

870127
82ej

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sensibilidad Antimicrobiana de Salmonella y Shigella a la Fosfomicina y su Espectro de Comparación Contra Ampicilina.

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
IRMA LUZ VELO MENDEZ
ASESOR: DR. JULIO J. MENDIOLA COMEZ
GUADALAJARA, JALISCO. 1985



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 está 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

	Pág.
1. - INTRODUCCION	1
1. 1. - Aspectos Generales de <u>Salmonella</u> y <u>Shigella</u>	2
1. 2. - Aspectos Microbiológicos de <u>Salmonella</u> y <u>Shigella</u>	4
1. 2. 1. - Taxonomía y Nomenclatura de <u>Salmonella</u> y <u>Shigella</u>	
1. 2. 2. - Características Morfológicas	5
1. 2. 3. - Características Fisiológicas y Bioquímicas	8
1. 3. - Importancia Clínica de las Infecciones Causadas por <u>Salmonella</u> y <u>Shigella</u> .	12
1. 4. - Susceptibilidad de <u>Salmonella</u> y <u>Shigella</u> a los Anti-microbianos.	20
1. 5. - Factores que Influyen sobre la Concentración -- Mínima Inhibitoria.	22
1. 6. - Revisión Sobre la Ampicilina y Fosfomicina	23
2. - MATERIAL Y METODO	28
2. 1. - Obtención de las Cepas	
2. 2. - Preparación del Inóculo	
2. 3. - Preparación del Antibiótico	
2. 4. - Método de Dilución en Tubo	
3. - RESULTADOS	32
4. - CONCLUSIONES Y DISCUSION	54
5. - BIBLIOGRAFIA	56

1. - INTRODUCCION

La problemática que representan las infecciones gastrointestinales de origen bacteriano, así como sus complicaciones, en particular aquellas - causadas por Salmonella y Shigella y la aparición de multiresistencia a los antibióticos, ha alcanzado y continúa alcanzando dimensiones alarmantes.

Por tales motivos en esta investigación se intenta demostrar la sensibilidad de Salmonella y Shigella a la fosfomicina, el cual nos interesa debido a que es un antibiótico nuevo con características estructurales diferentes, su espectro de acción bactericida y su bajo grado de toxicidad - que lo hacen diferente a los antibióticos ya existentes como es el caso, - del otro antibiótico ya conocido ampliamente, que es la ampicilina, a la - cual se ha reportado una gran resistencia.

Por tales motivos el objetivo primordial de esta investigación es demostrar la sensibilidad antimicrobiana de Salmonella y Shigella a la fosfomicina comparándola con la ampicilina para que en un momento dado - pueda incluirse en el esquema de antibioterapia de las infecciones intestinales.

1. 1. - Aspectos Generales de Salmonella y Shigella.

Salmonella. -

Los bacilos entéricos constituyentes del gran grupo Salmonella, son todos patógenos para el hombre en mayor o menor grado, e incluyen el bacilo de la tifoidea (Salmonella typhi). Los de las fiebres entéricas y gran variedad de formas cuyos huéspedes naturales son animales inferiores especialmente roedores y aves.

El bacilo de la tifoidea fue identificado por Eberth en 1880 en los ganglios mesentéricos y el bazo de personas muertas de fiebre tifoidea, y fue cultivado por Höffky en 1884. (5).

Posteriormente su naturaleza infecciosa fue descrita por William Budd 1856; este autor sugirió que el padecimiento era transmitido por agua contaminada con desechos y que la fuente del agente infeccioso eran las heces humanas. (5).

Salmonella enteritidis fue descrito por Gurther en 1880 quien lo aisló de heces de algunos roedores infectados.

Salmonella typhimurium aislada originalmente de los ratones y llamada "bacilo tífico murino"; está ampliamente distribuido por todo el reino animal; puede ser albergada por el hombre y los animales, y es estadísticamente, la causa más frecuente de intoxicación alimentaria humana por el género Salmonella.

En general, los alimentos en que con mayor frecuencia se encuentran las salmonelas y favorecen su diseminación son: los pasteles comerciales de merengue, helados de crema, leche desecada desgrasada, huevos crudos o tibios, huevos congelados del comercio, pollos y pescado -- blanco poco cocido y productos del cerdo.

Shigella. -

El género Shigella contiene menos especies que el de Salmonella y es antigénicamente menos complejo. El primer miembro del grupo Shigella fue aislado en Japón por Shiga en 1898 y lo realizó en las evaluaciones de individuos con disentería.

Kruse aisló el bacilo de Shiga, Shigella dysenteriae de casos de disentería en Alemania. (14).

Shigella flexneri se ha cultivado de monos en cautiverio y Shigella dysenteriae y Shigella flexneri, se han aislado de perros. Con estas raras excepciones los organismos del grupo Shigella se encuentran sólo en el hombre y se transmiten por enfermos convalecientes o portadores sanos.

1.2. - Aspectos Microbiológicos de Salmonella y Shigella

1.2.1. - Taxonomía y Nomenclatura de Salmonella y Shigella.

Orden IV. - Eubacteriales

Familia IV. - Enterobacteriaceae

Tribu I. - Eschericheae

Género I. - Escherichia

Género II. - Shigella

Género III. - Salmonella

Género IV. - Citrobacter

Especies del Género Salmonella de importancia médica.

Salmonella typhi

Salmonella choleraesuis

Salmonella enteritidis

Especies del Género Shigella de importancia médica.

Shigella dysenteriae

Shigella flexneri

Shigella boydii

Shigella sonnei

1.2.2. - Características Morfológicas

Salmonella. -

Son bacilos gramnegativos. Se tiñen fácilmente por medio de la técnica de gram y con colores ordinarios, como azul de metileno y fenol -- fucsina. El exámen microscópico no demuestra una disposición particular de las células. Todas las especies excepto Salmonella pullorum y Salmonella gallinarum, tienen motilidad activa, mediante flagelos. No forman cápsulas ni esporas.

Estructura Antigénica. -

Los miembros del grupo Salmonella se clasifican en especies por el análisis de sus estructuras antigénicas. Como la mayor parte de las salmonelas son móviles, se dispone de antígenos somáticos "O" ó flagelares "H" para su diferenciación.

Salmonella se divide en grandes grupos, según sus principales antígenos somáticos, y estos se subdividen en especies por la composición de sus flagelos. Son pues necesarios sueros puros "O" y "H" para identificar las numerosas especies de Salmonella.

Algunas salmonelas poseen antígenos capsulares, denominados VI, - los cuales pueden interferir con la aglutinación por antisero "O" y asociarse con la virulencia del microorganismo.

Shigella. -

Los microorganismos del género Shigella son aerobios o en algunos casos también anaerobios facultativos, son gramnegativos, no forman esporas, inmóviles y están relacionados con otras bacterias intestinales. Algunos se parecen a los bacilos coliformes anaerógenos y al bacilo de la tifloidea, en que fermentan carbohidratos con producción de ácido, pero no de gas. Ninguno de los bacilos disentéricos es móvil.

El habitat natural de las shigelas está limitado al intestino del hombre y otros primates, en el que algunas especies producen la disentería bacilar.

Morfología Colonial. -

Forman colonias redondas, convexas, transparentes, de bordes enteros, que alcanzan un diámetro de cerca de 2mm en 24 hrs.

Pueden reconocerse generalmente en los medios diferenciales por su incapacidad para fermentar la lactosa, permaneciendo por lo tanto incoloras, mientras que las fermentadoras de la lactosa forman colonias cromógenas.

Estructura Antigénica. -

Como se señaló con anterioridad, las shigelas no son móviles y por tanto, no tienen antígenos H. Las shigelas tienen una estructura antigénica

ca completa. Hay un gran traslape en el comportamiento serológico de las diferentes especies, y además la mayoría de ellas comparten los antígenos "O" con otros bacilos entéricos.

Los antígenos somáticos "O" de las shigelas son complejos de lipopolisacáridos-proteínas. Su especificidad serológica depende del polisacárido. La clasificación de las shigelas se basa en sus características bioquímicas y antigénicas.

1; 2. 3. - Características Fisiológicas y Bioquímicas.

