin/gentamicin combinations. A.J. Med. Sci.  
262:283-290, 1971.

- 7.- Bulger, R. J., Kirby, W. M. Gentamicin and ampicillin: synergism with other antibiotics, Am. J. Med. Sci. 246:717-726, 1963.
- 8.- Gerding, D. N., et al. Cephalosporin and aminoglycoside concentrations in peritoneal capsular fluid in rabbits. Antimicrob. Agents and Chemother. 10:902-911, 1976.
- 9.- Smith, C. B., et al. Use of gentamicin in combinations with other antibiotic, J. Infect. Dis. 119:370-377, 1969.
- 10.- Rodríguez, V., Whitecar, J. P. and Bodey, B. P. Therapy of infections with the combination of carbenicillin and gentamicin. Antimicrob. Agents and Chemother. 1969. pp. 386-390, 1970.
- 11.- Cooper, R. G., Rice, J. C. and Penfold, J. L. Pseudomonas infection treated with carbenicillin and gentamicin. Med. J. of Inf. Dis. 1:517-519, 1969.
- 12.- Waitz, J., et al. In vitro activity of gentamicin and carbenicillin. J. Antibiot. 25:219-225, 1972.

- 13.- Meyers, B. R. and Hirschman, S. Z. Antimicrobial activity in vitro of netilmicin and comparison with sisomicin, gentamicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 11:118-121, 1977.
- 14.- Kantor, R. J. and Norden, C. W. In vitro activity of netilmicin, gentamicin and amikacin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 11:126-131, 1971.
- 15.- McLaughlin, J. E. and Reeves, D. S. Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. *Lancet*, i: 261-264, 1971.
- 16.- Noone, P. and Patisson, J. R. Therapeutic implication of interaction of gentamicin and penicillins. *Lancet*, i, 575-578, 1971.
- 17.- Escárzaga, T. E. y Hill, J.J. Determinación de actividad antimicrobina presente en los discos para antibiograma. *Tribuna Médica XXIII*, No. 9. pp. A7-A11, 1972.
- 18.- Grove, D. C. and Randall. *Assay methods of antibiotics: a laboratory manual.* Medical Encyclopedia, Inc. N. Y. pp. 53-58, 1955.
- 19.- Anderson, T. G. and Troyanosky. 1960. Antibiotic testing by the disk method. *J. Antibiot.* -- pp. 587 - 595, Annu. 1959-1960.

- 20.- Bawer, A. W. et al. Antibiotic susceptibility - testing by estandarized single disk method. - Amer. J. Clin. Pathol. 45:493-496, 1966.
- 21.- Bennet, J. V., Brodie, J. L., Benner, E. J. and Kirby, W. H. Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol. 14:170-177, 1966.
- 22.- Cassady, G. Plasma volume studies in low birth-- weight infants. Pediatr. 38:1020-1027, 1966.
- 23.- Chang, M. G. et al. Kanamicin and gentamicin --- tresment of neonatal sepsis and meningitis. Pe-- diatr. 56:696-699, 1975.
- 24.- Davies, W. W. and Stant, T.R. Disk plate method of microbiological antibiotic assay. I. Factors influencing variability and error. Appl. Microbiol. 22:659-665, 1971.
- 25.- Ericsson, H. M. and Sherris, J. C. Antibiotic - sensivity testing report. Scand (Suppl. B). - - 217:61, 1971.
- 26.- Gavan, T. R., McFadden, H. W. Jr. and Cheatle, E. L. Antimicrobial susceptibility testing. Ame- rican Society of Clinical Pathol. Inc. Chicago Illinois, p. 244, 1971.

- 27.- Howard, J. B. and McCracken, G. H. Jr. Pharmacological evaluation of amikacin in neonates. Antimicrob. Agents and Chemother. 8:86-90, 1975.
- 28.- Howard, J. B. and McCracken, G. H. Jr. Reappraisal of kanamycin usage in neonates. Pediatr. - - 86:949-956, 1975.
- 29.- Klein, J. D. et al. Gentamicin in serious neonatal infections: absorption, excretion and clinical results in 25 cases. J. Infect. Dis. 124: 5224, 1971.
- 30.- Liberman, D. F., Fitzgerald, J. and Robertson, R. G. Rapid disk test determining clindamycin - serum levels. Antimicrob. Agents and Chemother. 5:458-461, 1974.
- 31.- Lund, M. E., Blazavic, D. J. and Matsen, J. M. Rapid gentamicin bioassay using a multiple-antibiotic-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob. Agents and Chemother. 4:569-573, --- 1973.
- 32.- McCracken, G. H. Jr. and Jones, L. G. Gentamicin in the neonatal period. Am. J. Dis. Child. - - - 120:524, 1970.
- 33.- McCracken, G. H. Jr. West, L. R. and Horton. L.

