



UNIVERSIDAD NACIONAL
“PEDRO RUIZ GALLO”



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE MICROBIOLOGÍA
Y PARASITOLOGÍA

**Efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima
inhibitoria de ciprofloxacina frente a *Escherichia coli* aislada de infecciones del
tracto urinario.**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADA EN:
BIOLOGÍA – MICROBIOLOGÍA – PARASITOLOGÍA**

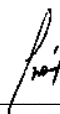
Presentado por:

Bach. Ivón Núñez Dávila

Bach. Jacqueline Tomapasca Vicente

**LAMBAYEQUE – PERÚ
2018**

**Efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima
inhibitoria de ciprofloxacina frente a *Escherichia coli* aislada de infecciones del
tracto urinario.**



Bach. Ivón Núñez Dávila



Bach. Jacqueline Tomapasca Vicente

**Presentado para optar el título profesional de Licenciada en
Biología – microbiología – parasitología**



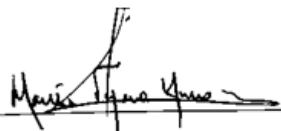
Mg. Mario Cecilio Moreno Mantilla
Presidente



Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo
Secretaria



Dra. Gianina Llontop Barandiaran
Vocal



Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
Patrocinadora



Nota de Sustentación

Nota de sustentación de tesis como requisito para optar el Título Profesional de Licenciados en Biología - Microbiología - Parasitología otorgado por la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo de Lambayeque de los Bachilleres Iván Niñez Párra y Jacqueline Comaparra Vicente.

En la ciudad de Lambayeque el día 5 de mayo de 2018 en la sala de Audiovisuales de la Facultad de Ciencias Biológicas reunidos los miembros del Jurado de tesis designados según resolución N° 050-2014-FCCBB/CF del 01 de julio del 2014 conformado por: Dra. Graciela Olga Albino Corump - Presidente, Lic. Mauro Basilio Mauro Mantilla - Secretario, Dra. Julia María del Socorro Niñez del Castillo - Vocal, Dra. Martha Perminda Vargas Espinoza - Relatora y modificadora según resolución N° 488-2016-FCCBB/D del 11 de octubre del 2016 como se indica: Lic. Mauro Mauro Mantilla - Presidente, Dra. Julia María del Socorro Niñez del Castillo - Secretario, Dra. Graciela Olga Albino Corump - Vocal, Dra. Martha Perminda Vargas Espinoza - Relatora, encargados de recepcionar, revisar y evaluar el proyecto de tesis titulado "Efecto del gusquit, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima inhibitoria del ciprofloxacino frente a *Escherichia coli* aislada de infecciones del tracto urinario" aprobado según resolución N° 074-2015-FCCBB/D del 03 de marzo del 2015.

Luego de atender y escuchar la sustentación y defensa de la tesis, abordar las preguntas propuestas por el jurado y realizada la respectiva deliberación, los miembros del jurado acordaron calificar el trabajo de tesis como excelente, declarándolo apto para obtener el título Profesional de Licenciados en Biología - Microbiología - Parasitología, de conformidad con la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo de Lambayeque.

Finalmente las 10:00 horas se dio por concluido el acto académico y para mayor constancia firman los señores miembros de jurado.


Lic. Mauro Basilio Mauro Mantilla
Presidente


Dra. Julia María del Socorro Niñez del Castillo
Secretaria


Dra. Graciela Olga Albino Corump
Vocal


Dra. Martha Perminda Vargas Espinoza
Relatora

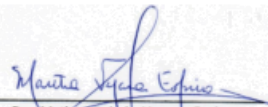
CONSTANCIA DE VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, MSc. Dr(a). **MARTHA ARMINDA VERGARA ESPINOZA**; usuario revisor del informe de tesis titulado: **"EFECTO DEL YOGURT, LECHE Y JUGO DE TORONJA SOBRE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE CIPROFLOXACINO FRENTE A *Escherichia Coli* AISLADA DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO"**. Cuyos autores son, Bach. **JACQUELINE TOMAPASCA VICENTE** con DNI: **44950344** y Bach. **IVÓN NUÑEZ DÁVILA** con DNI: 44249971; declaro que la evaluación realizada por el Programa informático, ha arrojado un porcentaje de similitud de **19%**, verificable en el Resumen de Reporte automatizado de similitudes que se acompaña.

El suscrito analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas dentro del porcentaje de similitud permitido no constituyen plagio y que el documento cumple con la integridad científica y con las normas para el uso de citas y referencias establecida en los protocolos respectivos.

Se cumple con adjuntar el Recibo Digital a efectos de la trazabilidad respectiva del proceso.

Lambayeque, 13 de Abril del 2026



Dra. Martha Arminda, Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

FIRMA

Dra. MARTHA ARMINDA VERGARA ESPINOZA

DNI: 16581832

ASESOR(A)

Se adjunta:

*Resumen del Reporte automatizado de similitudes (Informe de originalidad)

*Recibo Digital

EFFECTO DEL YOGURT, LECHE Y JUGO DE TORONJA SOBRE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA DE CIPROFLOXACINA FRENTE A Escherichia coli AISLADA DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%	18%	4%	7%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.scribd.com Fuente de Internet	3%
2	Submitted to Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo Trabajo del estudiante	2%
3	riull.ull.es Fuente de Internet	2%
4	www.elsevier.es Fuente de Internet	1%
5	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	scielo.isciii.es Fuente de Internet	1%
7	doczz.es Fuente de Internet	1%



Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

FIRMA

Dra. MARTHA ARMINDA VERGARA ESPINOZA

DNI: 16581832

ASESOR(A)

8	farmacoymedicina.blogspot.com Fuente de Internet	1 %
9	dspace.unl.edu.ec Fuente de Internet	1 %
10	www.semanticscholar.org Fuente de Internet	1 %
11	repositorio.unal.edu.co Fuente de Internet	1 %
12	Mayra Montero-Recalde, María José Morocho-Núñez, Diana Avilés-Esquivel, Ángela Carrasco-Cando, Ramiro Erazo-Gutierrez. "Eficacia antimicrobiana del aceite esencial de eucalipto (<i>Eucalyptus</i> spp) sobre cepas de <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> ", Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 2019 Publicación	1 %
13	Submitted to Universidad Nacional de Colombia Trabajo del estudiante	1 %
14	1library.co Fuente de Internet	<1 %
15	repositorio.uss.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	www.researchgate.net Fuente de Internet	



Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

FIRMA
Dra. MARTHA ARMINDA VERGARA ESPINOZA
 DNI: 16581832
 ASESOR(A)

		<1 %
17	schoenstatt.es Fuente de Internet	<1 %
18	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	<1 %
19	salud.ideal.es Fuente de Internet	<1 %
20	aaapjournals.info Fuente de Internet	<1 %
21	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
22	kipdf.com Fuente de Internet	<1 %
23	www.ins.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
24	dspace.unach.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
25	Submitted to Colegio San Jorge de Miraflores SCRL Trabajo del estudiante	<1 %
26	issuu.com Fuente de Internet	<1 %
27	oldri.ues.edu.sv Fuente de Internet	



Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

FIRMA
Dra. MARTHA ARMINDA VERGARA ESPINOZA
 DNI: 16581832
 ASESOR(A)

		<1 %
28	de.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
29	html.doku.pub Fuente de Internet	<1 %
30	repositorio.unap.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
31	repositorio.unsa.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
32	benzaiten.dyndns.org Fuente de Internet	<1 %
33	docslib.org Fuente de Internet	<1 %
34	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
35	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
36	docta.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
37	vdocuments.pub Fuente de Internet	<1 %
38	Martín C. Grados, Israel J. Thuissard, Juan-Ignacio Alós. "Stratification by demographic	<1 %


 Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
 DNI N° 16581832

FIRMA
Dra. MARTHA ARMINDA VERGARA ESPINOZA
 DNI: 16581832
 ASESOR(A)



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Ivón Núñez Dávila Y Jacqueline Tomapasca Vicente
Título del ejercicio: Quick Submit
Título de la entrega: EFECTO DEL YOGURT, LECHE Y JUGO DE TORONJA SOBRE LA C...
Nombre del archivo: TESIS_2018-_TOMAPASCA.pdf
Tamaño del archivo: 2.76M
Total páginas: 69
Total de palabras: 12,991
Total de caracteres: 64,972
Fecha de entrega: 08-abr-2026 08:40a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega: 2925786615



Derechos de autor 2026 Turnitin. Todos los derechos reservados.


Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

FIRMA

Dra. MARTHA ARMINDA VERGARA ESPINOZA

DNI: 16581832

ASESOR(A)

DEDICATORIA

A Dios por ser la luz y fortaleza en los momentos difíciles de mi vida dándome las fuerzas necesarias para continuar y seguir alcanzando mis metas.