Salmonella. -

Las bacterias de este grupo tienen necesidades nutritivas simples, - desarrollándose con facilidad en los medios comunes. En medios sintéticos, una sal de amonio y glucosa, piruvato, lactato, etc. son fuentes adecuadas de nitrógeno y carbono.

La gran mayoría de cepas no requieren vitaminas ni aminoácidos pero algunas cepas de Salmonella typhi sí requieren la adición de triptófano. La temperatura óptima es de 37°C, pero hay desarrollo considerable a -- temperatura ambiente. Son anaerobios facultativos, desarrollándose igualmente en condiciones aerobias o anaerobias.

El grupo se caracteriza bioquímicamente por no fermentar lactosa ni salicina, y por no licuar gelatina ni producir indol.

Para caracterizar fisiológicamente las bacterias de este grupo han sido útiles gran variedad de reacciones de cultivo, no sólo las fermentaciones usuales de azúcares, formación de indol a partir de triptófano, etc sino también diversas pruebas especializadas, como utilización de ácidos tartáricos y malonato, actividad de descarboxilasa de aminoácidos etc.

Shigella. -

Los microorganismos del género Shigella son anaerobios facultativos y su temperatura óptima de desarrollo es de 37°C. Sus requerimientos -

nutritivos no son complejos, ya que crecen en medios ordinarios.

En soluciones sintéticas, algunas cepas requieren ácido nicotínico. Fermentan la glucosa hasta llevarla a los mismos productos finales que otras formas entéricas, o sea, ácido láctico junto con cantidades menores de ácido fórmico y acético, y alcohol etílico. Como otros bacilos gramnegativos, son relativamente sensibles a la acción bacteriostática de los colorantes, y pueden incorporar estas sustancias en medios diferenciales para aislamiento.

Para su primoaislamiento se usa comunmente agar eosina y azul de metileno, agar de McConkey y agar Salmonella-Shigella.

Reacciones Bioquímicas de Salmonella y Shigella

	<u>Salmonella</u> sp	<u>Salmonella</u> typhi	<u>Shigella</u>
Gas de glucosa	+	-	-
Lactosa	-	-	- d
Sacarosa	-	-	- d
Manitol	+	+	D
Salicina	-	-	-
Dulcitol	+	- ó +	D
Descarboxilasa de la lisina	+	+	-
Motilidad	+	+	-
Gelatina	-	-	-
Urea	-	-	-
H ₂ S	+	+ W	-
Indol	-	-	D
Rojo de Metilo	+	+	+
Voges-Proskauer	-	-	-
Citrato de Simmons	+	-	-
Malonato	-	-	-

+ W = débil

d ■ Shigella sonnei fermenta lentamente la lactosa y la sacarosa

D ■ Tipos bioquímicos diferentes.

El género Shigella se divide en dos grupos en base a la utilización del manitol. El grupo que no utiliza el manitol, denominado Shigella dysenteriae o Grupo A, incluye al bacilo de Shiga.

Esta distinción aún tiene importancia en regiones tropicales, o donde quiera que se encuentre el bacilo de Shiga.

El grupo de los que utilizan el manitol se subdivide con base en la fermentación lenta de la lactosa y la fermentación de dulcitol y sorbitol.

1.3. - Importancia Clínica de las Infecciones Causada por Salmonella y Shigella.

SALMONELLA. - Patogenia

El síndrome de la intoxicación alimentaria es la manifestación clínica más común de la infección por Salmonella. El comienzo de los síntomas puede ser repentino y violento como en el cólera. Con excepción de Salmonella typhi, todas las salmonelas pueden causar intoxicación alimentaria. En seis o doce horas se producen exotoxinas suficientes para causar los síntomas, por el desarrollo rápido de los microorganismos en el intestino. El restablecimiento suele ser completo en dos a cuatro días.

Un segundo tipo de salmonelosis es una enteritis que aparece algo más lentamente, pero persiste por más tiempo. Los pacientes con este tipo de infección tiene fiebre, ulceraciones superficiales del intestino, con moco y pus en las deyecciones y síntomas que simulan disentería. Este tipo de infección es la dominante en los niños pequeños y en ancianos debilitados. La mayor parte de las muertes por salmonelosis ocurren en estos dos grupos de pacientes.

Las infecciones más graves causadas por Salmonella son de los tipos tifoídico y septicémico. El paciente puede tener una enfermedad febril, sin síntomas gastrointestinales que dura semanas y no puede ser diferenciada clínicamente de la fiebre tifoidea. El tipo septicémico es más peligroso; produce escalofríos diarios y una curva de temperatura en agujas.

El tipo tifoídico es producido con mayor frecuencia por: Salmonella paratyphi A, Salmonella paratyphi B, Salmonella paratyphi C, Salmonella sendai y Salmonella typhimurium.

Salmonella choleraesuis es la que se aísla con mayor frecuencia en el tipo septicémico de infección por salmonelas.

En el período septicémico pueden aparecer lesiones por todo el cuerpo, produciendo: osteomielitis, endocarditis, neumonía, abscesos pulmonares y meningitis.

Debe subrayarse que los tres tipos clínicos de salmonelosis pueden ser causados por cualquier tipo de Salmonella; en casos raros, la enfermedad progresa desde la fase intoxicación alimentaria a la entérica y finalmente, a los tipos tifoídico y sistémico.

Epidemiología. -

El agua de beber, la de los ríos, lagos y piscinas puede ser contaminada por los animales o por el hombre. Carnes, aves y huevos pueden estar infectados antes de llegar a la cocina.

Las ratas y ratones con frecuencia llevan Salmonella en sus heces y orina, son fuentes peligrosas de infección; pueden contaminar los alimentos lo mismo antes o después de haber sido preparados para la mesa.

Quizá la fuente más común de salmonelosis es el portador humano, - quien contamina el alimento durante su preparación o después de su cocción. Los rellenos de pasteles y las pastas son apropiadas para la transmisión de microorganismos desde el portador a la víctima.

El bacilo de la tifoidea sale del cuerpo en las heces, o, con menor -- frecuencia, en la orina y entra en el nuevo huésped por vía digestiva. La epidemiología de la tifoidea, pues, se estudia según la conexión entre la contaminación fecal del agua, alimentos o fomites, e ingestión por sujetos susceptibles.

Los brotes amplos de tifoidea necesariamente comprenden una relación que abarque mucha gente; con mucho, los vectores más importantes son el agua y la leche.

La fiebre tifoidea de origen hídrico se presenta como consecuencia -

de la contaminación de abastecimientos de agua con materia fecal infectante, o de alcantarilla. Las epidemias de fiebre tifoidea de origen hídrico se presentan donde no hay cloración, filtración u otra técnica de purificación de agua.

La tifoidea por alimentos alcanza proporciones epidémicas en algunos casos. Por ejemplo hubo una epidemia causada por carne enlatada en -- Aberdenn, Escocia en 1964. La muy seria epidemia de 1972 en México, en la que se confirmaron 14,000 casos, fue causada probablemente por leche y alimentos contaminados. (5).

Las ostras y otros mariscos han alcanzado mala reputación al respecto, ya que se ha encontrado en Gran Bretaña y Estados Unidos, muchas epidemias son provocadas por la ingestión de ostras cultivadas cerca de desembocaduras de agua de desecho. (5).

Otra fuente de infección de tifoidea es el portador sano, ambulante. Los portadores tienen importancia particular, ya que constituyen focos semipermanentes de infección; cuando manipulan alimentos, pueden ser causa de pequeñas epidemias.

Las heces de casos subclínicos no sospechosos o de portadores son fuente de contaminación más importante que los casos francamente clínicos, los cuales son aislados prontamente; la contaminación fecal de esta clase es especialmente poligrosa cuando son personas que manejan ali-

mentos las que eliminan bacterias. Muchos animales, el ganado vacuno, los roedores y las aves de corral, pueden estar infectados en forma natural con diversas salmonelas y contienen a los organismos en sus tejidos (carne), sus excreciones o sus huevos.

En Estados Unidos de América, la frecuencia de la fiebre tifoidea ha disminuído, en cambio las infecciones por otras salmonelas han aumentado marcadamente. El problema se agrava por el uso tan extendido de alimentos animales que contienen medicamentos antimicrobianos, los cuales favorecen la proliferación de salmonelas resistentes a los medicamentos y también su potencial transmisión al hombre

SHIGELLA. - Patogenia

La shigelosis, o disentería bacilar, se transmite por la vía feca-oral. El mecanismo principal es el contacto de las manos con la boca.

