



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA
DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :

MIRIAM NÚÑEZ LÓPEZ

ASESORES: Dr. ANDRÉS ROMERO ROJAS
Dr. ENRIQUE R. ANGELES ANGUIANO



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.



ÍNDICE GENERAL

Índice de Tablas y Cuadros	iv
Índice de Figuras y Gráficos	v
Abreviaturas	vi
Agradecimientos	vii
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. GENERALIDADES	3
3.1. <i>Escherichia coli</i>	3
3.1.1. Características morfológicas	3
3.1.2. Características bioquímicas	4
3.1.3. Patogenia de la infección	5
3.1.4. Diagnóstico	5
3.1.5. Epidemiología	6
3.1.6. Tratamiento	7
3.2. ANTIMICROBIANOS	8
3.2.1. Tipos de agentes antimicrobianos	8
3.2.2. Métodos para determinar la actividad antimicrobiana	9
3.2.2.1. Difusión en agar	10
3.2.2.2. Dilución en agar	10
3.2.2.3. Dilución en caldo	11
3.2.2.4. E-test	11
3.2.2.5. Métodos Automatizados	11
3.3. ANTIMICROBIANOS DE REFERENCIA	12
3.3.1. Amikacina	12
3.3.1.1. Mecanismo de Acción	12
3.3.1.2. Farmacocinética	12
3.3.1.3. Contraindicaciones y Advertencias	13
3.3.1.4. Interacciones	14



3.3.1.5. Reacciones adversas	15
3.3.2. Ceftriaxona	15
3.3.2.1. Mecanismo de Acción	16
3.3.2.2. Farmacocinética	16
3.3.2.3. Contraindicaciones y Advertencias	17
3.3.2.4. Interacciones	18
3.3.2.5. Reacciones adversas	18
3.3.3. Gentamicina	19
3.3.3.1. Mecanismo de Acción	19
3.3.3.2. Farmacocinética	19
3.3.3.3. Contraindicaciones y Advertencias	20
3.3.3.4. Interacciones	20
3.3.3.5. Reacciones adversas	21
3.3.4. Nitrofurantoína	21
3.3.4.1. Mecanismo de Acción	21
3.3.4.2. Farmacocinética	21
3.3.4.3. Interacciones	22
3.3.4.4. Contraindicaciones y Advertencias	22
3.3.4.5. Reacciones adversas	23
3.4. RESISTENCIA BACTERIANA	24
3.4.1. Mecanismos genéticos de la resistencia bacteriana	25
3.4.1.1. Resistencia mediada por intercambio Genético	25
3.4.1.2. Resistencia debida a mutaciones cromosómicas	26
3.4.2. Mecanismos Bioquímicos de la resistencia bacteriana	26
3.4.2.1. Disminución de la permeabilidad celular	26
3.4.2.2. Inactivación Enzimática del antibiótico	27
3.4.2.3. Modificación del sitio blanco donde actúa el Antibiótico	27



3.4.2.4.	Expulsión del antimicrobiano	27
3.4.2.5.	Desarrollo de vías metabólicas alternativas	28
3.5.	CARBAMATOS	29
3.5.1.	Mecanismo de Acción	30
3.5.2.	Farmacocinética	31
3.5.3.	Contraindicaciones y Advertencias	32
3.5.4.	Interacciones	32
3.5.5.	Reacciones Adversas	32
4.	J USTIFICACIÓN	33
5.	HIPÓTESIS	34
6.	OBJETIVOS	35
6.1.	Objetivo General	35
6.2.	Objetivos Particulares	35
7.	MATERIAL Y METODOLOGÍA	36
7.1.	Material	36
7.2.	Reactivos	36
7.3.	Metodología	37
7.3.1.	Cepas	37
7.3.2.	Compuestos derivados del Ácido Carbámico	38
7.3.3.	Pruebas de solubilidad	39
7.3.4.	Nefelómetro de Mc Farland 0.5	39
7.3.5.	Preparación de las diluciones	40
7.3.5.1.	Preparación de las placas de dilución	41
7.3.5.2.	Inoculación de las cepas	41
7.3.5.3.	Preparación de un control Blanco	41
7.3.5.4.	Interpretación	41
7.3.5.5.	Diagrama de Flujo	42
8.	RESULTADOS	43
9.	DISCUSIÓN	55
10.	CONCLUSIONES	60
11.	ANEXOS	61
12.	BIBLIOGRAFIA	75



ÍNDICE DE TABLAS Y CUADROS.

Tabla 1. Claves de identificación de los Carbamatos	38
Tabla 2. Preparación de las diluciones	40
Tabla3. Número de muestras de cada género	44
Tabla 4. Número de muestras por cada grupo de edades	44
Tabla 5. Número de muestras según el lugar de aislamiento	45
Tabla 6. Claves de identificación de los Carbamatos para las gráficas de sensibilidad	46
Tabla 7. Número de muestras y porcentajes de los diferentes Carbamatos a la concentración de 323 y 390 µg/ mL	48
Tabla 8. Número de muestras y porcentajes de Sensibilidad de los carbamatos a la concentración 457 y 512 µg/ mL	49
Tabla 9. Número de casos por cada grupo de edades y el Porcentaje que representan	49
Tabla 10. Número de casos y porcentajes de cada grupo de edades para el carbamato 9	50
Tabal 11. Valore de los porcentajes de Sensibilidad de las cepas clínicas frente a los Antibióticos de Referencia	52
Tabla 12. Resumen del comportamiento de la Cepa ATCC de <i>E. coli</i> frente a los diferentes compuestos	53
Cuadro 1. Identificación Bioquímica de <i>Escherichia coli</i>	4
Cuadro 2. Factores de virulencia especializados que se Asocian a <i>Escherichia coli</i>	5
Cuadro 3. Tipos y Clasificación de Antibióticos	9
Cuadro 4. Solubilidad de Carbamatos	39
Cuadro 5. Solubilidad de Antibióticos de referencia	39



ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS .

Figura 1. Esquema editado de <i>Escherichia coli</i>	3
Figura 2. Estructura química de Amikacina	14
Figura 3. Estructura química de Ceftriaxona	17
Figura 4. Estructura química de Gentamicina	20
Figura 5. Estructura química de Nitrofurantoína	22
Figura 6. Estructura química de Carbamatos	30
Figura 7. Interacción del carbamato con el grupo hidroxilo de la serina en el sitio activo de la AchE	31
Gráfico 1. Proporción entre Hombres y Mujeres	43
Gráfico 2. Proporción entre edades de los Pacientes	45
Gráfico 3. Proporción de muestras según el lugar de Aislamiento	46
Gráfico 4. Sensibilidad entre 323 – 390 µg/mL entre los diferentes derivados Carbámicos	47
Gráfico 5. Sensibilidad entre 457 – 512 µg/mL entre los diferentes derivados Carbámicos	48
Gráfico 6. Comparación del comportamiento de la sensibilidad de cada carbamato en cada grupo de edades	50
Gráfico 7. Comparación de la Sensibilidad del Carbamato 9 en cada grupo de edades	51
Gráfico 8. Sensibilidad de compuestos de referencia en base a las concentraciones	52



ABREVIATURAS.

ATCC:	Cepas de Colección Tipo Americano
CDC:	Centro de Control y Prevención de Enfermedades
CLED:	Cistina Lactosa Electrolito Deficiente
CLSI:	Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio
<i>E. coli:</i>	<i>Escherichia coli</i>
FTR:	Factor de transferencia de Resistencia
HGG:	Hospitalito Gustavo Guerrero
HSXXI:	Hospital Siglo XXI
I.M.:	intramuscular
ITU:	Infección del Tracto Urinario
I.V.:	intravenosa
LQM:	Laboratorio de Química Medicinal
MIC's:	Concentración Mínima Inhibitoria
M.O.:	Microorganismo
NCCLS:	Comité Nacional de Control de Estándares de Laboratorio
PBP's:	Proteínas Ligandos de la Penicilina
V.O.:	vía oral



A G R A D E C I M I E N T O S .

Agradecemos a, Laboratorios ALPHARMA S. A, por la donación de equipo al Laboratorio de Química Medicinal y al Laboratorio 8 de la Unidad de Postgrado de la FES- Cuautitlán Campo 1.

Agradezco a la UNAM por mi formación Puma y a la FES-Cuautitlán por pulir mi Garra. Y por Siempre recordare que por Mi Raza hablara el espíritu.

Agradezco a todos mis profesores, en especial a mis asesores, que sin interés han dedicado su tiempo y esfuerzo para compartir no solo sus conocimientos sino también parte de sus vidas.

Agradecemos la colaboración del Sr. Dreucin Jiménez y la Sra. Carmen Pérez por su poyo técnico.



A G R A D E C I M I E N T O S .

*Agradezco a todos mis hermanos de la
Generación 25 por los momentos juntos, Alma, Yoyas
Margarita, Betsá, Cesareo, Nancy, Izshel,
Adolfo, Argel, Eric solo por mencionar a algunos.*

*Agradezco a la vida por los hermanos que tengo,
siempre han estado dándome ánimos cuando la desesperación me
gana, levantándome cuando me siento en el suelo Liz,
Richar, Jesús y mi hermano grande Sal, los quiero, los respeto y los
admiro les dedico este trabajo ya que este
logro también es de ustedes.*

*FER, te agradezco la paciencia, tolerancia
y apoyo incondicional, eres uno de mis pilares en
esta vida, te Amo.*

*Pero nada de esto pudiera ser posible sin el Apoyo,
Entrega, Paciencia, Tolerancia, Jalones de orejas,
Gritos, Sombrerazos y Amor de mis padres;
PAPA y MAMA por ustedes vivo... y muero, son
lo más grande en mi vida, los Amo. Gracias.*

*Y para todos aquellos que de una u otra
forma han colaborado con este logro, les digo: Gracias.*



1. RESUMEN

El presente trabajo tiene por objeto mostrar los resultados obtenidos para la determinación de la concentración mínima inhibitoria de siete compuestos derivados del ácido carbámico y dos compuestos precursores de los derivados carbámicos, al igual que los obtenidos para cuatro antibióticos que tomamos como referencia, de acuerdo a la preferencia del clínico.

Para la experimentación se utilizaron 114 cepas de *Escherichia coli* provenientes de aislamientos clínicos de pacientes pertenecientes al Hospitalito Gustavo Guerrero en el Distrito Federal y al Centro Médico Nacional Siglo XXI, también en el Distrito Federal; para el estudio se utilizó también la cepa ATCC 25922, como cepa de control, ésta fue obtenida del Laboratorio de Bacteriología Diagnóstica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán a cargo de la QFI. Andrea A. Becerril Osnaya.

Los resultados obtenidos para la concentración mínima inhibitoria (MIC) fue establecida con base en el 90% de sensibilidad presentada en el total de cepas, y para ello se utilizó la técnica de dilución en agar, dando como resultado una MIC para el compuesto carbámico LQM 996 de 390 $\mu\text{g}/\text{mL}$, siendo éste el que presenta la mayor actividad biológica.

La actividad de estos compuestos fue comparada con antibióticos ya existentes en el mercado y que son de uso común para infecciones ocasionadas por *Escherichia coli*, como lo es Amikacina, Gentamicina, Ceftriaxona y Nitrofurantoína; los resultados de las concentraciones para estos compuestos son por mucho menores a la del compuesto carbámico con mayor actividad.



2. INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la Penicilina en 1920 y su disponibilidad para el uso clínico en la década de los 40, muchos nuevos Antimicrobianos aparecen todos los años para su uso clínico. Mientras que este gran número de antibióticos permiten una gran flexibilidad al médico en el uso de estas drogas, también exige un mayor conocimiento y experiencia para su uso adecuado.¹

Por lo anterior el tratamiento con antibióticos ha jugado un papel muy importante en el manejo de las enfermedades infecciosas en el siglo XX.¹ Las enfermedades de carácter bacteriano representan un grave problema de salud en todos los países, por ello la necesidad de generar nuevos antibióticos que permitan el control de enfermedades de este tipo y que se produzca la menor resistencia de las bacterias frente a estos. Por ello en los Laboratorios de Química Medicinal a cargo del Dr. Enrique R. Ángeles Anguiano y en conjunto con el laboratorio de Biología Molecular a cargo del Dr. Andrés Romero Rojas, ambos de Postgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, se han dado a la tarea de sintetizar y probar nuevos compuestos derivados del ácido carbámico, que pretenden sea una de las alternativas de tratamiento antibacteriano con el menor grado de resistencia bacteriana y el menor costo.



3. GENERALIDADES

3.1. *Escherichia coli*.

Escherichia coli es la especie bacteriana que más comúnmente se recupera en los laboratorios clínicos y ha sido incriminada en enfermedades infecciosas que involucran virtualmente a todos los tejidos humanos y sistemas de órganos. *E. coli* es uno de los organismos comunes involucrados en sepsis gramnegativa y en shock inducido por endotoxinas. Las infecciones del tracto urinario (ITU) y de las heridas, la neumonía en pacientes hospitalizados inmunosuprimidos y las meningitis en los neonatos son otras formas comunes de infección causada por *E. coli*.^{2,5,9.}

3.1.1. Características morfológicas

Una preparación teñida con Gram puede revelar células bacilares y cocobacilares gramnegativas cortas y gordas, cuyo tamaño varía de 0.5 a 2 μm de ancho y de 2 a 4 μm de largo.^{2,5,8.}

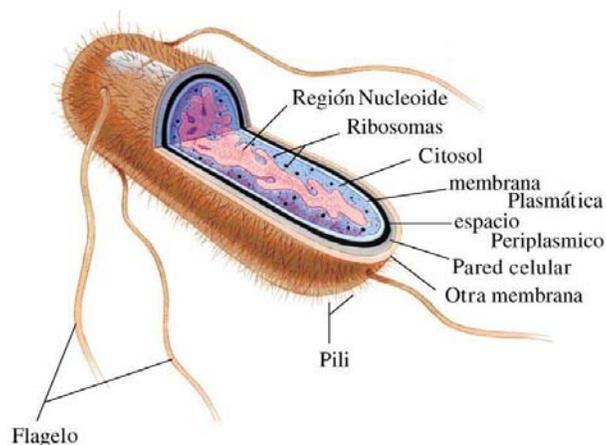


Figura 1. Esquema editada de *Escherichia coli*.³



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



3.1.2. Características bioquímicas.

Escherichia coli es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo de la familia Enterobacteriaceae, tribu Escherichia, cuyas principales características bioquímicas se indican en el cuadro siguiente:

Prueba Bioquímica	% de Posibilidad	Prueba Bioquímica	% de Posibilidad
Oxidasa	0	Fermentación de salicina	40
Producción de indol	98	Fermentación de adonitol	5
Rojo de metilo	99	Fermentación de inositol	1
Voges-Proskauer	0	Fermentación de L-arabinosa	99
Citrato de Simmons	1	Fermentación de rafinosa	50
H ₂ S (TSI)	1	Fermentación de L-ramnosa	80
Hidrólisis de urea	1	Fermentación de maltosa	95
Utilización de malonato	0	Fermentación de D-xilosa	95
Ácido de glucosa	100	Fermentación de trealosa	98
Gas de glucosa	95	Fermentación de celobiosa	2
Fenilalanina desaminasa	0	Fermentación de α-metil-D-glucósido	0
Lisina descarboxilasa	90	Fermentación de eritritol	0
Arginina deshidrolasa	17	Hidrólisis de esculina	35
Ornitina descarboxilasa	65	Fermentación melobiosa	75
Movilidad a 36°C	95	Fermentación D-arabitol	5
Hidrólisis de gelatina a 22°C	0	Fermentación de D-manosa	98
KCN crecimiento en	3	Fermentación de glicerol	75
Fermentación de lactosa	95	Nitrato a nitrito	100
Fermentación de sacarosa	50	Tartrato de Jordan	95
Fermentación D-manitol	98	Utilización de Acetato	90
Fermentación D-sorbitol	94	Lipasa (aceite de maíz)	0
Fermentación de mucato	95	DNasa a 25°C	0
Fermentación de dulcitol	60	ONPG	95

Cuadro 1. Identificación bioquímica de *Escherichia coli*.^{1,4,6.}



3.1.3. Patogenia de la infección.

E. coli posee una amplia variedad de factores de virulencia. Además de los factores generales que tienen los miembros de la familia de las enterobacterias, las cepas de *E. coli* responsables de enfermedades ITU y las gastroenteritis poseen factores de virulencia especializados^{1,6}, como se resumen en el siguiente cuadro:

ADESINAS	TOXINAS
Antígenos de Factor de colonización CFA/I, CFA/II y CFA/III Fimbrias de adherencia agregativa AAF/I y AAF/II Proteínas formadora de haces (Bfp) Intimina Pili P Proteína Ipa Fimbrias Dr	Toxinas termoestables STa y STb Toxinas Shiga STX-1 STX-2 Hemolisina H1 y HA Toxinas termolábiles LT-I y LT-II Citotoxinas Endotoxinas (LPS)
INVASINAS	MOTILIDAD Y QUIMIOTAXIS
Hemolisinas Invasión intracelular por Shigella-like	Flagelos
ATRIBUCIONES GENÉTICAS	PROPIEDADES DE SUPERFICIE ANTIFAGOCITOSIS
Transmisión de plásmidos Factor R y plásmidos de resistencia a fármacos Toxinas y otros plásmidos de virulencia	Capsulares Antígenos K LPS

Cuadro 2. Factores de virulencia especializados que se asocian a *E. coli*.^{3,9}

3.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el aislamiento e identificación del microorganismo. El examen directo es útil en todas las muestras. La tinción de Gram no permite diferenciar entre enterobacterias y otros gramnegativos, y todavía menos entre



cepas patógenas y no patógenas, sin embargo el examen microscópico de las muestras permite una impresión global de la flora existente y permite observar otros microorganismos.^{5,7,9.}

En cuanto a los métodos de aislamiento, las enterobacterias crecen bien en medios usuales (agar sangre, agar chocolate, etc.). Pero el problema aparece cuando existe una microbiota mixta que enmascara a *E. coli*. Cuando el aislamiento es a partir de líquidos estériles como líquido cefalorraquídeo, exudado peritoneal, pleural y sangre en los que las infecciones son monomicrobianas, su aislamiento se hace fácilmente con los medios utilizados usualmente. Para el aislamiento procedente de productos patológicos con flora mixta como las heces, en las que puede involucrarse otras bacterias oportunistas, se deberán utilizar medios selectivos como agar McConkey y en especial agar eosina-azul de metileno de Levine. El medio CLED es diferencial, no selectivo, muy utilizado para el cultivo de orina porque evita la invasión de *Proteus* y permite crecer, además de las enterobacterias, a otros patógenos urinarios habituales. También se puede utilizar técnicas selectivas de cepas patógenas en el estudio de heces ya que *E. coli* forma parte de la flora comensal intestinal.^{2,6,9.}