A mi esposo Martin por su amor, consejos, confianza y apoyo incondicional en el desarrollo de este proyecto.

A mi pequeña hija Luciana que es mi motor para seguir adelante esforzándome en ser mejor cada día.

A mis amados padres Lucy y Pedro, razones de mi existencia, por su amor, confianza y apoyo incondicional en cada etapa de mi vida, por hacer de mí una persona de bien inculcándome siempre valores y dándome ánimos en las dificultades.

A mis queridos hermanos Lita y Aldo por su amistad, cariño y apoyo durante el desarrollo de mi formación universitaria.

Jacqueline Tomapasca Vicente.

DEDICATORIA

Le doy gracias a DIOS por estar presente en cada momento de mi vida, dándome la fuerza que necesito para no desfallecer y por otorgarme la maravillosa familia que tengo, ellos son mi ejemplo de vida.

A Mi madre quien con sus consejos me ha permitido llegar hasta donde estoy, ella uno de mis principales combustibles en este largo camino que aún me falta recorrer, gracias madre por ser mi amiga incondicional.

A mi padre, por haberme enseñado la rectitud y los buenos modales, él con sus sabios consejos de gente mayor supo guiarme, además de ser también parte importante dentro de mi formación como persona y profesional.

Gracias también a mi maravilloso hermano, un estudiante modelo, quien ha estado ahí para mí, cuando yo lo he necesitado.

Y finalmente darle gracias a todas aquellas personas, maestros y amigos que me han brindado su apoyo de forma incondicional.

Sé que todas estas bendiciones me han sido otorgadas por DIOS, al cual le estoy y estaré eternamente agradecida.

Ivón Núñez Dávila.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, un agradecimiento sincero a Dios por ser nuestra guía en cada día. Gracias también a nuestra asesora la Dra. Martha Vergara Espinoza por su amistad, comprensión y por el apoyo incondicional en el desarrollo del presente trabajo.

A la Dra. Montenegro Esquivel Zully por el cariño, paciencia, apoyo y por permitir desarrollar el trabajo de investigación en los ambientes de la facultad de Medicina Veterinaria.

Al Lic. Jorge Chaname Céspedes por su colaboración en la parte estadística del trabajo.

Al jurado por las exigencias requeridas en el presente trabajo.

A nuestras familias por su confianza, consejos y apoyo para la realización de este trabajo de investigación.

Ivón Núñez Dávila y Jacqueline Tomapasca Vicente.

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	01
RESUMEN	04
ABSTRACT	05
I. INTRODUCCIÓN	06
II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	08
III. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1 MATERIALES	14
3.1.1 Población y muestra de estudio	14
3.1.2 Material biológico	14
3.2 METODOLOGÍA	14
I. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de tabletas de ciprofloxacina y ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja sobre <i>Escherichia coli</i> .	14
II. Determinación de la concentración mínima bactericida (CMB). Método de Schoenknecht y col. (1983), en Koneman (2001)	17
III. Análisis estadístico de los datos	17
IV. RESULTADOS	18
V. DISCUSIÓN	35
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX. ANEXOS	45

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina de 500 mg frente a la cepa 1 de <i>E. coli</i>	18
Tabla 2 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 1 de <i>E. coli</i>	19
Tabla 3 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 1 de <i>E. coli</i>	20
Tabla 4 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 de <i>E. coli</i>	21
Tabla 5 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 de <i>E. coli</i>	22
Tabla 6 Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina y UFC/mL de la cepa 1 de <i>E. coli</i>	22
Tabla 7 Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina con leche y UFC/mL de la cepa 1 de <i>E. coli</i>	23
Tabla 8 Concentración mínima bactericida ciprofloxacina con yogurt y UFC/mL de la cepa 1 de <i>E. coli</i>	24
Tabla 9 Concentración mínima bactericida ciprofloxacina con toronja y UFC/mL de la cepa 1 de <i>E. coli</i>	25
Tabla 10 UFC/mL de <i>E. coli</i> sobrevivientes a ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja.	26
Tabla 11 ANOVA del promedio de sobrevivientes de <i>E. coli</i> a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.64 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina más leche, ciprofloxacina más yogurt y ciprofloxacina más jugo de toronja)	27
Tabla 12 ANOVA del promedio de sobrevivientes de <i>E. coli</i> a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.32 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)	27
Tabla 13 ANOVA del promedio de sobrevivientes de <i>E. coli</i> a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.16 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)	28

Tabla 14 ANOVA del promedio de sobrevivientes de <i>E. coli</i> a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.08 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)	28
Tabla 15 Prueba de Tukey del efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina (0.64 ug/mL) frente a <i>Escherichia coli</i> aislada de infecciones del tracto urinario	29
Tabla 16 Prueba de Tukey del efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina (0.32 ug/mL) frente a <i>Escherichia coli</i> aislada de infecciones del tracto urinario	29
Tabla 17 Prueba de Tukey del efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina (0.16 ug/mL) frente a <i>Escherichia coli</i> aislada de infecciones del tracto urinario (ITU).	29
Tabla 18 Prueba de Tukey del efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina (0.08 ug/mL) frente a <i>Escherichia coli</i> aislada de infecciones del tracto urinario (ITU).	30
Tabla 19 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina frente a la cepa 2 de <i>E. coli</i>	30
Tabla 20 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 2 de <i>E. coli</i>	31
Tabla 21 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 2 de <i>E. coli</i>	32
Tabla 22 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de <i>E. coli</i>	33
Tabla 23 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de <i>E. coli</i>	34
Tabla 24 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de <i>E. coli</i> a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.64 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)	53

Tabla 25 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.32 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja) 53

Tabla 26 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.16 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja) 54

Tabla 27 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.16 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja) 54

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo: Determinar el efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ciprofloxacina frente a *Escherichia coli* aislada de infecciones del tracto urinario (ITU). Para la CMI la muestra para cada sustrato (ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja) fue 26. Para la concentración mínima bactericida (CMB) fue 30. Se utilizaron dos cepas de *E. coli* aisladas de dos pacientes con ITU. Se aplicó ANOVA y TUKEY para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas del efecto de yogurt, leche y jugo de toronja sobre la CMB de ciprofloxacina frente a *E. coli*. **Resultados:** Con cepa N°1 de *E. coli* la CMI y CMB de Ciprofloxacina y Ciprofloxacina/alimentos fue la siguiente: Ciprofloxacina (CMI= 0.02), Ciprofloxacina/leche (CMI=0.04), Ciprofloxacina/yogurt (CMI=0.04) y Ciprofloxacina/toronja (CMI=0.08); Ciprofloxacina (CMB=0.02), Ciprofloxacina/leche (CMB=0.08), Ciprofloxacina/yogurt (CMB=0.08) y Ciprofloxacina/toronja (CMB=0.16). Con cepa N°2 de *E. coli* la CMI de Ciprofloxacina y Ciprofloxacina/alimentos fue la siguiente: Ciprofloxacina (CMI= 0.32), Ciprofloxacina/leche (CMI=0.64), Ciprofloxacina/yogurt (CMI=0.64) y Ciprofloxacina/toronja (CMI=1.28). **Conclusiones:** La CMI de ciprofloxacina de 500 mg frente a la cepa 1 de *E. coli* fue de 0.02 ug/ml y para la cepa 2 de *E. coli* fue de 0.32 ug/ml. La CMB frente a la cepa 1 fue de 0.02 ug/ml. La cepa 2 no creció en ninguna de las repeticiones, no se determinó la CMB. La leche, yogurt y jugo de toronja incrementaron la CMI de ciprofloxacina frente a *E. coli*; para la cepa 1 de *E. coli*, la leche y yogurt incrementaron la CMI a 0.04 ug/ml y la toronja a 0.08 ug/ml y para la cepa 2 de *E. coli*, la leche y yogurt aumentaron la CMI a 0.64 ug/ml y la toronja a 1.28ug/ml. **Palabras clave:** CMI – Ciprofloxacina; *E. coli* – Ciprofloxacina; Ciprofloxacina – Leche -Yogurt - jugo de toronja.