Las infecciones por Shigella son diferentes a las salmonelosis porque la invasión tisular queda limitada por lo general, a las células epiteliales de la capa más externa y, posiblemente, a las células de la submucosa del colon. Sólo en raras ocasiones los microorganismos penetran más allá de la submucosa. Las infecciones extraintestinales por Shigella son muy raras. Algunos casos de disentería pueden llegar a complicarse con destrucción y ulceración focales de la mucosa, pero no se propagan más allá del tubo intestinal.

Los síntomas en el hombre son en extremo variables, aunque cabe establecer que la epidemia es causada por una sola especie de Shigella. Algunos pacientes sufren ligera molestia abdominal con algunas evacuaciones sueltas, otros tienen náuseas, vómitos e intensa prostración. La diarrea, que empieza como una descarga acuosa fluida, pierde pronto su carácter fecal y finalmente las evacuaciones sólo contienen pus, filamentos de moco y sangre.

En este período hay dolores, cólicos intensos y tenesmos constantes. Los bacilos disintéricos aparecen en número moderado en las deyecciones, pero se encuentran en profusión en las úlceras intestinales.

Epidemiología. -

En la transmisión de la shigelosis, también son importantes los alimentos preparados por personas infectadas, y ciertos vectores entomológicos, por ejemplo, las moscas, en las zonas de preparación y expendio de alimentos.

Es indudable que el número de letrinas al aire libre y la densidad de población de las moscas, tienen relación directa con la frecuencia de la enfermedad. También es importante el hecho de disponer o no, de agua para lavarse las manos con regularidad. En personas susceptibles son suficientes 200 bacilos para provocar disentería.

El agua contaminada puede participar en algunos brotes, pero evidentemente, no es factor tan importante en la disentería como en la fiebre tifoidea. La eliminación inadecuada de excreta, que permite la diseminación por moscas y la contaminación de alimentos por portadores crónicos convalecientes, parece ser el factor más importante en la diseminación de la disentería bacilar. Se ha demostrado la participación de insectos - especialmente moscas; probablemente sea importante y esté relacionado con la aparición estacional de la disentería bacilar. En la epidemia descrita por Kuhns y Anderson fueron atrapadas moscas infectadas en cocinas y letrinas. (5).

Debido a la dificultad que hay para enseñar medidas sanitarias adecuadas

das a los niños retrasados mentales, tanto la shigelosis como la hepatitis son endémicas en las instituciones encargadas de su cuidado.

Probablemente el reservorio más importante de la infección sea el portador humano, convaleciente o con infección inadvertida. Las infecciones disentéricas parecen ser más frecuentes en países cálidos y en los meses de verano en los climas templados aunque puede ocurrir en cualquier estación del año.

En Estados Unidos, las shigelosis muestran variaciones estacionales, con incrementos en la parte final del verano y en el otoño. Actualmente el tipo más común es Shigella sonnei; el 72% de los microorganismos aislados en 1970 fueron de esta especie. La frecuencia de Shigella flexneri ha disminuido durante la década pasada; en 1970 representó sólo el 26.8% de los microorganismos aislados. La frecuencia de Shigella dysenteriae tipo I ha aumentado recientemente en Estados Unidos, principalmente a causa de la importación de la pandemia grave de disentería, que se inició en América Central en 1969 y se propagó a México en 1970. (5).

Recientemente la aparición de Shigella dysenteriae, muy virulenta del tipo I denominado bacilo de Shiga, en una región endémica de centroamérica ha producido brotes epidémicos de enfermedades graves en el suroeste de Estados Unidos (14).

1.4. - Susceptibilidad de Salmonella y Shigella a los antimicrobianos.

La quimioterapia moderna de las enfermedades infecciosas data de mediados del decenio de 1930 cuando se introdujeron las sulfonamidas. La penicilina G, el primero de los antibióticos de uso sistémico, estuvo disponible para uso general a principios del decenio de 1940, y desde entonces han aparecido varias docenas de quimioterapéuticos que son eficaces en gran variedad de infecciones bacterianas, rickettsiales, fungales y parasitarias. (12).

La eficacia de los agentes antimicrobianos se debe a su acción inhibidora sobre el crecimiento del agente causal más que a un aumento de mecanismos de defensa, y resulta notable que un número tan grande de sustancias pueden interferir eficazmente sobre la multiplicación de los microorganismos invasores sin lesionar seriamente las células del huésped.

Uno de los determinantes más importantes para seleccionar un antimicrobiano es la susceptibilidad del germen causal. Ningún agente antimicrobiano es eficaz contra todos los microorganismos patógenos; cada uno tiene su propio espectro de actividad contra una o varias especies, dentro del cual la mayoría de las cepas ha presentado susceptibilidad.

La susceptibilidad a la ampicilina está en parte determinada por la producción por parte del organismo de enzimas que destruyen la ampicilina (b-lactamasas). La b-lactamasas abren el anillo b-lactámico de la

ampicilina aboliendo su actividad antimicrobiana.

También los microorganismos como Salmonella y Shigella así como pueden tener susceptibilidad a la ampicilina y a la fosfomicina, también pueden desarrollar una especie de resistencia a esos antibióticos.

Existen mecanismos diferentes, mediante los cuales los microorganismos podrían exhibir resistencia a los medicamentos:

1. - Los microorganismos producen enzimas que destruyen el medicamento activo.
2. - Los microorganismos cambian su permeabilidad al medicamento.
3. - Los microorganismos desarrollan un blanco estructural alterado para el medicamento.
4. - Los microorganismos desarrollan una vía metabólica alterada — que funciona como atajo (derivación) de la reacción la cual es inhibida por el medicamento.
5. - Los microorganismos desarrollan una enzima alterada que todavía puede ejecutar su función metabólica, pero que es afectada — mucho menos por el medicamento que la misma enzima en un organismo susceptible.

La resistencia a múltiples medicamentos transmitida genéticamente por plásmidos entre las enterobacterias juega un papel importante en los problemas para el tratamiento de las infecciones por salmonelas y por shigela.

1.5. - Factores que Influencian sobre la 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 medirlos, la selección de un valor del CIM que separe 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 el procedimiento de dilución en tubo son los siguientes:

1. - La presencia en el medio de cultivo de sustancias antagonistas de los antimicrobianos que tienen influencia sobre el punto final (la CIM) con las sulfonamidas, las tetraciclinas, la tobramicina y la gentamicina.
2. - Otro factor que puede influir sobre el valor que se obtenga sobre la CIM es, la estabilidad de algunos antibióticos.
3. - La magnitud de la producción de enzimas bacterianas capaces de alterar la actividad del antibiótico (como la b-lactamasa).
4. - La cantidad de material que se siembre, que es de capital importancia y debe ser siempre la misma en todas las pruebas para obtener resultados reproducibles.

1. 6. - Revisión sobre la Ampicilina y la Fosfomicina.

AMPICILINA

Esta droga es un compuesto semisintético derivado del ácido 6-amino penicilánico pero difiere de las penicilinas estudiadas por su mayor espectro de eficacia antimicrobiana.

La ampicilina es ácido-estable y se destruye rápidamente por la penicilinasa estafilocócica.

Propiedades Químicas. -

La ampicilina al igual que todas las demás penicilinas comparten el núcleo básico que es una estructura de doble anillo.

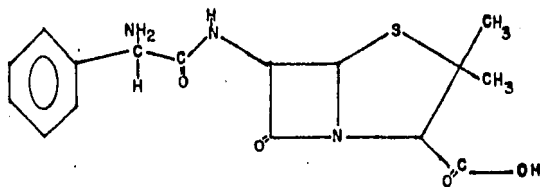


Figura 1. - Ampicilina

El núcleo de la ampicilina es la base principal de su actividad biológica, la transformación metabólica o la aceleración química de esta porción de la molécula le hace perder toda eficacia antibacteriana importante.

