

81  
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**EVALUACIÓN DE LA POTENCIA Y DETERMINACIÓN  
DEL ESPECTRO ANTIBACTERIANO DE UNA  
CEFAQUINOLONA DE DESARROLLO NACIONAL**

Tesis presentada ante la División de Estudios Profesionales de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad  
Nacional Autónoma de México

**PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

Por

**Luis Antonio Méndez González**



**ASESORES: MVZ M<sup>c</sup> Luis Ocampo Camberos  
MVZ PhD Héctor Sumano López**

**México, D.F.**

**Febrero, 1996**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **DEDICATORIA**

**A mis padres, por enseñarme que importan mas, la riqueza cultural y del espíritu, que la riqueza material.**

**A Silvia y Alaide, las personas mas importantes en mi vida, esperando compartir con ellas los deseos de superación, las ganas de triunfar y la alegría de vivir. Las quiero mucho.**

**A mis hermanas: Teresa, Socorro, Martha y Rosa**

**A Javier y Federico**

**Al Dr. Luis Ocampo, quién ha sido y espero que siga siendo mi amigo y quien, junto con el Dr. Alfonso Baños, fueron los que me fomentaron el deseo de concluir esta etapa de mi vida.**

**A Sofia Macouzet, Enrique Lizárraga, Gerardo López, Rosa María Ramírez, Luz María Sosa, Josefina Gutiérrez y a todas aquellas personas con las que he tenido la fortuna de convivir y que en su momento me enseñaron muchas cosas importantes.**

**A toda la gente en cualquier parte del mundo, que sueña con un mundo mas justo, mas equilibrado y mas humano.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Reitero mi agradecimiento al Dr. Luis Ocampo, por su apoyo y porque antes que nada, es un excelente universitario (gran ejemplo a seguir).**

**Al Dr. Héctor Sumano, por su forma tan *sui generis* de enseñar aprendiendo.**

**Al Dr. Leopoldo Paasch, por haberme permitido colaborar con él durante su administración, dejándome esto una gran satisfacción, por coadyuvar en la culminación de una meta, a un gran número de estudiantes universitarios.**

**Al Dr. Alfonso Baños, por todo aquello que nos permitió identificarnos.**

**A la Dra. Paula Cárdenas, por su ayuda en la elaboración de este trabajo.**

**A mi jurado**

**A todas aquellas personas, que de algún modo, influyeron positivamente en mi formación personal y profesional.**

## **CONTENIDO**

<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>4</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>12</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>15</b>
<b>Literatura citada.....</b>	<b>22</b>

## **Resumen**

**Méndez González Luis Antonio. Evaluación de la potencia y determinación del espectro antibacteriano de una cefaquinolona de desarrollo nacional. Asesores: Dr. Luis Ocampo Camberos. Dr. Héctor Sumano López**

**El presente trabajo está relacionado con el diseño y desarrollo de una nueva generación de antimicrobianos denominado fluoro-4-quinolónico-cefalosporánico, (cefaquinolonas), que poseen una potencia extraordinaria contra bacterias Gram positivas, Gram negativas de tipo intra y extracelular, tanto de cepas normales como contra bacterias multiresistentes e incluyendo a cepas resistentes a cefalosporinas y fluoroquinolonas con uso terapéutico actual. En apariencia también tiene efectos micoplasmicidas.**

**Los estudios de toxicidad y su excelente farmacocinética, así como su efectividad en los desafíos realizados en animales de laboratorio con cepas patógenas, permiten abrigar grandes esperanzas de que esta nueva generación de antimicrobianos (cefaquinolonas) abra en el futuro otra alternativa terapéutica para el control de las infecciones bacterianas en el ser humano y en los animales.**

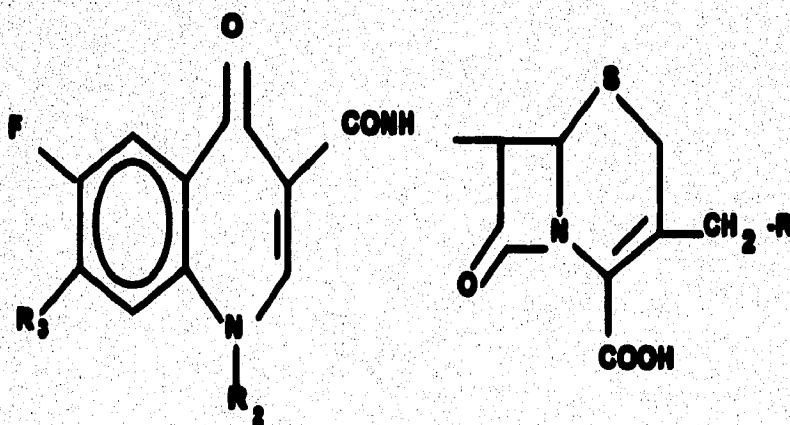


## **Introducción**

Entrando ya al siglo XXI, se ha comentado en diversos niveles del ámbito médico-científico, que se está llegando al fin de la era de los medicamentos milagrosos. De hecho, el último desarrollo de importancia mundial en el área de los medicamentos antibacterianos, han sido las fluoroquinolonas, denominadas en México como de tercera generación; tanto por el desarrollo de infecciones producidas por organismos altamente resistentes, como por la lentitud y escasez de nuevas opciones antimicrobianas, el universo de la investigación para combatir las infecciones, ha visto disminuidas las aportaciones en este rubro.