ABSTRACT

The present study aimed to: Determine the effect of yogurt, milk and grapefruit juice on the minimal inhibitory concentration (MIC) of ciprofloxacin versus *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections (UTI). For MIC the sample for each substrate (ciprofloxacin with milk, yogurt or grapefruit juice) was 26. For the minimum bactericidal concentration (MBC) was 30. Two strains of *E. coli* isolated from two patients with UTI were used. ANOVA and TUKEY were applied to determine if there were statistically significant differences in the effect of yogurt, milk and grapefruit juice on ciprofloxacin MBC versus *E. coli*. **Results:** Ciprofloxacin (MIC = 0.02), Ciprofloxacin / milk (MIC = 0.04), Ciprofloxacin / yogurt (MIC = 0.04) and Ciprofloxacin / Ciprofloxacin / grapefruit (MIC = 0.08); Ciprofloxacin (MBC = 0.02), Ciprofloxacin / milk (MBC = 0.08), Ciprofloxacin / yogurt (MBC = 0.08) and Ciprofloxacin / grapefruit (MBC = 0.16). Ciprofloxacin (MIC = 0.32), Ciprofloxacin / milk (MIC = 0.64), Ciprofloxacin / yogurt (MIC = 0.64) and Ciprofloxacin / grapefruit (Ciprofloxacin / MIC = 1.28). **Conclusions:** The MIC of ciprofloxacin 500 mg versus *E. coli* strain 1 was 0.02 ug / ml and for *E. coli* strain 2 was 0.32 ug / ml. The MBC against strain 1 was 0.02 ug / ml. Strain 2 did not grow in any of the replicates, no MBC was determined. Milk, yogurt and grapefruit juice increased MIC of ciprofloxacin against *E. coli*; For *E. coli* strain 1, milk and yogurt increased IMC at 0.04 ug / ml and grapefruit at 0.08 ug / ml and for *E. coli* strain 2, milk and yogurt increased the MIC at 0.64 ug / ml and grapefruit at 1.28ug / ml. **Key words:** MIC - Ciprofloxacin; *E. coli* - Ciprofloxacin; Ciprofloxacin - Milk - Yogurt - grapefruit juice.

I. INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, es de extraordinaria importancia la posible interacción entre fármacos y alimentos, sin embargo, la proporción de reacciones adversas debida a dichas interacciones no se conoce exactamente y, en muchas ocasiones, solo recibe la atención debida cuando se produce una reacción grave. Es importante difundir las evidencias obtenidas para que los profesionales de la salud conozcan su frecuencia e importancia, así como el impacto que puede tener en su práctica clínica diaria para las indicaciones que hacen a sus pacientes en relación con los medicamentos y los alimentos que consumen. Todos los profesionales involucrados con el tratamiento del paciente deben tener acceso a esta información, ya que ellos son quienes dan las indicaciones directas de cómo y cuándo preparar, tomar y aplicar el medicamento, así mismos evalúan el tratamiento o prescriben la dieta del paciente según su diagnóstico.

En definitiva, los alimentos y los medicamentos comparten aspectos metabólicos comunes y como consecuencia está el hecho de que pueden interaccionar entre ellos de manera positiva, favoreciendo su absorción, o de forma negativa, impidiendo la misma. Las interacciones son muy variadas y pueden oscilar desde aumentar la toxicidad de un medicamento por ingerirlo con determinados alimentos, hasta anular o disminuir su efectividad por tomarlo con otros. En base a la información recaudada, se sabe que aquellos productos que contienen calcio como los derivados lácteos y jugo de frutas, interfieren con el efecto antimicrobiano de algunos fármacos, tal es el caso de la quinolona Ciprofloxacina, administrada mayormente para el tratamiento de infecciones urinarias, cuyo efecto se vería disminuido si se administrase conjuntamente con ciertos productos alimenticios.

Por todas estas consideraciones se formuló la siguiente interrogante ¿Tienen efecto el yogurt, leche y jugo de toronja sobre la Concentración Mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina frente a *Escherichia coli*? Las respuestas se buscan a través de la ejecución del presente estudio cuyo objetivo general es:

Determinar el efecto del yogurt, leche y jugo de toronja sobre la Concentración Mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina frente a *Escherichia coli* aislada de infecciones del tracto urinario, y como objetivos específicos:

- Determinar la Concentración Mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina frente a *Escherichia coli* aislada de infecciones del tracto urinario y,
- Determinar la Concentración Mínima Inhibitoria de Ciprofloxacina con cada solvente frente a *Escherichia coli* aislada de infecciones del tracto urinario.

II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La primera referencia a las interacciones fármaco-nutriente se remonta a 1927, cuando Burrows y Farr evidencian que los aceites minerales reducen la absorción de vitaminas liposolubles. En 1950 se publicó un estudio acerca de la disminución de la absorción oral de tetraciclina por acción de los alimentos, debida a la quelación. Pero el impulso definitivo a este tema lo constituyen, las publicaciones de Blackwell *et al.* que en 1963, describen crisis hipertensivas graves secundarias a la interacción entre fármacos inhibidores de la monoamino-oxidasa importantes en la eliminación de aminas biógenas (tiramina e histamina, principalmente) contenidas en distintos alimentos y bebidas sometidos a procesos de fermentación, maduración o deterioro.

La interacción fármaco-nutriente puede ser definida como una modificación de los efectos de un fármaco debida a la administración previa o concurrente de nutrientes o también, como una modificación de los efectos de un nutriente por la administración previa o concurrente de un fármaco. Por tanto, la relación entre fármacos y dieta, es bidireccional. Considerando esta definición, la cinética (absorción, metabolismo, disposición o eliminación) y/o el efecto dinámico (clínico/fisiológico) de una droga (fármaco) o un elemento nutricional pueden ser alterados como resultado de la interacción (Luque *et al.* 2012)

Un grupo de autores mencionaron que ciertos alimentos ricos en calcio, disminuyen la absorción de Ciprofloxacina debido a fenómenos de quelación con calcio de la dieta. Pero los alimentos no son la única causa de que exista una mala absorción del medicamento, puesto que la absorción de quinolonas también resulta disminuida al interactuar con otros medicamentos que contenga Sucralfato, sales de hierro, zinc y antiácidos que contengan aluminio, magnesio y/o calcio pueden reducir la absorción de Ciprofloxacina hasta en un 98%, por tanto, no se debe administrar hasta dos horas después. (Manzano y Moyano. 2007; Barrera *et al.* 2009)

Bailey y su grupo de investigadores midieron la absorción del antihistamínico fexofenadina (Allegra) en personas que lo tomaron con jugos (naranja, toronja y manzana) y la compararon con la absorción de la fexofenadina ingerida con agua.

Determinaron que con 300 mL (un vaso) de jugo se reducía la absorción del fármaco en 50%. También analizaron el efecto cuando las personas tomaban 1,2 litro de jugo en un lapso de tres horas, encontrando que el jugo de las tres frutas (naranja, toronja y manzana) por igual reducía la absorción de medicamentos en 70%. Además, los investigadores señalaron que la naringina bloquearía la proteína encargada de capturar el principio activo de ciertas drogas y su transporte desde el intestino delgado hacia el torrente sanguíneo. En la naranja dicho compuesto sería la hesperidina, pero en la manzana aún no ha sido identificado (Leighton 2008)

Quince voluntarios sanos participaron en un estudio aleatorizado cruzado en el que se consumieron dosis únicas de ciprofloxacina oral, con agua, con jugo de naranja, y con jugo de naranja fortificado con calcio. En comparación con el agua, la concentración sérica máxima (Cmax) de ciprofloxacina (1.6 a 2.9 ug/mL) fue significativamente menor cuando el fármaco se administró con jugo de naranja (23%, $p = 0,001$) y con jugo de naranja fortificado con calcio (41%, $p < 0,001$). El área bajo la curva de la concentración sérica de ciprofloxacina frente al tiempo de 0 a 24 horas (AUC_{24h}) también se redujo con los jugos de naranja no fortificado y fortificado (22% y 38%, respectivamente). La Cmax y el AUC fue de 22% ($p = 0,005$) para el jugo fortificado y 21% ($p = 0,015$) para el jugo no fortificado. Los resultados indicaron que la administración de ciprofloxacina con jugo de naranja fortificado con calcio reduce significativamente su biodisponibilidad influyendo esto en su eficacia e iniciar la resistencia a antibióticos. (Neuhofel *et al.* 2002)

Un estudio previo demostró que 12 onza de jugo de naranja fortificado con calcio redujo significativamente la bioequivalencia de una dosis de ciprofloxacina. Posterior a este se realizó otro estudio en 16 voluntarios sanos, a los cuales se les dio dosis únicas de levofloxacino oral con 12 onzas de jugo de naranja sin y con fortificación de calcio. Los resultados demostraron que ambos tipos de jugo disminuyeron la concentración máxima (Cmax) en un 14% y 18% respectivamente y prolongó el tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima del fármaco en la sangre después de su administración (T max) en aproximadamente un 50%, llegándose a la conclusión que efectivamente el jugo de naranja fortificado con calcio disminuyó la Cmax de levofloxacino lo suficientemente como para perder la bioequivalencia. (Wallace *et al.* 2003)

