

370127

8
24

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



ESTUDIO COMPARATIVO DE SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA "In vitro" DE DOS-
 CIENTAS CEPAS AISLADAS DE UROCULTIVO A NORFLOXACINA Y COTRIMOXA-
 ZOL POR LOS METODOS DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA
 (CIM) Y DIFUSION DE DISCO

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
 QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A
 MARIA GONZALEZ NUÑEZ

ASESOR: Q. F. B. SOCORRO PULIDO GARCIA
 GUADALAJARA, JALISCO 1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE DE CAPITULOS

PAGINA

1.	INTRODUCCION - - - - -	1
2.	GENERALIDADES - - - - -	4
2.1	Terminología en Infecciones del Tracto Urinario -	4
2.2	Características Generales de Infecciones del Tracto Urinario - - - - -	6
2.3	Importancia Clínica y Manejo de Infecciones del Tracto Urinario - - - - -	10
2.4	Susceptibilidad y selección de Antimicrobianos -	12
2.5	Susceptibilidad Bacteriana - - - - -	14
2.6	Factores que tienen influencia sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM). - - - -	15
2.7	Características Generales de Norfloxaciná - - -	16
2.8	Características Generales de Cotrimoxazol - - -	19
3.	MATERIAL Y METODO - - - - -	23
3.1	Método de sensibilidad antimicrobiana por difusión de disco - - - - -	23
3.2	Método de sensibilidad antimicrobiana por <u>di</u> <u>lución</u> en caldo - - - - -	25

4.	RESULTADOS Y CONCLUSIONES - - - - -	29
4.1	Resultados - - - - -	30
4.2	Conclusiones - - - - -	50
5.	BIBLIOGRAFIA - - - - -	52

C A P I T U L O I

INTRODUCCION

Las infecciones en tracto urinario son uno de los principales problemas que enfrentamos dentro de la patología humana debido a que pueden llegar a afectar el sistema pielocalical, parénquima renal, vejiga y uretra; por lo que podemos encontrar desde una bacteriuria (sintomática o no) hasta infecciones como síndrome de cistitis y pielonefritis (aguda o crónica), abscesos intrarrenales, etc. (1).

Para tratar este tipo de infecciones urinarias es necesario el uso de antibióticos, por lo que estos han ocupado -- una parte muy importante dentro de la medicina moderna.

Los antisépticos para infecciones del tracto urinario inhiben el crecimiento de muchas especies de bacterias, no -- pueden usarse para tratar infecciones sistémicas porque con -- dosis usuales no se logran concentraciones plasmáticas efectivas; pero como se concentran en los túbulos renales pueden -- usarse para tratar infecciones del tracto urinario (2).

La dosis del fármaco utilizado debe ser suficiente pa-

ra producir el efecto necesario sobre los microorganismos, y las concentraciones del mismo en el plasma y los tejidos debe ser inferior a los niveles tóxicos para las células humanas, si lo anterior puede lograrse, el microorganismo es sensible al antibiótico. Si la concentración requerida para inhibir o matar el microorganismo es mayor a la que puede alcanzarse sin riesgos tóxicos o efectos adversos, el microorganismo es resistente al antibiótico (3).

El desarrollo de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos es el principal obstáculo para su uso exitoso; -- cuando la resistencia se presenta en el curso de un tratamiento, puede privarlo de su debido efecto terapéutico en el paciente. Por este motivo la valoración de sensibilidad o resistencia bacteriana a los antibióticos, así como el estudio de nuevos antimicrobianos, es de vital importancia.

El presente estudio "in vitro" se realizó para investigar la eficacia de norfloxacin, nuevo antimicrobiano del grupo de quinolonas en contra de 200 cepas aisladas de urecultivo, en comparación con el cotrimoxazol (combinación de sulfametoxazol y trimetoprim) del cual ya se ha demostrado su eficacia en el arsenal terapéutico para infecciones en vías urinarias.

La eficacia "in vitro" de los antimicrobianos utilizados en el presente estudio se determinó mediante el método de halo de inhibición en placa y concentración inhibitoria mínima (CIM).

C A P I T U L O 2

GENERALIDADES

2.1 TERMINOLOGÍA.

"Bacteriuria es un término frecuentemente usado y literalmente significa bacterias en la orina. Las probabilidades de la presencia de infección en la orina o vejiga pueden ser determinadas a través de cuantificar el número de bacterias en orina obtenida por micción espontánea o por cateterización uretral.

"Bacteriuria significativa" es un término que ha sido usado para describir gran cantidad de bacterias en orina miccionada y que exceden a lo que puede considerarse como contaminación de la uretra anterior ($\leq 10^3$ bacterias/ml); esto implica que la presencia de $\geq 10^5$ bacterias/ml en orina debe de tomarse en cuenta seriamente.

"Bacteriuria asintomática" es bacteriuria significativa en un paciente que cursa sin síntomas urinarios.

La infección del tracto urinario puede involucrar sola

mente el tracto urinario inferior o ambas porciones, superior e inferior. El término cistitis ha sido descrito como un síndrome en el cual se observa disuria, urgencia y frecuencia para orinar y ocasionalmente hiperestesia suprapúbica; sin embargo, estos síntomas deben de diferenciarse de una uretritis, causada por gonococo o por otros gérmenes. Además, la presencia de síntomas de infección urinaria baja sin sintomatología superior no significa que debe descartarse la infección a este nivel, lo cual a menudo se presenta en forma concurrente.

En la pielonefritis aguda, la clínica se caracteriza por dolor en el costado o hiperestesia y fiebre, asociada a menudo con disuria, urgencia y frecuencia aumentada de la micción. Sin embargo, estos síntomas se pueden presentar en ausencia de una infección, como sería el caso de los cálculos renales, neoplasia, obstrucción, etc.

La infección del tracto urinario puede ocurrir por única vez o ser de tipo recurrente, y ésta considerarse recalcida o reinfección. Recalcida es la persistencia del mismo organismo y síntomas a pesar de tratamiento, y reinfección es la presencia de un microorganismo diferente al que originó la infección inicial y es una nueva infección; ocasionalmente la reinfección puede ocurrir con el mismo microorganismo, ya que pu-

do haber persistido en vagina o heces, confundiéndose con acalida.

La pielonefritis crónica ha sido difícil de definir, - ya que los autores no se ponen de acuerdo en un cuadro clínico específico. Algunos lo refieren como un cambio patológico en el riñón debido solamente a una infección, sin embargo, alteraciones patológicas idénticas fueron encontradas en otras entidades tales como obstrucción crónica del tracto urinario, nefropatía por analgésicos nefropatía hipocalcémica, enfermedad vascular y nefropatía por ácido úrico.

Los abscesos intrarenales pueden resultar de una bacteremia y diseminación a distancia o por complicación de una pielonefritis severa [4].

2.2 CARACTERISTICAS GENERALES DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO.

Las infecciones urinarias constituyen una de las causas más frecuentes de enfermedad infecciosa bacteriana en el ser humano, en ambos sexos y a cualquier edad, condicionando un problema epidemiológico [5]. Las infecciones urinarias agudas son provocadas en 80% de los casos por *Escherichia coli* y 20% por *Proteus*, especialmente *P. mirabilis*; en las infecciones crónicas se observa predominio de *Klebsiella sp.* y *Pseudomonas aeruginosa* [5].

La mayoría de las infecciones de vías urinarias resultan de una invasión ascendente de microorganismos introducidos a través de la uretra. Las infecciones agudas son más comunes en las mujeres que en los hombres por tener la uretra más corta y una mayor probabilidad de contaminación. Las infecciones están usualmente asociadas a un conteo de bacterias, $\geq 10^5$ UFC/ml en orina (bacteriuria significativa). Esto es porque la orina es un excelente medio de cultivo para los microorganismos que infectan al tracto urinario desarrollándose en la misma, obteniendo una cuenta alta en infecciones sin tratamiento. En contraste, la contaminación de genitales externos en ausencia de infección, presenta $\leq 10^3$ UFC/ml microorganismos en orina (7).