La cadena lateral establece muchas de las características antibacterianas y farmacológicas como son la resistencia a la destrucción por el ácido gástrico, la absorción, la resistencia a las penicilinasas bacterianas y el espectro de la actividad antibacteriana, todas se encuentran determinadas por esta cadena lateral.

La forma más importante por medio de la cual las bacterias pueden destruir a la ampicilina y penicilinas es la producción de b-lactamasas (penicilinasas) que abren el anillo b-lactámico, este da como resultado la formación de un ácido penicilico que se encuentra virtualmente desprovisto de actividad bacteriana.

Mecanismo de Acción. -

La ampicilina interfiere en la síntesis de la pared celular inhibiendo la formación de uniones transversales peptídicas en la etapa final de la síntesis de la misma.

Las pruebas sobre la forma en que se lleva a cabo son un poco contradictorias. Puede considerarse que las penicilinas están compuestas de di péptidos acilados de L-cisteína y V-valina como se muestra en la Figura

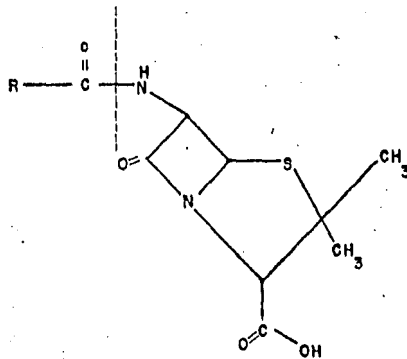


Figura 2. - Sitio donde se realiza la ruptura del anillo.

Se ha sugerido que la unión I-cisteinil-D-valil en el anillo β -lactámico de la penicilina actúa como análogo de la porción L-alanil-D-glutamil, de la cadena pentapeptídica de la pared celular y que bloquea la parte de la enzima transpeptidasa que se combina generalmente en esta porción del sustrato.

FOSFOMICINA

Es un antibiótico natural producido por diversas cepas de estreptomicetos (*S. fradiae*, *S. viridichromogenes*, *S. wadmoresens*), que fue aislado en 1966 y que en la actualidad se produce por síntesis química.

Estructura Química. -

Ac. 1-cis-1, 2-epoxipropilfosfónico

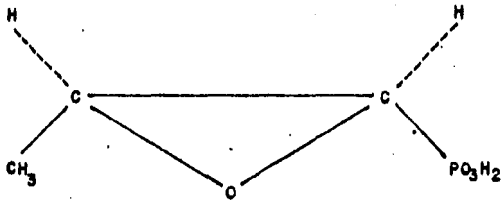


Figura 3. Fosfomicina

El determinante de su acción bactericida es el grupo epóxido.

Mecanismo de Acción. -

La fosfomicina inhibe la piruviltransferasa, enzima responsable de la primera etapa de la síntesis del peptidoglicano, principal constituyente de la pared bacteriana.

Para introducirse en el interior de la célula bacteriana, la fosfomicina debe usar el transporte de los L-glicerofosfatos, cuya frecuente pérdida produce una resistencia al antibiótico el cual, en este caso, puede utilizar el sistema de transporte de algunas hexosas-6-fosfato, cuya aparición es inducida por la glucosa-6-fosfato; la actividad de la fosfomicina es por tanto dependiente de la presencia de glucosa-6-fosfato.

2. - MATERIAL Y METODO

2.1. - Obtención de las cepas.

Para esta investigación se utilizaron 100 cepas de Salmonella y 100 cepas de Shigella aisladas de coprocultivos. De las cuales 150 cepas fueron proporcionadas por el Instituto de Enfermedades Tropicales de la ciudad de México. Las 50 cepas restantes fueron proporcionadas por la Sección de Microbiología del Laboratorio de Patología del Hospital Universitario Angel Leaño.

2.2. - Preparación del inóculo.

La cepa se resembró por medio de estrías en un medio diferencial selectivo como es el agar MacConkey el cual contiene (peptona, sales biliares, agar como solidificante, lactosa, cristal violeta y cloruro de sodio), se incubó a 37°C por 24 hrs, y cuando hubo crecimiento se continuaron con los siguientes pasos. Con una asa de nicromo se tomó una colonia y se sembró por medio de agitación en un tubo que contenía 6 mls de caldo-tripticosa soya y se incubó por 18 hrs a 37°C. El crecimiento se observó por medio de la presencia de turbidez en el medio, mismo que se ajustó al tubo No. 3 del Nefelómetro de MacFarland.

2.3. - Preparación del Antibiótico (Solución de Trabajo).

AMPICILINA:

Se pesaron .02 mgrs. de la sal sódica la cual tenía un 100% de pureza, se pasó a un matraz estéril, se disolvió el antibiótico en agua bidestilada estéril aforando a 100 mls, quedándonos así una solución de trabajo de 100 mcgrs/ml.

FOSFOMICINA:

Se pesaron .02 mgrs. de la sal la cual tenía un 100% de pureza y se pasó a un matraz estéril. Se disolvió el antibiótico en agua bidestilada estéril aforando a 100 mls, quedándonos así una solución de trabajo de - - 100 mcgrs/ml.

Estas soluciones de trabajo deben permanecer congeladas a -20°C , - para que no sufra ningún cambio en la actividad del antibiótico y se puedan ver afectados los resultados.

2.4. - Método de Dilución en Tubo.

Se prepararon dos diferentes concentraciones del caldo Mueller Hinton, de la siguiente manera:

- a)- Se pesaron 2.20 gramos de caldo y se pasaron a un matraz que contenía 50 mls. de agua destilada, quedando esta preparación a doble concentración.
- b)- Se pesaron 1.10 gramos de caldo y se pasaron a un matraz que contenía 50 mls de agua destilada, quedando esta preparación a simple concentración.

El tubo #1 contenía 1 ml. de caldo a doble concentración; del tubo #2 al tubo #10 contenía 1 ml. pero el caldo era de la preparación a simple concentración.

Las diluciones se prepararon de la siguiente manera:

1. - Al tubo #1 se le agregó 1 ml. de antibiótico antes preparado, se agitó en tubo para obtener una solución homogénea.
2. - Del tubo #1 se pasó 1 ml. al tubo #2, se agitó para obtener una solución homogénea.
3. - Del tubo #2 se pasó 1 ml. al tubo #3 se agitó para obtener una solución homogénea, así sucesivamente hasta el tubo #9 del cual se desechó 1 ml.
4. - Hubo un último tubo testigo del crecimiento bacteriano (el cual no contenía antibiótico).

Los tubos previamente numerados del 1 al 10 se pusieron en una gradilla y las diluciones finales fueron las siguientes:

Tubo #	Concentración (mcgr/ml)
1	100
2	50
3	25
4	12.5
5	6.25
6	3.12
7	1.56
8	0.78
9	0.39
10	0.19

Después de haber hecho las diluciones, a cada tubo se le agregó - -
0.1 ml del inóculo de bacterias.

Los tubos se incubaron a 37°C por 24 horas.

Las lecturas se hicieron por inspección visual del crecimiento bacteriano o la ausencia del mismo. Se reportó hasta el tubo en el cual se empezó a observar desarrollo bacteriano.

La Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) se midió por la concentración menor del antibiótico que inhibió el desarrollo de la bacteria.

RESULTADOS:

Los resultados presentados en las siguientes tablas (No. 1 y No. 2) - son las Concentraciones Míminas Inhibitorias obtenidas de las 100 cepas - de Salmonella, las cuales se agruparon por especie y serotipo para facilitar su lectura y la comparación de resultados entre una especie y otra, así mismo para facilitararnos su ubicación y localización.

T A B L A No. 1

Concentraciones Mfimas Inhibitorias a la ampicilina y fosfomicina de 39 cepas de Salmonella typhi.