Con este marco de referencia y considerando que hasta el momento del desarrollo de la CQEPCA, la modificación del grupo carboxilo del carbono 3 del anillo quinolónico, había dado como resultado la inactivación total de la molécula, el agregar una molécula de gran tamaño en el sitio mencionado, parecía una idea descabellada. El tiempo y la experimentación con esta nueva molécula, demostraron una vez más, que en la ciencia no existe concepto inamovible. La estructura general de las cefaloquinolonas como grupo, se presenta en la figura 1:

Figura 1. Fórmula estructural de las cefaloquinolonas



Los ensayos *in vitro*, han demostrado que su eficacia antibacteriana es superior al de las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Los desafíos *in vivo* en animales de laboratorio, han ratificado dicha potencia y sugieren una farmacocinética excepcional, que más tarde, al estudiarse en ratones, aves y perros, hace pensar que el medicamento tiene una penetración tisular excepcional y hasta ahora no se ha detectado un efecto tóxico relevante.

El potencial terapéutico de la CQEPCA es evidente, su posible ingreso al conjunto terapéutico en medicina humana y veterinaria, representará indudablemente un avance en la quimioterapia de las enfermedades infecciosas, pero más importante que todo esto, es el hecho de que México contribuye por primera vez en la historia de las enfermedades infecciosas con un quimioterapéutico, probablemente superior a los hasta ahora conocidos.

Los esfuerzos de investigación y desarrollo en este campo, se iniciaron en 1990, a partir de los grupos terapéuticos disponibles más favorables y estudiando las diferentes posibilidades de mezclas físicas y sustitución de radicales en las diferentes posiciones de las moléculas individuales. Después de múltiples consideraciones y tentativas de hibridación, se concluyó que la mejor expectativa, era tratar de realizar una unión de un grupo fluoroquinolónico con un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico formando un grupo carboxamido con el 7-Amino del núcleo lactámico para obtener un nuevo tipo de cefalosporinas (véase figura 1).

La finalidad de esta tesis, es tratar de comprobar que la CQEPCA tiene una mayor potencia que el resto de las fluoroquinolonas, así como un espectro antimicrobiano más amplio.



## **Objetivos**

En función de lo anterior, el objetivo fundamental de este trabajo, es el de evaluar la potencia y determinar el posible espectro antimicrobiano de la CQEPCA.

## **Material y métodos**

### **Espectro microbiológico**

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana *in vitro*, permiten al clínico, hacer una elección del tratamiento mas apropiado.

La prueba de sensibilidad que aquí se utilizará, es con base en cultivos puros de microorganismos aislados de cepas especialmente certificadas ATCC patrón, de acuerdo con el método de difusión en agar (Kirby-Bauer), cuyo objetivo es el de estandarizar el método del disco de papel, utilizando agar Mueller-Hinton (1); al final de la prueba se medirán los diámetros de las diferentes zonas de inhibición y se interpretarán de acuerdo con las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)

### **Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)**

Los datos del espectro microbiológico, se analizarán mediante un análisis de Chi cuadrada, tanto para efecto de producto, como para efecto de dilución.

Los datos de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), se analizarán estadísticamente mediante un análisis de varianza paramétrico (ANOVA) de doble entrada (efecto de

producto y efecto de dilución) y de haber diferencias estadísticamente significativas, se llevarán a cabo pruebas de T de Student.

La práctica del uso de 2 antibacterianos juntos para el tratamiento de una infección, ha tomado fuerza en los últimos tiempos, tratando siempre de establecer un efecto sinérgico.

Existen combinaciones que nunca serán sinérgicas, por ejemplo un bactericida degenerativo que requiere de bacterias en replicación o con alta actividad metabólica y bacteriostática, cuya función es inhibir el crecimiento bacteriano. Si el microorganismo es inhibido en su crecimiento por el bacteriostático, también será inhibida la acción del bactericida degenerativo, pudiendo llegar a ser cero su efecto.

Lo que generalmente todo mundo ha buscado es un efecto sinérgico, esto es que la combinación cause un efecto potencializado mayor al efecto por separado de uno de ellos.

Este fenómeno se ha usado, cuando se pretende ampliar el espectro antimicrobiano en infecciones mixtas o en emergencias, cuando no se tiene la etiología definida o se duda de ella.

La primera pregunta posterior a la obtención de la síntesis, fue si la mezcla física de las moléculas actúa sinérgicamente o no. Para lo cual, utilizando cepas ATCC patrón y la metodología para la determinación de concentración mínima inhibitoria (CMI), se estableció la CMI utilizando mezclas físicas equimoleculares, equivalentes a algunas series de antimicrobianos que se obtienen por síntesis, en seguida se llevaron a cabo pruebas de dilución de macrocaldo para evaluar la CMI, de acuerdo con los métodos estándar.

## **Pruebas de dilución de macrocaldo**

### **Preparación del antimicrobiano:**

El método de preparación de soluciones stock, como se describe en la guía modificada de dilución en caldo para antimicrobianos (cuadro 1), consiste en el uso de una tabla sistemática de diluciones

Los tubos de ensaye se rotulan para las diluciones. Estas diluciones pueden ser dobles, con un margen amplio o estrecho, o pueden establecerse en diferentes niveles.

Esto se usa generalmente para determinaciones con un solo microorganismo.

Por lo tanto en las provisiones para este análisis, deben de incluirse microorganismos de control apropiado, que deben satisfacer los criterios para las pruebas de susceptibilidad por dilución.

En el método de macrocaldo, el objetivo es una concentración final de  $10^5$  a  $10^6$  UFC/ml. (Unidades Formadoras de Colonias por mililitro).

Para efectuar este método es necesario utilizar tubos de cultivo de 13x100 mm. con tapones de algodón, también pueden usarse tubos de 12x75 mm.

### **Procedimiento:**

Se inoculan tubos conteniendo 5 ml. de medio del cultivo con 4 o 5 colonias aisladas del mismo tipo morfológico y se incuban a 37°C durante 2 a 5 horas hasta que el desarrollo sea comparable al tubo 0.5 de Macfarland; si es necesario diluir con medio de cultivo estéril, hasta su ajuste.