La bacteriuria significativa puede encontrarse en diversas condiciones clínicas por invasión microbiana de alguno de los tejidos del tracto urinario o puede resultar de una multiplicación bacteriana en la orina sin invasión. La infección puede presentarse en un sólo sitio como la uretra (uretritis), próstata (prostatitis), vejiga (cistitis) o riñón (pielonefritis). Las infecciones restringidas a la orina pueden iniciarse como bacteriuria asintomática pero subsecuentemente avanzar, hasta causar infecciones encontrándose en peligro todo el sistema del tracto urinario.

Los sitios más comunes en vías urinarias de la mujer - son la uretra y vejiga, la uretritis es una causa importante de morbilidad; pero es más importante como una fuente de infección hacia los riñones.

La prostatitis bacteriana crónica es una enfermedad común en los hombres, difícil de curar, y es a menudo responsable de recadas en vías urinarias. Es causada generalmente -- por bacilos gram negativos, encontrándose *E. coli* en 80% de los pacientes. La mayor parte restante es ocasionada por -- *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* sp. y -- *Enterobacter* sp. Dos o más especies de bacterias pueden estar presentes en la orina en el 10% de pacientes con prostatitis bacteriana. Las bacterias gram positivas aparentemente no causan prostatitis, con excepción ocasional del enterococo.

La pielonefritis es un proceso inflamatorio presente entre la pelvis renal y el parénquima del riñón, puede ser -- crónica y extenderse con destrucción del mismo. La bacteria puede infectar cualquiera de los tejidos renales por vía ascendente, contigüida o sanguínea. La infección por vía ascendente es más común y las infecciones hematógenas pueden causar uno a múltiples abscesos renales o perirrenales.

Las enfermedades renales inflamatorias agudas (nefritis) pueden resultar por varios motivos, sólo la infección bacteriana se ha establecido como causa de pielonefritis. Pudiera acentuarse la bacteriuria sólo si no se diagnostica la pielonefritis, ya que sin tratamiento, la pielonefritis aguda usualmente se acompaña de bacteriuria. El diagnóstico requiere evidencia entre inflamación renal y bacteriuria, los estudios bacteriológicos de nuestras tomadas de ureteres pueden ser importantes en el establecimiento del diagnóstico y determinación de una infección activa unilateral o bilateral.

En la pielonefritis aguda se encuentra *E. coli* como agente etiológico en 70%, y otras bacterias entéricas como *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. y *enterococos*.

La incidencia de *E. coli* como agente etiológico decrece en la pielonefritis crónica, sin embargo, permanece como el agente más común.

Las infecciones mixtas pueden ocurrir cuando hay obstrucción del tracto urinario o por el uso inadecuado de catéteres urinarios [5].

2.3 IMPORTANCIA CLINICA Y MANEJO DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO:

Idealmente los agentes antimicrobianos deberían ser administrados cuando hay evidencia razonable de infección en el tracto urinario, debido a que los síntomas por sí mismos no son una indicación confiable de infección. El diagnóstico de infección en pacientes asintomáticos debe hacerse con dos cultivos de orina de chorro medio, en los cuales el mismo microorganismo está presente en concentraciones significativas. Si el paciente es sintomático, una muestra positiva será suficiente y la terapia deberá iniciarse.

Hay muchas controversias sobre cómo debe ser administrada la antibioterapia. Un abordaje racional al tratamiento de infecciones del tracto urinario depende de la apreciación del pronóstico de la infección no tratada y a grandes rasgos el resultado esperado de la terapia. Los efectos colaterales, costo e inconveniencia de diferentes regímenes terapéuticos también deben ser considerados. Como el pronóstico de infección del tracto urinario en mujeres adultas no embarazadas parece ser muy bueno y la reinfección es común, la terapia probablemente sea una pequeña contribución al bienestar de la paciente.

La bacteriuria en la edad avanzada es asociada con enfermedades degenerativas, debilitantes y con mortalidad; no hay evidencia convincente que el tratamiento de la infección del tracto urinario altere el curso del paciente. La infección del tracto urinario probablemente sirve como un marcador para enfermedades debilitantes, lo cual a su tiempo, contribuye a la mortalidad.

Fuera de esto, la infección del tracto urinario es muy común en la edad avanzada y muchos de estos pacientes llegan a ser reinfectados o sufrir recaldas después de la terapia antimicrobiana. Además una mayor frecuencia de efectos colaterales y tóxicos de la terapia debe ser esperada en un grupo de personas de edad avanzada a causa de predisposición, alteración renal o auditiva y otras enfermedades, en este caso pueden causar más perjuicio que beneficio.

En contraste, la bacteriuria en niños preescolares con reflujo vesicouretral (especialmente si se presentan anomalías congénitas), involucra un inadecuado desarrollo del riñón, formación de cicatrices y raramente insuficiencia renal. Bacteriuria en embarazadas puede tener también serias implicaciones. El tratamiento de niños y mujeres embarazadas es probablemente más ventajoso, además es factible tratar a estos -

pacientes dado que la presencia de bacteriuria es relativamente baja en estos grupos.

Ordinariamente es necesario tratar a todos los pacientes sintomáticos sin distinción de edad, aún cuando la infección es probablemente autolimitada. Algunos pacientes tienen tal frecuencia de episodios sintomáticos (recaldas o reinfecciones) que ellos están crónicamente incapacitados. En estos pacientes puede ser necesario dar terapia prolongada o profilaxis para prevenir la sintomatología recurrente [4].

2.4 SUSCEPTIBILIDAD Y SELECCION DE ANTIMICROBIANOS:

Antes de prescribir antimicrobianos, idealmente se debe identificar al germen causal mediante urocultivos; sin embargo, en un buen número de casos el médico no puede esperar los resultados de laboratorio para iniciar un tratamiento y se debe escoger un antimicrobiano de acuerdo con el tipo de infección urinaria y agente etiológico probable [9].

Un problema frecuente es la incorrecta selección del antimicrobiano para el tratamiento de la infección urinaria, o el inadecuado control o seguimiento del paciente. Estos factores condicionan la recurrencia, reinfección y el desarrollo

de cepas bacterianas resistentes lo que ha planteado la necesidad de buscar nuevos fármacos que ayuden a resolver este problema [9].

La selección de un agente antimicrobiano apropiado ha llegado a ser compleja por el creciente número de fármacos, cada uno con su espectro característico y propiedades tóxicas. A pesar de todo, en la mayoría de los casos, alguno de los muchos agentes disponibles son satisfactorios, idealmente tendrá que ser de espectro limitado y menor toxicidad. No existe evidencia para mantener el uso de fármacos bactericidas sobre agentes bacteriostáticos en infecciones de tracto urinario; sin embargo, puede existir la razón tóxica para el uso de fármacos bactericidas en el tratamiento de recidivas del tracto urinario [4].

La desaparición de la bacteriuria está estrechamente relacionada con la sensibilidad de microorganismos a la concentración alcanzada en orina del agente antimicrobiano, y una pobre reciprocidad entre la respuesta de bacteriuria y el nivel en sangre de agentes antimicrobianos [4].

Recientemente se han efectuado estudios clínicos experimentales con algunos derivados del ácido quinoleinocarboxílico

co, en particular norfloxacina [9].

2.5 SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA:

Las pruebas de susceptibilidad "in vitro" miden la capacidad de un antibiótico para inhibir el desarrollo bacteriano y estas se pueden hacer por difusión o dilución.

En los procedimientos de difusión el antibiótico se impregna en discos de papel que se colocan sobre la superficie de una placa de agar sembrada de manera uniforme con la bacteria. El fármaco difunde desde el disco y alrededor de éste se forma un gradiente de concentración del antibiótico que inhibe el desarrollo de los microorganismos susceptibles; la susceptibilidad se juzga por la simple observación de la presencia o ausencia de una zona de inhibición y medición del diámetro de la misma. Este método es conocido como susceptibilidad por disco, estandarizado por la FDA (Food and Drug Administration).