Cepa #	AMPICILINA Concentraci3n Mfima Inhibitoria mcgr/ml	FOSFOMICINA Concentraci3n Mfima Inhibitoria mcgr/ml
1- Salmonella typhi	1.56	100
2- Salmonella typhi	3.125	100
3- Salmonella typhi	3.125	100
4- Salmonella typhi	6.25	100
5- Salmonella typhi	6.25	100
6- Salmonella typhi	3.125	100
7- Salmonella typhi	3.125	>100
8- Salmonella typhi	12.5	>100
9- Salmonella typhi	6.25	>100
10- Salmonella typhi	6.25	>100
11- Salmonella typhi	12.5	>100
12- Salmonella typhi	6.25	>100
13- Salmonella typhi	6.25	>100
14- Salmonella typhi	6.25	100
15- Salmonella typhi	12.5	>100
16- Salmonella typhi	6.25	>100
17- Salmonella typhi	3.125	>100
18- Salmonella typhi	3.125	>100
19- Salmonella typhi	3.125	>100
20- Salmonella typhi	3.125	>100
21- Salmonella typhi	6.25	>100
22- Salmonella typhi	3.125	>100
23- Salmonella typhi	3.125	>100
24- Salmonella typhi	3.125	>100
25- Salmonella typhi	3.125	>100
26- Salmonella typhi	6.25	>100
27- Salmonella typhi	6.25	>100
28- Salmonella typhi	3.125	100
29- Salmonella typhi	3.125	>100
30- Salmonella typhi	6.25	>100
31- Salmonella typhi	3.125	>100
32- Salmonella typhi	3.125	>100
33- Salmonella typhi	6.25	100
34- Salmonella typhi	6.25	>100
35- Salmonella typhi	6.25	>100
36- Salmonella typhi	6.25	100

T A B L A No. 1

Concentraciones Míminas Inhibitorias a la ampicilina y fosfomicina de 39 -
cepas de Salmonella typhi.

Cepa #	AMPICILINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcgr/ml	FOSFOMICINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcgr/ml
37- Salmonella typhi	25.0	>100
38- Salmonella typhi	25.0	>100
39- Salmonella typhi	25.0	100

T A B L A No. 2

Concentraciones Míminas Inhibitorias a la Ampicilina y Fosfomicina de 61 cepas de Salmonella enteritidis y sus diferentes serotipos.

Cepa #	AMPICILINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcgr/ml	FOSFOMICINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcgr/ml
40- Salmonella anatum	50	100
41- Salmonella anatum	12, 5	25
42- Salmonella anatum	25	50
43- Salmonella anatum	50	50
44- Salmonella enteritidis	6, 25	12, 5
45- Salmonella enteritidis	6, 25	3, 125
46- Salmonella enteritidis	12, 5	25
47- Salmonella enteritidis Gpo. B	50	100
48- Salmonella enteritidis Gpo. B	25	>100
49- Salmonella enteritidis Gpo. B	25	>100
50- Salmonella enteritidis Gpo. B	25	>100
51- Salmonella newport	>100	6, 25
52- Salmonella newport	>100	6, 25
53- Salmonella newport	>100	6, 25
54- Salmonella typhimurium	>100	6, 25
55- Salmonella typhimurium	>100	6, 25
56- Salmonella typhimurium	100	3, 125
57- Salmonella typhimurium	50	>100
58- Salmonella saint paul	12, 5	12, 5
59- Salmonella saint paul	25	25
60- Salmonella saint paul	25	25
61- Salmonella derby	12, 5	25
62- Salmonella derby	>100	25
63- Salmonella derby	>100	100
64- Salmonella derby	12, 5	>100
65- Salmonella derby	6, 25	>100
66- Salmonella derby	>100	>100
67- Salmonella derby	>100	>100
68- Salmonella derby	>100	>100
69- Salmonella derby	50	>100
70- Salmonella derby	50	>100

T A B L A No. 2

Concentraciones Míniimas Inhibitorias a la ampicilina y fosfomicina de 61 cepas de Salmonella enteritidis y sus diferentes serotipos.

Cepa #	AMPICILINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcg/ml	FOSFOMICINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcgr/ml
71- Salmonella adelaide	12.5	100
72- Salmonella adelaide	>100	50
73- Salmonella agona	>100	25
74- Salmonella agona	>100	>100
75- Salmonella cerro	>100	25
76- Salmonella cerro	25	25
77- Salmonella montevideo	25	>100
78- Salmonella montevideo	>100	50
79- Salmonella heidelberg	25	>100
80- Salmonella heidelberg	25	>100
81- Salmonella oranburg	>100	12.5
82- Salmonella oranburg	25	>100
83- Salmonella worthington	25	25
84- Salmonella worthington	>100	50
85- Salmonella worthington	25	100
86- Salmonella newington	12.5	50
87- Salmonella newington	25	100
88- Salmonella ohio	25	6.25
89- Salmonella ohio	100	50
90- Salmonella give	6.25	50
91- Salmonella give	50	100
92- Salmonella azteca	>100	100
93- Salmonella branderberg	100	100

T A B L A No. 2

Concentraciones Míñimas Inhibitorias a la ampicilina y fosfomicina de 61 cepas de Salmonella enteritidis y sus diferentes serotipos.

Cepa #	AMPICILINA Concentración Míñima Inhibitoria mcgr/ml	FOSFOMICINA Concentración Míñima Inhibitoria mcgr/ml
94- Salmonella manhattan	100	100
95- Salmonella duesseldorf	100	100
96- Salmonella muenster	100	>100
97- Salmonella tennesie	50	100
98- Salmonella infants	>100	>100
99- Salmonella infants	50	>100
100- Salmonella infants	100	100

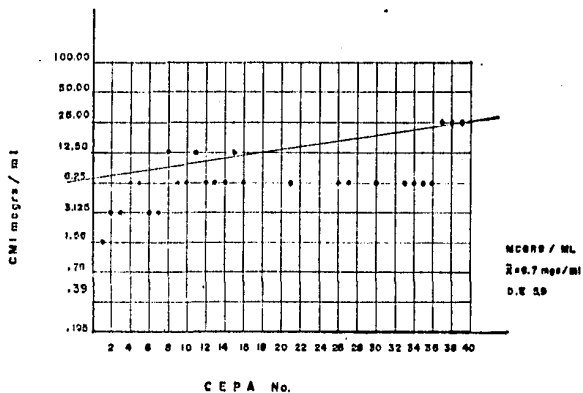
Las Concentraciones Míminas Inhibitorias de 100 cepas de Salmonella se representaron en una gráfica por medio de una curva de dispersión mismo que se realizó para las 39 cepas de Salmonella typhi y otra para Salmonella enteritidis y sus diferentes serotipos, efectuándose mediante una gráfica para cada antibiótico, o sea ampicilina y fosfomicina.

Se graficaron solamente las cepas que obtuvieron un CMI menor o igual a 100 mcgr/ml y únicamente estas cepas se tomaron en cuenta para calcular la media y la desviación estandard.

Las Concentraciones Míminas Inhibitorias mayores de 100 mcgrs/ml se representaron en la gráfica por medio del signo más: (+), y para realizar los cálculos no fueron tomadas en cuenta debido a que no sabemos con exactitud que CMI mayor de 100 mcgrs/ml obtuvieron debido a que en esta investigación la concentración mayor de antibiótico que se utilizó fue de 100 mcgrs.

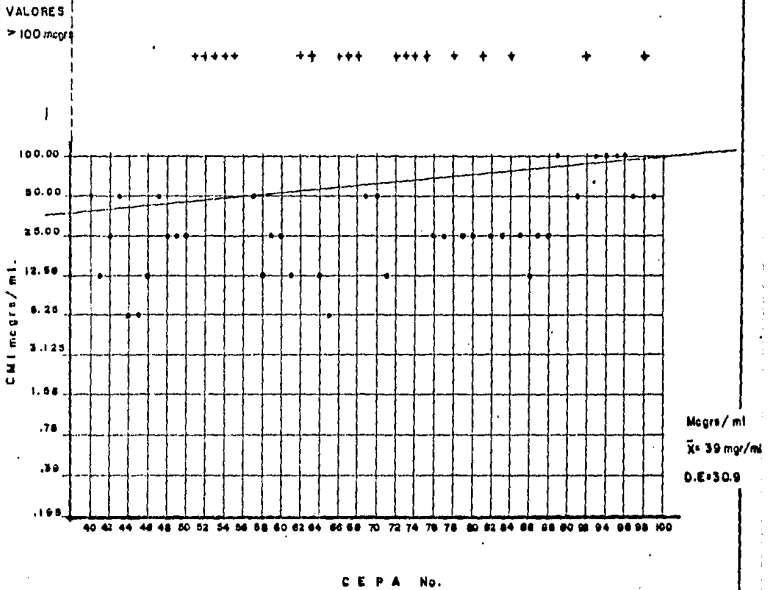
Griffen No. 1

Curva de Dispersión de las Concentraciones Mísimas Inhibitorias
Obtenidas de 39 Cepas de Salmonella typhi a la Ampicilina.