Una vez ajustado el inóculo, se deja reposar no más de 15 a 20 minutos antes de inocular los tubos.

Los tubos se incuban a 35°C durante 18 a 20 horas.

**Interpretación:**

La determinación de resultados se hace en general visualmente, determinando la menor cantidad de antibiótico que es capaz de inhibir totalmente el crecimiento del microorganismo; es importante mantener un tubo control no inoculado, debido a la ligera turbidez que presentan los medios de cultivo líquidos.

Este tubo como comparativo ayuda a determinar el punto de inhibición de crecimiento.

**Cuadro 1.- Guía modificada de dilución de caldo para antimicrobianos.**

<b>Selección de antimicrobiano (µg o UI/ml)</b>	<b>Volumen de stock (ml)</b>	<b>Volumen de diluyente de caldo a añadir</b>	<b>Concentración agregada al inóculo de cultivo a 1:2 etc.(µg o UI/ml)</b>	<b>Concentración final en caldo (µg o UI/ml)</b>	<b>Log2</b>
2000	2	13.62 ml	256	128	7
256	2	2 vol	128	64	6
256	1	3 vol	64	32	5
256	1	7 vol	32	16	4
32	2	2 vol	16	8	3
32	1	3 vol	8	4	2
32	1	7 vol	4	2	1
4	2	2 vol	2	1	0
4	1	3 vol	1	0.5	-1
4	1	7 vol	0.5	0.25	-2
0.5	2	2 vol	0.25	0.125	-3
0.5	1	3 vol	0.125	0.063	-4
0.5	1	7 vol	0.063	0.031	-5

Estos resultados nos demuestran primero, que los valores de CMI para cada una de las fluoroquinolonas y Ácido 7-amino cefalosporánicos, son menos potentes que las moléculas sintetizadas y que las mezclas físicas equimoleculares son menores también a los resultados obtenidos por las moléculas de síntesis, lo que nos demuestra que no existe un efecto sinérgico de las mezclas físicas y que la elevada potencia de las moléculas sintetizadas está dada por este nuevo concepto obtenido en su propia naturaleza química.

En el ámbito de la quimioterapia de enfermedades bacterianas en veterinaria, en México se ha seguido el modelo de adquirir tecnología de países del primer mundo. Una vez que esta se adapta, se procede a su comercialización. En contraste, la CQEPCA es una idea original mexicana, cuyo desarrollo ha sido implementado por investigadores e instituciones nacionales.

Ahora se le pretende proyectar para el tratamiento de enfermedades producidas por bacterias resistentes o multiresistentes, por desgracia cada día más frecuentes en nuestra industria pecuaria.

En el rubro de la investigación sobre esta molécula, se proyecta lo siguiente:

- Efectos sobre micoplasmosis en diferentes especies
- Penetración a tejidos de baja perfusión, como abscesos, grasa, sitios con fibrosis
- Capacidad de penetración intracelular para entidades como la mastitis por *Staphylococcus aureus*.
- Evaluación de formas farmacéuticas que favorezcan su penetración, como por ejemplo con el uso de liposomas y ciclodextrinas.

Adicionalmente se están llevando a cabo ensayos tendientes a definir el sitio y modo de acción de esta molécula, ya que los estudios iniciales han revelado que difiere de ambos, el de las fluoroquinolonas y el de las cefalosporinas.

El concepto original para el desarrollo de la cefaquinolona, fue el de crear una nueva generación de cefalosporinas y fluoroquinolonas formando un híbrido, aún cuando la literatura y la experiencia con este tipo de compuestos híbridos no ha sido del todo favorable para la obtención de productos con una nueva actividad antibacteriana superior a la de sus partes, los resultados hasta ahora obtenidos, tanto desde el punto de vista farmacológico como de la elevada actividad antibacteriana, han sido altamente satisfactorios.

Los esfuerzos de investigación y desarrollo en este campo, se iniciaron en 1990, a partir de los grupos terapéuticos disponibles más favorables y estudiando las diferentes posibilidades de mezclas físicas y sustitución de radicales en las diferentes posiciones de las moléculas individuales. Después de múltiples consideraciones y tentativas de hibridación, se concluyó que la mejor expectativa, era tratar de realizar una unión de un grupo fluoroquinolónico con un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico formando un grupo carboxamido con el 7-Amino del núcleo lactámico para obtener un nuevo tipo de cefalosporinas (véase figura 1). Esta nueva serie de compuestos, se designó con el nombre genérico de "cefaquinolonas". Estos compuestos, corresponden a los derivados del ácido 7-aminocefalosporánico con diferentes sustituyentes en la posición 3, a su vez en la posición 2 de cada una de ellas se consideran los ácidos libres y sus sales de sodio. En el grupo fluoroquinolónico se han tomado como grupos preferidos los correspondientes a:



(1-etil 7-(piperazinil)),

(1-etil 7-(4-metil-1-piperazinil)),

(1-ciclopropil-7-(1-piperazinil)),

(1-ciclopropil-7-(4-etil-piperazin-1-il))

y los 7-cloro intermedios correspondientes.

Las cefaquimolonas consideradas, tienen la fórmula estructural que se ilustró en la figura 1.

En ella se destaca que:

**R<sub>1</sub>:** Representa la posibilidad de ocho diferentes grupos sustituyentes de los cuales, se han considerado cuatro preferidos como ya se mencionó.

**A:** Representa cuatro grupos preferidos para la formación de sales.

**R<sub>2</sub>:** Representa, la posibilidad de once grupos sustituyentes diferentes, de los cuales, dos se han considerado como preferidos.