La identificación definitiva se realiza mediante pruebas bioquímicas, pues son oxidasa-negativa, fermentan la glucosa y producen acidificación de la base del medio de Kligler, etc., como ya se expuso en el cuadro 1. En la actualidad la mayoría de los laboratorios utilizan sistemas automatizados o baterías de pruebas bioquímicas para la identificación.^{2,6,9.}

3.1.5. Epidemiología

E. coli está presente en el tracto gastrointestinal, y estas bacterias son una causa frecuente de sepsis, meningitis neonatal, ITU y gastroenteritis. Por ejemplo, *E. coli*



son: a) los bacilos gramnegativos que se aislan con más frecuencia en los pacientes con sepsis; b) responsable de producir más del 70 - 80% de las ITU adquiridas en la comunidad, así como la mayoría de las infecciones nosocomiales y c) una causa importante de gastroenteritis en los países en desarrollo. La mayoría de las infecciones (con excepción de la meningitis neonatal y de la gastroenteritis) son endógenas, es decir, que *E. coli* que forma parte de la flora bacteriana normal del paciente son capaces de producir una infección cuando las defensas del paciente se encuentran comprometidas.^{2,9,10}

3.1.6. Tratamiento

Depende del cuadro clínico. La amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas, aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas son medicamentos activos que se utilizan en este tipo de infecciones. En la cistitis no complicada o bacteriuria asintomática se puede utilizar: cotrimoxazol (dos tabletas cada 12 horas), sulfamidas y antisépticos urinarios como nitrofurantoína (100mg cada 6 horas) o norfloxacin (400 mg cada 12 horas) un mínimo de 5 días. Si la infección se acompaña de fiebre y afectación el estado general, con bacteriemia o desarrollo de sepsis, se administran antibióticos bactericidas como: amoxicilina 0.5-0.75 g cada 6 horas VO o ampicilina 0.5-1.0 g VO cada 6 horas. Si existe resistencia (30-60%), se utilizarán cefalosporinas de 2^a ó 3^a generación. Si existe alergia a beta-lactámicos se puede usar aminoglucósidos como gentamicina, tobramicina o netilmicina (3-5 mg/kg/día IM) siempre que se demuestre la sensibilidad en el antibiograma. También se puede utilizar en este último caso las nuevas quinolonas como el ciprofloxacino, ofloxacino que alcanzan buenos niveles tisulares. En el caso de los abscesos, será necesario el drenaje y debridamiento quirúrgico enérgico.⁹



3.2. ANTIMICROBIANOS.

Los antimicrobianos son sustancias naturales, sintéticas o semisintéticas, que inhiben a concentraciones bajas el crecimiento de bacterias, hongos o virus. Su uso a lo largo de los años ha reducido la mortalidad debida a las enfermedades infecciosas, pero no la prevalecía de las mismas, ya que tanto su uso como su abuso han hecho que los microorganismos evolucionaran y desarrollaran mecanismos de resistencia que impiden la actuación de estos fármacos, y que en consecuencia conducen a fallos terapéuticos.^{11,12.}

3.2.1. Tipos de agentes antimicrobianos.

Los antibacterianos o también conocidos como Antimicrobianos pueden clasificarse de acuerdo a muchos criterios, el más usado es el de su estructura molecular, sin embargo hay una serie de otros criterios usados con frecuencia que es importante aclarar, con base en esto realizamos un cuadro en donde se ponen de manifiesto varios de los criterios de clasificación:



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TIPO DE ACCIÓN	<p>BACTERIOSTÁTICOS: La misma concentración no tóxica que se alcanza en suero y tejidos impide el desarrollo y multiplicación de los m.o., sin destruirlos, pudiendo estos multiplicarse nuevamente al desaparecer el agente antimicrobiano. Sirven para complementar los mecanismos defensivos del huésped.</p> <p>BACTERICIDA: Su acción es letal sobre los m.o., por lo que éstos pierden irreversiblemente su viabilidad o son lisados.</p>
ORIGEN	<p>NATURALES: Se obtienen a partir de microorganismos (hongos, bacterias, etc.).</p> <p>SINTÉTICOS: Se obtienen totalmente por síntesis química.-</p> <p>SEMISINTÉTICOS: Se obtienen por modificaciones químicas de antimicrobianos naturales, con el fin de mejorarlos.</p>
ESPECTRO DE ACTIVIDAD	<p>AMPLIO: Actúan sobre un gran número de especies microbianas (ej. Tetraciclina).</p> <p>INTERMEDIO: Actúan sobre un número limitado de microorganismos (ej. Macrólidos).</p> <p>REDUCIDO: Actúan sobre un pequeño número de especies microbianas (ej. Polimixina).</p>
MECANISMO DE ACCIÓN	<p>INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR, (Penicilinas, Cefalosporinas, Monobactamas, Carbapenemes, Péptidos).</p> <p>ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD.</p> <p>INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS PROTEICA.</p> <p>INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE DNA Y RNA. (Quinolonas, Arsamisinias, Sulfonamidas, Diamonopiridinas, otros.)</p>

Cuadro 3. Tipos y Clasificación de Antibióticos.¹¹

3.2.2. Métodos para determinar la actividad antimicrobiana.

El estudio de la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos es una de las funciones más importantes de los laboratorios de microbiología clínica. Su realización se desarrolla mediante las pruebas de sensibilidad o antibiograma, cuyo principal objetivo es evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, traduciendo, en una primera aproximación, su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica. El antibiograma define la actividad “*in Vitro*” de un antibiótico frente a un microorganismo determinado y refleja su capacidad para inhibir el crecimiento de una bacteria o población bacteriana.^{14,15,19.}

Los ensayos de sensibilidad han de estar convenientemente normalizados y sujetos a procesos de control que aseguren su reproducibilidad. Por el momento



no existe un método universal que reproduzca las condiciones en las que se encuentra un microorganismo produciendo una infección y, por tanto, la situación ideal en las que deben desarrollarse las pruebas de sensibilidad. En el presente procedimiento se recogen los métodos básicos más utilizados y aceptados para el estudio de la sensibilidad, así como los criterios para su interpretación y control.^{14,15,17.}

3.2.2.1. Difusión en agar.

Este método, que es el más frecuentemente usado, es también llamado difusión por disco o Kirby-Bauer. En este caso el m.o. es inoculado en la superficie de una placa de agar sobre el cual se colocan discos impregnados con una concentración conocida del antibiótico. Las placas se incuban por 16-18 horas a $36 \pm 1^\circ\text{C}$. Durante la incubación, el antibiótico difunde radialmente desde el disco a través del agar, por lo que su concentración va disminuyendo a medida que se aleja del disco. En un punto determinado, la concentración del antibiótico en el medio es incapaz de inhibir el crecimiento del m.o. en estudio. El diámetro del área de inhibición alrededor del disco puede ser convertido a las categorías de susceptible, intermedio o resistente de acuerdo a las tablas publicadas por la NCCLS ahora llamada CLSI. Si las recomendaciones para realizar este método son fielmente seguidas las categorías se correlacionan muy bien con los resultados de otros métodos, como el de dilución en caldo o dilución en agar.^{14,15.}

3.2.2.2. Dilución en agar.

Es considerado el método de referencia. En este método, placas conteniendo una determinada concentración a evaluar de un antibiótico, son inoculadas con el microorganismo en estudio y luego incubadas por 16-18 horas a $36 \pm 1^\circ\text{C}$. Después de la incubación, se examina si el organismo crece o no en cada una de



las placas, con lo cual se determina la Concentración Mínima Inhibitoria para el antibiótico.^{14,15,17.}

3.2.2.3. Dilución en caldo.

En este caso, tubos (macrodilución) o microplacas (microdilución) contienen concentraciones crecientes de un determinado antibiótico. El organismo en estudio es inoculado en los diferentes tubos o pocillo de la microplaca y la MIC es determinada después de la incubación, de la misma forma descrita anteriormente para el método de la dilución en agar.^{14,15,17.}

3.2.2.4. E-test.

Este método ha sido descrito más recientemente y representa una sofisticada combinación de los métodos descritos anteriormente. El E-Test es más simple que otros métodos para obtener una MIC. Utiliza una tira de plástico que contiene concentraciones crecientes de un determinado antibiótico que van desde 0.016 µg/mL hasta 256 µg/mL., esta tira se pone sobre una placa de agar que ha sido inoculada con el organismo en estudio. Después de incubar la placa por 16 a 18 horas, se forma un área de inhibición de forma elíptica, en la cual la concentración inhibitoria mínima puede ser leída directamente. Este es el método de elección para hacer estudios de susceptibilidad en gérmenes problemáticos o con requerimientos especiales.^{14,15,17.}

3.2.2.5. Métodos Automatizados.

En este momento existen varios sistemas que ofrecen diferentes niveles de automatización para el estudio de susceptibilidad. Utilizan una medición turbidimétrica o fluorométrica para detectar crecimiento bacteriano en un medio



líquido. La mayoría de ellos emplea el método microdilución y períodos de incubación menores que los habituales. Estos métodos son bastante confiables para el estudio de enterobacterias y otros gérmenes de crecimiento rápido, pero generalmente no son los adecuados para los de crecimiento lento o con requerimientos especiales.^{14,15,18}

3.3. ANTIMICROBIANOS DE REFERENCIA.

Se eligieron cuatro Antimicrobianos existentes en el mercado que son utilizados para el tratamiento de infecciones ocasionadas por *Escherichia coli* y se utilizan como punto de comparación para los carbamatos a probar.

3.3.1. Amikacina.

La amikacina es un antibiótico semisintético del grupo de los aminoglucósidos, derivado de la Kanamicina A, de acción bactericida.²⁵

3.3.1.1. Mecanismo de Acción.

Se sabe que interfiere en la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a proteínas de la subunidad 30S de los ribosomas, lo cual da lugar a la transcripción errónea de los codones de ARNm y a la producción final de proteínas bacterianas defectuosas.²⁵

3.3.1.2. Farmacocinética.

La amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular. En adultos con función renal normal, a la hora de la inyección intramuscular de



250 mg (3.7 mg/Kg), 375 mg (5 mg/Kg) y 500 mg (7.5 mg/Kg), las concentraciones séricas máximas son de 12, 16 y 21 mg/mL, respectivamente. Con función renal normal, un 91.3% de una dosis I.M. se excreta sin cambios en la orina a las 8 horas, y el 98.2% a las 24 horas. Las concentraciones medias en orina durante 6 horas son de 563 µg/mL tras una dosis de 250 mg, 697 µg/mL tras una dosis de 375 mg y 832 µg/mL tras una dosis de 500 mg. Las dosis usuales producen concentraciones terapéuticas en diversos líquidos del organismo que fundamentan su utilización en las indicaciones que se señalan.¹³ El 84% de la dosis administrada se excreta en la orina a las 9 horas, y aproximadamente el 94% dentro de las 24 horas. Infusiones repetidas de 7.5 mg/Kg cada 12 horas en adultos normales son bien toleradas, sin producirse acumulación. La vida media sérica es un poco más de 2 horas, con un volumen de distribución total aparente de 24 litros (28% del peso corporal).²⁵

3.3.1.3. Contraindicaciones y Advertencias.

La amikacina está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad y reacciones graves a la amikacina o a otros aminoglucósidos. No debe administrarse simultáneamente, con productos neuro o nefrotóxicos ni con potentes diuréticos.¹³ La amikacina es potencialmente nefrotóxica y ototóxica. El riesgo mayor de presentar estos efectos tóxicos lo constituyen los pacientes con función renal alterada, en tratamientos con dosis altas, o más largos que los recomendados. La forma inyectable de amikacina contiene bisulfito de sodio, un tipo de sulfito que puede producir reacciones alérgicas incluyendo manifestaciones anafilácticas, que amenacen la vida o cuadros asmáticos menos graves en individuos sensibles. La prevalencia global de la sensibilidad al sulfito en la población general se desconoce, aunque es probablemente baja. La hipersensibilidad al sulfito se observa más frecuentemente en sujetos asmáticos que en los no asmáticos.²⁵



3.3.1.5. Reacciones Adversas.

Nefrotoxicidad: se ha comunicado albuminuria, presencia de glóbulos rojos y blancos, cilindros, azotemia y oliguria. Ototoxicidad sobre la audición y vestibular, puede aparecer en pacientes tratados con dosis altas o durante un período más largo que el recomendado. El riesgo de ototoxicidad con amikacina es mayor con pacientes con alteraciones renales, siendo la sordera en las frecuencias altas la primera en aparecer, detectándose por audiometría. Puede aparecer vértigo y poner en evidencia una alteración vestibular.²⁵

Otros efectos secundarios que en escaso número pueden presentarse son: Picor de piel (rash), fiebre medicamentosa, cefalea, parestesias, temblor, náuseas y vómitos, eosinofilia, artralgia, anemia e hipotensión.

Dolor en el sitio de la inyección. Alteraciones hepáticas: En tratamientos de una semana con aminoglucósidos por vía parenteral se pueden observar trastornos en las cifras de transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica, colinesterasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina, que desaparecen a los pocos días de suspender el antibiótico.

3.3.2. Ceftriaxona.

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación para uso parenteral que muestra una actividad significativa frente a gérmenes gram-negativos serios. La ceftriaxona penetra a través de la barrera hematoencefálica, lo que la hace útil en el tratamiento de la meningitis. Aunque su actividad frente a los organismos gram-positivos es menor que la de las cefalosporinas de primera generación. De todas las cefalosporinas, la ceftriaxona es la que tiene una mayor semi-vida plasmática, permitiendo la administración de una sola dosis al día.^{22,26.}



3.3.2.1. Mecanismo de Acción.

La ceftriaxona, como todos los antibióticos beta-lactámicos es bactericida, inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana al unirse específicamente a unas proteínas llamadas "proteínas ligandos de la penicilina (PBPs)" que se localizan en dicha pared. Las PBPs son responsables de varios de los pasos en la síntesis de la pared bacteriana y su número oscila entre varios cientos a varios miles de moléculas en cada bacteria. Estas proteínas son diferentes para cada especie bacteriana, por lo que la actividad de cada uno de los antibióticos β -lactámicos depende de la capacidad de estos para acceder y unirse a dichas proteínas. En todos los casos, una vez que el antibiótico se ha unido a las PBPs estas pierden su capacidad funcional, con lo que la bacteria pierde su capacidad para formar la pared, siendo el resultado final la lisis de la bacteria. Esta lisis se debe a las autolisinas bacterianas cuya actividad es, al parecer exaltada por los cefalosporinas de segunda y tercera generación, que son capaces de interferir con un inhibidor de las autolisinas. La presencia de un grupo aminotiazolilacetilo y de una cadena lateral en la posición 7 de un grupo metoximino aumenta la actividad antibacteriana de la ceftriaxona, en particular frente a las enterobacterias.²⁶

3.3.2.2. Farmacocinética.

La ceftriaxona se administra parenteralmente debido a que no se absorbe por vía digestiva. Después de una dosis intramuscular, las máximas concentraciones séricas tienen lugar entre 1 y 4 horas. La unión del antibiótico a las proteínas del plasma es del orden del 58 a 96%. La ceftriaxona se distribuye ampliamente en la mayor parte de los órganos, tejidos y fluidos, incluyendo la vesícula biliar, el hígado, los riñones, los huesos, útero, ovarios, esputo, bilis y los fluidos pleural y sinovial. La duración de las concentraciones plasmáticas eficaces es considerable:



así, por ejemplo, después de la dosis intramuscular de 50 mg/kg se obtienen en el oído medio concentraciones de 35 a 20 µg/mL que se mantienen hasta 48 horas.