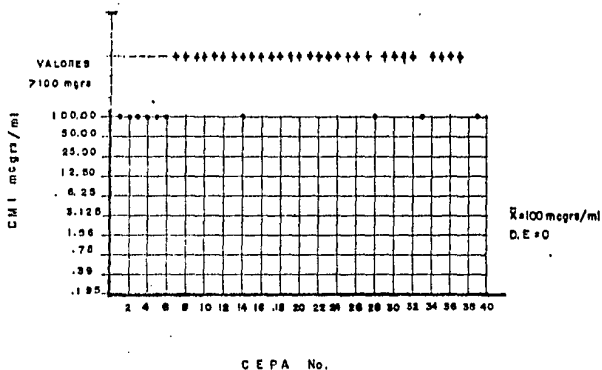
Gráfica No. 2

Curva de Dispersión de las Concentraciones Mísimas Inhibitorias Obtenidas de 61 Cepas de Salmonella enteritidis y sus Diferentes Serotipos a la Ampicilina



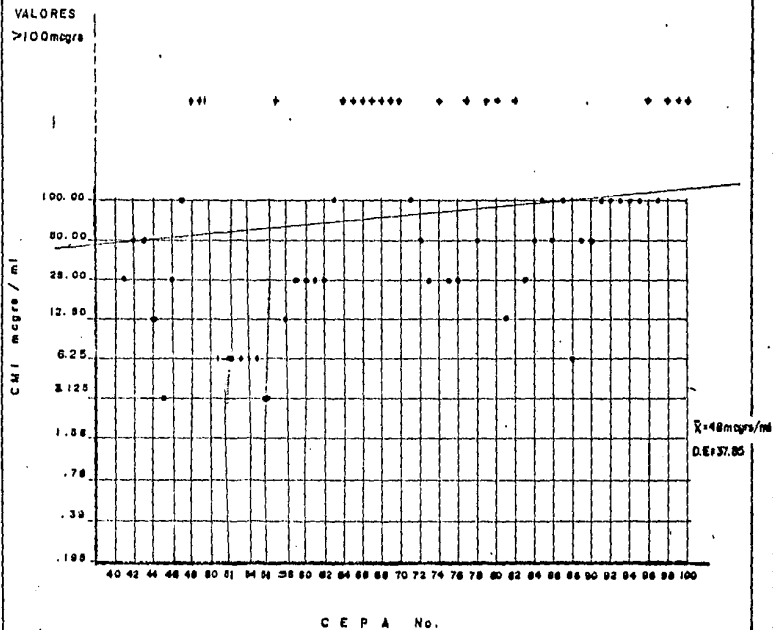
Gráfica No. 3

Curva de Dispersión de las Concentraciones Míminas Inhibitorias
Obtenidas de 39 Cepas de Salmonella typhi a la Fosfomicina.



Gráfica No. 4

Curva de dispersión de las Concentraciones Mísimas Inhibitorias de 61 Cepas de Salmonella enteritidis y sus Diferentes Serotipos a la Fosfomicina



T A B L A No. 3

Concentraciones Míminas Inhibitorias a la ampicilina y fosfomicina de 100 cepas de Shigella.

Cepa #	AMPICILINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcgr/ml	FOSFOMICINA Concentración Míni- ma Inhibitoria mcgr/ml
1- Shigella flexneri	>100	25
2- Shigella flexneri	>100	50
3- Shigella flexneri	>100	50
4- Shigella flexneri	>100	100
5- Shigella flexneri	>100	50
6- Shigella flexneri	>100	100
7- Shigella flexneri	>100	50
8- Shigella flexneri	>100	100
9- Shigella flexneri	>100	100
10- Shigella flexneri	>100	100
11- Shigella flexneri	>100	25
12- Shigella flexneri	>100	25
13- Shigella flexneri	>100	50
14- Shigella flexneri	>100	50
15- Shigella flexneri	>100	25
16- Shigella flexneri	>100	>100
17- Shigella flexneri	>100	50
18- Shigella flexneri	>100	50
19- Shigella flexneri	100	100
20- Shigella flexneri	>100	50
21- Shigella flexneri	>100	50
22- Shigella flexneri	>100	50
23- Shigella flexneri	>100	100
24- Shigella flexneri	>100	>100
25- Shigella flexneri	>100	>100
26- Shigella flexneri	>100	100
27- Shigella flexneri	>100	>100
28- Shigella flexneri	>100	100
29- Shigella flexneri	>100	>100
30- Shigella flexneri	>100	>100
31- Shigella flexneri	>100	100
32- Shigella flexneri	>100	100
33- Shigella flexneri	>100	100
34- Shigella flexneri	>100	100
35- Shigella flexneri	>100	100

T A B L A No. 3

Concentraciones Mfimas Inhibitorias a la ampicilina y fosfomicina de 100 cepas de Shigella.

Cepa #	AMPICILINA Concentraci3n Mfima Inhibitoria mcgrs/ml	FOSFOMICINA Concentraci3n Mfima Inhibitoria mcgrs/ml
36- Shigella flexneri	>100	100
37- Shigella flexneri	>100	100
38- Shigella flexneri 1	>100	>100
39- Shigella flexneri	>100	25
40- Shigella flexneri	>100	100
41- Shigella flexneri	25	100
42- Shigella flexneri	>100	100
43- Shigella flexneri	>100	100
44- Shigella flexneri	50	>100
45- Shigella flexneri	>100	50
46- Shigella flexneri	50	25
47- Shigella flexneri	100	50
48- Shigella flexneri	>100	25
49- Shigella flexneri	50	25
50- Shigella flexneri	25	100
51- Shigella flexneri	50	50
52- Shigella flexneri	100	>100
53- Shigella flexneri	>100	50
54- Shigella flexneri	50	>100
55- Shigella flexneri	>100	25
56- Shigella boydii	>100	>100
57- Shigella boydii	>100	>100
58- Shigella boydii	>100	>100
59- Shigella boydii	>100	>100
60- Shigella boydii	>100	>100
61- Shigella boydii	>100	>100
62- Shigella boydii	>100	>100
63- Shigella boydii	>100	100
64- Shigella boydii	>100	100
65- Shigella boydii	>100	>100
66- Shigella boydii	>100	>100
67- Shigella boydii	>100	>100
68- Shigella boydii	>100	>100
69- Shigella boydii	>100	>100
70- Shigella boydii	>100	>100

T A B L A No. 3

Concentraciones Míñimas Inhibitorias a la ampicilina y fosfomicina de 100 cepas de Shigella.

Cepa #	AMPICILINA Concentración Míñi- ma Inhibitoria mcgrs/ml	FOSFOMICINA Concentración Míñi- ma Inhibitoria mcgrs/ml
71- Shigella boydii	>100	>100
72- Shigella boydii	>100	>100
73- Shigella boydii	>100	>100
74- Shigella boydii	>100	>100
75- Shigella boydii	>100	>100
76- Shigella boydii	>100	>100
77- Shigella boydii	>100	>100
78- Shigella boydii	>100	>100
79- Shigella boydii	>100	>100
80- Shigella boydii	>100	>100
81- Shigella boydii	>100	>100
82- Shigella boydii	>100	>100
83- Shigella boydii	>100	100
84- Shigella boydii	>100	>100
85- Shigella boydii	>100	>100
86- Shigella boydii	>100	>100
87- Shigella boydii	>100	100
88- Shigella boydii	>100	>100
89- Shigella boydii	>100	100
90- Shigella boydii	>100	100
91- Shigella boydii	>100	100
92- Shigella boydii	>100	50
93- Shigella sonnei	25	100
94- Shigella sonnei	100	100
95- Shigella sonnei	25	100
96- Shigella sonnei	50	>100
97- Shigella sonnei	25	>100
98- Shigella sonnei	>100	>100
99- Shigella sonnei	100	100
100- Shigella sonnei	100	>100

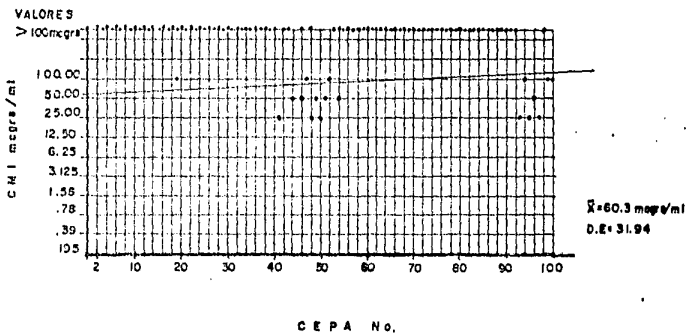
Las Concentraciones Míminas Inhibitorias obtenidas de las 100 cepas de Shigella, fueron representadas por medio de curvas de dispersión; efectuando una gráfica por cada antibiótico utilizado.