Limitaciones del procedimiento.- El método es válido sólo para patógenos de desarrollo rápido, pues con gérmenes de reproducción lenta en condiciones equivalentes se obtienen diámetros mayores; al igual que en bacterias cuyo desarrollo

demanda mayor enriquecimiento del medio, como estreptococos, neumococos o especies de Haemophilus. La susceptibilidad de los gonococos y de los gérmenes anaerobios debe determinarse mediante procedimientos de dilución en agua o caldo, ya que el desarrollo es inadecuado para esta metodología.

En los procedimientos de dilución del antibiótico en caldo o agar en el que después se siembra con el organismo en estudio, la susceptibilidad se mide en función de la concentración menor del antibiótico que evita el desarrollo de las bacterias después de incubar durante la noche, es decir, la concentración inhibitoria mínima (CIM) y se determina por la ausencia de turbidez en el caldo del tubo de una dilución determinada previamente (9).

2.6 FACTORES QUE TIENEN INFLUENCIA SOBRE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA (CIM):

Con alguna frecuencia, la susceptibilidad de las cepas bacterianas aisladas se juzga en función de la correlación de sus valores de CIM con los de la concentración de antibiótico en los fluidos orgánicos. Sin embargo, debido a que los valores de la CIM pueden variar de manera considerable en función del procedimiento que se emplee para medicarlo, la selección -

de un valor de CIM que separa las cepas bacterianas resistentes de las susceptibles, es más precisa cuando se basa en la experiencia clínica con el antibiótico.

Algunos de los factores que suscitan variación en los procedimientos de disco también son aplicables a los métodos de dilución. La presencia en el medio de cultivo de sustancias antagonistas de los antimicrobianos tiene influencia sobre la CIM. Así, la presencia de sulfanamidas, tetraciclinas, tobramicina y gentamicina. También puede influir sobre el valor que se obtenga de CIM, particularmente con algunos antibióticos, la estabilidad de estos, la capacidad de producir enzimas bacterianas capaces de alterar la actividad del antibiótico y la cantidad de material que se siembra. Otros factores, propios de los procedimientos de dilución, son así mismo capaces de afectar la CIM, y la diferencia de los resultados que se obtienen con los procedimientos en caldo y agar (9).

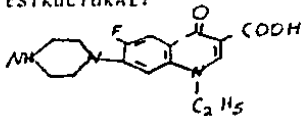
2.7 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE NORFLOXACINA:

La norfloxacina es un nuevo agente antimicrobiano oral derivado del ácido quinolón-carboxílico, con actividad antibacteriana medida a través de la inhibición de la síntesis del DNA, estructuralmente relacionado con los ácidos nalidixico, oxelínico, pipemídico, y la cinoxacina o enoxacina (10).

Es absorbido rápidamente por vía oral, alcanzando una concentración en el suero de 1.4 mg/lt. dentro de una hora en una dosis de 400 mg y niveles urinarios subsecuentes, haciéndolo un mejor agente para la terapia en el 100% de las infecciones del tracto urinario (11). "In vitro" los estudios sugieren que este nuevo agente ofrece ciertas ventajas sobre los agentes orales usados comúnmente, debido a su amplio espectro y excelente actividad en contra de microorganismos gram negativos y positivos que incluyen a *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Salmonella* y *N. gonorrhoeae*, resistentes a betalactámicos y aminogluósidos.

La norfloxacina además de ser un agente de amplio espectro en la terapia de las infecciones del tracto urinario, debido a que alcanza altos niveles en orina y el cual incluye también microorganismos resistentes a los fármacos comúnmente usados, presenta un mínimo de efectos colaterales y baja frecuencia de reacciones clínicas adversas (12).

FÓRMULA ESTRUCTURAL:



NOMBRE QUÍMICO: *Acido 1-etil-6-(fluoro-), 4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperacínil)-3-quinoleincarboxílico.*

ASPECTO FÍSICO: *Polvo cristalino de color blanco o amarillo claro.*

CONSTANTES DE DISOCIACIÓN ACIDO BASICA: *Los valores -- pKa, y pKa₂ a 25°C son 6.4 y 8.75, respectivamente.*

ESTABILIDAD: *La norfloxacina tiene buena estabilidad a temperatura ambiente y a 40, 50 y 60°C.*

FOTSENSIBILIDAD: *El color de la norfloxacina cambia - de blanco o amarillo claro a café al cabo de 30 días de exposición a la luz solar directa (ocho horas diarias). No se observó ningún cambio de color en la muestra de norfloxacina -- conservadas en la oscuridad a temperatura ambiente (13).*

RELACION ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD:

La norfloxacina está relacionada estructuralmente con - los acidos nalidíxico, oxolinico y piperídico como se menciona previamente; pero su fórmula tiene algunas diferencias importantes: el átomo de fluor agregado al carbono 6 le proporciona

una mayor potencia contra las bacterias gram negativas, y el radical piperacina en posición 7 le confiere actividad contra las *Pseudomonas*, en consecuencia y comparativamente con otros fármacos, la norfloxacina es más potente y tiene un espectro de actividad "in vitro" más amplio [13].

2.8 CARACTERISTICAS GENERALES DE COTRIMOXAZOL:

La introducción de trimetoprim combinado con sulfameto-
 xazol constituye un importante progreso en el desarrollo de -
 agentes antimicrobianos clínicamente efectivos y representa -
 la aplicación práctica de una consideración teórica; es decir
 que si dos fármacos actúan sobre pasos secuenciales en la vía
 de una reacción enzimática obligada en las bacterias, el re-
 sultado de su combinación es sinérgico. En gran parte del mun-
 do esta combinación es conocida como Cotrimoxazol [2]. La ac-
 tividaad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim y --
 sulfametoxazol resulta de sus acciones sobre dos pasos de la
 vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofólico. La
 sulfonamida inhibe la incorporación del PABA (ácido para ami-
 no benzoico) al ácido fólico, y trimetoprim previene la reduc-
 ción de dihidrofolato a tetrahidrofolato; además trimetoprim
 es un inhibidor muy selectivo de la dihidrofolato reductasa de
 los organismos inferiores, siendo esto de vital importancia -

porque esta función enzimática es fundamental en todas las especies. De este modo, los dos compuestos refuerzan su acción logrando sinérgismo (7).

Los perfiles farmacocinéticos de sulfametoxazol y trimetoprim se ajustan estrechamente, pero no perfectamente; para lograr una relación constante de 20:1 en sus concentraciones de sangre y tejidos.

La proporción en sangre es a menudo mayor de 20:1 y en los tejidos es con frecuencia menor; después de una sola dosis oral de los fármacos combinados, trimetoprim se absorbe más rápidamente que el sulfametoxazol y la administración simultánea hace más lenta la absorción del sulfametoxazol (2).

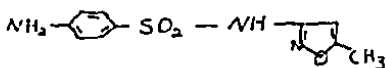
Los máximos niveles séricos observados son de 2 a 3 mcg/ml de trimetoprim y de 30 a 60 mcg/ml de sulfametoxazol tras la absorción de 2 comprimidos, es decir de 160 mg y 800 mg respectivamente de cada sustancia, siendo por lo tanto el cociente de las concentraciones séricas de los compuestos -- aproximadamente 1:20. La unión a las proteínas es del 5 al 60%; la vida media es de 6 a 10 horas y de 9 a 11 horas respectivamente en el sujeto normal y llega a ser de 20 a 25 horas en caso de insuficiencia renal grave.

- La eliminación es fundamentalmente renal en forma no modificada respecto al trimetoprim y en diferentes derivados respecto al sulfametoxazol, de ahí su uso terapéutico en las infecciones del tracto urinario, la farmacocinética de estos dos constituyentes es comparable, de tal modo que el cociente de las concentraciones es de 1:5 semejante al existente en los comprimidos (14).