**R<sub>3</sub>:** Representa seis diferentes posibilidades de grupos funcionales en las patentes, de las cuales, cuatro se consideran como preferidos.

En los estudios de síntesis en el laboratorio, se ha trabajado a nivel de 0.1 mol, para el desarrollo del proceso, habiéndose definido el proceso de obtención y purificación con resultados reproducibles. Además se han realizado con estos productos, estudios de actividad antibacteriana *in vitro* comparativos con las cefalosporinas y fluoroquinolonas antes mencionadas, determinando así su grado de actividad. De los compuestos obtenidos con alta actividad, se han desarrollado los procesos de laboratorio hasta niveles de aproximadamente 200 g por reacción (0.4 mol) para preparar lotes de calidad uniforme para los estudios farmacológicos necesarios.

Si la actividad antibacteriana es interesante, comparada con la de antimicrobianos conocidos de uso terapéutico comerciales de alta efectividad, del tipo de las cefalosporinas de tercera generación y de las fluoroquinolonas, se procede a preparar con el proceso de síntesis previamente probado y se purifica por medios fisicoquímicos, para preparar una muestra lo suficientemente importante, como para poder iniciar determinaciones de actividad antibacteriana en términos de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI's).

El medio de cultivo es el de Mueller-Hinton, a excepción de aquellos microorganismos que no crecen bien, en los cuales se utiliza el medio de infusión cerebro-corazón, partiendo de una solución de 2,000 microgramos por ml. estéril, misma que se puede obtener filtrando por membrana estéril de 0.22 micras de diámetro.

Utilizando el medio de cultivo estéril, se efectuaron diluciones y se obtuvieron concentraciones finales en el caldo de 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1.0, 0.5, 0.25, 0.125, 0.063 y 0.031 microgramos por mililitro, como concentración final de cada uno de los tubos de prueba.

## **Resultados**

El análisis de los resultados se hizo visualmente, determinando la menor cantidad de antibiótico, que fue capaz de inhibir totalmente el crecimiento del microorganismo.

En el cuadro 2 se listan las CMI para 5 bacterias en mcg/ml

**Cuadro 2.- Concentración Mínima Inhibitoria ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )**

Antimicrobianos	Staphylococcus aureus ATCC-6538-P	Escherichia coli ATCC-10536	Streptococcus faecalis ATCC-10791	Salmonella enteritidis 65ATCC036	Pseudomonas aeruginosa ATCC-25619
CQ-EPCA	0.063	0.063	0.5	0.031	0.5

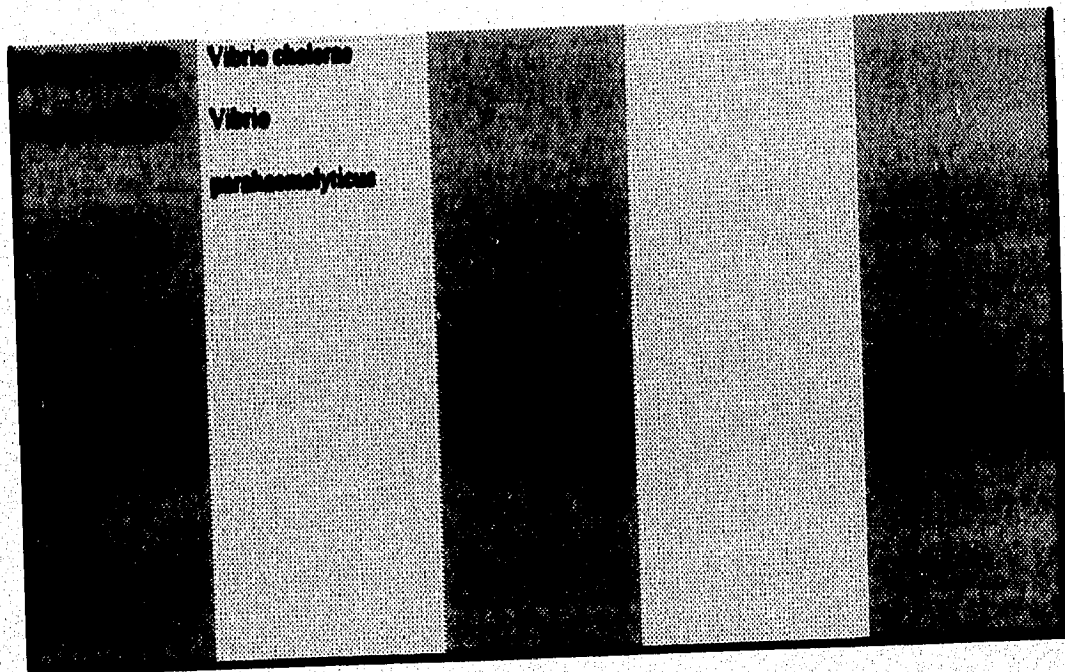
## **Espectro antibacteriano**

En el cuadro 3 se listan los microorganismos para los cuales se tiene actividad demostrada, los derivados de cefaquimolona son agentes bactericidas de amplio espectro que tienen actividad *in vitro* contra bacterias Gram positivas, Gram negativas.