Las cepas que obtuvieron un CMI mayor de 100 mcgrs/ml. se representaron en la gráfica por medio del signo más: (+); pero no se tomaron en cuenta para calcular la media, ni la desviación estándar.

Las Concentraciones Míminas Inhibitorias de las cepas de Shigella hoydii a la ampicilina no fueron representados en la gráfica debido a que todas las CMI fueron mayores de 100 mcgrs/ml y en esta investigación sólo se tomaron en cuenta las cepas que obtuvieron un CMI menores o iguales a 100 mcgrs/ml.

Gráfica No. 5

Curva de Dispersión de las Concentraciones Míminas Inhibitorias
Obtenidas de 100 Cepas de Shigella a la Ampicilina.

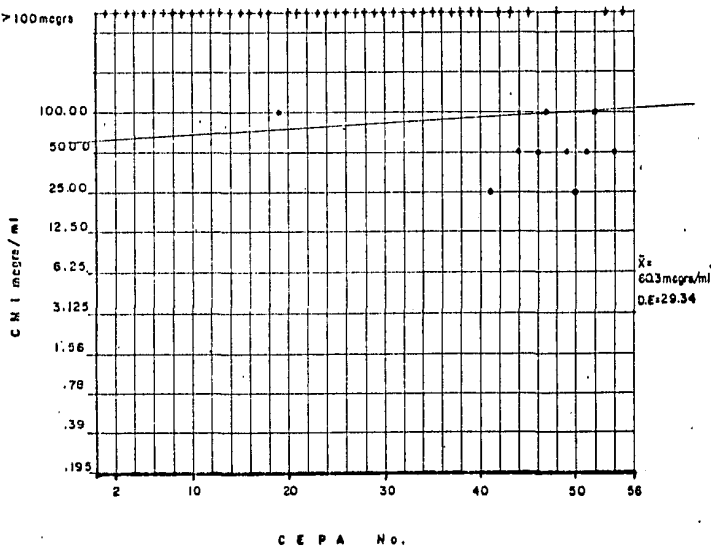


Gráfica No. 6

Curva de Dispersión de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias
Obtenidas de 55 Cepas de Shigella flexneri a la Ampicilina.

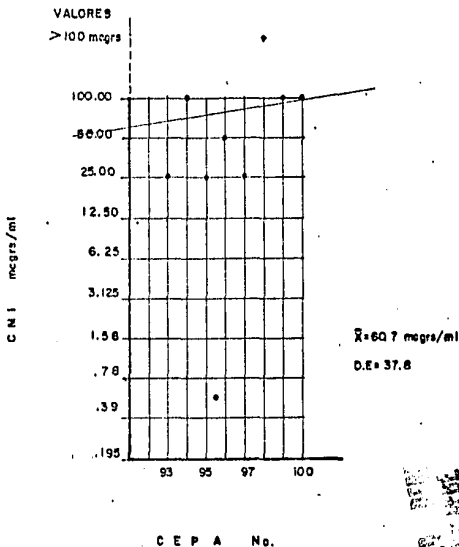
VALORES

> 100 mcgra



Gráfica No. 7

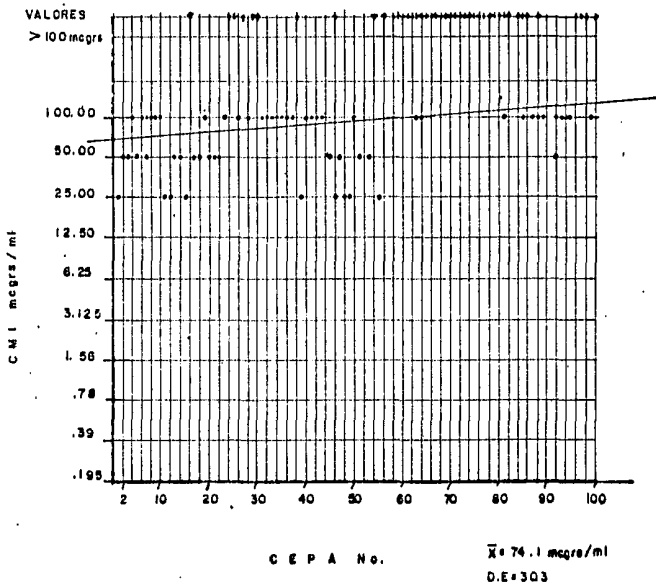
Curva de Dispersión de las Concentraciones Mínicas Inhibitorias
Obtenidas de 8 Cepas de Shigella sonnei a la Ampicilina.



ESTADO DE GUATEMALA
INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
LABORATORIO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA
CALLE DE LA PAZ 10
C.A. 10000

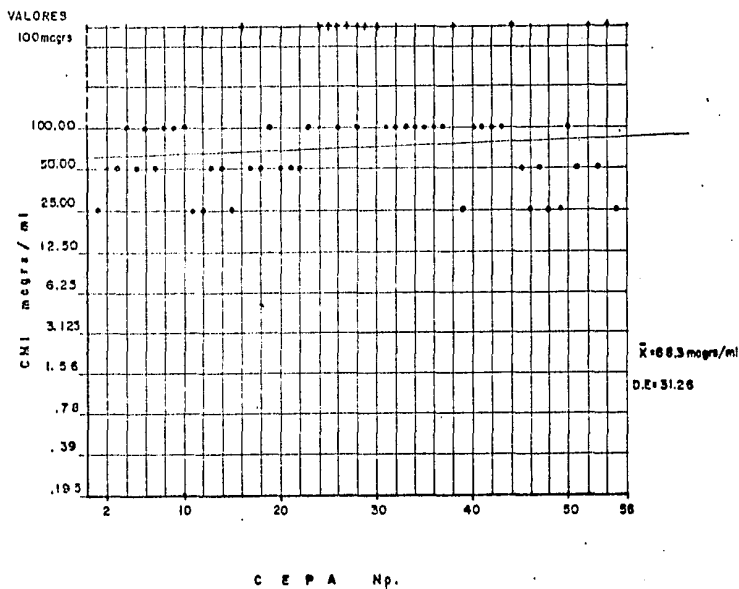
Gráfica No. 8

Curva de Dispersión de las Concentraciones Mísimas Inhibitorias
Obtenidas de 100 Cepas de Shigella a la Fosfomicina



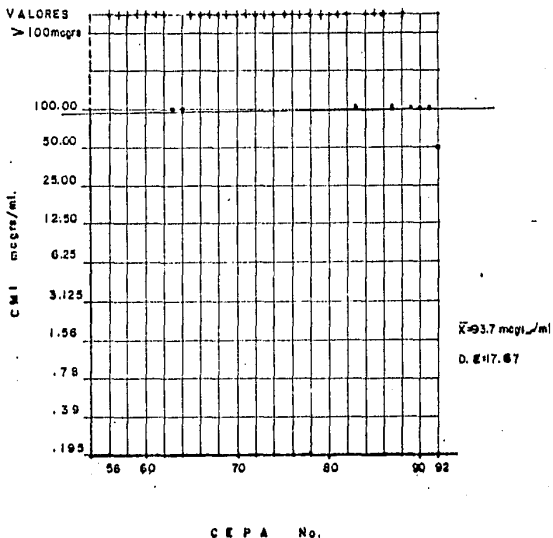
Gráfica No. 9

Curvas de Dispersión de las Concentraciones Míñimas Inhibitorias
Obtenidas de 55 Cepas de Shigella flexneri a la Fosfomicina.