Hasta el 60% de trimetoprim administrado y 25 a 50% del sulfametoxazol se excretan por la orina en 24 horas. El espectro de estos productos es amplio y las cepas resistentes son mucho menos numerosas que en el caso de las sulfonamidas aisladas, sin embargo, son resistentes de manera constante -- *Pseudomonas*, *C. parvulus*, *Bacilo tuberculoso* y *treponema* -- (12).

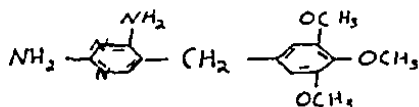
La toxicidad del cotrimoxazol es la misma que las sulfonamidas; no obstante, es mayor la frecuencia de accidentes hemáticos debido a la asociación con un antifolito.

ESTRUCTURA QUÍMICA:



NOBRE QUÍMICO: Sulfometoxazol o metil-5-sulfonilamido-3-isoxazol.

ESTRUCTURA QUÍMICA:



NOBRE QUÍMICO: Trimetoprim o diamino-2, 4 (trimetoxi-3, 4, 5 bencil)-5 pirimidina.

CAPITULO 3

MATERIAL Y METODO

El material y los reactivos utilizados para la presente investigación, así como las doscientas cepas aisladas de unocultivo, los antimicrobianos (sales 100% activas) y los sensibilizadores de nifloraquina (10 mcg) y cotrimoxazol; sulfametoxazol (23.75 mcg) y trimetoprim (1.25 mcg) fueron aportados por los laboratorios Hesch Sharp & Dehne, y la Sección Microbiológico de Patología Clínica del Hospital Dr. Angel León de la Universidad Autónoma de Guadalajara.

Los métodos realizados para este estudio fueron:

A) Método de difusión de disco impregnado, método de sensibilidad antimicrobiana, estandarizado por la FDA (Food and Drug Administration).

B) Concentración inhibitoria mínima (CIM): Método de sensibilidad antimicrobiana por dilución en caldo.

Método de difusión de disco impregnado

Preparación del medio.- Se licúa y prepara el agar -

de Huelker Hinton [según patrones establecidos por la casa -- distribuidora], se lleva a una temperatura de 45 a 50°C y se vierte en cajas Petri, quedando un espesor de 4 mm.

Preparación del material para la siembra.- Se utiliza cultivo puro del germen patógeno, con un asa de platino calibrada y se toman de 1 a 2 colonias aisladas similares y se -- transfieren a un tubo con 5 ml de caldo soya triptícase. Este tubo sembrado se incuba a 35-37°C durante 12-18 horas hasta -- obtener una suspensión de bacterias entre 10^4 - 10^5 bacterias por mililitro.

Siembra.- Se satura un hisopo con la suspensión bacteriana, eliminando el exceso comprimiendo el mismo contra la -- pared del tubo, rotándolo por encima del nivel del líquido. La suspensión bacteriana se siembra en tres direcciones diferentes de manera homogénea sobre la superficie del agar, pa -- sando el hisopo sobre ésta, se dejan secar las placas durante 15-30 min.

Colocación del disco.- Los discos se colocan sobre el agar sembrado y seco oprimiéndolos suavemente con una pinza -- estéril, y colocándolos a una distancia tal, que entre uno y otro disco no se lleguen a superponer las zonas de inhibición

respectivas. Se dejan incubar las placas durante 18 a 24 horas, bajo condiciones aeróbicas y a una temperatura de 37°C.

Lectura.- El diámetro de las zonas de inhibición en milímetros (mm) se lee después de la incubación de las placas.

CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA (CIM):

Preparación del "stock":

a) Norfloxacina.- Se tomó 0.05 grs de la sal 100% activa para diluirla en 100 ml de NaOH 0.1N, obteniéndose una concentración de 500 mcg/ml.

b) Cotrimoxazol.- Se tomó 0.02 grs de la sal 100% activa para diluirla en 100 ml de agua bidestilada estéril obteniéndose una concentración de 200 mcg/ml.

Preparación del medio (caldo).- Se prepararon dos concentraciones diferentes del caldo Müller-Hinton (según patrones establecidos por la casa distribuidora). De los 11 tubos usados para las diluciones el tubo No. 1 contenía caldo Müller-Hinton a doble concentración y de los tubos 2 - 11 contenían caldo Müller - Hinton a concentración simple.

Preparación de diluciones:

a) *Norfloxacin*.- Se colocaron 11 tubos con caldo Mueller-Hinton, los tres primeros contenían 1.5 ml y del No. 4 - al No. 11 contenían 1 ml. del "stock" preparado para este caso se tomó 0.2 ml y se pasó al tubo No. 1 (se agitó suavemente), de este tubo se tomó nuevamente 0.2 ml y se pasó al tubo No. 2 y la misma cantidad para el tubo No. 3. Del tubo No. 3 agitado suavemente se tomó 1 ml y se pasa al siguiente, se agita, se toma 1 ml y se pasa al siguiente tubo y así sucesivamente hasta el tubo No. 10.

Quedando de la siguiente manera:

TUBO	DILUCIÓN	CONCENTRACIÓN (mcg/ml).
1	1:10	50
2	1:10	5
3	1:10	0.500
4	1:2	0.250
5	1:2	0.125
6	1:2	0.0625
7	1:2	0.0312
8	1:2	0.0156
9	1:2	0.0078
10	1:2	0.0039

b) Cotrimoxazol.- Se colocaron 11 tubos conteniendo 1 ml de caldo Müeller-Hinton, al tubo No. 1 se le agregó 1.0 ml del "stock" de cotrimoxazol, se agitó perfectamente, de la dilución del tubo No. 1 se tomó 1.0 ml y se pasó al tubo No. 2 y así sucesivamente quedando:

TUBO	DILUCION	CONCENTRACION (mcg/ml)
1	1:2	100
2	1:2	50
3	1:2	25
4	1:2	12.5
5	1:2	6.25
6	1:2	3.12
7	1:2	1.56
8	1:2	0.78
9	1:2	0.39
10	1:2	0.19

Tanto con norfloxacina como con cotrimoxazol el tubo No. 11 se utilizó como testigo, a este solamente se le agregó la suspensión bacteriana.

Inoculación.- A todos los tubos (1 al 11) con su dilución correspondiente, se les inoculó 0.1 ml de suspensión bacteriana de una concentración de 1×10^5 bacterias por ml. de caldo tripticasa-soya (previamente preparada y diluida de un

cultivo incubado durante la noche). Los tubos agitados e inoculados se incubaron a 37°C por 24 horas.

Lectura. - Después de este tiempo se procede a la lectura, la concentración mínima inhibitoria (CMI) corresponde a la cantidad menor de antibiótico que inhibe el desarrollo bacteriano macroscópico (ausencia de turbidez).

CAPITULO 4

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

TABLA 1 BACTERIAS AISLADAS EN UROCULTIVOS.

PATOGENO	No.	%
<i>Escherichia coli</i>	147	73.5
<i>Proteus mirabilis</i>	15	7.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	3.5
<i>Klebsiella sp.</i>	5	2.5
<i>Enterobacter sp</i>	5	2.5
<i>Providencia rettgeri</i>	5	2.5
<i>Proteus sp.</i>	3	1.5
<i>S. faecalis</i>	3	1.5
<i>Proteus vulgaris</i>	2	1.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1.0
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1.0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.5
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	0.5
T O T A L	200	100.0

4.1 RESULTADOS

Los resultados de susceptibilidad bacteriana "in vitro" obtenidos en el laboratorio del presente estudio fueron los siguientes:

# C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
	CIH (mcg)	HALO DE INHIBICIÓN (mm)	CIH (mcg)	HALO DE INHIBICIÓN (mm)
1 E. coli	0.062	30	0.75	23
2 E. coli	0.5	22	1.56	17
3 E. coli	0.5	27	1.56	20
4 E. coli	0.5	20	1.56	17
5 E. coli	0.062	27	1.56	18
6 E. coli	0.062	24	0.39	20
7 E. coli	0.062	23	0.39	18
8 E. coli	0.062	26	0.75	18
9 E. coli	0.062	20	1.56	17
10 E. coli	0.062	22	0.75	17
11 E. coli	0.062	21	0.75	12
12 E. coli	0.5	20	0.75	22
13 E. coli	0.062	25	0.75	20
14 E. coli	0.062	23	0.75	19
15 E. coli	0.062	25	0.75	21