**Cuadro 3.- Espectro antimicrobiano:**

Bacteria asociada con gastroenteritis	Pseudomonadaceae
Aeromonas hydrophila	P. aeruginosa
Campylobacter fetus sub jejuni	P. cepacia
	P. fluorescens

<b>Escherichia coli</b>	<b>Escherichia coli</b>	<b>Escherichia coli</b>	
<b>enterotoxigenica</b>	<b>enterotoxigenica</b>	<b>enterotoxigenica</b>	
<b>Escherichia coli</b>	<b>Escherichia hermanni</b>	<b>Escherichia hermanni</b>	
<b>Escherichia coli</b>	<b>Fleximonas shigelloides</b>	<b>Fleximonas shigelloides</b>	
<b>Salmonella sp</b>	<b>Salmonella sp</b>	<b>Salmonella sp</b>	
<b>Salmonella typhi</b>	<b>Salmonella typhi</b>	<b>Salmonella typhi</b>	
<b>Salmonella enteritidis</b>	<b>Salmonella enteritidis</b>	<b>Salmonella enteritidis</b>	
<b>Yersinia enterocolitica</b>	<b>Yersinia enterocolitica</b>	<b>Yersinia enterocolitica</b>	
<b>Shigella sp</b>	<b>Shigella sp</b>	<b>Shigella sp</b>	
<b>Shigella boydii</b>	<b>Shigella boydii</b>	<b>Shigella boydii</b>	
<b>Shigella dysenteriae</b>	<b>Shigella dysenteriae</b>	<b>Shigella dysenteriae</b>	
<b>Shigella flexneri</b>	<b>Shigella flexneri</b>	<b>Shigella flexneri</b>	
<b>Shigella sonnei</b>	<b>Shigella sonnei</b>	<b>Shigella sonnei</b>	





## **Discusión**

Como se ha podido observar, el espectro antibacteriano es bastante amplio, mostrando excelente actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Streptococcus faecalis*, además de que la potencia es notable. Asimismo, se determinó de manera comparativa la actividad de otras moléculas, en las que la estructura química y los diferentes sustituyentes, están considerados en las moléculas de "cefaquimolonas".

En el cuadro 4, se listan los resultados expresados para las fluoroquinolonas, Enrofloxacin y Norfloxacin.

Cuadro 4.-Estudio comparativo de concentración mínima inhibitoria (CMI) en mcg/ml.

Antimicrobianos	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-6538-P	<i>Escherichia coli</i> ATCC-10536	<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC-10791
ENROFLOXACINA	2.0	0.5	1.0
NORFLOXACINA	0.5	0.25	2.0
CQ-EPCA	0.063	0.063	0.5

Las figuras 1, 2 y 3, muestran que los valores de CMI para cada una de las fluoroquinolonas y Acido 7-amino cefalosporánicos, son menos potentes que las moléculas sintetizadas y que las mezclas físicas equimoleculares son menores también a los resultados obtenidos por las moléculas de síntesis, lo que también demuestra que no existe un efecto sinérgico de las mezclas físicas y que la elevada potencia de las moléculas sintetizadas esta dada por este nuevo concepto obtenido en su propia naturaleza química.



Figura 2.-

**ESTUDIO COMPARATIVO DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA EN mcg/ml DE *Staphylococcus aureus* ATCC-6538-P**

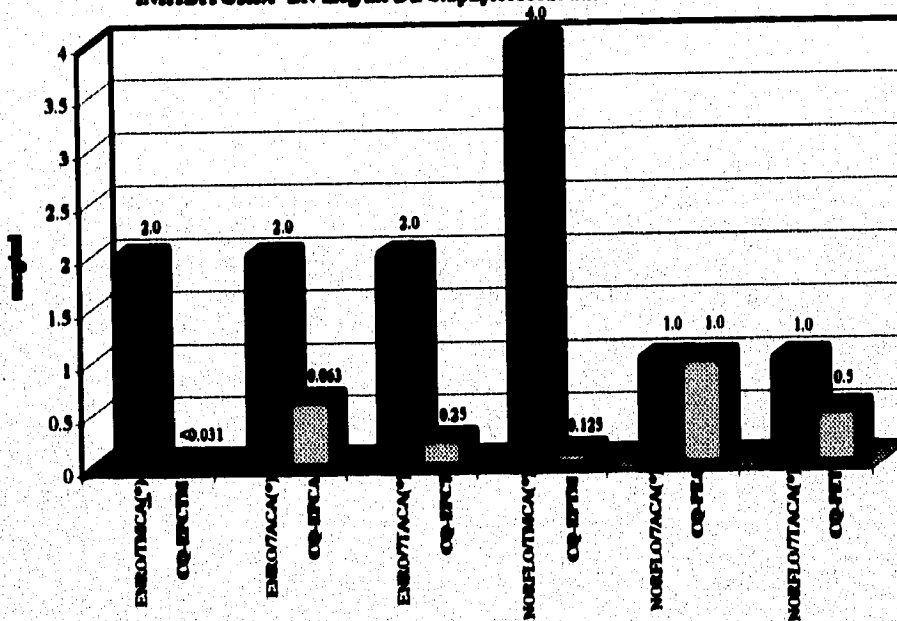


Figura 3.-

**ESTUDIO COMPARATIVO DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA EN mcg/ml DE *Escherichia coli* ATCC-10536**