Aproximadamente el 35-65% del fármaco se elimina en la orina, principalmente por filtración glomerular. El resto, se elimina a través de la bilis, por vía fecal. Una pequeña cantidad de la ceftriaxona es metabolizada en los intestinos ocasionando un metabolito inactivo antes de ser eliminada. En los pacientes con la función renal normal, la semi-vida de eliminación es de 5.5 a 11 horas aumentando hasta las 12-18 horas en los pacientes con enfermedad renal terminal. Sin embargo, debido a la eliminación biliar relativamente extensa, no son necesarios reajustes de las dosis en estos pacientes.²⁶

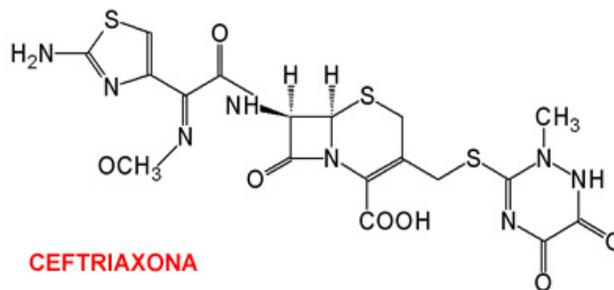


Figura 3. Estructura química de Ceftriaxona.²⁶

3.3.2.3. Contraindicaciones y Advertencias.

La ceftriaxona se debe utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina. Las cefalosporinas en general incluyendo la ceftriaxona se deben utilizar con precaución en pacientes con historia de enfermedades digestivas, especialmente colitis, debido a que las reacciones adversas asociadas a los tratamientos con estos antibióticos pueden exacerbar la condición. Todas las cefalosporinas, incluyendo la ceftriaxona pueden inducir, aunque raras veces, hipotrombinemia con el riesgo subsiguiente de sangrado.²⁶



3.3.2.4. Interacciones.

Aunque algunos autores recomiendan no utilizar conjuntamente antibióticos bactericidas y bacteriostáticos, son frecuentes las administraciones de cefalosporinas con tetraciclinas o macrólidos sin pérdida de actividad por parte de ninguno de los dos agentes. Muchas infecciones mixtas pueden, por tanto, ser tratadas con ceftriaxona y otros antibióticos como el cloramfenicol, la minociclina o la claritromicina.^{26.}

3.3.2.5. Reacciones Adversas.

Puede producirse una reacción local en el lugar de la inyección intramuscular de ceftriaxona con dolor e induración. Los efectos gastrointestinales que se suelen producir con este antibiótico incluyen náusea/vómitos, dolor abdominal y diarrea. En raras ocasiones (< 0.1%) se han comunicado flatulencia y diarrea. También es muy poco frecuente el desarrollo de una colitis pseudomembranosa durante o después de la administración de la ceftriaxona.^{26.}

Los efectos más frecuentes sobre el sistema hematológico son la eosinofilia (6%), trombocitosis (5%), y leucopenia (2%). La trombocitopenia es un efecto adverso de las cefalosporinas que ha sido asociado a la presencia de un grupo metiltiotetrazol o a grupos tioles -SH. La ceftriaxona contiene un grupo -SH y, por lo tanto, puede producir trombocitopenia. Otras reacciones adversas que se han comunicado en el caso de la ceftriaxona han sido broncoespasmo, aumento de las enzimas hepáticas, mareos, epistaxis, glicosuria, cefaleas, hematuria, ictericia, rash maculopapular, nefrolitiasis, palpitaciones y urticaria. Puede desarrollarseseudolitiasis oseudocolelitiasis durante un tratamiento con ceftriaxona, especialmente en niños. En general esta reacción adversa es asintomática y se



suele descubrir accidentalmente al practicar radiografías abdominales. Se debe a la elevada excreción biliar de la ceftriaxona.²⁶

3.3.3. Gentamicina.

Es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos bactericidas, es de amplio espectro y de amplia especificidad.^{224,27}

3.3.3.1. Mecanismo de Acción.

Pasan la membrana externa a través de porinas por un proceso pasivo y no dependiente de energía. Luego realizan el pasaje a través de la membrana celular; este paso requiere energía que proviene del transporte de protones (en contragradiante logrando así altas concentraciones del aminoglucósido en el citoplasma). Este gradiente protónico puede disminuir en situaciones de hiperosmolaridad, anaerobiosis, descenso del pH externo (ejemplo: absceso) con la consiguiente disminución del antibiótico en la biofase. *Efectos sobre la función ribosomal:* Se unen a la subunidad 30S a nivel de las proteínas S12, S3, S4, S5. Bloqueando el inicio de la síntesis proteica al fijar el complejo 30S-50S al codón de inicio del ARN mensajero acumulándose como complejos de inicio anormales "*monosomas de estreptomycin*"(impidiendo la elongación) ocasiona la terminación prematura e induce la síntesis de proteínas anormales en la bacteria. Las proteínas anormales se insertan en la membrana alterando la permeabilidad y favoreciendo el ingreso de más Antibiótico.²⁷

3.3.3.2. Farmacocinética.

La gentamicina no se absorbe en forma adecuada al administrarse por vía oral; cuando se administra intramuscularmente se alcanzan niveles séricos de las 0.5 a



1.5 horas. Desaparece del plasma con una semidesintegración en dos horas y persiste en concentraciones eficaces durante 6 a 8 horas. Se elimina principalmente con la orina por filtración glomerular, su depuración es prácticamente paralela a la de creatinina.²⁷.

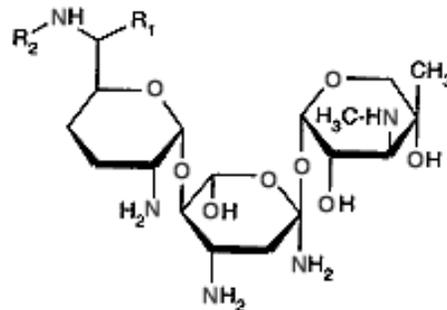


Figura 4. Estructura química de la Gentamicina.²⁷.

3.3.3.3. **Contraindicaciones y Advertencias.**

Se contraindica a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad, insuficiencia renal, o reacciones tóxicas a otros aminoglucósidos.²⁷.

3.3.3.4. **Interacciones.**

Pueden ocurrir reacciones neurotóxicas o nefrotóxicas cuando se administra con otros agentes oto o nefrotóxicos o cuando se combina con cefalosporinas. Puede ocurrir bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria cuando se usan anestésicos o bloqueadores neuromusculares como la succinilcolina, la tubocumarina, el decametorio o cuando se administran transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato. Sin embargo las sales de calcio pueden revertir el efecto. Los diuréticos potentes, pueden incrementar la toxicidad de la gentamicina.²⁷.



3.3.3.5. Reacciones Adversas.

Su toxicidad en el sistema nervioso central causa efectos adversos sobre las ramas auditivas y vestibular del octavo nervio craneal. Los efectos nefrotóxicos ocurren con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal o en sujetos con función renal normal pero que son tratados con dosis elevadas y/o por tiempos prolongados.²⁷

3.3.4. Nitrofurantoína.

Es una droga sintética derivada del furano, núcleo químico fundamental al que un grupo nitro en su anillo heterocíclico, le confiere propiedades antibacterianas. La mayoría de estas sustancias son desinfectantes típicos.²⁸

3.3.4.1. Mecanismo de Acción.

Mecanismo de acción no se conoce exactamente. Se sabe que inhiben la síntesis de ciertas enzimas bacterianas. Su actividad es mayor en medio ácido. El compuesto es atacado por reductasas bacterianas, dando metabolitos que inhiben la síntesis proteica. Los gérmenes susceptibles poseen esas reductasas, existiendo una relación inversamente proporcional entre los niveles de actividad de éstas y la concentración inhibitoria mínima.²⁸

3.3.4.2. Farmacocinética.

La nitrofurantoína se absorbe con rapidez y por completo en el tracto gastrointestinal. La vida plasmática media es de 0.3 a 1 hora; cerca del 40% se excreta sin cambios por la orina. La dosis media de nitrofurantoína produce una concentración urinaria alrededor de 200 mg/mL.



Existe una relación lineal entre el porcentaje de excreción y la depuración de creatinina, por lo que se debe vigilar la capacidad de la función glomerular del paciente. La absorción y eliminación urinaria de nitrofurantoína es rápida, debido a que es muy soluble en la orina a la cual le confiere un color café.²⁸

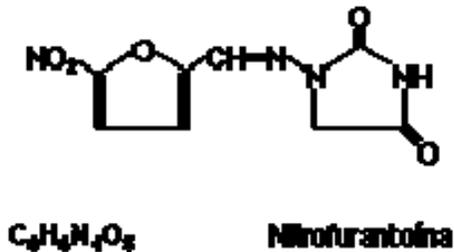


Figura 5. Estructura química de Nitrofurantoína.²⁸

3.3.4.3. Interacciones.

La nitrofurantoína es incompatible con soluciones de cloruro de amonio, anfotericina B, fosfato de codeína, dextrosa en solución Ringer lactado, soluciones de dextrosa con ácido ascórbico y complejo B, cloruro de calcio y clorhidrato de tetraciclina, polimixina B, meperidina, vancomicina, kanamicina; alcohol etílico, ácido nalidíxico.²⁸

3.3.4.4. Contraindicaciones y Advertencias.

Anuria, oliguria o deterioro acentuado de la función renal. Este fármaco está contraindicado en pacientes embarazadas a término, así como en niños recién nacidos (niños menores de un mes) debido a la posibilidad de aparición de anemia hemolítica. También está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida, y a cualquier otro compuesto elaborado a base de nitrofurantoína.²⁸



3.3.4.5. Reacciones Adversas.

Las reacciones más frecuentes son anorexia, náuseas y vómito. Con menor frecuencia se pueden observar dolor abdominal y diarrea. Raras veces se observa hepatitis, incluyendo hepatitis activa. Las reacciones pulmonares de hipersensibilidad pueden ser agudas, subagudas o crónicas. Las reacciones agudas frecuentemente se manifiestan como fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea y radiológicamente como un infiltrado pulmonar con imágenes de consolidación o derrame pleural y eosinofilia.²⁸

En las reacciones subagudas es menos frecuente encontrar fiebre y eosinofilia. En estos casos la recuperación es lenta con duración, en ocasiones, de varios meses.

Los trastornos pulmonares crónicos de hipersensibilidad tienen mayor posibilidad de ocurrir en pacientes sometidos a tratamiento durante seis meses o más. Las manifestaciones más frecuentes son la aparición de malestar, disnea de esfuerzo, tos y deterioro de la función respiratoria. Con frecuencia se observan radiológica o histopatológicamente datos de neumonitis intersticial difusa, fibrosis pulmonar o ambas.²⁸

Reacciones dermatológicas: Dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo, síndrome de Stevens-Johnson), erupción maculopapular (eritematosa o eccematosa), prurito, urticaria, angioedema. Se han reportado casos de anemia hemolítica por hipersensibilidad. Raras veces se han reportado casos de hepatitis, incluyendo hepatitis activa. El inicio de la hepatitis crónica es insidioso, por lo cual se debe monitorizar periódicamente a los pacientes con tratamiento a largo plazo para investigar alteraciones del funcionamiento hepático. La administración de nitrofurantoína puede ocasionar la aparición de neuropatía periférica la cual puede ser grave o irreversible.²⁸



Otras reacciones de hipersensibilidad: Reacción anafiláctica, crisis asmática, ictericia colestásica, hepatitis, fiebre medicamentosa y artralgia. Reacciones hematológicas: Anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia y anemia megaloblástica. Reacciones neurológicas: Neuropatía periférica, cefalea, mareo, nistagmo y somnolencia. Reacciones misceláneas: Alopecia transitoria. Pueden ocurrir sobreinfecciones por microorganismos resistentes como *Pseudomonas*.²⁸

3.4. RESISTENCIA BACTERIANA.

De acuerdo al CDC de Estados Unidos, la resistencia se da cuando un medicamento deja de inhibir el crecimiento o matar a un microorganismo. La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no solo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.^{16,31}

Cada antibiótico se caracteriza por un espectro natural de actividad antibacteriana. Este espectro comprende las especies bacterianas que, en su estado natural, sufren una inhibición de su crecimiento por concentraciones de su antibiótico susceptibles de ser alcanzada *in vivo*. A estas especies bacterianas se les dice naturalmente sensibles a dicho antibiótico. Las especies bacterianas que no se encuentran incluidas dentro de dicho espectro se denominan naturalmente resistentes.^{16,30}

En la detección de la resistencia bacteriana se han identificado diferentes mecanismos utilizados por las bacterias que a continuación se mencionan.



3.4.1. Mecanismos genéticos de la resistencia bacteriana.

Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos).¹⁶.

3.4.1.1. Resistencia mediada por intercambio genético.

La información genética que controla la resistencia bacteriana hacia los agentes antimicrobianos se halla codificada en el DNA cromosomal y en DNA extracromosomal (plásmidos). La capacidad de resistencia se transmite por transferencia de genes mediante transformación, transducción y/o conjugación. La forma más eficaz y poderosa de propagación de la información genética se da por intermedio de los plásmidos (Factores R o plásmidos R). Los Factores R son plásmidos conjugativos que le confieren a los microorganismos resistencia frente a drogas. El Factor R posee dos componentes diferentes: el factor de transferencia de resistencia (FTR), que controla el proceso de conjugación, y el determinante r, que está formado por uno o más genes que confieren la resistencia frente a fármacos específicas. Los determinantes FTR y r son replicones independientes que se unen para formar el Factor R, pero los determinantes r sólo confieren resistencia a la célula que los posee. El factor FTR codifica la formación de pelos específicos por los cuales se lleva a cabo el proceso de conjugación. También existen plásmidos que otorgan a los microorganismos la capacidad de resistencia frente a antimicrobianos y no poseen el factor FTR, por lo que son no conjugativos o "no autotransferibles". Estos tipos de plásmidos son incapaces de iniciar la conjugación y no codifican el pelo sexual. Generalmente son transferidos por



transducción o por plásmidos conjugativos corresidentes. La transferencia de genes que codifican la resistencia a drogas también se puede realizar mediante transposones.^{29,30.}

3.4.1.2. Resistencia debida a mutaciones cromosómicas.

Este tipo de resistencia se genera por mutaciones en los genes del microorganismo que controlan las estructuras o funciones sobre las que actúan los distintos antimicrobianos, modificando la susceptibilidad del microorganismo a las drogas. Esta forma de resistencia por mutación puede aparecer en una generación (resistencia en un solo escalón) o en el transcurso de varias generaciones (resistencia en varios escalones). En el caso de la resistencia en un solo escalón el microorganismo que era inicialmente sensible a un determinado antimicrobiano se vuelve resistente en la próxima generación. En cambio, en el caso de la resistencia en varios escalones la sensibilidad a la droga va disminuyendo progresivamente a medida que se forman nuevas generaciones, y llega un momento en el que el microorganismo se vuelve totalmente resistente al medicamento.^{29,30.}

3.4.2. Mecanismos bioquímicos de la resistencia bacteriana.

Existen diversos mecanismos bioquímicos por los que se expresa la resistencia a ciertos antimicrobianos. Estos mecanismos se hallan codificados en el DNA cromosomal o en plásmidos.^{29,20.}

3.4.2.1. Disminución de la permeabilidad celular.

Se genera por cambios en receptores específicos y/o pérdida de la capacidad de transporte activo para una determinada droga. También se pueden producir



cambios estructurales en la membrana celular que influyen en la permeabilidad en forma no específica. A causa del cambio en la permeabilidad celular los antimicrobianos no pueden penetrar en la célula, o lo hacen en muy pequeñas concentraciones.^{29,30.}

3.4.2.2. *Inactivación enzimática del antibiótico.*

Este tipo de resistencia se debe a ciertas enzimas que producen cambios configuracionales o conformacionales en las drogas. Las enzimas pueden ser constitutivas o inducibles. Generalmente la aparición de este mecanismo de resistencia se debe a plásmidos R.^{29,30.}

3.4.2.3. *Modificación del sitio blanco donde actúa el antibiótico.*

Este tipo de resistencia se genera por mutaciones cromosómicas, o por la acción de plásmidos, que producen cambios en enzimas o sitios activos involucrados en reacciones metabólicas esenciales para la célula. Estos cambios provocan que el antimicrobiano pierda afinidad por el sitio blanco.^{29,30.}

3.4.2.4. *Expulsión del antimicrobiano.*

La eliminación del antimicrobiano antes de que pueda acceder a su diana de acción es un mecanismo de resistencia dependiente de energía. En la mayoría de las ocasiones la energía se obtiene de las diferencias de potencial en la membrana aunque en otras depende del ATP. Se han descrito varios sistemas de expulsión o bombeo en los que participan distintas proteínas de membrana especializadas. En condiciones normales y en ausencia de antibióticos, estas proteínas tienen una función fisiológica de destoxificación y eliminación de sustancias metabólicas. Algunos de estos sistemas producen resistencias



pleiotrópicas que afectan a distintas clases de antimicrobianos, como beta-lactámicos, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol e incluso a compuestos de amonio cuaternario como antisépticos y desinfectantes. La coexistencia de alteraciones en las porinas de entrada con un sistema eficaz de expulsión eleva notablemente los niveles de resistencia a los antimicrobianos, ya que es menor la cantidad de antibiótico a expulsar. El modelo de bomba de expulsión más conocido es el mexA-mexB-OprM, descubierto en *P. aeruginosa* y que confiere resistencia a las tetraciclinas, cloranfenicol, fluoroquinolonas y a algunos betalactámicos. Este sistema participa en el transporte al exterior de la pioverdina, compuesto que actúa como sideróforo. Los determinantes genéticos de estos sistemas de expulsión activa pueden localizarse tanto en plásmidos como en el cromosoma bacteriano.^{29,30.}

3.4.2.5. Desarrollo de vías metabólicas alternativas.

Este mecanismo de resistencia se produce en mutantes autótrofos que dependen del aporte de substratos para la síntesis de productos que normalmente se obtienen a través de vías metabólicas en las que participan las enzimas que inhiben los antibióticos. Por ello, el microorganismo es capaz de crecer a pesar de la inhibición enzimática ejercida por el antibiótico. Un ejemplo clásico es la resistencia a trimetoprim en bacterias dependientes de timina. Los microorganismos son capaces de sintetizar timidilato por el aporte externo de timina por una vía biosintética en la que actúa una timidina fosforilasa y una timidina quinasa que produce timidina, en vez de acudir a la vía habitual, que se encuentra bloqueada por la acción del trimetoprim.^{29,30.}

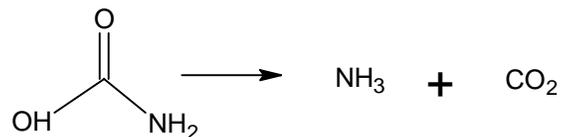


3.5. CARBAMATOS.

En el marco de la Segunda Guerra Mundial aparecieron los carbamatos junto con los orgañosforados como desarrollo militar (gases neurotóxicos). Por lo que desde los años 50's han tenido importancia como insecticidas, funguicidas y nematicidas; además, actualmente algunos son usados como pesticidas y productos farmacéuticos en combinación con otros compuestos.^{18, 24}

En un principio algunos compuestos de la familia de los carbamatos se extrajeron de la planta *Pysostigma venenosum* del frijol de Calabar de origen Africano. Estos extractos contienen fisostigmina, que es un éster de metilcarbamato tóxico anticolinesterasa.¹⁸ Los Carbamatos, también llamados uretanos, son compuestos orgánicos que tienen una estrecha relación funcional con los carbonatos. La nomenclatura de los carbamatos o uretanos esta relacionada con los ácidos carbónicos y por lo tanto similarmente con los esterres de ácido carbónico, la forma de nombrarlos es concordante.^{33,38.}

Sin embargo el ácido carbámico como tal no existe, porque se descarboxila espontáneamente:



en consecuencia sus derivados llamados carbamatos si existen y son compuestos sólidos y estables a temperatura ambiente, cuya estructura se muestra enseguida:

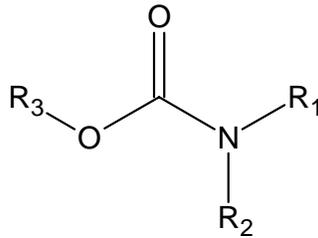


Figura 6. Estructura química de carbamatos.³³

Donde R₁, R₂ y R₃ pueden ser un alquilo o un arilo.³³

3.5.1. Mecanismo de Acción.

Algunos carbamatos como los N-metil carbamatos son activos inhibidores de la acetilcolinesterasa tienen una alta afinidad por las esterasas, tales como la quimiotripsina, la acetilcolinesterasa, la pseudocolinesterasa, carboxilesterasas plasmáticas y hepáticas, paroxonas y otras esterasas no específicas dentro del cuerpo, las cuales funcionan como el sustrato normal de las enzimas acilasas de este grupo, así los carbamatos son capaces de inhibir principalmente la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso, mediante la competencia con la acetilcolina por el sitio activo.^{32,34,36,38.}

Los carbamatos forma un complejo inhibitorio reversible con la enzima acetilcolinesterasa, posteriormente se remueve el grupo sustituyente (alquilo o arilo) y se forma la enzima carbamilada, que por ser inestable lleva rápidamente al segundo paso de la hidrólisis, en el cual ocurre la descarbamilación de la enzima inhibida, que genera la enzima libre y activa, la cual puede entonces participar en más reacciones con el sustrato natural o con más carbamato. En general todas estas reacciones ocurren de manera muy rápida. La disociación carbamato-enzima ocurre dentro de las 24 horas posteriores a su administración.^{32,37,38,39,40.}



3.5.3. Contraindicaciones y Advertencias.

Se contraindica para pacientes que sufren de peritonitis u obstrucción del trato gastrointestinal, se debe tener precaución con pacientes que tienen asma bronquial, bradicardia, hipertiroidismo y arritmias cardiacas.³⁸

3.5.4. Interacciones.

Se sabe que tiene interacción con antibióticos del grupo de amino glucósidos inhibiendo su acción y cuando se administra junto con otro anticolinesterásicos pueden producir adicción.³⁸

3.5.5. Reacciones adversas.

El paciente presenta confusión, ataxia, convulsiones, puede entrar en coma o presentar depresión de la ventilación, puede haber incremento de secreciones como salivar, lagrimación, sudoración, etc.; incontinencia urinaria y fecal, diarrea, vómito, temblores, espasmos, parálisis flácida, entre otros.^{32,38}



4. JUSTIFICACIÓN

La resistencia bacteriana se define como “una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico”.²⁹ Esta resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevas sustancias antibacterianas, que son más costosas y a veces más tóxicas que los empleados habitualmente. Cuando se lanza al mercado un fármaco antibacteriano, se define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz, pero luego este patrón va cambiando a medida que la droga se utiliza clínicamente, llegando en algunos casos a caer en el desuso.