#	C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
		CTM (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)	CTM (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)
16	<i>E. coli</i>	0.062	17	0.75	25
17	<i>E. coli</i>	0.9	17	3.125	20
18	<i>E. coli</i>	0.5	24	3.125	20
19	<i>E. coli</i>	0.5	27	3.125	21
20	<i>E. coli</i>	0.5	30	25	15
21	<i>E. coli</i>	0.062	25	6.25	18
22	<i>E. coli</i>	0.062	20	0.75	21
23	<i>E. coli</i>	0.062	17	3.125	18
24	<i>E. coli</i>	0.062	24	6.25	14
25	<i>E. coli</i>	0.062	19	0.75	11
26	<i>E. coli</i>	0.062	25	0.75	20
27	<i>E. coli</i>	0.062	27	0.59	22
28	<i>E. coli</i>	0.062	26	6.25	16
29	<i>E. coli</i>	0.062	25	6.25	20
30	<i>E. coli</i>	0.062	27	IV 100	17
31	<i>E. coli</i>	0.062	28	IV 100	0
32	<i>E. coli</i>	0.062	32	0.75	23
33	<i>E. coli</i>	0.062	28	0.75	24
34	<i>E. coli</i>	0.5	19	0.75	23
35	<i>E. coli</i>	0.062	32	6.25	16
36	<i>E. coli</i>	0.052	25	6.25	17

# C E P A	NORFLOXACINA HALO DE INHIBICION		COTRIMOXAZOL HALO DE INHIBICION	
	CMH (mcg)	(mm)	CMH (mcg)	(mm)
37 <i>E. coli</i>	0.062	25	1.56	22
38 <i>E. coli</i>	0.5	24	0.78	24
39 <i>E. coli</i>	0.5	25	0.78	24
40 <i>E. coli</i>	0.5	24	IV 100	0
41 <i>E. coli</i>	0.062	29	0.78	24
42 <i>E. coli</i>	0.062	26	0.78	23
43 <i>E. coli</i>	0.062	28	12.5	16
44 <i>E. coli</i>	0.5	24	IV 100	0
45 <i>E. coli</i>	0.062	31	1.56	21
46 <i>E. coli</i>	0.062	31	12.5	14
47 <i>E. coli</i>	0.062	28	IV 100	0
48 <i>E. coli</i>	0.062	32	0.78	22
49 <i>E. coli</i>	0.062	28	3.125	22
50 <i>E. coli</i>	0.062	30	0.78	22
51 <i>E. coli</i>	0.062	25	6.25	14
52 <i>E. coli</i>	0.015	28	1.56	22
53 <i>E. coli</i>	0.125	24	IV 100	0
54 <i>E. coli</i>	0.062	29	IV 100	0
55 <i>E. coli</i>	0.031	34	0.78	27
56 <i>E. coli</i>	0.031	30	0.78	25
57 <i>E. coli</i>	0.062	37	0.78	33

# C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
	CIM [mcg]	HALO DE INHIBICIÓN [mm]	CIM [mcg]	HALO DE INHIBICIÓN [mm]
58 <i>E. coli</i>	0.031	24	1.56	25
59 <i>E. coli</i>	0.062	24	N 100	0
60 <i>E. coli</i>	0.062	24	0.78	22
61 <i>E. coli</i>	0.062	22	IV 100	0
62 <i>E. coli</i>	0.031	24	0.78	16
63 <i>E. coli</i>	0.015	30	6.25	16
64 <i>E. coli</i>	0.031	24	0.78	25
65 <i>E. coli</i>	0.125	23	IV 100	0
66 <i>E. coli</i>	0.031	35	0.39	27
67 <i>E. coli</i>	0.062	23	0.78	21
68 <i>E. coli</i>	0.062	23	0.78	22
69 <i>E. coli</i>	0.125	24	IV 100	0
70 <i>E. coli</i>	0.031	30	≤ 0.195	24
71 <i>E. coli</i>	0.062	26	IV 0.195	15
72 <i>E. coli</i>	0.062	25	0.39	23
73 <i>E. coli</i>	0.125	26	IV 100	0
74 <i>E. coli</i>	0.031	25	0.39	25
75 <i>E. coli</i>	0.125	24	0.39	23
76 <i>E. coli</i>	0.062	24	IV 100	0
77 <i>E. coli</i>	0.062	21	≤ 0.195	18
78 <i>E. coli</i>	0.062	30	6.25	17

* C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
	CIM (mcg)	HALO DE INHIBICIÓN (mm)	CIM (mcg)	HALO DE INHIBICIÓN (mm)
79 <i>E. coli</i>	0.062	24	0.39	22
80 <i>E. coli</i>	0.062	23	W 0.195	23
81 <i>E. coli</i>	0.062	23	12.5	11
82 <i>E. coli</i>	0.031	31	0.78	22
83 <i>E. coli</i>	0.125	21	1.56	18
84 <i>E. coli</i>	0.062	24	W 100	0
85 <i>E. coli</i>	0.062	23	12.5	12
86 <i>E. coli</i>	0.031	25	12.5	13
87 <i>E. coli</i>	0.062	23	1.56	17
88 <i>E. coli</i>	0.031	27	12.5	10
89 <i>E. coli</i>	0.062	23	12.5	13
90 <i>E. coli</i>	0.031	31	3.12	20
91 <i>E. coli</i>	0.031	32	0.78	24
92 <i>E. coli</i>	0.125	32	6.25	18
93 <i>E. coli</i>	0.031	30	1.56	21
94 <i>E. coli</i>	0.031	28	W 100	0
95 <i>E. coli</i>	0.125	28	3.12	15
96 <i>E. coli</i>	0.031	25	W 0.195	20
97 <i>E. coli</i>	0.5	20	W 100	0
98 <i>E. coli</i>	0.125	25	0.78	21
99 <i>E. coli</i>	0.062	28	0.39	23

* C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
	CTM (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)	CTM (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)
100 <i>E. coli</i>	0.062	29	0.39	26
101 <i>E. coli</i>	0.062	29	0.39	26
102 <i>E. coli</i>	0.062	29	0.39	26
103 <i>E. coli</i>	0.062	24	0.78	21
104 <i>E. coli</i>	0.062	24	0.78	22
105 <i>E. coli</i>	0.031	26	100	0
106 <i>P. rettgeri</i>	0.25	26	0.78	15
107 <i>P. mirabilis</i>	0.031	30	0.195	25
108 <i>P. mirabilis</i>	0.031	31	1.56	23
109 <i>E. coli</i>	0.062	21	100	0
110 <i>E. coli</i>	0.031	30	6.25	18
111 <i>E. coli</i>	0.25	27	0.39	24
112 <i>E. coli</i>	0.5	24	100	0
113 <i>E. coli</i>	0.5	23	100	0
114 <i>P. vulgaris</i>	0.5	23	100	0
115 <i>P. mirabilis</i>	0.125	20	3.12	23
116 <i>P. mirabilis</i>	0.062	26	12.5	22
117 <i>P. vulgaris</i>	0.062	31	0.78	23
118 <i>E. coli</i>	0.062	17	1.56	10
119 <i>E. coli</i>	0.125	20	0.195	22
120 <i>E. coli</i>	0.062	25	0.195	23