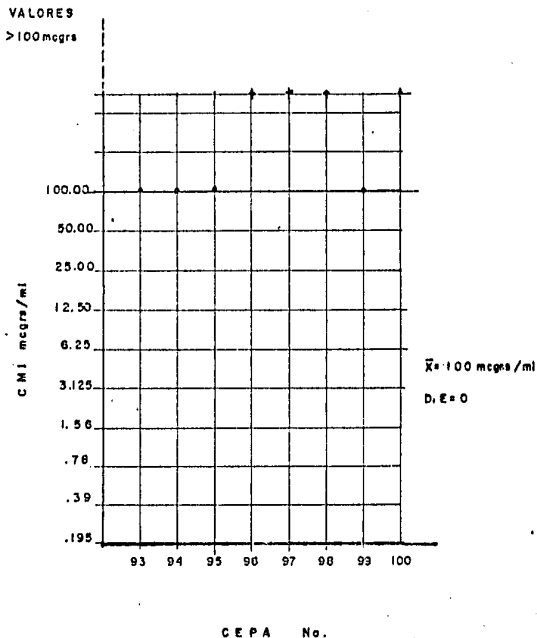
Gráfica No. 10

Curva de Dispersión de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias
Obtenidas de 37 Cepas de Shigella boydii a la Fosfomicina.



Gráfica No. 11

Curva de Dispersión de las Concentraciones Mílimas Inhibitorias
Obtenidas de 8 Cepas de Shigella sonnei a la Fosfomicina.



4.- CONCLUSIONES Y DISCUSION

Hoy en día representan un problema de gran importancia las enfermedades causadas por Salmonella y Shigella y para las cuales hay un sinnúmero de antibióticos.

Debido a que cada vez se hace más frecuente que una bacteria, en este caso Salmonella ó Shigella, desarrollen resistencia hacia el antibiótico usado para combatirlas, se hace necesario encontrar antibióticos para los cuales la bacteria no haya desarrollado resistencia.

Por tal motivo se realizó esta investigación, y como se puede observar en la gráfica No. 1; las 39 cepas de Salmonella typhi resultaron un 100% sensibles a la ampicilina, dando una CMI máxima de 25 mcgrs/ml y una CMI mínima de 1.56 mcgrs/ml, teniendo como media un CMI de 6.7 mcgrs/ml.

En cambio de las cepas de Salmonella enteritidis y sus diferentes serotipos no se obtuvo un 100% de susceptibilidad a la ampicilina pues se localizaron algunas cepas con resistencia.

En el caso de la susceptibilidad de Shigella a la ampicilina se pudo determinar que ésta no fue tan efectiva como en el caso de Salmonella, dado que, casi la totalidad de las cepas de Shigella resultaron ser resistentes, debido a que la concentración probada in vitro de ampicilina, no fue suficiente para inhibir la actividad de la pared bacteriana. Todo lo contrario

ocurrió con las cepas de Salmonella, las cuales si fueron altamente susceptibles.

La fosfomicina, el antibiótico nuevo y a probar en esta investigación, resultó no ser de utilidad para el caso de Salmonella typhi, para lo cual - requerirían concentraciones mucho mayores de 100 mcgrs/ml. para evaluarse como efectivo.

En las cepas de Salmonella enteritidis y sus diferentes serotipos se obtuvo con fosfomicina un 68% de susceptibilidad.

Para las shigelas, también fue efectiva la fosfomicina, en especial para Shigella flexneri de la cual se tuvo un 83.3% de susceptibilidad.

Haciendo una comparación de los antibióticos usados en esta investigación, el mejor para Salmonella typhi in vitro resultó ser la ampicilina.

Para shigelas, en especial Shigella flexneri el mejor fue la fosfomicina.

La fosfomicina también se puede utilizar contra algunos serotipos de Salmonella enteritidis y esperar buenos resultados.

Por lo tanto concluimos, que es necesario seguir con la búsqueda de nuevos antibióticos, con el objeto de ampliar el horizonte de terapias para las enfermedades infecciosas, encontrando antibióticos que sean cada vez más efectivos ante estas enfermedades.

5. - BIBLIOGRAFIA

1. - Bowman, Rand. Farmacología "Bases Bioquímicas y Patológicas" Aplicaciones Clínicas.
Ed. Interamericana. 2a. edición. 1980.
Pág. 34. 23-34, 29
2. - Bojallí J.L.F., Santoscoy G.G., et al
Microbiología Médica. Tomo 1.
Ed. Francisco Méndez Oteo, México, D.F. 1981.
Pág. 498-518
3. - Carpenter, P.L.
Microbiología.
Ed. Interamericana, 4a. edición, 1979.
México, D.F.
4. - Duval J., Soussy J.C.,
Manual de Antibióterapia.
Ed. Toray-Masson, 1980, Barcelona
Pág. 150-152.
5. - Freeman, A.B.
Tratado de Microbiología de Burrows.
Ed. Interamericana, 2a. edición, 1983. México, D.F.
Pág. 517-531 ; 536-546.

6. - Goodman L., Gilman A.
Basis Farmacológicas de la Terapéutica.
Ed. Médica Panamericana, 6a. edición, México, 1982.
7. - Jawetz E., Melneck L.J., Alderberg A.E.
Microbiología Médica
Ed. El Manual Moderno, 10a. edición, 1983, México, D.F.
8. - Kaye, D., Merséls J.G. Jr., Hook E.W.
Susceptibility of Salmonella species to four antibiotics.
N. Engl. J. Med. 269:1084-6. (1983).
9. - Lamb A.V., Mayhall G.C., Spadora C.A. et al
Outbreak of Salmonella typhimurium Gastroenteritis Due to an Imported Strain Resistant to Ampicillin, Chloramphenicol, and Trimethoprim-sulfamethoxazole in a Nursery.
Journal of Clinical Microbiology. 20(6):1076-1079. (1984).
10. - Ramírez Ortega B., Ramírez-Barragán J., Villa-Manzandréz L. et al
Susceptibilidad de Salmonella y Shigella a diferentes Antimicrobianos.
Resúmenes XV Congreso Nacional de Microbiología, Veracruz, Ver.
1984.
11. - Riley W.L., Cohen L.M., Seals E.J. et al.
Importance of Host Factors in Human Salmonellosis Caused by Multiple Resistant Strains of Salmonella.
The Journal of Infectious Diseases. 149(9):878-882. (1984).

12. Thorn W.G., Adams D.R. et al
Medicina Interna Harrison. 5a. edición.
Ed. La Prensa Médica Mexicana. Tomo I.
México, 1984.
- 13- The Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Ed.
Williams and Wilkins Company, 1977, Eighth edition. E.U.A.
14. - Wolfgang K. et al
Microbiología de Zinsser
Ed. UTEHA, 4a. edición, México, D.F., 1968.
Pág. 737-756.
- 15-- Wyngoarden J.B., Smith L.H.
Cecil Tratado de Medicina Interna
Ed. Interamericana. Tomo I. 16a. edición, 1984. España.
16. - Youmans G. P., Paterson P. et al
Infectología Clínica.
Ed. Interamericana, 2a. edición, 1982. México, D.F.
Pág. 592-604.

copi-offset express

TELÉFONO • DIRECCIÓN • DISTRITO
AV. MEXICO No. 2210
Cruz Esquina Con América
Tel. 15-19-68

GUADALAJARA JALISCO
COPIAS • TESIS
TRANSCRIPCIONES
HELIOGRÁFICAS
ENCUADERNACION
ENCARGOLADOS
REDUCCIONES
ENMIENDAS
IMPRESIONES DE:
FORMAS INTERNAS
FACTURAS VOLANTES

MAQUINARIA DE
IMPRESION



MAQUINARIA DE IMPRESION Y COPIADO

RENTA • VENTA • SERVICIO

RENTA • VENTA • SERVICIO

HELIOGRÁFICAS

• COPIAS BOND
• FARELLAS PARA BUENAS
• REDUCCIONES
• AMPLIFICACIONES