En base a lo anterior, los derivados del ácido carbámico en estudio, que ya han sido probados frente a bacterias, en su mayoría cepas de referencia (ATCC) del grupo grampositivo y gramnegativo, con algunas levaduras y hongos, e incluso contra parásitos,^{34,35,50,51} y que han dado como resultado buena actividad biológica; ahora se busca con este trabajo determinar el comportamiento de estos derivados, utilizando bacterias aisladas de muestras clínicas, las cuales han estado en contacto con múltiples antibióticos y encontrar la concentración mínima inhibitoria a la cual se tiene sensibilidad.

Con esta evaluación pretendemos contribuir con los estudios preclínicos, por los que todo nuevo principio activo debe pasar antes de ser comercializado, ya que se pretende que los derivados del ácido carbámico sean una alternativa en el tratamiento clínico, y que ofrezca una mejor opción terapéutica comparada con la de los antibióticos ya existentes en el mercado.



5. HIPÓTESIS

Las concentraciones mínimas inhibitorias de los derivados del ácido carbámico son diferentes en las cepas clínicas comparadas con la cepa ATTC, sin embargo se espera que estas sean menores a las concentraciones mínimas inhibitorias de los compuestos comerciales.



6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar “*in Vitro*” las MIC’s de los derivados del ácido carbámico con actividad antibacteriana empleando *Escherichia coli* aislada de muestras clínicas, utilizando el método de dilución en agar, para determinar el grado de resistencia de las mismas frente a los nuevos compuestos.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES:

- ⇒ Establecer las concentraciones mínimas inhibitorias de los derivados carbámicos.
- ⇒ Comparar las concentraciones mínimas inhibitorias de los carbamatos con las de productos antibacterianos comerciales y verificar su sensibilidad o resistencia.
- ⇒ Comparar los resultados entre los diferentes grupos de edades de los pacientes para establecer si existe diferencia de sensibilidad para cada compuesto.



7. MATERIAL Y METODOLOGÍA

7.1. Material.

- 500 Cajas Petrí de plástico 75 x 100 mm.
- 500 Asas bacteriológicas desechables calibradas de 1 μ L. Evergreen
- 2 Asas bacteriológicas metálicas no calibradas.
- 200 Crioviales de 2 mL. Simport
- 50 Tubos de ensaye con tapones de rosca.
- 1 Micropitetas de 1 mL y 5 a 50 μ L
- 100 Puntas para micropiteta estériles.

Equipo.

- Autoclave. PRESTO
- Incubadora. MAPSA
- Espectrofotómetro. GENESIS 20.

7.2. Reactivos.

Agar Infusión Cerebro Corazón (BHI). BD Bioxon. Lote 4134928.	Cloruro de bario 0.048 M
Agar Mueller-Hinton. MCD lab. Lote 71314B006	Ácido sulfúrico 1.17%
Medio Skim Milk. Difco. Lote 423326	Ácido sulfanílico
Medio de Citratos de Simonns	Rojo de Metilo
Medio de MR-VP	KOH 40%
Medio de Nitratos	Alfa- Naftilamida
Medio Basal OF	Alfa- Naftol
Medio de TSI	Zinc
Medio KIA	Solución Salina 0.85%
Medio SIM	Agua destilada estéril
Dimetil sulfoxido	Etanol 70%



Antibióticos.

Amikacina Fluka. Lote 1120111
Ceftriaxona SIGMA. Lote 045K0541
Gentamicina SIGMA: Lote 050K03421
Nitrofurantoína SIGMA. Lote N7878

7.3. METOLOGIA

7.3.1. Cepas

- ✓ Se recolectaron 114 muestras de *E. coli* del laboratorio clínico.
- ✓ Cada muestra debió contener los datos del paciente como lo indica el Formato 1 (ver anexos).
- ✓ Las muestras no debieron de tener más de dos pases de aislamiento para evitar disminuyera su virulencia.
- ✓ Realizamos pruebas bioquímicas como el IMVIC, catalasa y oxidasa para verificar la especie a trabajar. Teniendo las cepas puras, se siembran en placas con agar BHI en forma masiva, se incuban por 18-24 hrs. entre $36\pm 1^{\circ}\text{C}$. por duplicado. Se conservaron en crioviales con medio Skim Milk al 5% a -70°C o Nitrógeno Líquido para ser utilizadas posteriormente.



7.3.2. Compuestos derivados del Ácido Carbámico.

Se usaron los derivados del ácido carbámico con las claves siguientes, es importante mencionar que los compuestos LQM 006 y LQM 007 no son carbamatos, sino compuestos precursores de los carbamatos:

Clave del Compuesto	Estructura	Clave del Compuesto	Estructura
LQM 006		LQM 919	
LQM 007		LQM 932	
LQM 181		LQM 938	
LQM 667		LQM 996	
LQM 906			

Tabla 1. Claves de identificación de los carbamatos.



7.3.3. Pruebas de solubilidad.

Pruebas de solubilidad realizadas demuestran que el mejor disolvente es el Dimetilsulfoxido y la acetona, estos resultados se obtuvieron empleando cada disolvente concentrado.

DISOLVENTE	COMPUESTO								
	LQM006	LQM007	LQM181	LQM667	LQM906	LQM919	LQM932	LQM938	LQM996
ACETONA	+	+	+	+	+++	+	+	+	+
DMSO	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++
AGUA	-	-	-	-	-	-	-	-	--

Cuadro 4. Solubilidad de carbamatos.¹⁹

Para el caso de los compuestos de referencia se tiene el siguiente cuadro de disolvente y diluentes; el disolvente empleado para la Nitrofurantóina se empleó concentrado:

COMPUESTO	DISOLVENTE	DILUENTE
Amikacina	Agua destilada	Agua destilada
Ceftriaxona	Agua destilada	Agua destilada
Gentamicina	Agua destilada	Agua destilada
Nitrofurantóina	Dimetilformamida	Agua destilada

Cuadro 5. Solubilidad Antibióticos de referencia.²⁰

7.3.4. Nefelómetro de Mc Farland 0.5.

Se agregó 0.05 mL de BaCl₂ 0.048 M (1.17% w/v BaCl₂.2H₂O) a 9.95 mL de H₂SO₄ 0.18 M (1% v/v) con constante agitación. Se colocó en un tubo con tapa rosca, se selló el tubo herméticamente para prevenir la pérdida por evaporación. Se almacenó protegido de la luz a la temperatura del cuarto. Se deberá agitar



vigorosamente la turbiedad normal en un mezclador vórtex antes del uso. El tubo puede almacenarse por seis meses después de ese tiempo debe ser desechado.^{20,21}.

7.3.5. Preparación de las diluciones.

Como ya mencionamos existen diversas pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, nosotros elegimos utilizar la prueba de dilución en agar debido al bajo costo del material y a la ventaja de poder probar varias cepas en una misma placa, además de que esta prueba nos ayuda a dar un resultado cuantitativo con respecto a la concentración mínima inhibitoria casi del mismo modo que la del método de dilución en caldo.^{20,21}.

Para cada compuesto se prepararon 50 mililitros de una solución stock de una concentración de 10,240 µg/mL según la norma M-7 de la CLSI, con esta solución se procedió a realizar cada dilución problema, como se muestra en la siguiente tabla:

Antimicrobial concentration (mg/L) in stock solution	Volume stock solution (mL)	Volume distilled water (mL)	Antimicrobial concentration obtained (mg/L)	Final concentration in medium after addition of 19 mL of agar
10 240	1	0	10 240	512
10 240	1	1	5120	256
10 240	1	3	2560	128
2560	1	1	1280	64
2560	1	3	640	32
2560	1	7	320	16
320	1	1	160	8
320	1	3	80	4
320	1	7	40	2
40	1	1	20	1
40	1	3	10	0.5
40	1	7	5	0.25
5	1	1	2.5	0.125
5	1	3	1.25	0.06
5	1	7	0.625	0.03
0.625	1	1	0.3125	0.015
0.625	1	3	0.1562	0.008
0.625	1	7	0.0781	0.004

Tabla 2. Preparación de Diluciones¹⁴.



Empleando la tabla anterior se ajustaron los volúmenes para preparar las concentraciones de los carbamatos a 323, 390 y 457 $\mu\text{g/mL}$.

7.3.5.1. Preparación de las placas de dilución.

A cada caja de Petri se le adicionó 1 mL de las diluciones de cada compuesto más 19 mL de agar Mueller-Hinton, las placas se homogenizaron haciendo movimientos rotatorios. Se dejaron gelificar y se mantuvieron en refrigeración para su uso dentro de los 4 días posteriores a su preparación. Todo se realizó en un medio de esterilidad.^{15,20, 21}

7.3.5.2. Inoculación de las cepas.

Para inocular las cepas, se preparó una suspensión bacteriana igualada visualmente con el tubo 0.5 del Nefelómetro de Mc Farland. De esta suspensión se tomo 1 μL con un asa calibrada y se sembró por estrías.^{23.}

7.3.5.3. Preparación de un control Blanco.

Se preparó una placa como control blanco, a esta placa se le agregó 19 mL de agar Mueller-Hinton y se le adiciono 1 mL de DMSO concentrado. Esta placa sirvió para descartar inhibición del crecimiento bacteriano por el DMSO.

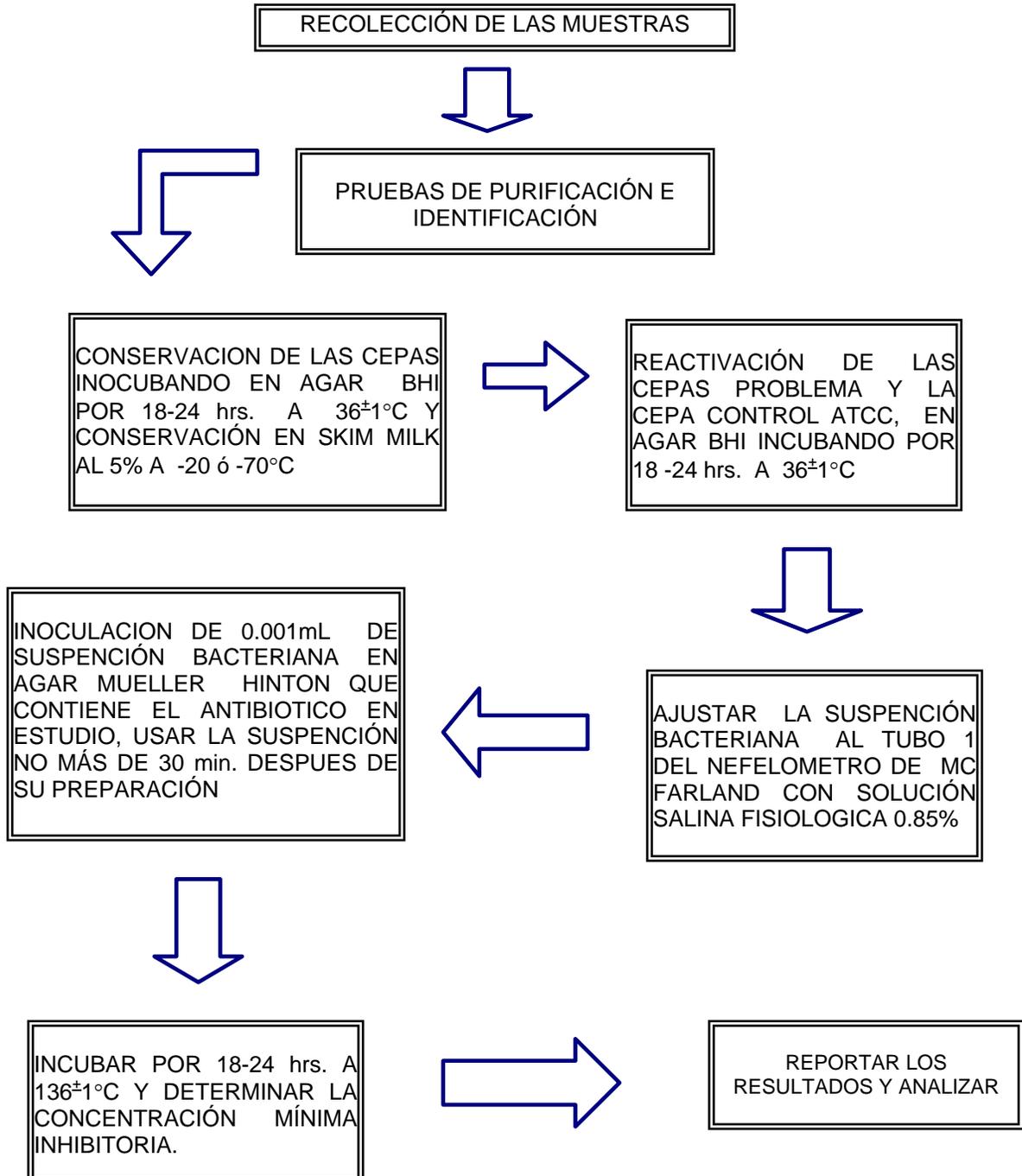
7.3.5.4. Interpretación.

La interpretación se realizó observando la presencia de crecimiento o no de las cepas en la superficie del medio, marcando con una R el crecimiento que denota resistencia y una S si no existía crecimiento denotando sensibilidad. No se



determinó la sensibilidad intermedia debido a que no estamos interesados en este parámetro.^{13,20, 21.}

7.3.5.5 Diagrama de Flujo 1. METODOLOGÍA DE TRABAJO

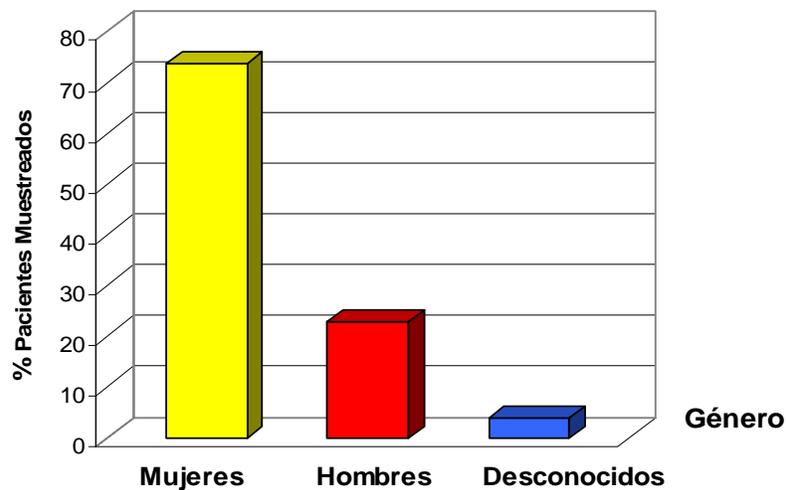




8. RESULTADOS.

Se trabajó con 114 cepas de *E. coli* que correspondían a pacientes femeninos, masculinos y a muestras de las que no se recupero ningún dato; en la tabla 3 se muestran los datos de las cepas recolectadas de cada género y en el gráfico 1 se muestran los porcentajes que representan estas proporciones.

Gráfico 1. Proporción de Muestras respecto al Género.



Como se observa es aproximadamente tres veces mayor el aislamiento entre pacientes femeninos que entre pacientes masculinos. Esto corresponde a que las mujeres son más susceptibles a las infecciones de origen bacteriano que los hombres, o, a que éstas presentan más síntomas, lo que hace tenga más visitas con el médico para que las diagnostiquen.



DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



Género	No. Muestras	%
Mujeres	84	73
Hombres	26	23
Desconocidos	4	4

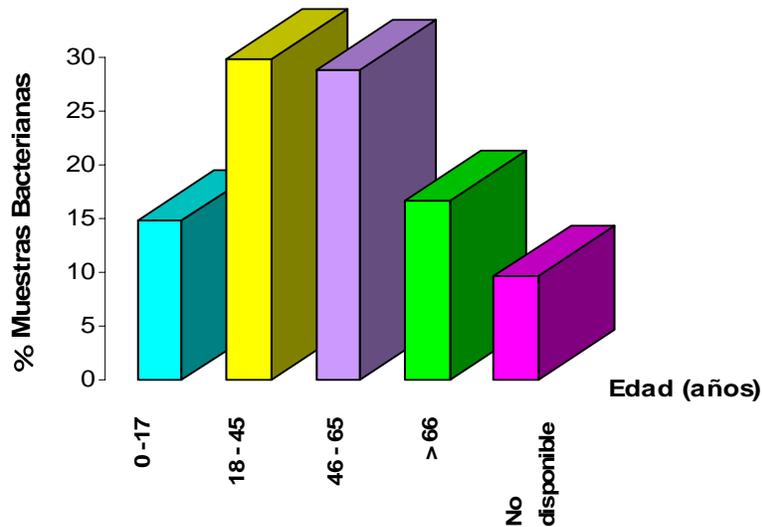
En la tabla 4 se reportan las cantidades de muestras recuperadas de cada grupo de edades, dichos grupos fueron clasificados considerando la edad reproductiva en promedio.