#	C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
		CTM	HALO DE INHIBICIÓN	CTM	HALO DE INHIBICIÓN
		(mcg)	(mm)	(mcg)	(mm)
121	<i>P. rettgeri</i>	0.5	22	W 100	0
122	<i>P. rettgeri</i>	0.5	25	W 100	0
123	<i>E. coli</i>	0.125	24	0.39	22
124	<i>E. coli</i>	0.062	25	W 100	0
125	<i>E. coli</i>	0.125	25	3.12	14
126	<i>P. rettgeri</i>	0.25	26	W 100	0
127	<i>P. aeruginosa</i>	0.5	25	W 100	0
128	<i>E. coli</i>	0.062	20	12.5	16
129	<i>E. coli</i>	0.125	20	25	11
130	<i>P. mirabilis</i>	0.062	30	1.56	21
131	<i>P. mirabilis</i>	0.062	26	W 100	0
132	<i>E. coli</i>	0.062	20	6.25	10
133	<i>P. mirabilis</i>	0.062	24	1.56	17
134	<i>E. coli</i>	0.125	25	1.56	12
135	<i>E. coli</i>	0.062	18	1.56	21
136	<i>E. coli</i>	0.062	28	1.56	20
137	<i>E. coli</i>	0.062	17	25	11
138	<i>E. coli</i>	0.062	24	6.25	18
139	<i>C. freundii</i>	0.25	32	W 100	0
140	<i>C. freundii</i>	0.5	24	W 100	0
141	<i>S. faecalis</i>	5	19	50	0

#	C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
		CTH (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)	CTH (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)
142	<i>P. mirabilis</i>	0.062	29	1.56	16
143	<i>P. mirabilis</i>	0.062	25	1.56	16
144	<i>E. coli</i>	0.062	23	0.39	21
145	<i>P. mirabilis</i>	0.031	29	N 100	0
146	<i>K. pneumoniae</i>	0.5	26	N 100	0
147	<i>K. pneumoniae</i>	0.125	25	12.5	13
148	<i>K. pneumoniae</i>	0.5	19	12.5	13
149	<i>K. pneumoniae</i>	0.5	14	N 100	0
150	<i>K. pneumoniae</i>	0.5	15	N 100	0
151	<i>Klebsiella</i> sp.	0.062	23	N 100	0
152	<i>K. pneumoniae</i>	0.062	23	N 100	0
153	<i>E. coli</i>	0.062	27	0.78	19
154	<i>E. coli</i>	0.062	22	3.125	13
155	<i>P. mirabilis</i>	0.062	26	25	0
156	<i>P. mirabilis</i>	0.062	29	1.56	26
157	<i>K. oxytoca</i>	≤ 0.001	19	0.78	18
158	<i>P. mirabilis</i>	0.062	22	1.56	25
159	<i>K. oxytoca</i>	0.062	17	1.56	20
160	<i>Klebsiella</i> sp.	0.125	18	3.125	16
161	<i>Klebsiella</i> sp.	0.125	16	1.56	19
162	<i>E. coli</i>	0.062	25	0.39	20

#	C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
		CIN (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)	CIN (mcg)	HALO DE INHIBICION (mm)
165	<i>E. coli</i>	0.062	21	0.39	21
164	<i>E. coli</i>	0.062	26	0.78	23
165	<i>Proteus sp</i>	0.062	20	3.125	20
166	<i>Proteus sp</i>	0.125	23	W 100	0
167	<i>Enterobacter sp</i>	0.5	16	0.39	20
168	<i>Enterobacter sp</i>	0.5	16	if 0.195	24
169	<i>Enterobacter sp.</i>	0.5	14	if 0.195	25
170	<i>Ent. cloacae</i>	0.031	20	1.56	15
171	<i>S. faecalis</i>	5	13	50	0
172	<i>E. coli</i>	0.062	17	0.78	22
173	<i>E. coli</i>	0.062	24	0.78	21
174	<i>E. coli</i>	0.031	17	1.56	18
175	<i>E. coli</i>	0.062	24	1.56	23
176	<i>E. coli</i>	0.062	19	0.78	23
177	<i>E. coli</i>	0.031	28	0.39	22
178	<i>E. coli</i>	0.062	24	0.39	22
179	<i>E. coli</i>	0.031	16	0.39	22
180	<i>Proteus sp</i>	0.031	18	1.56	20
181	<i>E. coli</i>	0.125	14	0.78	21
182	<i>E. coli</i>	0.062	17	0.78	21

#	C E P A	NORFLOXACINA		COTRIMOXAZOL	
		CTM	HALO DE INHIBICION	CTM	HALO DE INHIBICION
		(mcg)	(mm)	(mcg)	(mm)
183	<i>E. coli</i>	0.062	20	0.78	20
184	<i>E. coli</i>	0.5	15	12.5	13
185	<i>E. coli</i>	0.062	18	0.78	20
186	<i>E. coli</i>	0.062	17	0.78	19
187	<i>E. agglomerans</i>	0.25	23	IV 100	13
188	<i>Enterobacter</i> sp	0.125	20	6.25	13
189	<i>P. mirabilis</i>	0.25	18	IV 100	0
190	<i>P. rettgeri</i>	0.5	20	IV 100	0
191	<i>S. faecalis</i>	5	18	25	16
192	<i>Klebsiella</i> sp.	0.031	23	1.56	20
193	<i>P. mirabilis</i>	0.031	23	12.5	14
194	<i>E. coli</i>	0.031	24	3.125	20
195	<i>K. pneumoniae</i>	0.5	14	6.25	13
196	<i>P. aeruginosa</i>	0.5	23	IV 100	0
197	<i>E. coli</i>	0.125	20	12.5	15
198	<i>Enterobacter</i> sp	0.25	18	6.25	19
199	<i>Klebsiella</i> sp	0.5	17	3.125	20
200	<i>E. coli</i>	0.062	23	0.78	21

En la tabla 2 se pueden comparar los rangos de la CIM de los antibióticos estudiados en las 200 cepas aisladas de urocultivos, también se observan la CIM₅₀ y CIM₉₀ respectivamente. El antimicrobiano que mostró la mejor actividad en contra de todos los bacilos gram negativos estudiados fue norfloxacina, este mismo antibiótico inhibió el 90% de *E. coli*, *Klebsiella* sp y *K. pneumoniae* en concentraciones de 0.5 mcg/ml, al igual inhibió el 90% de *P. mirabilis* y *Proteus* sp, a una concentración de 0.125 mcg/ml. Las cepas de *Enterobacter* sp., *P. rettgeri*, *S. faecalis*, *P. vulgaris* y *P. aeruginosa*, fueron inhibidas en un 90% a una concentración de 5 mcg/ml. Los organismos restantes tales como *E. cloacae*, *F. agglomerans* y *K. oxytoca*, se inhibieron en un 90% a una concentración de 0.031 mcg/ml., 0.25 mcg/ml y 0.062 mcg/ml respectivamente.

Si se analiza la actividad de cada uno de los antibióticos estudiados en contra de las bacterias aisladas por medio de urocultivos, tomando en consideración el porcentaje acumulativo de susceptibilidad en mcg/ml (tablas 3 y 4) se puede concluir que norfloxacina logró inhibición en 171 bacilos gram negativos (85.5%) en concentraciones de 5 mcg/ml. En 5 organismos (2.5%) la inhibición se obtuvo a una concentración de 0.5 mcg/ml y en 16 cepas (8%) se alcanzó en concentración de 0.25 mcg/ml, tres bacterias (1.5%) a una concen-

tración de 0.125 mcg/ml, en dos bacilos gram negativos (1%) - La inhibición se logró en concentración de 0.062 mcg/ml. Una bacteria (0.5%) fue inhibida a una concentración de 0.031 --- mcg/ml. Solamente en un organismo (0.5%) el total de inhibición se logró en una concentración de 50 mcg/ml.

El cotrimoxazol, en 154 cepas (94%), solamente alcanza ren el 100% de inhibición en concentraciones mayores de 100 - mcg/ml.

CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE LOS ANTIBIOTICOS
EN CONTRA DE LAS CEPAS AISLADAS Estudio comparativo

TABLA 2

BACTERIA	No.	ANTIBIOTICO	R A N G O	CIM50%	CIM90%
E. coli	147	norfloxacina	0.015 - 5	0.062	0.5
		cotrimoxazol	< 0.105 - >100	1.562	>100
P. mirabilis	15	norfloxacina	0.031 - 0.25	0.062	0.25
		cotrimoxazol	<0.105 - >100	1.562	>100
K. pneumoniae	7	norfloxacina	0.062 - 0.5	0.5	.5
		cotrimoxazol	6.25 - >100	>100	>100
Klebsiella sp.	5	norfloxacina	0.031 - 0.5	0.125	0.5
		cotrimoxazol	1.562 - >100	3.125	>100
Enterobacter sp.	5	norfloxacina	0.125 - 5	0.5	5
		cotrimoxazol	6.25 - 50	25	50
P. rettgeri	5	norfloxacina	0.25 - 5	0.5	5
		cotrimoxazol	0.781 - >100	>100	>100
Proteus sp.	3	norfloxacina	0.031 - 0.125	0.062	0.125
		cotrimoxazol	1.562 - >100	3.125	>100

CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE LOS ANTIBIOTICOS
EN CONTRA DE LAS CEPAS AISLADAS Estudio comparativo

TABLA 2'

BACTERIA	No.	ANTIBIOTICO	R A N G O	CIM50%	CIM90%
S. faecalis	3	norfloxacina	5.0	5	5
		cotrimoxazol	< 0.195 - 0.390	< 0.195	0.390
P. vulgaris	2	norfloxacina	0.031 - 5	0.031	5
		cotrimoxazol	0.781 - >100	0.781	>100
P. aeruginosa	2	norfloxacina	5.0	5	5
		cotrimoxazol	>100	>100	>100
C. freundii	2	norfloxacina	0.25 - 50	0.25	50
		cotrimoxazol	>100	>100	>100
K. oxytoca	2	norfloxacina	< 0.001 - 0.062	< 0.001	0.062
		cotrimoxazol	0.781 - 1.562	0.781	1.562
E. cloacae	1	norfloxacina	0.031	0.031	0.031
		cotrimoxazol	1.562	1.562	1.562
E. agglomerans	1	norfloxacina	0.25	0.25	0.25
		cotrimoxazol	100	100	100

TABLA 3 ACTIVIDAD DE NORFLOXACINA CONTRA BACILOS GRAM NEGATIVOS

BACTERIA	No. DE CEPAS	PORCENTAJE ACUMULATIVO DE SUSCEPTIBILIDAD (mcg/ml)									
		<0.001	0.015	0.031	0.050	0.062	0.125	0.25	0.5	5	50
<i>E. coli</i>	147		1.36	16.32	42.17	76.87	87.07	88.43	97.95	100	
<i>P. mirabilis</i>	15			26.66		86.66	93.33	100.			
<i>K. pneumoniae</i>	7					14.28	26.57		42.85	100	
<i>Klebsiella sp.</i>	5			20.00		40.00	80.00		100.		
<i>Enterobacter sp.</i>	5						20.00	40.00	60.00	100	
<i>P. rettgeri</i>	5							40.00	80.00	100	
<i>Proteus sp.</i>	3			33.33		66.66	100				
<i>S. faecalis</i>	3										100
<i>P. vulgaris</i>	2			50.00							100
<i>F. aeruginosa</i>	2										100
<i>C. freundii</i>	2							50.00			100
<i>K. oxytoca</i>	2	50.00				100					
<i>E. cloacae</i>	1			100							
<i>E. agglomerans</i>	1							100			
T O T A L	200	0.5	1.5	16.5	35.5	67.5	78.0	82.0	91.0	99.5	100

TABLA 4 ACTIVIDAD DE COTRIMOXAZOL CONTRA BACILOS GRAM NEGATIVOS

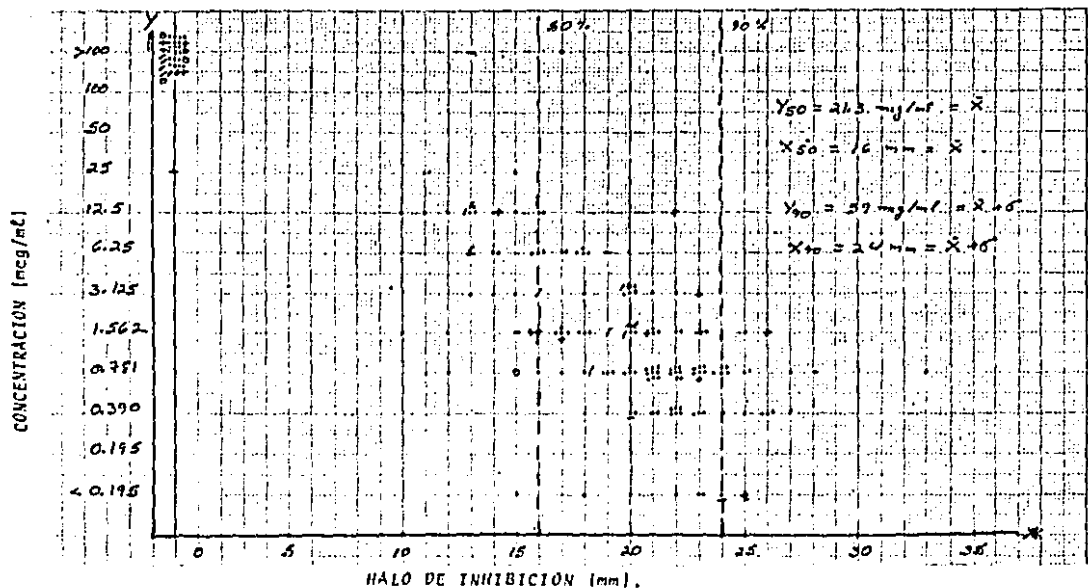
BACTERIA	No. DE CEPAS	PORCENTAJE ACUMULATIVO DE SUSCEPTIBILIDAD (mcg/ml)										
		<0.105	0.390	0.781	1.562	3.125	6.25	12.5	25	50	100	> 100
<i>E. coli</i>	147	4.76	18.36	48.99	59.86	68.02	76.87	82.99	85.03		85.71	100
<i>P. mirabilis</i>	15	6.66			53.33			73.33	80.00			100
<i>K. pneumoniae</i>	7						14.28	42.85				100
<i>Klebsiella sp.</i>	5				40	80						100
<i>Enterobacter sp.</i>	5						40		60	100		
<i>P. rettgeri</i>	5			20								100
<i>Proteus sp.</i>	3				33.33	66.66						100
<i>S. faecalis</i>	3	66.66	100									
<i>P. vulgaris</i>	2			50								100
<i>P. aeruginosa</i>	2											100
<i>C. freundii</i>	2											100
<i>K. oxytoca</i>	2			50	100							
<i>E. cloacae</i>	1				100							
<i>E. agglomerans</i>	1										100	
T O T A L	200	5	15.5	39	53.5	61	69	76	78.5	79.5	80.5	100

Si se establece una relación directa en el triángulo, - bacteria en estudio-diámetro de halo de inhibición causado -- por sensibilidad y la concentración mínima inhibitoria (gráfico - cas 1 y 2) podemos observar que, en los estudios utilizando - las cepas de los géneros *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella* y - *Enterobacter*, así como los dos antibióticos empleados en este trabajo; la norfloxacina resultó ser el que presentó una curva de dispersión más homogénea, concentrándose el 95% de las cepas de *E. coli* dentro de un diámetro de halo de inhibición de 17 a 32 mm. En relación a la CIM, el 97% de *E. coli* se con centraron entre 0.015 y 0.5 mcg/ml. Siguiendo con este mismo antibiótico, el 96% de los *Proteus* se aglutinaron dentro de un halo de inhibición comprendido entre 18 a 31 mm. de diámetro. La CIM estuvo entre 0.031 a 0.5 mcg/ml para el 88% del - género *Proteus*. Observando el género *Klebsiella* 79% de las cepas quedaron agrupados entre 16 y 30 mm de diámetro del halo de inhibición. La concentración mínima inhibitoria, osciló en tre 0.031 a 0.5 mcg/ml. Las cepas del *Enterobacter*, 88% de -- las mismas se agruparon entre un halo de inhibición de 18 a - 31 mm. de diámetro. En relación a la concentración mínima in- hibitoria, la menor fue de 0.031 mcg/ml y la mayor de 0.5 -- mcg/ml.