- J. Urinarie excretion of gentamicin in the neonatal period. J. Infect. Dis. 123:259-262, 1971.
- 34.- McCracken, G. H. Jr., Chrone, D. F. and Thomas, M. L. Pharmacologic evaluation of gentamicin in newborn infants. J. Infect. Dis. 124:5214, 1974.
- 35.- Nunnery, A. W. and Riley, H. D. Gentamicin: clinical and laboratory studies in enphants and children. J. Infect. Dis. 119:460-464, 1979.
- 36.- Riley, H. D., et al. Clinical and laboratory evaluation of gentamicin in enphants and children. J. Infect. Dis. 124:5236, 1971.
- 37.- Sabath, L. D. and Toflegaard, I. Rapid microa--ssays for clindamycin and gentamicin when pre--sent together and effect of  $p^H$  and of each on - the bacterial activity of the other. Antimicrob. Agents and Chemother. 6:54-59, 1974.
- 38.- Simon, H. J. and Yin, F. J. Microbioassay of antimicrobial agents. Appl. Microbiol. 19:573-579, 1970.
- 39.- Stroy, S. A. Modified microbiological assay for rapid estimation of antibiotic concentration in human sera. Appl. Microbiol. 18:31-34, 1969.

- 40.- Sabath, L. D. Synergy of antibacterial substances by apparently known mechanisms. *Antimicrob Agents and Chemother.* pp. 210-217, 1968.
- 41.- Klastersky, J. et al. Synergy between amikacin and cefazolin against *Klebsiella*: in vitro studies and effect on the bactericidal activity of serum. *J. Infect. Dis.* 134:271-276, 1976.
- 42.- Kwung, P. F. and Harold, C. N. In vitro synergistic effect of netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 10:511-518, 1976.
- 43.- Loewe, S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs. *Arzneim Forsch.* 3:285-290, 1953.
- 44.- Duperval, R. et al. Bactericidal activity of combinations of penicillin or clindamycin with gentamicin or streptomycin against species of viridans streptococci. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 8:673-676, 1975.
- 45.- D'Alessandri, R. M., David, J. M. and Ronica, M. K. Antibiotic synergy and antagonism against clinical isolates of *Klebsiella* species. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 10:889-892, 1976.

- 46.- Ronica, M. K. et al. Comparative activity of tobramycin, amikacin and gentamicin alone with carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents and Chemother. 6:442-446, 1974.
- 47.- Molavi, A. et al. In vitro assesment of tobramycin, and new aminoglycoside with Anti-Pseudomonas activity. Antimicrob. Agents and Chemother. 18:7-16, 1973.
- 48.- Gerding. D. N. et al. Ascitic fluid cephalosporin concentrations: Influence of protein binding and serum pharmacokinetics. Antimicrob. Agents and Chemother. pp. 234-239, 1978.
- 49.- Naber, K. G. and Madsen, D. O. Renal lymph concentrations of cephalosporins: The importance of protein binding and renal excretion infection. Antimicrob. Agents and Chemother. 4: (suppl. 2): s131-s136, 1976.
- 50.- Watermann, N. G., Raff, M. J. Scharfenberger, L. and Barnwell, P. A. Protein binding and concentrations of cephaloridine and cefazolin in serum and interstitial fluid in dogs. J. Infect. Dis. 133:642-647, 1976.

- 51.- Peterson, L. R, and Gerding, D. N. Prediction - of cefazolin penetration into high and low-protein-containing extravascular fluid: New method for performing simultaneous studies. Antimicrob. Agents and Chemother. pp. 533-537, 1978.
- 52.- Peterson, L. R., Hall, W. H., Zinneman, H. H. -- and Gerding, D. N. Standarization of a preparative ultracentrifuge method of quantitative determination of protein binding of seven antibiotics. J. Infect. Dis. 136:778-783, 1977.
- 53.- Hill, J. B. Principios de estadística médica. -- 3a. ed. "El Ateneo", Buenos Aires. p. 365, 1965.
- 54.- Ipsen, J., Feigl, P. and Bancroft's. Introduction to bioestadistics. Second ed. A. Harper International Edition. pp. 185-189.