Grupo de edades	No. Muestras	%
0 – 17	17	14.91
18 – 45	34	29.82
46 – 65	33	28.94
> 66	19	16.66
No disponible	11	9.64

El gráfico 2, muestra los porcentajes obtenidos de cada grupo de edades de los pacientes, y observamos que la mayoría de los aislamientos corresponden al grupo que oscila entre los 18 y 45 años, seguido del intervalo de 46 a 65 años.



Gráfico 2. Proporciones entre edades de los pacientes.



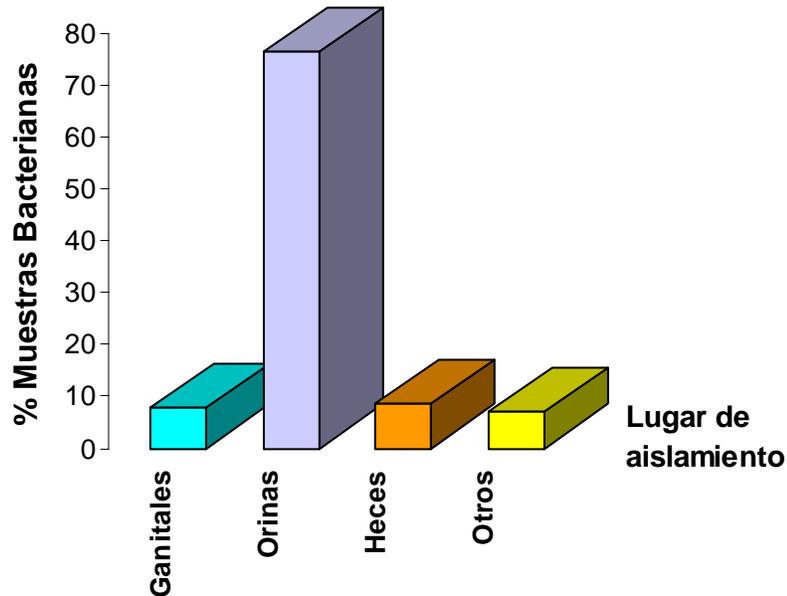
La tabla 5 muestra la cantidad de muestras recuperadas de los diferentes lugares de aislamiento.

Origen	No. de muestras	%
Genitales	9	7.89
Orina	87	76.31
Heces	10	8.77
Otros	8	7.01

También nos percatamos según el gráfico 3, que la mayor parte de los aislamientos corresponde a urocultivos seguido de los aislamientos de heces, genitales y otros.



Gráfico 3. Proporción de muestras según el lugar de aislamiento



La Tabla 6, representa la clasificación que se utilizó para poder identificar de manera sencilla a cada carbamato utilizado en el proyecto.

Tabla 6. Claves de identificación de los Carbamatos para las gráficas de Sensibilidad.					
Número	Compuesto	Número	Compuesto	Número	Compuesto
1	LQM 006	4	LQM 667	7	LQM 932
2	LQM 007	5	LQM 906	8	LQM 938
3	LQM 181	6	LQM 919	9	LQM 996

Para reportar los siguientes datos es importante mencionar que se hicieron pruebas utilizando un blanco del medio de M-H con DMSO (1, 0.5 y 0.25)mL para descartar la inhibición del crecimiento de las cepas problemas por este solvente, y



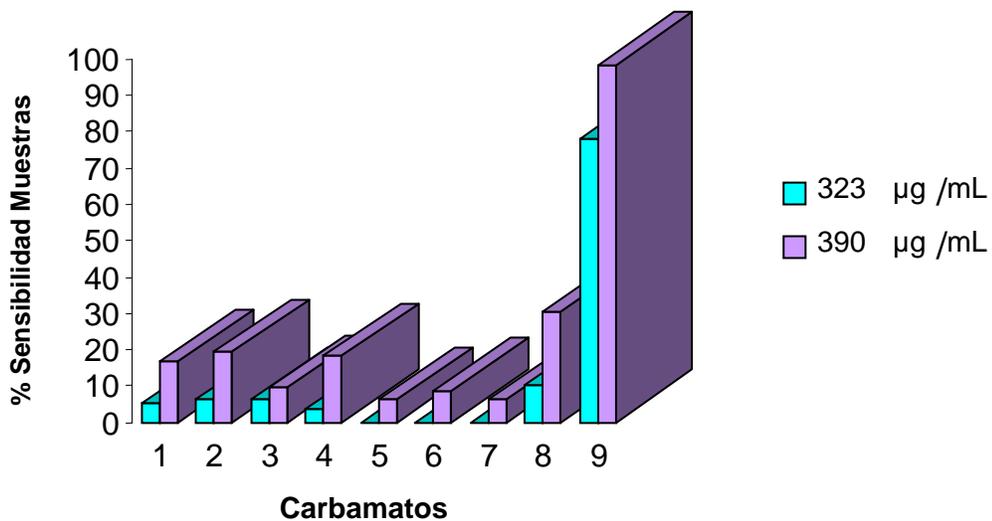
DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



los resultados fueron negativos, por lo que no influye el DMSO para la interpretación de la lectura.

El gráfico 4 muestra los resultados obtenidos entre los diferentes carbamatos, haciendo muy evidente que *E. coli* frente al carbamato 9 tiene su sensibilidad máxima del 98 por ciento a los 390 $\mu\text{g/mL}$, mientras que para todos los demás compuestos presenta menos del 30% de sensibilidad.

Gráfico 4. Sensibilidad a 323 y 390 $\mu\text{g/mL}$ entre los diferentes derivados carbámicos



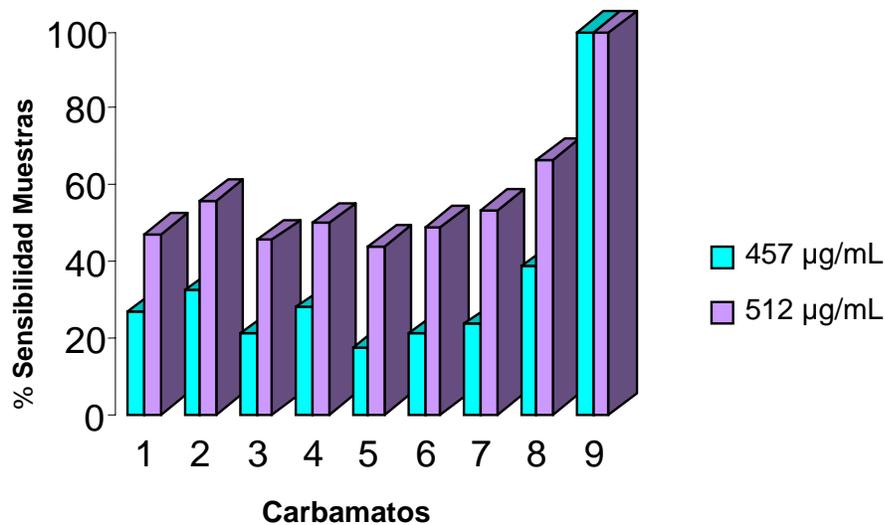
En la tabla 7 se muestra la cantidad de cepas sensibles y el porcentaje que estas representan.



Concentración Carbamato	323 µg/mL		390 µg/mL	
	No. muestras	%	No. muestras	%
1	6	5.26	19	16.66
2	7	6.14	22	19.30
3	7	6.14	11	9.64
4	4	3.50	21	18.42
5	0	0	7	6.14
6	0	0	10	8.77
7	0	0	7	6.14
8	12	10.50	35	30.70
9	89	78.07	112	98.24

El gráfico 5 muestra que a diferencia del carbamato 9, *E. coli* frente a los demás carbamatos empieza a tener mayor sensibilidad hasta los 512 µg/mL, pero no superior al 50 – 70% dependiendo del carbamato.

Gráfico 5. Sensibilidad a 457 y 512 µg/mL entre los diferentes derivados carbámicos





**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



En la tabla 8 se muestra la cantidad de cepas sensibles para cada carbamato y el porcentaje que estas representan.

Concentración Carbamato	457 µg/ mL		512 µg/ mL	
	No. muestras	%	No. muestras	%
1	31	27.19	54	47.36
2	22	19.30	64	56.14
3	24	21.05	53	46.49
4	32	28.07	57	50.00
5	20	17.54	50	43.86
6	24	21.05	56	49.12
7	27	23.68	61	53.50
8	44	38.59	76	66.66
9	114	100	114	100

En la tabla 9 se reportan los datos con los que se construyó el gráfico 6, refiriendo el número de cepas por rango de edad y el porcentaje que representan.

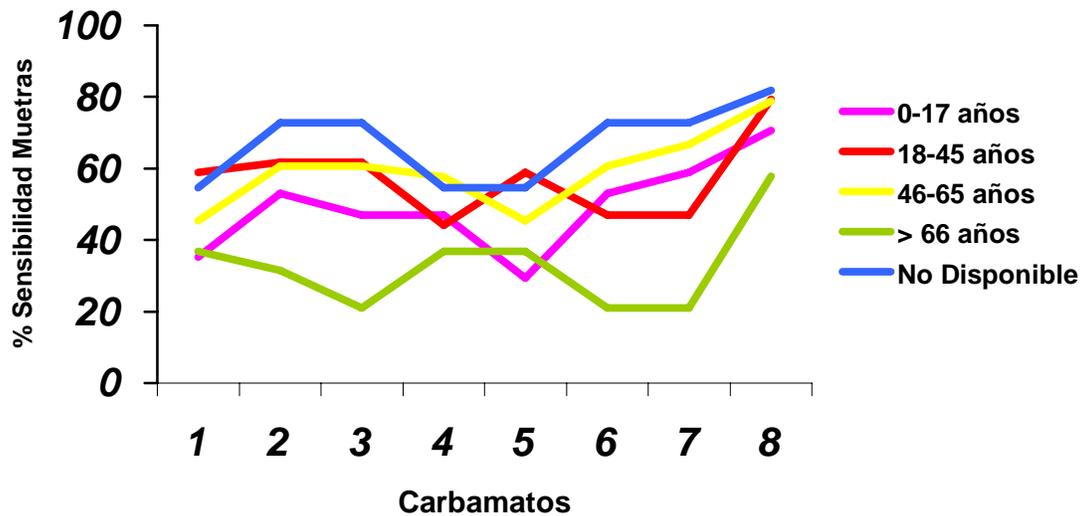
Grupo de edades	Carbamatos															
	1		2		3		4		5		6		7		8	
	Número de casos / %															
0 – 17	6	35.3	9	52.9	8	47.0	8	47.0	5	29.4	9	52.9	10	58.8	12	70.6
18 – 45	20	58.8	21	61.7	21	61.7	15	44.1	20	58.8	16	47.0	16	47.0	27	79.4
46 – 65	15	45.4	20	60.6	20	60.6	19	57.5	15	45.4	19	60.6	22	66.6	26	78.8
> 66	7	36.8	6	31.6	4	21.0	7	36.8	7	36.8	4	21.0	4	21.0	11	57.9
No disponibles	6	54.5	8	72.7	8	72.7	6	54.5	6	54.5	8	72.7	8	72.7	9	81.8

En el gráfico 6 apreciamos el comportamiento de la sensibilidad de los carbamatos entre cada grupo de edades. Para construir este gráfico se utilizaron los carbamatos que reportaron una concentración mínima inhibitoria a partir de 512 µg/mL.



Se observa en general que el grupo geriátrico es menos sensible; y que la sensibilidad entre los grupos de 18-45 y 46-65 años es muy semejante entre ellos, siendo estos dos grupos, para estos carbamatos, los de mayor sensibilidad.

Gráfico 6. Comparación del comportamiento de la sensibilidad de cada carbamato en cada grupo de edades.



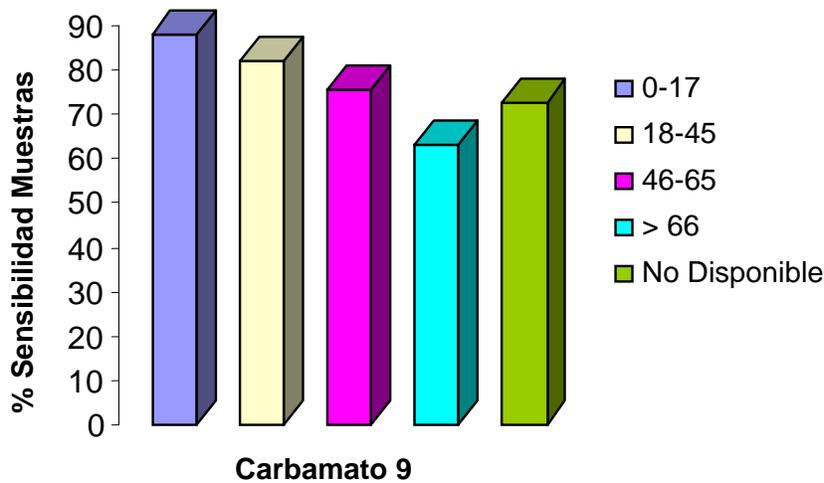
En la tabla 10 se reportan el número de casos por cada grupo de edades que resultaron sensibles al carbamato 9 así como el porcentaje que representan.

Grupo de edades	No. Muestras	%
0 -17	15	88.23
18 - 45	28	82.35
46 - 65	25	75.75
> 66	12	63.15
No disponible	8	72.72



En el gráfico 7 se muestra el comportamiento del carbamato 9 con cada grupo de edades a una concentración de 323 µg/mL, se consideró esta concentración debido a que este carbamato a diferencia de los demás, empieza a tener un comportamiento inhibitorio de modo representativo a esta concentración.

Gráfico 7. Comportamiento de la Sensibilidad del Carbamato 9 en cada grupo de edades.



Como podemos ver, el grupo menos sensible sigue siendo el grupo geriátrico y en este caso el grupo de mayor sensibilidad resulto ser el grupo pediátrico.

La tabla 11, muestra los valores del porcentaje de sensibilidad de las cepas problema frente a los antibióticos de referencia. (para conocer el número de casos ver el anexo 2).



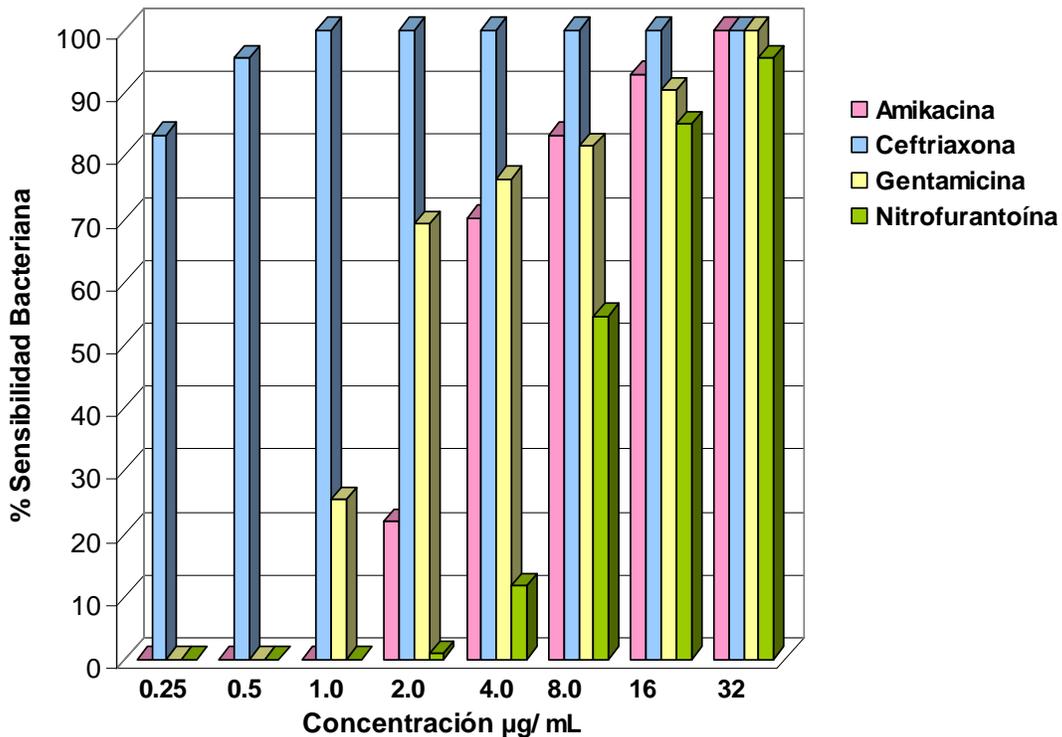
DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



Tabla 11. Valor de los porcentajes de Sensibilidad de las cepas clínicas frente a los Antibiótico de Referencia.								
CONCENTRACIONES (µg/mL)								
	0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0
%								
Amikacina	0	0	0	21.92	70.17	83.33	92.98	100
Ceftriaxona	83.33	95.61	100	100	100	100	100	100
Gentamicina	0	0	25.44	69.3	76.31	81.57	90.35	100
Nitrofurantoína	0	0	0	1	11.81	54.54	85.08	95.61

En el gráfico 8 se muestra que las cepas problema, frente a la mayoría de los antibióticos de referencia presentan sensibilidad a partir de los 16 µg/mL, siendo la Ceftriaxona la que tiene una sensibilidad mayor a partir de los 0.5 µg/mL.

Gráfico 8. Sensibilidad de Compuestos de Referencia en base a las Concentraciones.





**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



Por último, se muestra la tabla 12, donde se resumen el comportamiento de la cepa ATCC de *E. coli* frente a los antibióticos de referencia y a los diferentes carbamatos.

En esta tabla solo se hace referencia a la sensibilidad o la resistencia presentada por la cepa en las diferentes concentraciones y será marcada con una S o una R, respectivamente.