El hecho de que algunas frutas como la toronja inhiban la acción de muchos fármacos, se debe a los compuestos flavonoides presentes en el jugo de pomelo (p. ej.: Naringenina, Naringina, Quercetina), a los no flavonoides (6',7'- dihidroxibergamotina) y otros relacionados. Al igual que la naranja de la variedad denominada Sevilla, el pomelo es un poderoso inactivador del mecanismo transportador transmembrana P 170 (glicoproteína P) en el intestino, además inactivan las enzimas CYP 3 A4, tanto en la pared intestinal como en el hepatocito. Esta interacción podría ser más relevante con fármacos que poseen una biodisponibilidad (BD) modesta o baja. Por el contrario, fármacos con BD superior al 90% tendrían poco margen para incrementar su BD (S. de Andres *et al.* 2004; Politi 2009 y DIGEMID 2000)

El Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), antes llamado Comité Nacional de Normas de Laboratorios Clínicos (NCCLS), basados en el método M07-A8 para la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) del antibiótico ciprofloxacina para bacterias aerobias y anaerobias, determinaron que la susceptibilidad de las Enterobacteriaceae (exceptuando a *Salmonella typhi* y *Salmonella spp.*) se debe interpretar de la siguiente manera: sensible, CMI: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$; intermedio, CMI: $=2 \mu\text{g/mL}$ y resistente, CMI: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$. (Ver anexo N° 01). (Patel *et al.* 2014)

Investigadores informaron que son pocos los antibióticos cuya CMI coincide con la CMB ya que generalmente la CMB es superior a la CMI. Tal es el caso de los β -lactámicos y aminoglucósidos, con los que se obtiene la máxima acción bactericida cuando se alcanzan concentraciones 5 a 10 veces superiores de las CMI, igual ocurre con las fluoroquinolonas las cuales poseen actividad bactericida cuando alcanzan altas concentraciones en el suero superiores a la CMI. Además, al determinar la CMI por el método de macrodilución en tubo, sólo en aquellos tubos en los que no aparezca turbidez se deben considerar dos situaciones: “Que el antibiótico haya inhibido el crecimiento del microorganismo. En este caso al sembrar en agar, sí aparecerán colonias, al desaparecer el efecto del antibiótico”, y “Que el antibiótico está en concentración suficiente para destruir las bacterias, por tanto, no se observará ningún crecimiento en el agar.” (Paredes y Roca 2004; Desongles *et al.* 2006)

Se evaluó la relación entre la CMI y la CMB de Ciprofloxacina para 132 cepas bacterianas provenientes de cultivos de orina de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los meses de diciembre de 2002 a febrero de 2003 - Perú. Se emplearon las siguientes diluciones del antimicrobiano: 0,00012; 0,00024; 0,00048; 0,0009; 0,0019; 0,0039; 0,0078; 0,0156; 0,03125; 0,062; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32; 64; 128; 256; 512; 1024 $\mu\text{g/mL}$. Se encontró que las cepas aisladas de pacientes hospitalizados presentaron una CMI₉₀ mayor que las de pacientes de consultorios externos (256 $\mu\text{g/mL}$ vs 128 $\mu\text{g/mL}$).

En relación a los resultados de la CMI₅₀, los valores están más distanciados ya que existen tres diluciones de diferencia entre las cepas de pacientes de consultorio externo y las cepas de pacientes hospitalizados (8 $\mu\text{g/mL}$ vs 64 $\mu\text{g/mL}$). Las cepas provenientes de pacientes hospitalizados tuvieron una CMB₉₀ de 1024 $\mu\text{g/mL}$ y una CMB₅₀ de 256 $\mu\text{g/mL}$, mientras que las de pacientes de consultorio externo la CMB₉₀ fue de 512 $\mu\text{g/mL}$ y la CMB₅₀ fue de 8 $\mu\text{g/mL}$. Se encontró una diferencia altamente significativa entre la CMB y la CMI ($p < 0.0001$), tanto en cepas de pacientes hospitalizados como en cepas de consultorio externo (Horna *et al.* 2005)

Para determinar la actividad antimicrobiana de nuevas quinolonas sintéticas y derivados, frente a una amplia variedad de microorganismos responsables de las infecciones urinarias como: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium phlei*, *M. smegmatis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella sp*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans*, se determinó la CMI y la CMB mediante el método de microdilución en medio líquido utilizando placas de 96 pocillos. La turbidez de los cultivos se evaluó en un lector ELISA a 550 nm, de aquellos pocillos en los que no se observó crecimiento visible, se tomaron alícuotas (100 μl) para efectuar un recuento de unidades viables. Con el fin de comparar la actividad antimicrobiana de estos compuestos, se empleó como control de referencia, la ciprofloxacina, que fue disuelta en agua destilada a una concentración de 750 $\mu\text{g/mL}$. Los microorganismos ensayados resultaron ser insensibles a la acción de las quinolonas sintéticas y derivados, al menos hasta una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$ (CMI > 20 $\mu\text{g/mL}$). (Acosta, L. 2015)

A fin de detectar variaciones de sensibilidad de 895 y 595 cepas de *Escherichia coli* obtenidas de urocultivos en el hospital Bierzo (España) en los años 2002 y 1998 respectivamente, se enfrentaron dichas cepas a nueve antibióticos de uso frecuente, los resultados se analizaron mediante la prueba de χ^2 . Las CMI se determinaron mediante el sistema MicroScan®. En la interpretación de cepas sensibles a dichos antibióticos se aplicaron los criterios del NCCLS del 2001: fosfomicina: $\leq 64\mu\text{g/mL}$, cefixima $\leq 1\mu\text{g/mL}$, cefuroxima $\leq 8\mu\text{g/mL}$, nitrofurantoina $\leq 32\mu\text{g/mL}$, amoxicilina-clavulánico $\leq 8/4\mu\text{g/mL}$, ciprofloxacina $\leq 1\mu\text{g/mL}$, norfloxacino $\leq 4\mu\text{g/mL}$, cotrimoxazol $\leq 2/38\mu\text{g/mL}$ y ampicilina $\leq 8\mu\text{g/mL}$.

Los resultados sobre la sensibilidad *in vitro* de las cepas aisladas en los años 2002 y 1998, respectivamente, fueron: fosfomicina (99,2%-99,3%; $p=\text{NS}^*$), cefixima (98,3%-92,9%; $p<0,001$), cefuroxima (96,5%-94,1%; $p<0,05$), nitrofurantoina (94,5%-86,9%; $p<0,001$), amoxicilina-clavulánico (93,1%-90,1%; $p<0,05$), ciprofloxacina (77,1%-81,6%; $p<0,05$), norfloxacino (75,8%-80,3%; $p<0,05$), cotrimoxazol (71,5%-73,4%; $p=\text{NS}^*$) y ampicilina (44%-41,4%; $p=\text{NS}^*$). (Sánchez *et al.* 2003)

De igual manera con la finalidad de evaluar patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana frente a siete antibióticos en pacientes pediátricos con Infecciones del Tracto Urinario con Urocultivos positivos en el Hospital Regional de Cajamarca de enero a diciembre 2013, se aplicó la prueba de Chi cuadrado. Las CMI se determinaron mediante el sistema MicroScan. Los resultados obtenidos fueron: De los 28 urocultivos positivos el que tuvo mayor frecuencia en cuanto a ambos sexos y todas las edades fue la *E. Coli*. Los fármacos que demostraron mayor sensibilidad fueron Gentamicina (23/ 82%), Amikacina (16/57%), Cefotaxima (15/54%), Cefuroxima (14/50%); los que evidenciaron mayor resistencia fueron Sulfametoxazol/Trimetoprim (9/36%). En conclusión, los fármacos que mostraron mayor sensibilidad frente a *E. coli* fueron la Amikacina, Gentamicina, Cefotaxima y cefuroxima. (Cusquisiban, J. 2014)

Se realizaron estudios sobre la actividad de ocho fluoroquinolonas (norfloxacino, ciprofloxacina, ofloxacino, levofloxacino, clinafloxacino, esparfloxacino, trovafloxacino y moxifloxacino) frente a suspensiones y biocapas de *Escherichia coli* (CBR-3 sensible a ciprofloxacina y CBR-4 resistente a ciprofloxacina) y *Pseudomonas aeruginosa* (HUS-3 sensible a ciprofloxacina y PBR-2 resistente a ciprofloxacina) formadas durante 6 y 24 horas sobre sondas urinarias de látex siliconizado de pacientes del Hospital Universitario

Virgen Macarena de Sevilla – España. Para las suspensiones bacterianas sensibles, el rango de las CMI (ug/mL) fue de 2 a $\leq 0,08$ (CBR 3) y 1 a $\leq 0,02$ (HUS 3), y para las cepas resistentes fue de 1 a 64 tanto para la CBR 4 como para la PBR 2; el rango de la CMB para las sensibles fue 4 a $\leq 0,08$ (CBR 3) y 1 a $\leq 0,05$ (HUS 3) y para las resistentes de 2 a 64 tanto para la CBR 4 como para la PBR 2. Para ciprofloxacina la CMI fue 0.125 (CBR 3) y $\leq 0,05$ (HUS 3) y para CBR 4 fue 8 y para PBR 2 fue 4; la CMB fue de 0,5 (CBR 3) y $\leq 0,05$ (HUS 3) y, 16 (CBR 4) y 8 (PBR 2).