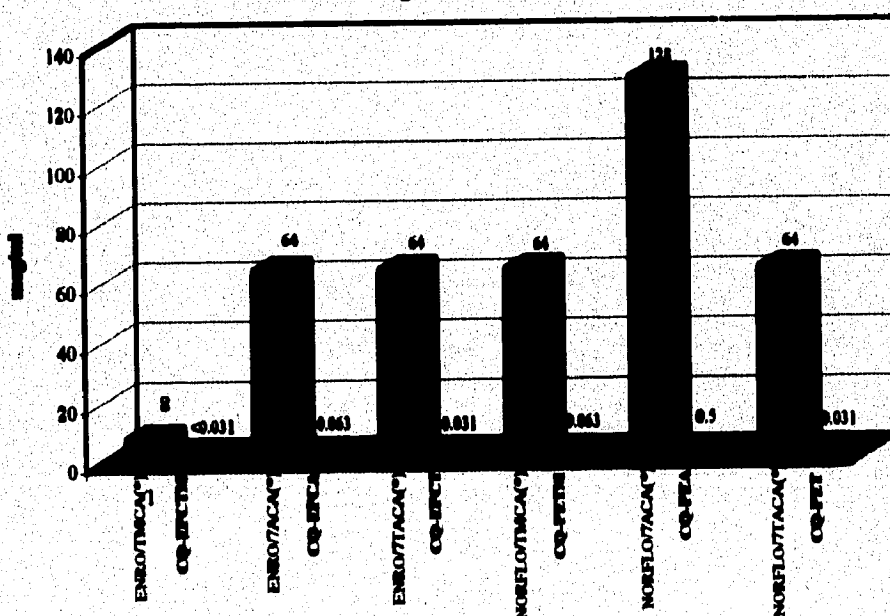
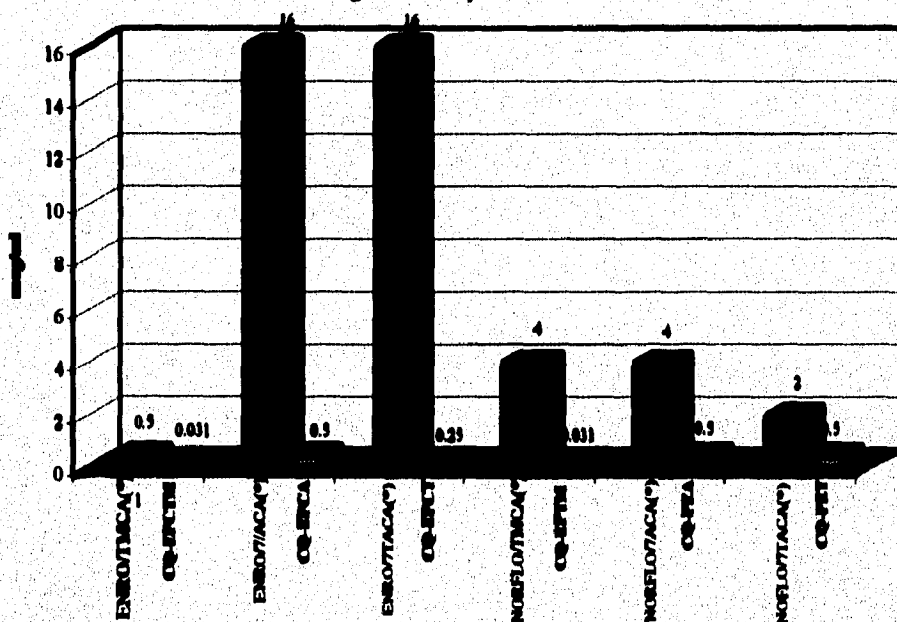


Figura 4.-

**ESTUDIO COMPARATIVO DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA 28 mcg/ml DE *Streptococcus faecalis* ATCC-10791**



Después de efectuada esta fase inicial, los estudios farmacocinéticos se encaminaron a la reproducibilidad de la capacidad antimicrobiana y la purificación de las moléculas obtenidas. Esto dio la oportunidad bajo la misma metodología descrita, de iniciar estudios comparativos de concentración mínima inhibitoria, utilizando sales puras de cefoperazona y cefotaxima (cefalosporinas de tercera generación), así como de ciprofloxacina, enrofloxacina y norfloxacina (fluoroquinolonas); los resultados se observan en el cuadro 5:

**Cuadro 5.- CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (MIC) mcg/ml**

**Microorganismos de prueba**

<b>Antimicrobianos</b>	<b>Staphylococcus aureus ATCC-4898-P</b>	<b>Escherichia coli ATCC-10536</b>	<b>Streptococcus faecalis ATCC-10791</b>	<b>Salmonella enteritidis 65ATCC296</b>	<b>Pseudomonas aeruginosa ATCC-25619</b>
<b>CEFOPERAZONA</b>	0.5	4.0	2.0	4.0	4.0
<b>CEFOTAXIMA</b>	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0
<b>CIPROFLOXACINA</b>	0.25	0.063	1.0	0.250	1.0
<b>ENROFLOXACINA</b>	2.0	0.5	1.0	0.063	0.5
<b>NORFLOXACINA</b>	0.5	0.25	2.0	0.250	1.0
<b>CQ-EPCA</b>	0.063	0.063	0.5	0.031	0.5

Con el fin de hacer más obvio el resultado de CMI's encontradas en los antimicrobianos estudiados, se presentan concentrados los datos de las cepas estudiadas. (figuras 4,5,6,7 y 8)

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 5.-

COMPARACION DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMI) DE  
DIFERENTES MOLECULAS DE CQ, CEPALOSPORINAS Y  
FLUOROQUINOLONAS EN *Staphylococcus aureus* ATCC-6538-P