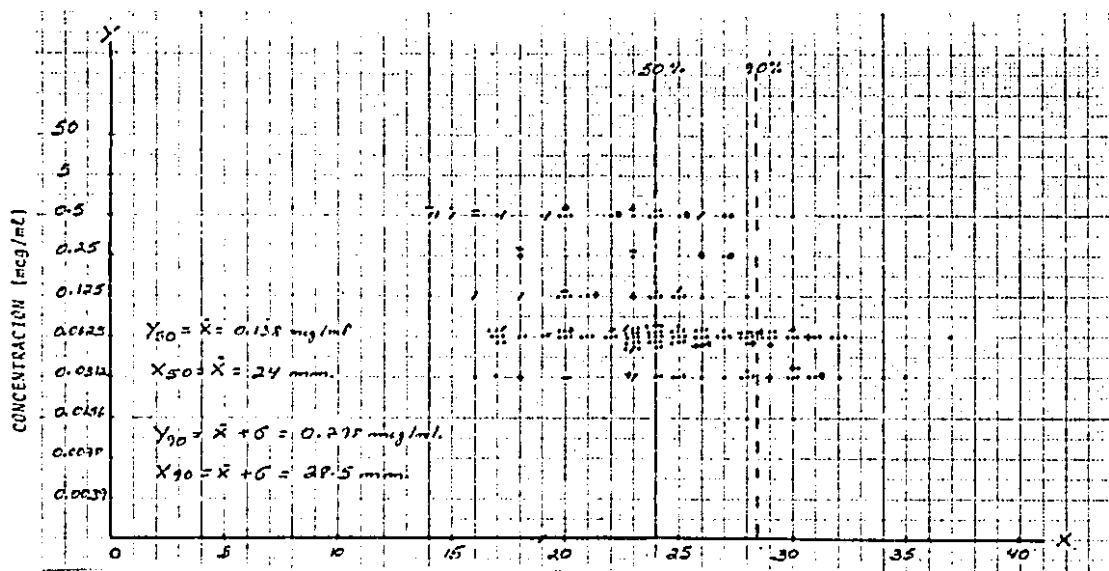
La curva que presentó el cotrimoxazol, en relación al

género *E. coli*, el 67% de las cepas presentaron un halo de -- inhibición de 16 a 28 mm de diámetro. Mientras que la concentración mínima inhibitoria para este grupo de bacterias fue -- de menos de 0.195 a más de 100 mcg/ml. El grupo restante de -- organismos, tales como *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, -- mostraron concentraciones mínimas inhibitorias mucho más elevadas que aquellas mostradas por la norfloxacin.

género *E. coli*, el 67% de las cepas presentaron un halo de --
inhibición de 16 a 28 mm de diámetro. Mientras que la concen-
tración mínima inhibitoria para este grupo de bacterias fue --
de menos de 0.195 a más de 100 mcg/ml. El grupo restante de --
organismos, tales como *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, --
mostraron concentraciones mínimas inhibitorias mucho más ele-
vadas que aquellas mostradas por la netiloxacina.



Correlación de concentración inhibitoria mínima y diámetro del halo de inhibición para cotrimoxazol de los generos: Esharichia (.), Protus (+), Klebsiella (.), Enterobacter (-) y Providencia (o).



Correlación de concentración inhibitoria mínima y diámetro del halo de inhibición para norfloxacina de los generos: *Escherichia* [-], *Proteus* [+], *Klebsiella* [x], *Enterobacter* [-] y *Providencia* [o].

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

4.2 Conclusiones.

Este estudio de comparación "cotrimoxazol contra norfloxacin" ha demostrado que "in vitro", la eficacia de norfloxacin fue significativamente mejor que cotrimoxazol de acuerdo con los resultados obtenidos. La resistencia "in vitro" a la norfloxacin durante el uso clinico de este farmaco es difcil de inducir y se espera que no se presente con frecuencia (10), debido a su mecanismo de accion a travs de DNA Giraasa.

Los organismos gram negativos no desarrollan resistencia rapidamente a norfloxacin (11) (lo cual es la principal desventaja de cotrimoxazol, debido a su frecuente uso) y tomando en cuenta los resultados obtenidos satisfactoriamente en el presente estudio de norfloxacin contra los generos Pseudomona, Klebsiella, Proteus, Providencia y Enterobacter hacen de este farmaco un aliado eficaz en el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario.

Una de las inconveniencias de norfloxacin es su costo, por lo que podria seguirse utilizando cotrimoxazol en el tratamiento de infecciones de tracto urinario.

En conclusión: norfloxacinina podría tener un papel im-
portante en el manejo de infecciones del tracto urinario se-
cundario a organismos multiresistentes.

CAPITULO 5
B I B L I O G R A F I A

- 1.- CALDERÓN J.E., Infecciones en vías urinarias. Conceptos -
clínicos de Infectología. Octava edición, México, Francis
co Hender Cervantes, 1983, Pág. 263-275.
- 2.- Goodman A.G., Goodman L.S., Rall T.W. Murad F. Agentes an-
timicrobianos. Las bases farmacológicas de la terapéutica.
Septima edición; México, Editorial Médica Panamericana, -
1986, Pág. 1059-1061.
- 3.- Goodman A.G., Goodman L.S., T.W. Rall, Murad F. Agentes -
antimicrobianos. Las bases farmacológicas de la terapéu-
ca. México, Editorial Médica Panamericana, 1986, Pág. --
1020-1023.
- 4.- Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E., Urinary Tract -
Infections. Principles and Practice of infections disea-
ses. Segunda Edición. U.S.A. Editorial A. Willey Medical -
Publication. 1985. Pág. 426, 430, 431, 436 - 438).
- 5.- Ibarra E.X.L., La asociación trimetoprim sulfametoxipira-
zina en el tratamiento de infecciones de vías urinarias.
Investigación Médica Internacional. Vol. 10: 54-57, 1983.

- 6.- SAAKY A.L., SMITH P.B., TURCK H., GAVAN T.L.: Laboratory Diagnosis of urinary tract infections. Cumulative techniques and procedures in clinical microbiology. American society for microbiology Washington, D.C. Cumitech 2.
- 7.- ZONANA F.E., MEDINA R.J.A. Investigación clínica sobre la eficacia y seguridad de la norfloxacina en el tratamiento de infecciones del tracto urinario. Investigación Médica Internacional. Vol. 12: 64-66, 1985.
- 8.- WILK W.E., PRESTON D.A. et. al, Pruebas de laboratorio para determinar la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos, teoría y práctica. Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana, U.S.A.
- 9.- KING A., WARREN C., SHANNON K., PHILLIPS T. K "In Vitro" anti bacterial activity of norfloxacin (MK - 0366). Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 21: 604-607, 1982.
- 10.- HAASE D, URIAS B., HARDING G., RONALD A., Comparative "In Vitro" activity of norfloxacin against urinary tract pathogens. Eur. J. Clin. Microbiol. Vol. 2(3): 235-241, 1983.

- 11.- Giannarellou H., Tsagerakis J., Petrakos G., Daikos G.K. *Norfloxacin versus Cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections.* Eur. J. Clin. Microbiol. Vol. 2(3): 266-269, 1983.
- 12.- Haase D.A., M-Aerdling G.K., Thonson H.J., Kennedy J.K., Urias B.A., Ronald A.R. *Comparative trial of norfloxacin and trimetoprim-sulfamethoxazole in the treatment of women with localized, Acute, Symptomatic Urinary tract infections and antimicrobial effect on periurethral and fecal microflora.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 26(4): 481-484, 1984.
- 13.- Garrud L.P., Lambert H.P., O'Grady F. *Otros términos antimicrobianos sintéticos.* Antibiótico y Quimioterapia. Edición No. 1 México, Salvat Editores S.A. 1985. Pág. - 26-28.
- 14.- *Datos de los archivos clínicos del Laboratorio Merck, -- Sharp & Dohme (MSD).*