Para las biocapas, la acción inhibitoria de las ocho fluoroquinolonas (ug/mL) a las 6 horas fue 1 a > 16 (CBR 3), ≤ 1 a 4 (HUS 3), 1 a 4 (CBR 4) y 0,5 a 4 (PBR 2); a las 24 horas fue 1 a 8 (CBR 3 y HUS 3), 1 a 2 (CBR 4) y 1 a 4 (PBR 2); para ciprofloxacina, la acción inhibitoria a las 6 horas fue 1 (CBR 3) y ≤ 1 (HUS 3) y, 2 (CBR 4 y PBR 2). La acción bactericida a las 6 horas fue 16 a ≥ 2048 (CBR 3), 64 a 1024 (HUS 3), 8 a 64 (CBR 4) y 32 a ≥ 128 (PBR 2); a las 24 horas fue 8 a 64 (CBR 3), 64 a $> 4\ 096$ (HUS-3), 16 a ≥ 128 (CBR 4) y 8 a ≥ 128 (PBR 2); para ciprofloxacina, la acción bactericida a las 6 horas fue > 512 (CBR 3) y 256 (HUS 3), 16 (CBR 4) y > 128 (PBR 2); a las 24 horas fue > 32 (CBR 3) y 1024 (HUS 3) y, 16 (CBR 4) y > 128 (PBR 2). Concluyeron los autores que tanto las anteriores como las nuevas fluoroquinolonas tuvieron buena actividad inhibitoria sobre biocapas de *E. coli* y *P. aeruginosa*; pero la actividad bactericida sobre dichas bacterias cuando forman biocapas fue escasa, siendo necesarias altas concentraciones, difíciles de alcanzar *in vivo*, para esterilizar la superficie de las sondas urinarias. (Providencia *et al.* 2000) **(Ver anexo N° 02)**

En la estructura química de las quinolonas, la presencia de un grupo carboxilo en la posición C3, contigua al carbonilo cetónico permite la formación de quelatos metálicos. **(Ver Anexo N° 03)**. Las quinolonas y tetraciclinas forman complejos con cationes divalentes (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) que reducen su absorción (reducción de más del 50% de ciprofloxacina) pudiendo provocar fallo terapéutico **(Ver Anexo N° 04)**. Por ello, se recomienda administrar las quinolonas/tetraciclinas 2h antes o 4h después de cualquier fármaco o alimento que contenga estos cationes, tales como antiácidos, didanosina en comprimidos tamponados, sucralfato, productos lácteos. (Tuset 2006 y Carda 2015)

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 MATERIALES

3.1.1 Población y muestra de estudio

Población: Se trabajó con dos cepas de *Escherichia coli* aisladas de dos pacientes mayores en edad adulta con ITU.

Muestra: Considerando que cada cepa se trabajó independientemente, para la CMI se consideraron trece concentraciones del producto y dos repeticiones obteniéndose veintiséis repeticiones y para la CMB se consideró diez concentraciones del producto y tres repeticiones obteniéndose treinta unidades experimentales.

3.1.2 Material biológico

- Dos cepas de *Escherichia coli* sensibles a ciprofloxacino.
- Yogurt, leche y jugo de toronja.

3.2 METODOLOGÍA

I. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de tabletas de ciprofloxacina y ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja sobre *Escherichia coli*.

Método de macrodilución en caldo según la Norma Técnica Peruana N°30 del INS.

A. Obtención del inóculo bacteriano

Reactivación de la cepa. -

- Se utilizó un tubo con caldo nutritivo al cual se inoculó una asada de la cepa bacteriana.
- Se incubó a 37 °C por un lapso de 24h.
- Luego se procedió a sembrar una asada de la cepa reactivada en placa de Agar Nutritivo con el objetivo de obtener colonias jóvenes.

Una vez reactivada la cepa:

- Se procedió a diluir la colonia de *Escherichia coli* de un cultivo de 24 hrs en SSFE.
- Se ajustó la concentración al tubo N° 0,5 de la escala de Mac Farland ($1,5 \times 10^8$ UFC x mL).
- Se diluyó en Caldo Muller Hinton 1/100 al inóculo antes preparado, a esta dilución se llamó Inóculo de trabajo y contenía $1,5 \times 10^6$ UFC / mL.

B. Preparación de la solución estándar o madre y solución antibiótico de trabajo de ciprofloxacina y ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja.

La solución estándar o madre de antibiótico es una solución concentrada de la que se hicieron diluciones para obtener otra solución menos concentrada, que se llamó “**solución antibiótico de trabajo**”

Para determinar la cantidad de antibiótico a utilizar se aplicó la siguiente formula:

$$WA \text{ mg} = \frac{VSE \text{ mL} \times CSE \text{ ug/mL}}{PA \text{ ug/mg}}$$

WA: Peso del antibiótico

VSE: Volumen de la solución estándar en mL

CSE: Concentración de la solución estándar en ug/mL

PA: Potencia del antibiótico.

a) Preparación de la solución madre de ciprofloxacina a una concentración de 20480µg/mL

- En un mortero se trituro las tabletas de ciprofloxacina 500 mg
- Se pesó 10.24 g obtenida de la aplicación de la formula anterior del antibiótico en una balanza electrónica y se agregó a un matraz conteniendo 250 mL de agua destilada estéril. **(Ver Anexo N° 05)**
- En un matraz se sirvió 100 mL de Caldo Nutritivo.
- Luego se le agregó 0,1mL de la solución madre, de esta manera se obtuvo una solución mil veces más diluida que la solución madre con 20.48 ug/mL, esta se llamó solución antibiótica de trabajo.

b) Preparación de las soluciones madre de ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja a una concentración de 20480 µg/mL.

Las soluciones madre de ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja como diluyentes se obtuvieron de manera similar a lo expuesto en el acápite B-a, así 10.24 g de ciprofloxacina se diluyeron en 250 mL de leche, yogurt y jugo de toronja según el caso.

c) Preparación del antibiótico de trabajo de ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja.

La preparación fue semejante a lo mencionado en el punto B-b, es decir, a un matraz conteniendo 100 mL de caldo nutritivo se le agregó 0.1 mL de las soluciones madre de ciprofloxacina más leche de vaca, yogurt o jugo de toronja, obteniendo la solución antibiótica de trabajo respectiva, con una concentración de 20.48 ug/mL.

C. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de tabletas de ciprofloxacina sobre *Escherichia coli*.

Después de tener las soluciones de antibiótico de trabajo y el inóculo de trabajo se realizó el siguiente procedimiento:

1. Se acondicionó una batería de 15 tubos.
2. Se sirvió 0,5 mL de Caldo Mueller Hinton desde el tubo N°2 al 15
3. Luego se sirvió 0,5mL de la solución de antibiótico de trabajo de una concentración de 20.48 ug/mL al tubo N°1 y al N°2
4. Se transfirió 0,5mL del tubo N°2 al N°3 y se continuó el mismo procedimiento hasta el tubo N°13, descartándose 0,5 mL de la dilución del tubo N°13. Durante estos pases sucesivos el antibiótico se fue diluyendo.
5. Se depositó 0,5mL del inóculo bacteriano (*Escherichia coli*) desde el tubo N° 1 al N°14.
6. El tubo N°14 fue el control de inóculo y el N°15 fue el control de esterilidad.
7. Se incubó a 35°C en un tiempo de 16 – 20 horas.
8. Finalmente se realizó la interpretación de los resultados. El punto final se definió a simple vista por la falta de turbidez del caldo, para ello se comparó cada tubo con el tubo de control de crecimiento. Cuadro resumen del procedimiento. (Ver Anexo N°06)

D. Determinación de la concentración mínima inhibitoria de tabletas de ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja.

Se realizó el mismo procedimiento que se utilizó para determinar la CMI de Ciprofloxacina. La única diferencia es que, la solución de antibiótico de trabajo que se empleó, es aquella en la cual se utilizó: leche, yogurt y jugo de toronja.