Tabla 12. Resumen de comportamiento de la cepa ATCC de <i>E. coli</i> frente a los diferentes compuestos.												
COMPUESTO	CONCENTRACIÓN (µg/mL)											
	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	323	390	457	512
Amikacina	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S
Ceftriaxona	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Gentamicina	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Nitrofurantoína	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
LQM 006	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
LQM 007	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
LQM 181	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
LQM 667	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
LQM906	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
LQM 919	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
LQM 932	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
LQM 938	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
LQM 996	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S

Como se observa, la cepa de referencia es por mucho mas sensible que las cepas problema. Reportamos para la cepa ATCC 25922 una MIC de a 0.25 µg/mL para la Ceftriaxona, seguido por la Gentamicina con 2.0 µg/mL, la Amikacina con 4.0



DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



$\mu\text{g/mL}$ y la Nitrofurantoína con $8.0 \mu\text{g/mL}$; y por parte de los compuestos carbámicos el de mayor representación es el carbamato 9, con $323 \mu\text{g/mL}$, todos los demás fueron practicante resistentes en todas las concentraciones.

Es importante mencionar que la cepa ATCC 25922 se muestreo al mismo tiempo que las cepas problema con cada concentración para llevar un control de calidad en la determinación, es decir que estos datos se siguieron por cada placa preparada.

Como observación se indica que al carbamato 9 se le hizo una prueba extra utilizando la técnica de dilución en tubo para apoyar la concentración mínima inhibitoria reportada con la técnica de dilución en placa; para lo cual se utilizaron las mismas concentraciones del carbamato y se ajustaron al medio líquido para obtener 10 mL de caldo M-H, éste se inoculo con $1 \mu\text{L}$ de una suspensión bacteriana de *E. coli* (3 cepas de aislamiento clínico tomada al azar) igualada visualmente al tubo 0.5 del Nefelómetro de MacFarland, se incubo por 18-24 hrs a $36 \pm 1^\circ\text{C}$ y de los tubos donde no había turbidez se tomó $1 \mu\text{L}$ del medio y se sembró en una placa de M-H sin antibiótico y se observo si había o no crecimiento, obteniendo como resultado una concentración mínima inhibitoria a los $323 \mu\text{g/mL}$, es decir, a esta concentración el crecimiento de *E. coli* es escaso con respecto a un blanco de la misma suspensión bacteriana; y a la concentración de $390 \mu\text{g/mL}$ el crecimiento de *E. coli*, es totalmente negativo, este parámetro puede ser interpretado como la Concentración Mínima Bactericida (CMB), que a pesar de no ser parte de nuestros objetivos puede ser un dato importante para otros estudios



9. DISCUSIÓN

Para este estudio se eligió trabajar con *E. coli* por ser una de las primeras bacterias en colonizar al mamífero recién nacido, adquiriendo las primeras cepas del canal de parto y de las heces de su madre.

Además *E. coli* es probablemente el organismo mejor conocido del mundo, ya que se ha utilizado como modelo para estudiar todo tipo de aspectos de genética y fisiología.

En este caso fue nuestro modelo para establecer las MIC's de nuevos compuestos que pretenden ser una alternativa en el tratamiento con antibióticos.

Para este trabajo se recolectaron 114 cepas de *E. coli* de diversas muestras biológicas, el 50% de estas cepas fueron recolectadas del HGG en la ciudad de México al igual que el HGSXXI del cual se recolectó el otro 50%.

Como ya observamos en los resultados del gráfico 3, la mayoría de las cepas fueron aisladas de muestras de orina (que reportaban más de 1 millón de UFC/mL, para que éstas fueran consideradas como patógenas) seguidas por las muestras de heces, genitales y de otros lugares de aislamiento; nos percatamos que la mayoría de estas muestras provenían de pacientes femeninos como lo indica el gráfico 1; y por otro lado, los resultados del gráfico 2 nos muestran que el grueso de aislamientos está reportado dentro del grupo de edades de 18 a 45 años, seguido del grupo de 46 a 65.

Como ya se mencionó, el criterio que se tomó para formar los cuatro grupos de edades, fue considerando la edad promedio de la actividad sexual, sin en ningún



momento menospreciar ninguno de los diferentes grupos. Esto nos lleva a considerar que la mayoría de las infecciones son provocadas por la misma practica sexual, y como ya hemos visto que en su mayoría son mujeres, se considera que la estructura anatómica contribuyen a la contaminación y ésta a su vez a la infección, ya que la zona perianal y genital que se encuentran muy cercanas entre sí, cosa que no ocurre con los hombres.^{42,45,47.}

Ahora bien se sabe que un 70% a 80% de las ITU es producida por *E. coli* principalmente en mujeres y aunque no se pretendió utilizar exclusivamente muestras de urocultivo fueron las de mayor representatividad y por lo tanto fue un parámetro que determinó la elección de los antibióticos de referencia con los que se trabajo, con los cuales se procuró cubrir los de elección del clínico para dicho tratamiento; dentro los que se eligieron está la Amikacina, Gentamicina, Nitrofurantoína y Ceftriaxona.^{41,43.}

Estos antibióticos sirvieron de referencia para determinar la MIC de los siete nuevos derivados del ácido carbámico y 2 compuestos precursores de los mismos (llamados en lo subsiguiente a todos carbamatos), y también para establecer el grado de resistencia de *E. coli* a estos.

Bien, como ya se reportó en el gráfico 5, las MIC's de los antibióticos de referencia van desde 0.25 hasta 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, siendo la Ceftriaxona quien presenta desde los 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ el mayor grado de sensibilidad.

Podemos suponer que este compuesto por ser un antibiótico de tercera generación de las cefalosporinas que todavía por su especificidad y precio no es accesible de conseguir por los pacientes para automedicarse, sigue conservando su sensibilidad en un excelente grado, ya que la NCCLS reporta una sensibilidad de 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la cepa de referencia, la cual de alguna manera corroboramos



DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



en nuestro estudio, al encontrar casi el 84% de sensibilidad a la concentración más baja que utilizamos que fue de 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Al observar el comportamiento de las cepas clínicas, vemos que el comportamiento no está tan alejado de la concentración de referencia, es decir la sensibilidad de las cepas clínicas ante la Ceftriaxona es semejante a la de la cepa de referencia de *E. coli* al presentarse un porcentaje del 83.33% de sensibilidad a los 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

De igual modo, con la Nitrofurantoína, ya que según la NCCLS reporta una concentración mínima inhibitoria de 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la cepa que utilizamos de referencia y fue la misma concentración que reportamos. Sin embargo, el comportamiento de las cepas clínicas reportan una inhibición del crecimiento hasta la concentración de 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Suponemos que este compuesto por ser más fácil de conseguir en las farmacias a menor costo, provoca un contacto mayor del paciente con este antibiótico y genera una mayor resistencia al mismo, pero, aún con esto, su sensibilidad sigue siendo una buena alternativa de tratamiento debido a su farmacocinética y farmacodinamia.

Bien y que decir de los otros dos antibióticos, la Amikacina y la Gentamicina la NCCLS reporta una sensibilidad de la acepa ATTC de 1 y 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente y nosotros reportamos una concentración de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la Amikacina y 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la Gentamicina. A pesar de no estar tan lejos de la norma, el comportamiento de las cepas clínicas es muy crítica, la concentración de inhibición que reportamos es de 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, bastante alejado de la sensibilidad de referencia, consideramos que esto se debe al manejo de otras enfermedades con estos antibióticos, que de alguna manera por un contacto estrecho general mayor resistencia, y más cuando el paciente no concluye los tratamientos adecuadamente.



DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



Teniendo en consideración el panorama anterior, analizamos los resultados obtenidos para los carbamatos, de los cuales se esperaba que por ser un compuesto nuevo que no tiene estructura alguna que pudiera parecerse a los compuestos en el mercado, se presentaría una MIC menor a la de la Ceftriaxona, o cualquiera de los otros antibióticos de referencia, sin embargo como se muestra en el gráfico 4 la mayoría de los carbamatos presentan concentraciones muy elevadas para poder presentar un efecto inhibitorio, y también se observa que el compuesto denominado LQM 996 es el que presenta de alguna manera la concentración más pequeña de todos los compuestos analizados al ser esta de 323 $\mu\text{g/mL}$, pero observamos que una diferencia de 67 $\mu\text{g/mL}$ puede generar un efecto bactericida es decir que a los 390 $\mu\text{g/mL}$ no hay ningún crecimiento bacteriano, aún con esto se considera que su efecto no es representativo comparándolo con los antibióticos de referencia.

Retomando la actividad de los carbamatos, por estudios anteriores se sabe que el compuesto LQM 996 es el que ha presentado una mayor actividad biológica, sin embargo consideramos que para el caso específico de *E. coli* de aislamientos clínicos su comportamiento no fue muy alentador.

Otro punto que nos planteamos, en este trabajo, era observar si la edad de los pacientes representaba una diferencia marcada en la determinación de las MIC's. para poder establecer si la edad del paciente era un factor fundamental para la sensibilidad se creó el gráfico 6 y el gráfico 7.

En el gráfico 6 se aprecia que el grupo de pacientes > 66 años presentaban la mayor resistencia, y que el grupo de edades de 18 – 45 y 46 -65 años son los más sensibles; sin embargo consideramos los resultados del gráfico 7 como los más representativos debido a que el carbamato 9 como ya se mencionó es el de mayor actividad biológica y podemos apreciar que corrobora el resultado de menor



DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



sensibilidad para el grupo geriátrico, pero de mayor sensibilidad para grupo pediátrico.

Con respecto a la última prueba realizada, se tomaron 3 cepas de *E. coli* de aislamiento clínico al azar, como una curiosidad para corroborar la MIC reportada con la técnica de dilución en placa para el carbamato 9, el cual reporta la mayor actividad biológica; y el resultado que obtuvimos nos ayuda a establecer que hay una concentración intermedia entre los 323 y 390 $\mu\text{g/mL}$ que hace que el carbamato 9 actúe como bactericida, que a pesar de no estar interesados en reportar la CMB, este resultado pudiera ser significativo para otro tipo de estudio como podrían ser pruebas “*in vivo*”, de farmacocinética o farmacodinamia.



10. CONCLUSIONES

- ❖ Se determinaron de forma satisfactoria las MIC's de los diferentes compuestos carbámicos, obteniéndose una concentración de 323 µg/mL del compuesto LQM 996 el cual presenta la mayor actividad antibacteriana a menor concentración.
- ❖ Se compararon las MIC's de los antibióticos de referencia con las de los carbamatos, estos últimos, superan por más de 100 veces las concentraciones mínimas de los primeros.
- ❖ La edad de los pacientes puede influir en la sensibilidad de los carbamatos, sobre todo la de los pacientes geriátricos.
- ❖ Se sugiere hacer una comparación del comportamiento de los carbamatos frente otras enterobacterias como *Salmonella* y bacterias grampositivas como puede ser *Staphylococcus aureus*, por su importancia epidemiológica.



11. ANEXOS

ANEXO 1

FORMATO DE REGISTRO DE MUESTRAS.

Clave de identificación: _____.

Nombre del paciente: _____.

Edad: _____ Sexo: _____.

Muestra tomada el día: _____.

Aislamiento el día: _____.

Lugar de aislamiento: _____.

Número de pases: _____.

Padecimientos: _____.

Microorganismo aislado: _____.

Tipo de identificación: () Manual (Bioquímica) () Automatizada.

() Serotipificación.

Observaciones: _____

ANEXO 2

VALORES ABSOLUTOS DE SENSIBILIDAD DE CEPAS CLÍNICAS A LOS ANTIBIÓTICOS DE REFERENCIA.								
Concentraciones $\mu\text{g/mL}$								
	0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0
n = 114								
Amikacina	0	0	0	25	80	95	106	114
Ceftriaxona	95	114	114	114	114	114	144	144
Gentamicina	0	0	29	79	87	93	103	114
Nitrofurantoína	0	0	0	1	13	60	97	109



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-1. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE AMIKACINA .

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE AMIKACINA (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE AMIKACINA (µg/mL)			
	2.0	4.0	8	16.0		2.0	4.0	8	16.0
ATCC	R	R	S	S	58	R	S	S	S
1	R	S	S	S	59	R	R	S	S
2	R	R	R	S	60	R	S	S	S
3	R	S	S	S	61	S	S	S	S
4	S	S	S	S	62	R	S	S	S
5	R	R	S	S	63	R	S	S	S
6	S	S	S	S	64	R	S	S	S
7	R	R	R	S	65	R	R	S	S
8	R	R	R	R	66	R	S	S	S
9	S	S	S	S	67	R	S	S	S
10	R	R	S	S	68	R	S	S	S
11	R	S	S	S	69	R	S	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	S	S
13	S	S	S	S	71	S	S	S	S
14	S	S	S	S	72	R	S	S	S
15	R	S	S	S	73	R	S	S	S
16	R	R	R	S	74	R	S	S	S
17	R	S	S	S	75	S	S	S	S
18	S	S	S	S	76	S	S	S	S
19	S	S	S	S	77	R	S	S	S
20	R	S	S	S	78	R	R	S	S
21	R	S	S	S	79	S	S	S	S
22	R	R	S	S	80	R	S	S	S
23	S	S	S	S	81	S	S	S	S
24	R	R	S	S	82	R	S	S	S
25	R	S	S	S	83	R	S	S	S
26	R	R	R	R	84	S	S	S	S
27	R	R	S	S	85	R	S	S	S
28	R	S	S	S	86	S	S	S	S
29	R	S	S	S	87	R	S	S	S
30	R	R	S	S	88	R	R	R	S
31	R	S	S	S	89	R	S	S	S
32	R	S	S	S	90	R	S	S	S
33	R	R	S	S	91	R	S	S	S
34	R	R	S	S	92	R	R	S	S
35	R	R	R	S	93	R	R	R	S
36	R	S	S	S	94	R	R	R	S
37	R	S	S	S	95	R	S	S	S
38	S	S	S	S	96	R	S	S	S
39	R	S	S	S	97	R	S	S	S
40	R	S	S	S	98	R	S	S	S
41	R	R	R	R	99	R	S	S	S
42	S	S	S	S	100	S	S	S	S
43	R	S	S	S	101	R	S	S	S
44	R	S	S	S	102	R	R	S	S
45	R	S	S	S	103	R	S	S	S
46	S	S	S	S	104	S	S	S	S
47	R	R	R	S	105	R	S	S	S
48	R	S	S	S	106	R	S	S	S
49	R	S	S	S	107	R	S	S	S
50	R	S	S	S	108	S	R	R	S
51	R	R	S	S	109	R	S	S	S
52	S	S	S	S	110	R	S	S	S
53	S	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	R	S	S	S
55	R	S	S	S	113	R	R	R	S
56	R	S	S	S	114	S	S	S	S
57	R	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-2. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE CEFTRIAXONA

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE CEFTRIAXONA ($\mu\text{g/mL}$)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE CEFTRIAXONA ($\mu\text{g/mL}$)			
	0.06	0.125	0.25	0.5		0.06	0.125	0.25	0.5
ATCC	R	R	S	S	58	R	S	S	S
1	R	S	S	S	59	R	R	S	S
2	R	R	R	S	60	R	S	S	S
3	R	S	S	S	61	S	S	S	S
4	S	S	S	S	62	R	S	S	S
5	R	R	S	S	63	R	S	S	S
6	S	S	S	S	64	R	R	S	S
7	R	R	R	S	65	R	R	S	S
8	R	R	R	R	66	R	R	S	S
9	R	R	R	S	67	R	R	R	R
10	R	R	S	S	68	R	S	S	S
11	R	S	S	S	69	R	R	S	S
12	R	R	S	S	70	R	R	S	S
13	S	S	S	S	71	S	S	S	S
14	S	S	S	S	72	R	R	S	S
15	R	S	S	S	73	R	R	S	S
16	R	R	R	S	74	R	R	S	S
17	R	S	S	S	75	S	S	S	S
18	R	R	R	S	76	R	R	S	S
19	S	S	S	S	77	R	S	S	S
20	R	S	S	S	78	R	R	R	S
21	R	S	S	S	79	S	S	S	S
22	R	R	S	S	80	R	S	S	S
23	R	R	S	S	81	S	S	S	S
24	R	R	S	S	82	R	S	S	S
25	R	R	S	S	83	R	R	S	S
26	R	R	R	R	84	S	S	S	S
27	R	R	S	S	85	R	S	S	S
28	R	S	S	S	86	S	S	S	S
29	R	S	S	S	87	R	S	S	S
30	R	R	S	S	88	R	R	R	S
31	R	S	S	S	89	R	S	S	S
32	R	S	S	S	90	R	S	S	S
33	R	R	S	S	91	R	R	S	S
34	R	R	S	S	92	R	R	S	S
35	R	R	R	R	93	R	R	R	S
36	R	S	S	S	94	R	R	R	S
37	R	R	S	S	95	R	S	S	S
38	S	S	S	S	96	R	S	S	S
39	R	S	S	S	97	R	S	S	S
40	R	S	S	S	98	R	S	S	S
41	R	R	R	R	99	R	S	S	S
42	S	S	S	S	100	S	S	S	S
43	R	S	S	S	101	R	R	R	S
44	R	S	S	S	102	R	R	S	S
45	R	S	S	S	103	R	S	S	S
46	S	S	S	S	104	S	S	S	S
47	R	R	R	S	105	R	S	S	S
48	R	S	S	S	106	R	S	S	S
49	R	S	S	S	107	R	S	S	S
50	R	S	S	S	108	R	R	R	S
51	R	R	S	S	109	R	S	S	S
52	S	S	S	S	110	R	S	S	S
53	S	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	R	S	S	S
55	R	S	S	S	113	R	R	R	S
56	R	S	S	S	114	S	S	S	S
57	R	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-3. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE GENTAMICINA