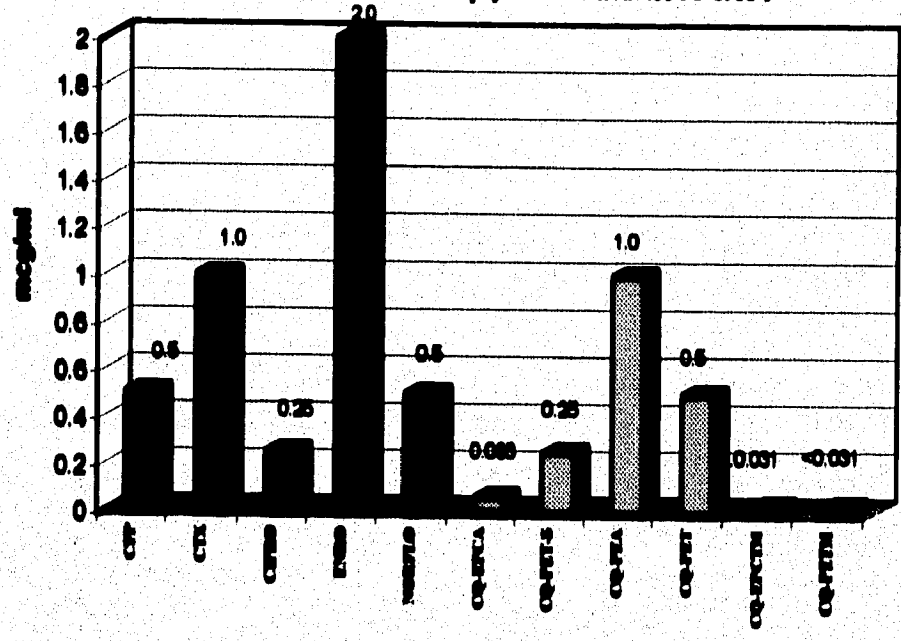


Figura 6.-

COMPARACION DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMI) DE  
DIFERENTES MOLECULAS CQ, CEPALOSPORINAS Y  
FLUOROQUINOLONAS EN *Escherichia coli* ATCC-10536

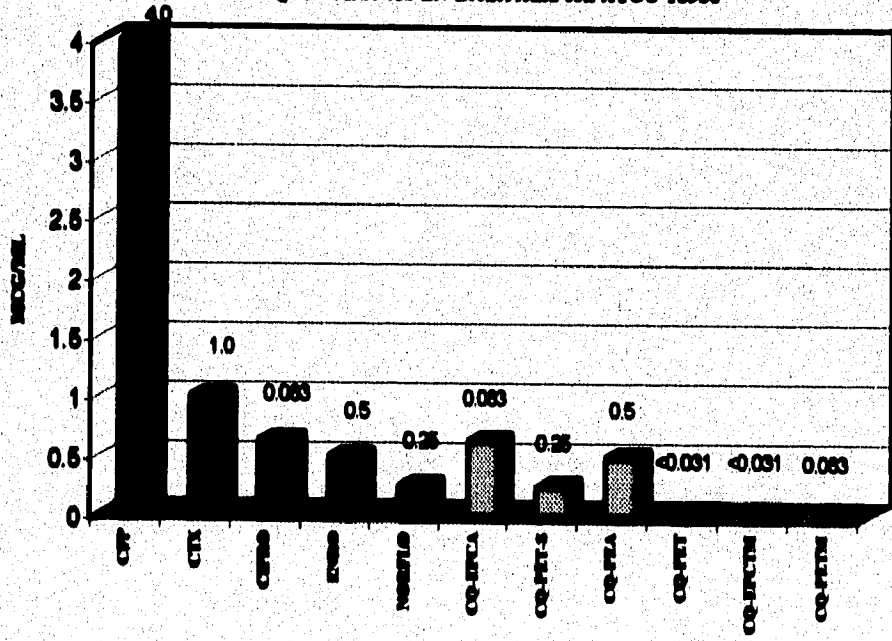


Figura 7.-

**COMPARACION DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMi) DE  
DIFERENTES MOLECULAS DE CQ, CEFALOSPORINAS Y  
FLUOROQUINOLONAS EN *Streptococcus faecalis* ATCC-10791**

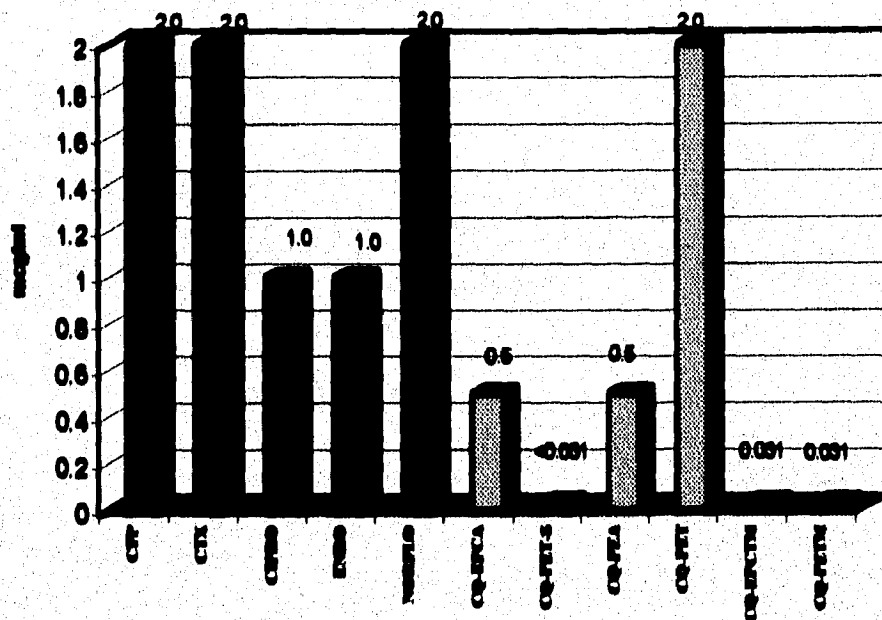


Figura 8.-

**COMPARACION DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMi)  
EN DIFERENTES MOLECULAS DE CQ, CEFALOSPORINAS Y  
FLUOROQUINOLONAS EN *Salmonella enteritidis* 65ATCC956**