II. Determinación de la concentración mínima bactericida (CMB). Método de Schoenknecht y col. (1983), en Koneman (2001)

1. De los tubos de la CMI, en los que la suspensión estaba aparentemente transparente (falta de turbidez), se vertió 0.1 mL de cada tubo en la superficie de placas de agar Muller Hinton.
2. Se distribuyó la solución sobre el agar con la espátula de Driglaskly.
3. Posteriormente se incubó en aerobiosis a 35°C por 16 a 20 horas.
4. Se realizó el conteo de las colonias bacterianas en cada placa de subcultivo de la CMI.
5. Finalmente se calculó el porcentaje de colonias sobrevivientes con respecto al inóculo original. (**Ver Anexo N° 07**)
6. La concentración de antibiótico que mata al 99.9% del inóculo inicial representa a la CMB.

III. Análisis estadístico de los datos

Los datos recolectados durante el proceso de determinación de la CMI de ciprofloxacina solo y ciprofloxacina con leche, yogurt o jugo de toronja son explicados en las tablas, cuadros y gráficos correspondientes. Además, se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) y Tukey a partir de los datos obtenidos en la CMB, para la cepa 1 de *Escherichia coli*, aislada de una ITU; todo esto con la finalidad de encontrar diferencias significativas en la eficacia antibiótica de ciprofloxacina y la interacción de este con leche, yogurt o jugo de toronja.

IV. RESULTADOS

4.1 CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI) Y CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA (CMB) DE LA CEPA 1 DE *Escherichia coli*.

4.1.1 Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de ciprofloxacina de 500 mg frente a *Escherichia coli* 1

Según el método de macrodilución en caldo la CMI de ciprofloxacina frente a *E. coli* fue de 0.02 ug/mL observada en el tubo N° 10 (no se observa crecimiento visible). (Tabla 1 y fig. 1)

Tabla 1 Concentración mínima inhibitoria (CMI) de ciprofloxacina frente a la cepa 1 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	-
2°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	-

— No hay crecimiento visible
+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
CE: Control de esterilidad



fig. 1 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina frente a la cepa 1 de *E. coli*

4.1.2 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

La Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a *E. coli* fue de 0.04 ug/mL perteneciente al tubo N°9 (tabla 2 y fig. 2)

Tabla 2 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 1 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	-
2°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	-

— No hay crecimiento visible
+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
CE: Control de esterilidad

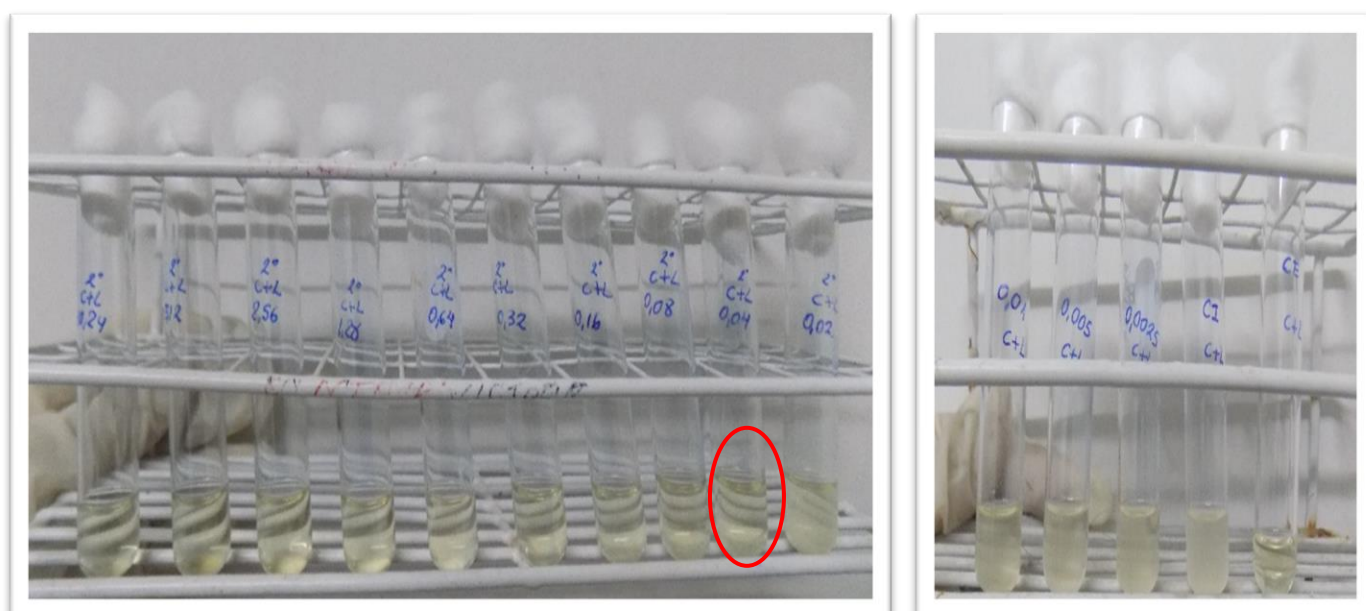


fig. 2 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 1 de *E. coli*

4.1.3 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina mas yogurt frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

La Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a *E. coli* fue la misma que la CMI de ciprofloxacina con leche. Es decir, una CMI de 0.04 ug/mL equivalente al tubo N° 9 (tabla 3 y fig. 3)

Tabla 3 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 1 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	-
2°	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	-

— No hay crecimiento visible
 + Si hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
 CE: Control de esterilidad

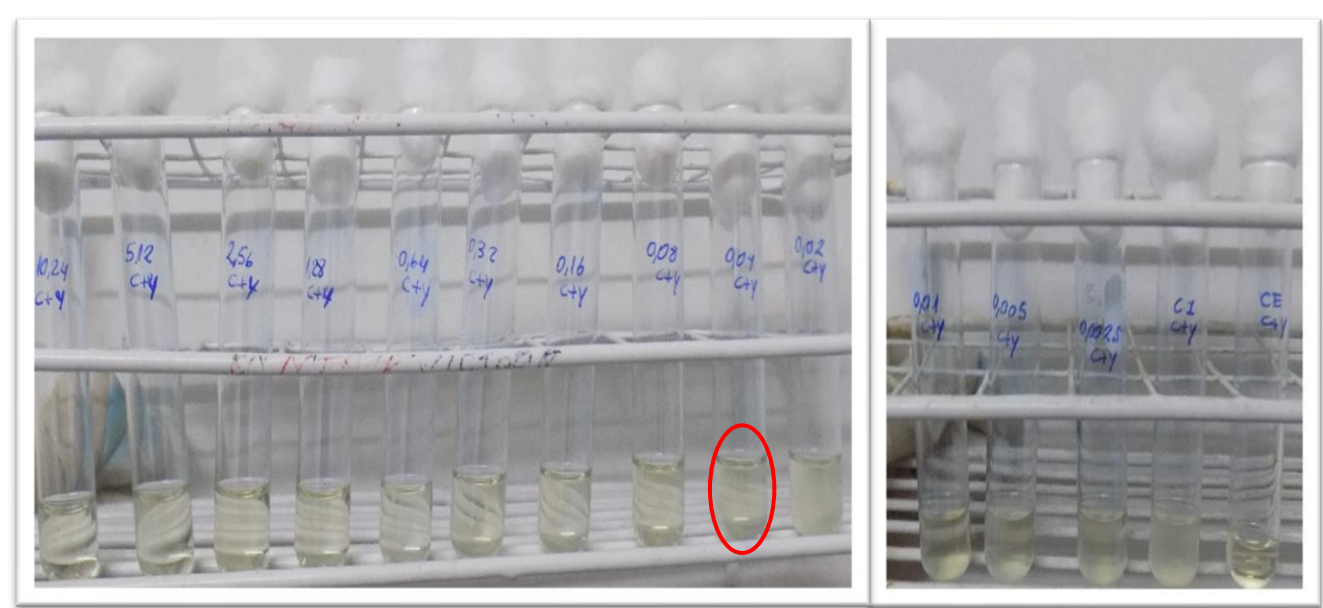


fig. 3 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 1 de *E. coli*

4.1.4 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

La Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a *E. coli* fue de 0.08 ug/mL equivalente al tubo N° 8 (**tabla 4 y fig. 4**)

Tabla 4 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	-
2°	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	-

— No hay crecimiento visible
 + Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
 CE: Control de esterilidad