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE GENTAMICINA ($\mu\text{g/mL}$)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE GENTAMICINA ($\mu\text{g/mL}$)			
	2.0	4.0	8.0	16.0		2.0	4.0	8.0	16.0
ATCC	S	S	S	S	58	S	S	S	S
1	S	S	S	S	59	R	R	S	S
2	R	R	R	S	60	S	S	S	S
3	R	R	S	S	61	S	S	S	S
4	R	S	S	S	62	S	S	S	S
5	R	R	R	R	63	S	S	S	S
6	S	S	S	S	64	S	R	R	R
7	R	R	R	S	65	S	S	S	S
8	S	S	S	S	66	R	S	S	S
9	S	S	S	S	67	R	R	R	S
10	S	S	S	S	68	S	S	S	S
11	S	S	S	S	69	R	S	S	S
12	S	S	S	S	70	S	S	S	S
13	S	S	S	S	71	S	S	S	S
14	S	S	S	S	72	S	S	S	S
15	R	R	R	S	73	S	S	S	S
16	S	S	S	S	74	S	S	S	S
17	S	S	S	S	75	S	S	S	S
18	S	S	S	S	76	S	S	S	S
19	S	S	S	S	77	R	R	R	S
20	S	S	S	S	78	S	S	S	S
21	S	S	S	S	79	R	R	R	R
22	S	S	S	S	80	S	S	S	S
23	S	S	S	S	81	S	S	S	S
24	S	S	S	S	82	R	R	R	R
25	S	S	S	S	83	R	R	R	R
26	S	S	S	S	84	R	R	R	S
27	R	R	R	S	85	S	S	S	S
28	S	S	S	S	86	S	S	S	S
29	R	R	S	S	87	S	S	S	S
30	S	S	S	S	88	R	R	R	S
31	S	S	S	S	89	S	S	S	S
32	S	S	S	S	90	S	S	S	S
33	S	S	S	S	91	S	S	S	S
34	S	S	S	S	92	R	S	S	S
35	S	S	S	S	93	S	S	S	S
36	S	S	S	S	94	R	R	R	R
37	S	S	S	S	95	S	S	S	S
38	S	S	S	S	96	S	S	S	S
39	R	R	S	S	97	S	S	S	S
40	R	R	S	S	98	R	R	R	R
41	R	R	R	S	99	S	S	S	S
42	S	S	S	S	100	R	R	R	S
43	S	S	S	S	101	R	R	R	S
44	R	S	S	S	102	S	S	S	S
45	R	S	S	S	103	R	R	R	R
46	S	S	S	S	104	S	S	S	S
47	R	R	R	R	105	S	S	S	S
48	S	S	S	S	106	S	S	S	S
49	S	S	S	S	107	R	S	S	S
50	S	S	S	S	108	R	R	R	R
51	R	R	S	S	109	S	S	S	S
52	S	S	S	S	110	S	S	S	S
53	S	S	S	S	111	R	R	R	R
54	R	S	S	S	112	R	S	S	S
55	S	S	S	S	113	S	S	S	S
56	S	S	S	S	114	S	S	S	S
57	S	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-4. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE NITROFURANTOINA

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE NITROFURANTOINA ($\mu\text{g/mL}$)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE NITROFURANTOINA ($\mu\text{g/mL}$)			
	4.0	8.0	16.0	32.0		4.0	8.0	16.0	32.0
ATCC	R	S	S	S	58	R	S	S	S
1	R	S	S	S	59	R	S	S	S
2	R	S	S	S	60	R	S	S	S
3	R	S	S	S	61	R	R	S	S
4	S	S	S	S	62	R	S	S	S
5	R	S	S	S	63	R	S	S	S
6	R	S	S	S	64	R	S	S	S
7	S	S	S	S	65	R	S	S	S
8	R	S	S	S	66	R	R	S	S
9	R	R	R	S	67	R	S	S	S
10	R	S	S	S	68	R	R	S	S
11	R	S	S	S	69	R	S	S	S
12	R	R	R	S	70	R	S	S	S
13	R	S	S	S	71	R	R	S	S
14	R	S	S	S	72	S	S	S	S
15	R	S	S	S	73	R	R	S	S
16	R	R	S	S	74	R	S	S	S
17	R	R	R	S	75	R	R	S	S
18	R	R	R	S	76	R	R	S	S
19	R	R	S	S	77	R	S	S	S
20	R	R	S	S	78	R	S	S	S
21	R	R	S	S	79	R	S	S	S
22	R	R	S	S	80	R	S	S	S
23	R	R	R	S	81	R	R	S	S
24	R	R	R	S	82	R	S	S	S
25	R	R	R	S	83	R	R	S	S
26	R	R	S	S	84	R	R	S	S
27	R	R	R	R	85	R	R	S	S
28	R	R	S	S	86	R	R	R	S
29	R	R	R	R	87	R	S	S	S
30	R	R	R	R	88	S	S	S	S
31	R	R	S	S	89	R	R	S	S
32	R	S	S	S	90	R	S	S	S
33	R	R	S	S	91	R	R	R	R
34	R	R	S	S	92	S	S	S	S
35	R	R	S	S	93	R	R	S	S
36	R	S	S	S	94	R	S	S	S
37	R	S	S	S	95	R	R	S	S
38	R	S	S	S	96	R	R	R	S
39	R	S	S	S	97	R	S	S	S
40	R	R	S	S	98	R	R	R	S
41	R	R	S	S	99	R	S	S	S
42	R	S	S	S	100	R	S	S	S
43	R	S	S	S	101	R	R	R	S
44	R	S	S	S	102	S	S	S	S
45	R	R	S	S	103	R	S	S	S
46	R	R	S	S	104	R	S	S	S
47	R	R	R	R	105	S	S	S	S
48	R	R	S	S	106	R	S	S	S
49	R	R	S	S	107	R	R	S	S
50	R	S	S	S	108	S	S	S	S
51	R	S	S	S	109	S	S	S	S
52	R	R	S	S	110	S	S	S	S
53	R	R	S	S	111	R	R	R	S
54	R	R	S	S	112	S	S	S	S
55	R	S	S	S	113	S	S	S	S
56	R	R	S	S	114	S	S	S	S
57	R	R	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-5. CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE LQM 006

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 006 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 006 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	R	R	58	R	R	R	R
1	R	R	R	R	59	R	R	S	S
2	R	R	R	R	60	R	R	R	S
3	R	R	S	S	61	R	R	R	R
4	R	R	R	S	62	R	R	R	R
5	R	R	R	R	63	R	R	S	S
6	R	R	R	R	64	R	R	R	R
7	R	R	R	R	65	R	R	S	S
8	R	R	R	R	66	R	R	R	R
9	R	R	R	R	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	R	R
11	R	R	R	R	69	R	R	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	R	R
13	R	R	R	S	71	R	R	R	R
14	R	R	R	S	72	R	S	S	S
15	R	R	R	S	73	R	S	S	S
16	R	R	R	S	74	R	R	R	R
17	R	R	R	R	75	R	R	R	S
18	R	R	R	S	76	R	R	R	R
19	R	R	R	R	77	R	S	S	S
20	R	R	S	S	78	R	R	R	R
21	R	R	R	S	79	R	S	S	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	S	82	R	S	S	S
25	R	R	R	R	83	R	R	R	R
26	R	R	R	R	84	R	S	S	S
27	R	R	R	R	85	R	R	R	R
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	R	R	87	R	S	S	S
30	R	R	R	R	88	R	R	R	R
31	R	R	R	S	89	R	R	R	R
32	R	R	R	S	90	R	R	R	R
33	R	R	R	S	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	S	S
35	R	R	R	S	93	R	R	R	R
36	R	R	R	R	94	S	S	S	S
37	R	R	R	R	95	R	R	R	R
38	R	R	R	R	96	R	R	R	R
39	S	S	S	S	97	R	R	R	R
40	R	R	R	R	98	S	S	S	S
41	R	S	S	S	99	R	R	R	R
42	R	R	R	S	100	R	R	S	S
43	S	S	S	S	101	R	R	S	S
44	R	R	R	R	102	R	R	R	R
45	R	R	R	R	103	R	S	S	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	R	R	S	S
50	S	S	S	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	R	R	R
52	R	R	R	R	110	R	R	R	R
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	S	S	S	S
55	R	R	S	S	113	R	R	R	R
56	R	R	R	S	114	R	R	R	R
57	R	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-6. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE LQM 007

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 007 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 007 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	R	R	58	R	R	R	R
1	R	R	R	R	59	R	R	S	S
2	R	R	R	R	60	R	R	R	S
3	R	R	S	S	61	R	R	S	S
4	R	R	R	S	62	R	R	R	S
5	R	R	R	R	63	R	R	R	R
6	R	R	R	R	64	R	R	S	S
7	R	R	R	R	65	R	R	R	R
8	R	R	R	R	66	R	R	S	S
9	R	R	R	R	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	R	R
11	R	R	R	R	69	R	R	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	R	S
13	R	S	S	S	71	R	R	R	R
14	R	R	R	S	72	R	R	R	R
15	R	S	S	S	73	R	R	R	R
16	R	R	R	R	74	R	R	R	R
17	R	S	S	S	75	R	R	R	R
18	R	R	R	R	76	R	R	R	R
19	R	R	R	S	77	R	S	S	S
20	R	R	R	S	78	R	R	R	R
21	R	R	R	R	79	R	S	S	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	S	82	R	R	R	R
25	R	R	R	R	83	R	R	R	R
26	R	R	R	R	84	R	S	S	S
27	R	R	R	R	85	R	R	R	R
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	R	R	87	R	R	R	R
30	R	R	R	R	88	R	R	R	S
31	R	R	R	S	89	R	R	R	R
32	R	R	R	S	90	R	R	R	R
33	R	R	R	S	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	R	R
35	R	R	R	S	93	R	R	R	S
36	R	R	S	S	94	R	R	R	S
37	R	R	R	S	95	R	S	S	S
38	R	R	R	S	96	R	R	R	R
39	R	R	S	S	97	R	R	R	R
40	R	R	S	S	98	R	S	S	S
41	R	R	S	S	99	R	S	S	S
42	R	R	R	S	100	R	R	S	S
43	S	S	S	S	101	R	R	S	S
44	S	S	S	S	102	R	R	S	S
45	S	S	S	S	103	R	S	S	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	S	S	S	S
50	S	S	S	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	S	S	S
52	R	R	R	R	110	S	S	S	S
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	R	R	R	R
55	R	R	S	S	113	R	R	R	S
56	R	R	R	S	114	S	S	S	S
57	R	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-7. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE LQM 181

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 181 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 181 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	R	R	58	R	R	R	R
1	R	R	R	R	59	R	R	S	S
2	R	R	R	R	60	R	R	R	S
3	R	R	R	R	61	R	R	S	S
4	R	R	R	S	62	R	R	R	S
5	R	R	R	R	63	R	R	R	R
6	R	R	R	R	64	R	R	S	S
7	R	R	R	R	65	R	R	R	R
8	R	R	R	R	66	R	R	R	R
9	R	R	R	R	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	R	R
11	R	R	R	R	69	R	R	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	R	S
13	R	S	S	S	71	R	R	R	R
14	R	R	R	S	72	R	R	R	R
15	R	S	S	S	73	R	R	R	R
16	R	R	R	R	74	R	R	R	R
17	R	R	R	S	75	R	R	R	R
18	R	R	R	R	76	R	R	R	R
19	R	R	R	S	77	R	R	R	S
20	R	R	R	S	78	R	R	R	R
21	R	R	R	R	79	R	S	S	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	S	82	R	R	R	R
25	R	R	R	R	83	R	R	R	R
26	R	R	R	R	84	R	R	R	R
27	R	R	R	R	85	R	R	R	R
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	R	R	87	R	R	R	R
30	R	R	R	R	88	R	R	R	S
31	R	R	R	S	89	R	R	R	R
32	R	R	R	S	90	R	R	R	R
33	R	R	R	S	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	R	R
35	R	R	R	S	93	R	R	R	S
36	R	R	S	S	94	S	R	R	S
37	R	R	R	S	95	R	S	S	S
38	R	R	R	S	96	R	R	R	R
39	R	R	S	S	97	R	R	R	R
40	R	R	S	S	98	R	S	S	S
41	R	R	S	S	99	R	S	S	S
42	R	R	R	S	100	R	R	S	S
43	S	S	S	S	101	R	R	S	S
44	S	S	S	S	102	R	R	S	S
45	S	S	S	S	103	R	S	S	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	S	S	S	S
50	S	S	S	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	S	S	S
52	R	R	R	R	110	S	S	S	S
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	R	R	R	R
55	R	R	S	S	113	R	R	R	S
56	R	R	R	S	114	R	S	S	S
57	R	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-8. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE LQM 667

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 667 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 667 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	R	R	58	R	R	R	R
1	R	R	R	R	59	R	R	R	R
2	R	R	R	R	60	R	R	R	R
3	R	R	S	S	61	R	R	R	R
4	R	R	R	S	62	R	R	R	S
5	R	R	R	R	63	R	R	S	S
6	R	R	R	R	64	R	R	R	R
7	R	R	R	R	65	R	R	R	R
8	R	R	R	R	66	R	R	R	R
9	R	R	R	R	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	R	R
11	R	R	R	R	69	R	R	R	R
12	R	R	R	R	70	R	R	R	S
13	R	S	S	S	71	R	R	R	S
14	R	R	R	R	72	R	S	S	S
15	R	S	S	S	73	R	R	R	S
16	R	R	R	S	74	R	R	R	R
17	R	S	S	S	75	R	R	R	S
18	R	R	R	R	76	R	R	R	R
19	R	R	R	S	77	R	S	S	S
20	R	R	R	S	78	R	R	R	R
21	R	R	R	S	79	R	S	S	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	R	82	R	S	S	S
25	R	R	R	R	83	R	S	S	S
26	R	R	R	R	84	R	S	S	S
27	R	R	R	R	85	R	R	R	R
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	R	R	87	R	R	R	R
30	R	R	R	R	88	R	R	R	S
31	R	R	R	R	89	R	S	S	S
32	R	R	R	R	90	R	R	R	R
33	R	R	R	R	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	S	S
35	R	R	R	S	93	R	R	R	R
36	R	R	S	S	94	R	R	R	S
37	R	R	R	S	95	R	S	S	S
38	S	S	S	S	96	R	R	R	R
39	R	R	R	S	97	R	R	R	R
40	S	S	S	S	98	R	R	S	S
41	R	S	S	S	99	R	R	R	R
42	R	R	R	S	100	R	R	R	R
43	S	S	S	S	101	R	R	S	S
44	R	R	S	S	102	R	R	R	R
45	S	S	S	S	103	R	S	S	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	R	R	R	R
50	R	R	S	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	R	R	R
52	R	R	R	R	110	R	R	S	S
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	R	R	R	R
55	R	R	S	S	113	R	R	R	S
56	R	R	R	S	114	R	S	S	S
57	R	R	R	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-9. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE LQM 906

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 906 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 906 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	R	R	58	R	R	R	R
1	R	R	R	R	59	R	R	S	S
2	R	R	R	R	60	R	R	R	S
3	R	R	S	S	61	R	R	R	R
4	R	R	R	S	62	R	R	R	R
5	R	R	R	R	63	R	R	R	S
6	R	R	R	R	64	R	R	R	R
7	R	R	R	R	65	R	R	S	S
8	R	R	R	R	66	R	R	R	R
9	R	R	R	R	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	R	R
11	R	R	R	R	69	R	R	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	R	R
13	R	S	S	S	71	R	R	R	R
14	R	R	R	S	72	R	R	S	S
15	R	S	S	S	73	R	R	S	S
16	R	R	R	S	74	R	R	R	R
17	R	R	R	R	75	R	R	R	S
18	R	R	R	S	76	R	R	R	R
19	R	R	R	R	77	R	S	S	S
20	R	R	S	S	78	R	R	R	R
21	R	R	R	S	79	R	S	S	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	S	82	R	S	S	S
25	R	R	R	R	83	R	R	R	R
26	R	R	R	R	84	R	S	S	S
27	R	R	R	R	85	R	R	R	R
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	R	R	87	R	S	S	S
30	R	R	R	R	88	R	R	R	R
31	R	R	R	S	89	R	R	R	R
32	R	R	R	S	90	R	R	R	R
33	R	R	R	S	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	S	S
35	R	R	R	S	93	R	R	R	R
36	R	R	R	R	94	S	S	S	S
37	R	R	R	R	95	R	R	R	R
38	R	R	R	R	96	R	R	R	R
39	S	S	S	S	97	R	R	R	R
40	R	R	R	R	98	S	S	S	S
41	R	S	S	S	99	R	R	R	R
42	R	R	R	S	100	R	R	S	S
43	S	S	S	S	101	R	R	S	S
44	R	R	R	R	102	R	R	R	R
45	R	R	R	R	103	R	S	S	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	R	R	S	S
50	S	S	S	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	R	R	R
52	R	R	R	R	110	R	R	R	R
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	S	S	S	S
55	R	R	S	S	113	R	R	R	R
56	R	R	R	S	114	R	R	R	R
57	R	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-10. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE LQM 919

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 919 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 919 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	R	R	58	R	R	R	R
1	R	R	R	R	59	R	R	S	S
2	R	R	R	R	60	R	R	R	S
3	R	R	R	R	61	R	R	S	S
4	R	R	R	S	62	R	R	R	S
5	R	R	R	R	63	R	R	R	R
6	R	R	R	R	64	R	R	S	S
7	R	R	R	R	65	R	R	R	R
8	R	R	R	R	66	R	R	R	R
9	R	R	R	R	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	R	R
11	R	R	R	R	69	R	R	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	R	S
13	R	S	S	S	71	R	R	R	R
14	R	R	R	S	72	R	R	R	R
15	R	S	S	S	73	R	R	R	R
16	R	R	R	R	74	R	R	R	R
17	R	R	R	S	75	R	R	R	R
18	R	R	R	R	76	R	R	R	R
19	R	R	R	S	77	R	R	R	S
20	R	R	R	S	78	R	R	R	R
21	R	R	R	R	79	R	S	S	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	S	82	R	R	R	R
25	R	R	R	R	83	R	R	R	R
26	R	R	R	R	84	R	R	R	R
27	R	R	R	R	85	R	R	R	R
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	R	R	87	R	R	R	R
30	R	R	R	R	88	R	R	R	S
31	R	R	R	S	89	R	R	R	R
32	R	R	R	S	90	R	R	R	R
33	R	R	R	S	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	R	R
35	R	R	R	S	93	R	R	R	S
36	R	R	S	S	94	R	R	R	S
37	R	R	R	S	95	R	R	R	S
38	R	R	R	S	96	R	R	R	R
39	R	R	S	S	97	R	R	R	R
40	R	R	S	S	98	R	S	S	S
41	R	R	S	S	99	R	R	R	R
42	R	R	R	S	100	R	R	S	S
43	R	S	S	S	101	R	R	S	S
44	R	S	S	S	102	R	R	S	S
45	R	S	S	S	103	R	S	S	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	R	R	R	S
50	R	R	R	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	R	R	S
52	R	R	R	R	110	R	R	S	S
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	R	R	S	112	R	R	R	R
55	R	R	S	S	113	R	R	R	S
56	R	R	R	R	114	R	R	R	R
57	R	R	R	R					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-11. CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA DE LQM 932