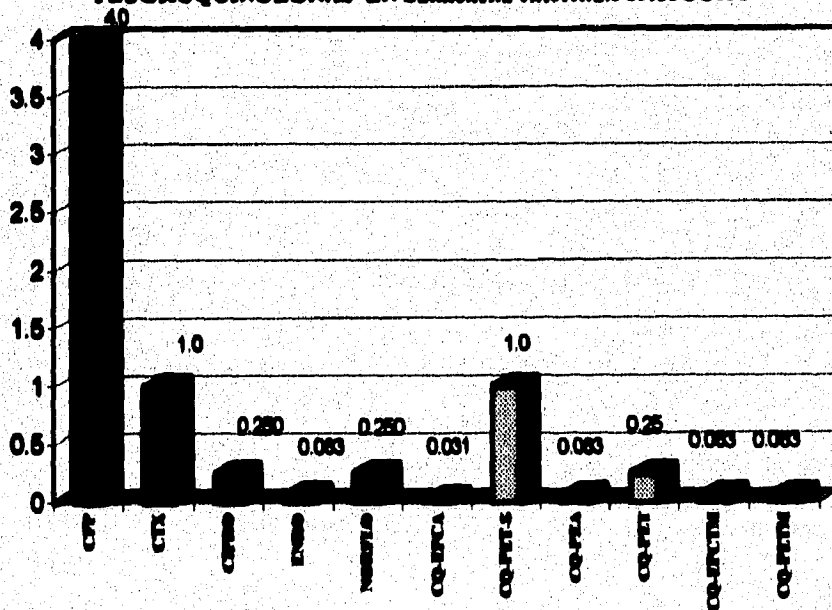
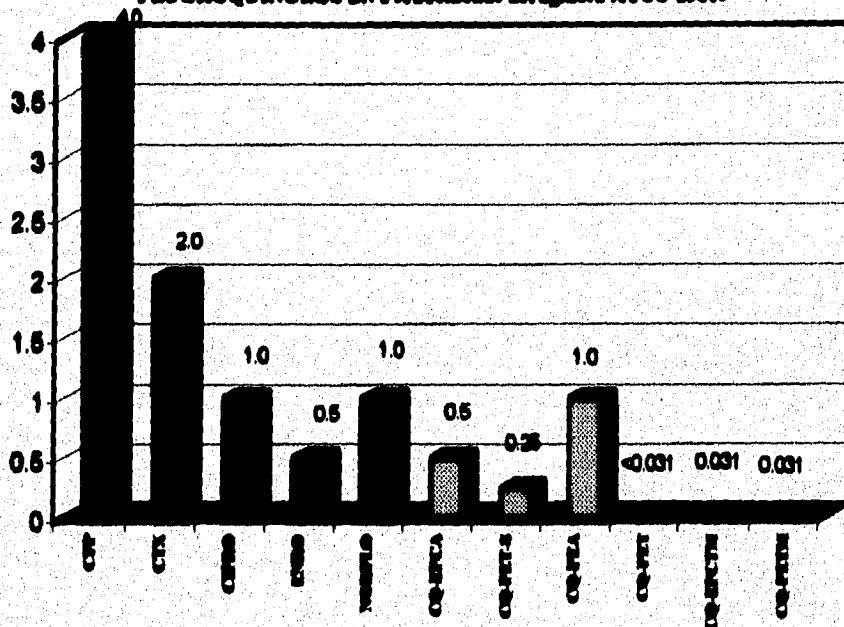


Figura 9.-

**COMPARACION DE CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMI) DE  
DIFERENTES MOLECULAS DE CQ, CEFALOSPORINAS Y  
FLUOROQUINOLOS EN *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25619**



Siendo la concentración Mínima Inhibitoria (CMI) el valor de la potencia de un antimicrobiano, en este estudio después de determinarse en las mismas condiciones de prueba y usando las mismas cepas oficiales nos refleja, que las Cefalosporinas muestran un excelente nivel tanto en el caso de las cepas bacterianas ATCC Gram positivas y Gram negativas, destacando dentro de todo el conjunto de antimicrobianos las denominadas con las siguientes siglas: CQEPKA, CQEPCTM, CQEPCTM.

Por lo que es promisorio su futuro terapéutico si consideramos que este estudio comparativo fue hecho con antimicrobianos como Ciprofloxacina, Norfloxacina, Enrofloxacina, Cefotaxima y Cefoperazona que son y seguirán siendo excelentes antimicrobianos de elección para combatir infecciones bacterianas causadas incluso por cepas multiresistentes.



## LITERATURA CITADA

1. Bennet , J.B., Brodie, J.L., Benner, E.J. & Kirby W.M.: Simplifier accurate method for antibiotic assay. Clinical specimens. *American Society of Microbiology*, **14**: 170-177. (1966)
2. Chu, D.T.W and Fernández P.B.: Structure activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*; **33**: 131 -135 (1989)
3. King, K.J., Rioud, L., Wolfram, S and Wanner, M.: Comparison of an HPLC and bioassay method to determine antimicrobial concentrations after intravenous and oral administration of enrofloxacin in four dogs. *Res. Vet. Sci.* **54**: 247 - 248 (1983).
4. Rowland, M., Tozer, T.N.: Variability in Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications 2nd ed. pp. 197 - 211 *Lea & Febiger. Philadelphia* (1989).
5. Schaff, T.K.: Danofloxacin: A new fluoroquinolone for veterinary medicine. *Proceedings of the Royal Veterinary College / Pfizer Ltd. Symposium: On respiratory disease in cattle and pigs: at the Royal Veterinary College.* pp. 75 - 86 Sandwich, U.K.: Pfizer Ltd. (1991).

6. Sumano, L.H.: Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria. *Vet. Mex.*; 24: 83 - 92 (1993).
  
7. Vancustem, P.M., Babish, J. and Schwark W.: The fluoroquinolone antimicrobials: Activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Veterinarian* ; 80: 73 - 186 (1990).
  
8. Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptam, J.G. & Mac Dobald, K.H.: Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. *American Journal of veterinary Research*, 53: 2315 - 2319. (1992).