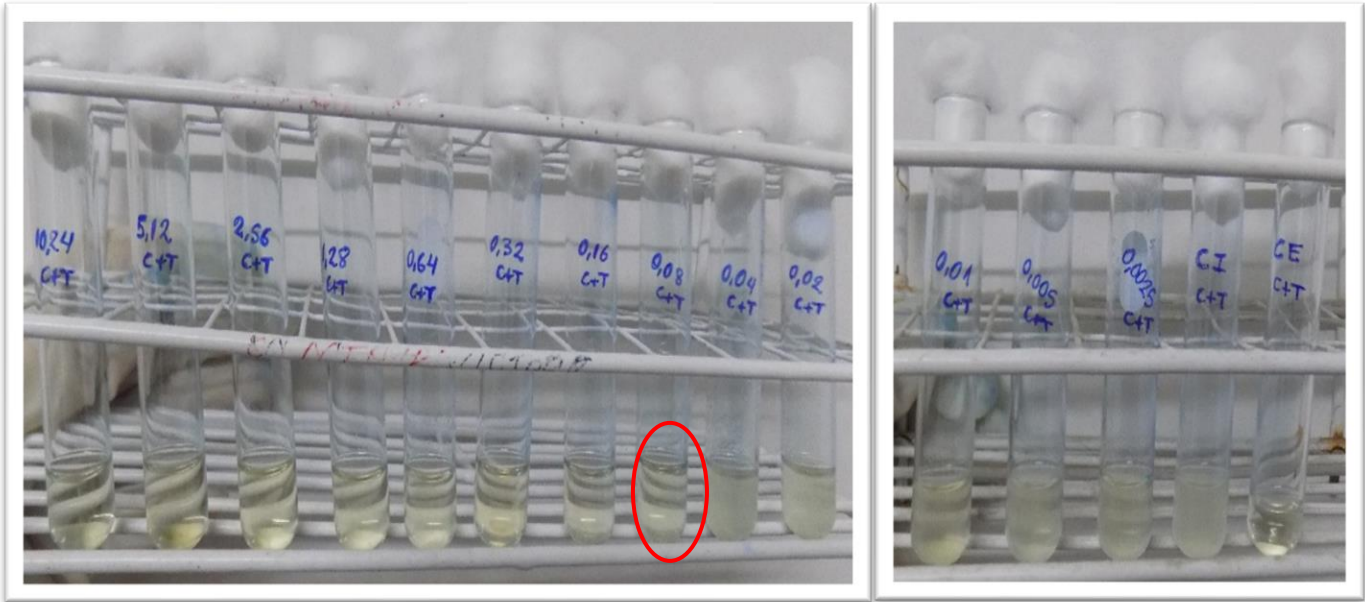


fig. 4 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 de *E. coli*

Tabla 5. Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 de *E. coli*.

Antibiótico/ producto	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
Ciprofloxacina	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	–
Ciprofloxacina/ Leche	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	–
Ciprofloxacina/ Yogurt	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	–
Ciprofloxacina/ Toronja	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	–

– No hay crecimiento visible

+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo

CE: Control de esterilidad

4.2 CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA (CMB)

4.2.1 Concentración Mínima Bactericida (CMB) de ciprofloxacina frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

La concentración mínima bactericida de ciprofloxacina fue de 0.02 ug/mL al haberse desarrollado un promedio de 400 UFC/mL de *Escherichia coli*, cifra que es menor a 750 UFC/mL que permite la CMB (Tabla 6 y fig. 5)

Tabla 6 Concentración Mínima Bactericida (CMB) de ciprofloxacina y UFC/mL de la cepa 1 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo y concentración del antibiótico en ug/mL y sobrevivientes en UFC/mL									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02
1°	0	0	0	0	60	50	110	250	370	340
2°	0	0	0	0	80	80	150	250	300	460
3°	0	0	0	0	70	65	130	250	335	400
Promedio	0	0	0	0	70	65	130	250	335	400

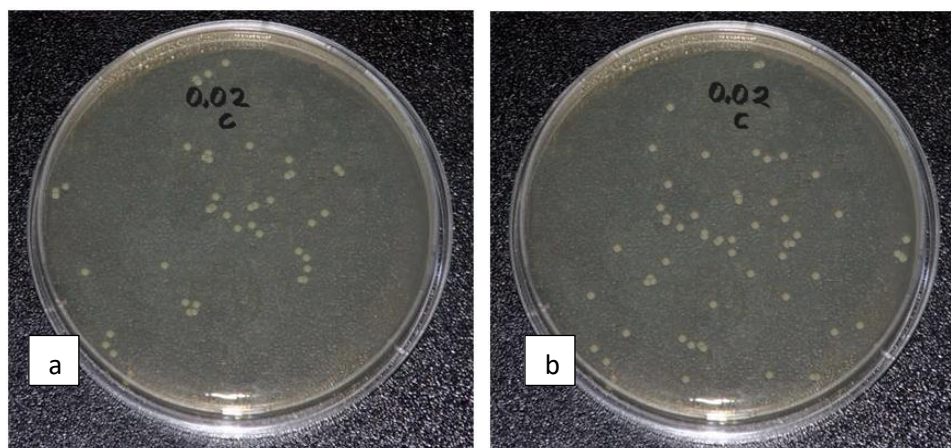


fig..5 Unidades formadoras de colonias (UFC) de la cepa 1 de *E. coli* sobrevivientes a Ciprofloxacina.

a) 34 UFC/mL b) 46 UFC/mL

4.2.2 Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

La concentración mínima bactericida fue de 0.08 ug/mL con un promedio de 265ufc/mL (tabla 7 y fig. 6)

Tabla 7. Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina con leche y UFC/mL de la cepa 1 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo y concentración del antibiótico en ug/mL y sobrevivientes en UFC/mL									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02
1°	0	20	30	60	100	190	210	260	760	1130
2°	0	20	50	100	120	250	250	270	800	1090
3°	0	20	40	80	110	220	230	265	780	1110
Promedio	0	20	40	80	110	220	230	265	780	1110

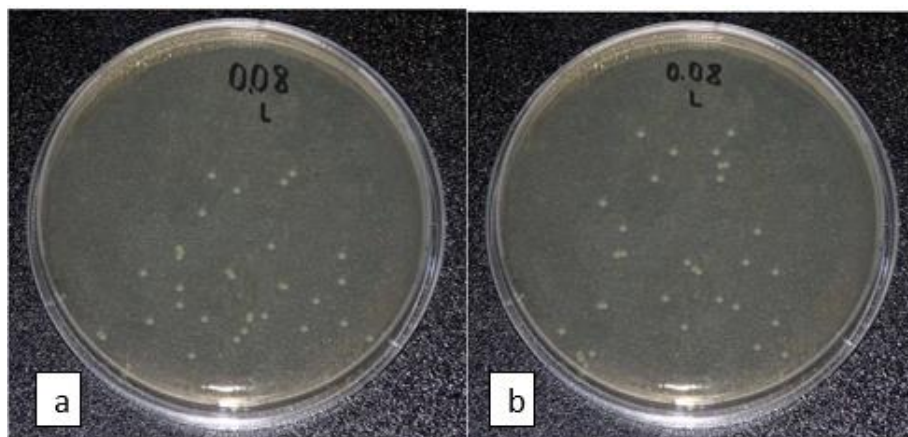


fig. 6 Unidades formadoras de colonias (UFC) de la cepa 1 de *E. coli* sobrevivientes a Ciprofloxacina con leche. (a) 26 UFC/mL b) 27 UFC/mL

4.2.3 Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

En base a los sobrevivientes, se consideró que la CMB fue de 0.08 ug/mL con un promedio de 705 ufc/mL, esto se aprecia en la **tabla 8**. Las UFC de *E. coli* se observan en la **fig. 7**.

Tabla 8 Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina con yogurt y UFC/mL de la cepa 1 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo y concentración del antibiótico en ug/mL y sobrevivientes en UFC/mL								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04
1°	0	10	80	150	170	180	480	720	950
2°	0	20	120	150	220	250	580	690	980
3°	0	20	100	150	195	215	530	705	965
Promedio	0	20	100	150	195	215	530	705	965

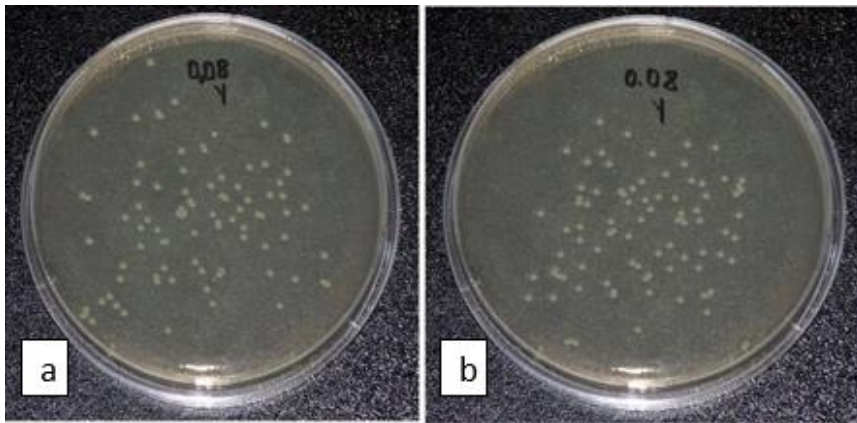


fig. 7 Unidades formadoras de colonia (UFC) de la cepa 1 de *E. coli* sobrevivientes a Ciprofloxacina con yogurt. a) 72 UFC/mL b) 69 UFC/mL

4.2.4 Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

La concentración mínima bactericida fue 0.16 ug/mL equivalente a 590 UFC/mL esto se aprecia en la **tabla 9**. Las UFC de *E. coli* se observan en la **fig. 8**.