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 932 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 932 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	R	R	58	R	R	R	R
1	R	R	R	R	59	R	R	S	S
2	R	R	R	R	60	R	R	R	S
3	R	R	R	R	61	R	R	R	R
4	R	R	R	S	62	R	R	R	S
5	R	R	R	R	63	R	R	R	R
6	R	R	R	R	64	R	R	S	S
7	R	R	R	S	65	R	R	S	S
8	R	R	R	S	66	R	R	R	R
9	R	R	R	S	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	R	R
11	R	R	R	R	69	R	R	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	R	S
13	R	R	R	R	71	R	R	R	R
14	R	R	R	S	72	R	R	R	R
15	R	S	S	S	73	R	R	S	S
16	R	R	R	R	74	R	R	S	S
17	R	R	R	S	75	R	R	R	R
18	R	R	R	R	76	R	R	R	R
19	R	R	R	R	77	R	R	R	S
20	R	R	R	R	78	R	R	R	R
21	R	R	R	R	79	R	R	R	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	S	82	R	R	R	R
25	R	R	R	R	83	R	R	R	R
26	R	R	R	R	84	R	R	S	S
27	R	R	R	R	85	R	R	S	S
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	S	S	87	R	R	R	R
30	R	R	R	R	88	R	R	R	S
31	R	R	R	R	89	R	R	R	R
32	R	R	R	S	90	R	R	S	S
33	R	R	R	R	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	R	R
35	R	R	R	S	93	R	R	R	S
36	R	R	S	S	94	R	R	R	S
37	R	R	R	S	95	R	R	R	S
38	R	R	R	S	96	R	R	R	R
39	R	R	S	S	97	R	R	R	R
40	R	R	S	S	98	R	S	S	S
41	R	R	S	S	99	R	R	R	R
42	R	R	R	S	100	R	R	S	S
43	R	S	S	S	101	R	R	S	S
44	R	S	S	S	102	R	R	S	S
45	R	S	S	S	103	R	R	R	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	R	R	R	S
50	R	R	R	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	R	R	S
52	R	R	R	R	110	R	R	S	S
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	R	R	S	112	R	R	R	R
55	R	R	S	S	113	R	R	R	S
56	R	R	R	R	114	R	R	R	R
57	R	R	R	R					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



TABLA A-12. CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE LQM 938

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 938 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 938 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	R	S	S	58	R	R	R	R
1	R	R	R	S	59	R	R	S	S
2	R	R	R	S	60	R	R	R	S
3	R	R	S	S	61	R	R	S	S
4	R	R	R	S	62	R	R	R	S
5	R	R	R	S	63	R	R	S	S
6	R	R	R	S	64	R	R	S	S
7	R	R	R	S	65	R	R	S	S
8	R	R	R	R	66	R	R	S	S
9	R	R	R	R	67	R	R	S	S
10	R	R	R	R	68	R	R	S	S
11	R	R	R	R	69	R	R	S	S
12	R	R	R	S	70	R	R	R	S
13	R	S	S	S	71	R	S	S	S
14	R	R	R	S	72	R	S	S	S
15	R	S	S	S	73	R	S	S	S
16	R	R	R	S	74	R	R	R	R
17	R	S	S	S	75	R	R	R	S
18	R	R	R	S	76	R	R	R	R
19	R	R	S	S	77	R	S	S	S
20	R	R	S	S	78	R	R	S	S
21	R	R	R	S	79	R	S	S	S
22	R	R	R	R	80	R	R	R	R
23	R	R	R	R	81	R	R	R	R
24	R	R	R	S	82	R	S	S	S
25	R	R	R	R	83	R	S	S	S
26	R	R	R	R	84	R	S	S	S
27	R	R	R	R	85	R	R	R	R
28	R	R	R	R	86	R	R	R	R
29	R	R	R	R	87	R	S	S	S
30	R	R	R	R	88	R	R	R	S
31	R	R	R	S	89	R	S	S	S
32	R	R	R	S	90	R	R	R	R
33	R	R	R	S	91	R	R	R	R
34	R	R	R	S	92	R	R	S	S
35	R	R	R	S	93	R	R	R	S
36	S	S	S	S	94	S	R	R	S
37	S	S	S	S	95	R	S	S	S
38	S	S	S	S	96	R	R	R	R
39	S	S	S	S	97	R	R	R	R
40	S	S	S	S	98	S	S	S	S
41	R	S	S	S	99	R	S	S	S
42	R	R	R	S	100	R	R	S	S
43	S	S	S	S	101	R	R	S	S
44	S	S	S	S	102	R	R	S	S
45	S	S	S	S	103	R	S	S	S
46	R	R	R	S	104	R	R	R	R
47	R	R	R	S	105	R	R	R	R
48	R	R	R	S	106	R	S	S	S
49	R	R	R	R	107	S	S	S	S
50	S	S	S	S	108	R	R	R	S
51	R	R	R	R	109	R	S	S	S
52	R	R	R	R	110	S	S	S	S
53	R	S	S	S	111	R	R	R	S
54	R	S	S	S	112	S	R	R	R
55	R	R	S	S	113	S	R	R	S
56	R	R	R	S	114	S	S	S	S
57	R	S	S	S					



**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.**



**UNAM
CUAUTITLAN**

TABLA A-13. CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE LQM 996.

No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 996 (µg/mL)				No. MUESTRA	CONCENTRACIÓN DE LQM 996 (µg/mL)			
	323	390	457	512		323	390	457	512
ATCC	R	S	S	S	58	S	S	S	S
1	R	S	S	S	59	S	S	S	S
2	R	R	S	S	60	S	S	S	S
3	S	S	S	S	61	S	S	S	S
4	R	S	S	S	62	S	S	S	S
5	S	S	S	S	63	S	S	S	S
6	R	S	S	S	64	S	S	S	S
7	S	S	S	S	65	S	S	S	S
8	S	S	S	S	66	S	S	S	S
9	S	S	S	S	67	S	S	S	S
10	R	S	S	S	68	S	S	S	S
11	R	S	S	S	69	S	S	S	S
12	R	S	S	S	70	S	S	S	S
13	S	S	S	S	71	S	S	S	S
14	S	S	S	S	72	S	S	S	S
15	S	S	S	S	73	S	S	S	S
16	S	S	S	S	74	R	S	S	S
17	S	S	S	S	75	S	S	S	S
18	S	S	S	S	76	R	S	S	S
19	S	S	S	S	77	S	S	S	S
20	S	S	S	S	78	S	S	S	S
21	S	S	S	S	79	S	S	S	S
22	R	S	S	S	80	S	S	S	S
23	S	S	S	S	81	S	S	S	S
24	S	S	S	S	82	R	S	S	S
25	R	S	S	S	83	S	S	S	S
26	R	S	S	S	84	S	S	S	S
27	R	S	S	S	85	S	S	S	S
28	S	S	S	S	86	S	S	S	S
29	S	S	S	S	87	S	S	S	S
30	S	S	S	S	88	S	S	S	S
31	S	S	S	S	89	S	S	S	S
32	S	S	S	S	90	R	S	S	S
33	S	S	S	S	91	S	S	S	S
34	S	S	S	S	92	R	S	S	S
35	S	S	S	S	93	S	S	S	S
36	S	S	S	S	94	S	S	S	S
37	S	S	S	S	95	S	S	S	S
38	S	S	S	S	96	S	S	S	S
39	S	S	S	S	97	S	S	S	S
40	S	S	S	S	98	S	S	S	S
41	S	S	S	S	99	S	S	S	S
42	S	S	S	S	100	S	S	S	S
43	S	S	S	S	101	R	S	S	S
44	S	S	S	S	102	S	S	S	S
45	S	S	S	S	103	R	S	S	S
46	S	S	S	S	104	S	S	S	S
47	S	S	S	S	105	S	S	S	S
48	S	S	S	S	106	S	S	S	S
49	S	S	S	S	107	S	S	S	S
50	S	S	S	S	108	S	S	S	S
51	R	S	S	S	109	S	S	S	S
52	S	S	S	S	110	S	S	S	S
53	S	S	S	S	111	S	S	S	S
54	R	S	S	S	112	S	S	S	S
55	S	S	S	S	113	S	S	S	S
56	S	S	S	S	114	S	S	S	S
57	R	R	S	S					



12. REFERENCIAS.

1. QUINTANA, ÁLVARO. (2002) *Antibióticos Bases Microbiológicas del uso de Antimicrobianos*. (En línea). <http://www.higiene.edu.uy/cefa/libro2002/cap28.pdf>. (Consultado Marzo 2005).
2. KONEMAN, ELMER W. et al (1999). *Diagnóstico Microbiológico. Texto y Atlas a Color.* 5 ed. Médica Panamericana. Argentina. p11300
3. *Escherichia coli*. (En línea). http://www.prenhall.com/.../media_portafolio/01html. (Consultado junio 2005).
4. *Escherichia coli*. (2004). (En línea). <http://www.Textbookofbacteriology.net/e.coli.html>. (Consultado junio2005).
5. RODRIGUEZ ANGELES, GUADALUPE. (2002). *Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de Escherichia coli*. Salud Pública de México.44(5). p. 464-475.
6. SOUZA VALERIA, MARTHA ROCHA, et al. (200).*Historia natural, ecología de la patogenicidad de Escherichia coli*. Boletín escolar. Instituto de Ecología. México. p.25-40.
7. ALGORTA, GABRIELA.(2004). *Bacilos gran negativos no exigentes. Enterobacteriaceae, Vibrionaceae, Pseudomonas*. (En línea). <http://www.higiene.edu/micobiotex/cap23.pdf>. (Consultado noviembre 2005).
8. TODAR, KENNETH. (2002). *Pathogenic E. coli*. University of Wisconsin-Madison Departamento of Bacteriology. (En línea). <http://www.textbookbacteriology.net/e.coli.html>. (Consultado febrero 2005).
9. MURRAY PATRICK R, et al. (2002) *Microbiología Médica.*, 4 ed. Elsevier. España. p. 201, 204,215,215,264-265.
10. COBO MARTÍNEZ, FERNANDO. (2003). *Enfermedades Infecciosas: Recogida de Muestras. Aspectos Novedosos en Bacteriología*. 4 ed. Alcalá. España. p. 153-164,173-181,258,262-263.



11. MICROBIOLOGÍA OUTSIDE. *Clasificación Antibióticos*. (En línea).
[Http://www.microbiologiaoutside.com](http://www.microbiologiaoutside.com). (Consultado enero 2005).
12. *Antimicrobianos*. (En línea). <http://www.edutex/...cefa/libro2003/cap2.pdf>. (Consultado junio 2005).
13. PALAVECINO ROSALES, ELIZABETH (1997). *Interpretación de los Estudios de Susceptibilidad Antimicrobiana*.. Boletín de la Escuela de Medicina de Chile. 26.(3), p. 34
14. EUROPEAN COMMITTEE FOR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST) OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES (ESCMID). (2000). *Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution*. Clinical Microbiology and Infection, 6 (9), p.509-514.
15. *Métodos de dilución*. (1999). (En línea).
<http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia/cap11.htm>. (Consultado noviembre 2004).
16. CERCENADO MANSILLA, EMILIA. (2004). *Resistencia a los Antimicrobianos*. Servicio de Microbiología Hospital General Universitario "Gregorio Maraón" Madrid. España. p. 145-152.
17. ANDREWS, JENNIFER M. (2004). *Determination of Minimum Inhibitory Concentrations*.. Department of Microbiology, City Hospital NHS Trust, Birmingham B18 7QH. 3. p.18-47
18. GARCÍA RODRÍGUEZ, JOSÉ A. (2000). *Métodos Básicos para el estudio de la Sensibilidad los Antimicrobianos*. SEIMC. Cap.11. p.54.
19. ORDONEZ SMITH DE DANIELS, MARGOT. *Nuevos métodos bacteriológicos para detectar y evitar la resistencia bacteriana*. (En línea).
<http://www.encolombia.com/medicina/academ25262-nuevosmetodos2.htm>.
(Consultado septiembre 2005).



20. KAHLMETER, GUNNAR y et al. (2003). *European Harmonization of MIC breackpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 52 p.145-148.
21. WHITE D.G., J. ACAR and et. al. (2003). *Antimicrobial resistance: Standardization and harmonization of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance*. Rev. Sci. Tech.off.Int.Epiz. 20(3). P. 850-858.
22. ZAMORA MARIN, RENÉ, ALEJANDRO AREUREGATEIRO y et al. (1998). *Cefalosporinas*. Acta Médica. 8 (1). p. 40-47. http://www.bvs.sld.cu/revista/act/vol8_1_98/act05198.pdf. (Consultado mayo 2006).
23. MONTEALEGRE A., JAIMER.(2003). *Antibióticos y Antibiograma*. *Microbiología General*. (En línea). http://www.BrytaniaLab.com/español/k02_47.html. (Consultado junio 2005).
24. BARRANCON, EVA. (1998). *Aminoglucósidos*. Acta Médica. 8(1). p. 48-53. (En Línea). http://www.bvs.sld.cu/revista/act/vol8_1_98/act06198.pdf. (Consultado mayo 2006)
25. *Amikacina*. (En línea). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a043.htm>. (Consultado enero 2006).
26. *Ceftriaxona*. (En Línea). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c039.htm>. (Consultado noviembre 2005)
27. *Gentamicina*. (En línea). <http://www.hr.wikipedia.org/wiki/Gentamicin.htm>. (Consultado noviembre 2005).
28. *Nitrofurantoína*. (En línea). <http://www.med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c765.htm>. (Consultado noviembre 2005).
29. MICROBIOLOGÍA OUTSIDE. *Resistencia Antibióticos*. (En línea). <http://microbiología.com.ar/antimicrobianos/general.php/resistencia.php>. (Consultado junio 2004).



30. SUSSMANN, P., LORENZO MALTOS Y ANDRES RESTREPO. (2004). *Resistencia Bacteriana*. (En Línea). <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v43n1/0026%20Resistencia.PDF>. (Consultado noviembre 2005).
31. *Abuso de Antibióticos y Resistencia*. (En Línea). http://www.contusalud.com/website/folder/sepa_tratamientos_antibioticos.htm. Consultado octubre 2005.
32. *Carbamatos*. (2004). (En línea). <Http://www.cricyt.edu.ar/enciclopedia/terminos/Carbamat.htm>. (Consultado 3 noviembre 2004)
33. SANTILLÁN ORTEGA, ODILÓN ABRAHAM. (1993). *Síntesis de Carbamatos a partir de Aminas Aromáticas*. FES-Cuautitlán-UNAM. p.2-5.
34. BERNAL AYALA, SANDRA I. (2000). *Evaluación de Algunos Productos derivados del Ácido Carbámico como Agentes Antimicrobianos*. FES-Cuautitlán-UNAM. p.57
35. MINERO BALDI, CLAUDIA E. (1977). *Comparación de la eficacia anticestodica de dos principios de nueva síntesis contra el Praciquantel, usando Hymenolepis nana como modelo en ratones*. UNAM-FESC. Edo. México. p.59.
36. GEORGOPAPADAKOU, N.H. and A. BERTASSO. (1993). *Mechanisms of Action of Cephalosporin 3'-Quinolone Ester, Carbamates and Tertiary Amines in Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 37(3).p.559-570.
37. ARRIAGA QUIJADA, JENNY, (2001). *Estudio del daño al ADN en células de estómago de ratón administrado con los derivados Carbámicos LQM919 y LQM996*. FES-Cuautitlán-UNAM. p.13-28.
38. KLAASSEN CURTIS, D., (2001). *Toxicology. The basic science of poison*. 6 ed. Mc Graw-Hill. USA. p. 773-783.
39. DELANEY, LING et al, (2001). *Clinical Toxicology*. Saunders Company. USA. p. 819-826.



40. GUERRA LÓPEZ, PEDRO. *Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo Simpático y Parasimpático*. (En Línea). <http://www.fleshandbones.com.cap10.5e>. (Consultado enero 2006).
41. RIVAS ESPINOZA, VICTOR, MARIO ALBERTO ORTIZ. *Resistencia antimicrobiana de Escherichia coli uropatógena aislada de pacientes comunitarios*. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 45(4). p. 50-55.
42. SANCHEZ MERINO, J.M. y et al. (2003). *Sensibilidad Microbiana de Escherichia coli en infecciones urinarias Extrahospitalarias*. (En línea). Junio 2005. <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/uologweb221.htm>. (Consultado agosto 2005)
43. CELAYA RODRIGUEZ, MARTHA Y JAIME MORENO NAVARRETE. (2001). *Estudio bacteriológico y determinación de la sensibilidad a 21 antibióticos, en una población de pacientes atendidos en el Hospital General de México durante el año 1999*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 21(4). p. 129-144.
44. HERRERA, LAURA E y et al. (2002). *Escherichia coli fecal resistente a antibióticos en niños sanos. ¿Inducción por uso de antibióticos?*. *Rev. Invest. Clín.* 54(2). p. 108-112.
45. GUZMAN DURÁN, ANA MARÍA y ANDRÉS VALDEVIESCO DÁVILA. (1997). *Infección Urinaria: Diagnóstico y Tratamiento*. *Boletín Escuela de Medicina*. Pontificia Universidad Católica de Chile. 26. p. 150-155.
46. CORTES ORTIZ, ILIANA A., GUADALUPE ANGELES y et al. (2002). *Brote causado por Escherichia coli en Chalco, México*. *Salud Pública de México*. 44(4). p. 297-302
47. AZAROA-ABENDUA. (2004). *Infección Urinaria en el adulto*. *INFAC*. 12(4). p. 41-44.
48. DIMETIL SULFOXIDO. (En línea). [http://www.N°CAS67-68-5_InternationalChemicalSafety/\(who-ipc-s-ilo\)htm](http://www.N°CAS67-68-5_InternationalChemicalSafety/(who-ipc-s-ilo)htm). (Consultado mayo 2005).



DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE COMPUESTOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO CARBÁMICO SOBRE
CEPAS CLÍNICAS DE *Escherichia coli*.



49. MUSSARET B, ZAIDI, EMMA ZAMORA y et al. (2003). *Risk Factor for Fecal Quinolone-Resistant Escherichia coli in Mexican Children*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 47(6). p. 1999-2001.
50. ORTEGA ARRIOJA DIANA GENOVEVA (2005). *Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria de los Derivados del Ácido Carbámico en C. Albicans y C. Neoformans.. FES-Cuautitlán-UNAM.. p.57-59.*
51. RUÍZ SAENZ LERINA (2004). *Prueba de susceptibilidad a derivados del Ácido Carbámico de Aspergillus fumigatus u Tricopyiton mentagrophytes". FES-Cuautitlán-UNAM..p.55-56.*