Tabla 9. Concentración mínima bactericida de ciprofloxacina con toronja y UFC/mL de la cepa 1 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo y concentración del antibiótico en ug/mL y sobrevivientes en							
	UFC/mL							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08
1°	10	20	110	140	190	460	580	4010
2°	10	20	120	150	240	550	600	3980
3°	10	20	115	145	215	505	590	3995
Promedio	10	20	115	145	215	505	590	3995

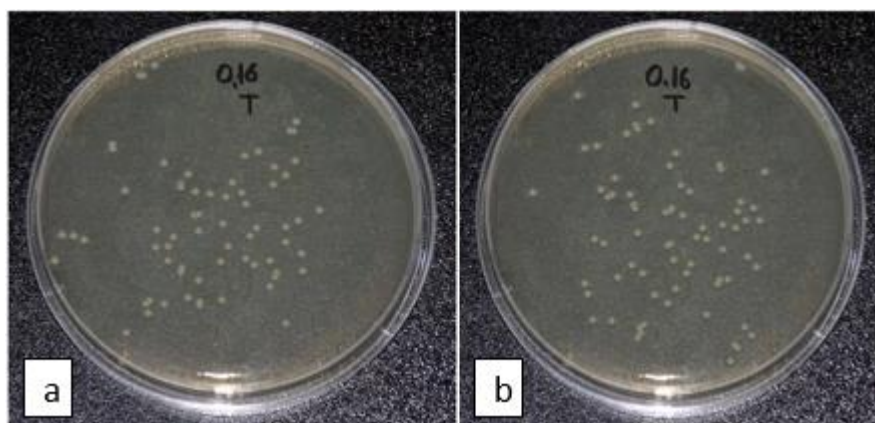


fig. 8 Unidades formadoras de colonias (UFC) de la cepa 1 de *E. coli* sobrevivientes a Ciprofloxacina con jugo de toronja. a) 58 UFC/mL b) 60 UFC/mL

4.2.5 Concentración Mínima Bactericida (CMB) de ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

En la tabla 10 se observa un cuadro resumen sobre los valores promedio de UFC/mL de {+(400 UFC/mL), ciprofloxacina/leche una CMB de 0.08 ug/mL (265 UFC/mL), ciprofloxacina / yogurt una CMB de 0.08 ug/mL (705 UFC/mL) y ciprofloxacina / jugo de toronja con una CMB de 0.16 ug/mL (590 UFC/mL)

Tabla 10. UFC/mL de la cepa 1 de *E. coli* sobrevivientes a ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja.

Antibiótico/ producto	Número de tubo y concentración de antibiótico en ug/mL y sobrevivientes en UFC/mL									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02
Ciprofloxacina	0	0	0	0	70	65	130	250	335	400
Ciprofloxacina/ Leche	0	20	40	80	110	220	230	265	780	1110
Ciprofloxacina/ Yogurt	0	20	100	150	195	215	530	705	965	---
Ciprofloxacina/ Toronja	10	20	115	145	215	505	590	3995	---	---

--- (Incontables)

Al encontrarse la concentración mínima bactericida de cada grupo tratado, se procedió a realizar el análisis de varianza para determinar si los resultados de la CMB (0.64, 0.32, 0.16 y 0.08 ug/ml) es dependiente o no del producto empleado como solvente.

En la tabla 11 según el ANOVA se rechaza la H_0 por tanto las ufc/ml de *E. coli* obtenidas a 0.64 ug/ml de ciprofloxacina difieren del solvente utilizado (leche, yogurt y jugo de toronja).

Tabla 11. ANOVA del promedio de sobrevivientes de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.64 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

$$H_0 = \text{CMB } 0.64 \text{ (UFC/ml Cipro)} = \text{CMB } 0.64 \text{ (UFC/ml Cipro/leche)} = \text{CMB } 0.64 \text{ (UFC/ml Cipro/yogurt)} = \text{CMB } 0.64 \text{ (UFC/ml Cipro/toronja)}$$

ORIGEN DE LAS VARIACIONES	SC	GL	PC	F	P. valor	Decisión
Entre grupos	42675	3	14225	39.24	3.9304E-05	Rechazar
Dentro de los grupos	2900	8	362.5			
Total	45575	11				

SC=Suma de cuadrado GL= Grados de libertad PC= Promedio de cuadrados F= Prueba F

Para la concentración 0.32 ug/ml de ciprofloxacina y ciprofloxacina/solventes, el ANOVA determinó que existen diferencias significativas entre los promedios de las ufc/ml de *E. coli* hallados, por lo tanto se rechaza la H_0 . (Tabla 12).

Tabla 12. ANOVA del promedio de sobrevivientes de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.32 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

$$H_0 = \text{CMB } 0.32 \text{ (UFC/ml Cipro)} = \text{CMB } 0.32 \text{ (UFC/ml Cipro/leche)} = \text{CMB } 0.32 \text{ (UFC/ml Cipro/yogurt)} = \text{CMB } 0.32 \text{ (UFC/ml Cipro/toronja)}$$

ORIGEN DE LAS VARIACIONES	SC	GL	PC	F	P. valor	Decisión
Entre grupos	304106.25	3	101368.75	92.68	1.4888E-06	Rechazar
Dentro de los grupos	8750	8	1093.75			
Total	312856.25	11				

SC=Suma de cuadrado GL= Grados de libertad PC= Promedio de cuadrados F= Prueba F

Por medio de ANOVA (Tabla 13), se rechaza la H_0 pues los promedios de las ufc/ml de *E. coli* obtenidas a 0.16 ug/ml de ciprofloxacina, difieren entre sí con cada solvente utilizado.

Tabla 13. ANOVA del promedio de sobrevivientes de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.16 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

$$H_0 = \text{CMB } 0.16 \text{ (UFC/ml Cipro)} = \text{CMB } 0.16 \text{ (UFC/ml Cipro/leche)} = \text{CMB } 0.16 \text{ (UFC/ml Cipro/yogurt)} = \text{CMB } 0.16 \text{ (UFC/ml Cipro/toronja)}$$

ORIGEN DE LAS VARIACIONES	SC	GL	PC	F	P. valor	Decisión
Entre grupos	453600	3	151200	177.88	1.1642E-07	Rechazar
Dentro de los grupos	6800	8	850			
Total	460400	11				

SC=Suma de cuadrado GL= Grados de libertad PC= Promedio de cuadrados F= Prueba F

Las ufc/ml de *E. coli* obtenidas a 0.08 ug/ml de ciprofloxacina varían con cada solvente utilizado, por tanto, a través de ANOVA se rechaza la H_0 (Tabla 14)

Tabla 14. ANOVA del promedio de sobrevivientes de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.08 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

$$H_0 = \text{CMB } 0.08 \text{ (UFC/ml Cipro)} = \text{CMB } 0.08 \text{ (UFC/ml Cipro/leche)} = \text{CMB } 0.08 \text{ (UFC/ml Cipro/yogurt)} = \text{CMB } 0.08 \text{ (UFC/ml Cipro/toronja)}$$

ORIGEN DE LAS VARIACIONES	SC	GL	PC	F	P. valor	Decisión
Entre grupos	29372156.25	3	9790718.75	82448.16	2.69E-18	Rechazar
Dentro de los grupos	950	8	118.75			
Total	29373106.25	11				

SC=Suma de cuadrado GL= Grados de libertad PC= Promedio de cuadrados F= Prueba F

Estadísticamente se demostró, a través de la prueba de Tukey que a una concentración de 0.64, 0.32, 0.16 y 0.08 ug/ml de ciprofloxacina el promedio de las ufc/ml de *Escherichia coli* aumentó en base a los solventes utilizados (leche, yogurt y jugo de toronja). (Ver Anexos N° 14, 15, 16 y 17)

Tabla 15: Prueba de significancia de Tukey (0.05) del promedio de las ufc/ml de *Escherichia coli* a una concentración de 0.64ug/ml de ciprofloxacina, ciprofloxacina/leche, ciprofloxacina/yogurt y ciprofloxacina/toronja.
HDS= 49.80

CONCENTRACION (0.64 ug/ml)		
Antibiótico/Solvente	Promedio ufc/ml	Significancia
Ciprofloxacina	70	a
Ciprofloxacina/leche	110	a
Ciprofloxacina/yogurt	195	b
Ciprofloxacina/toronja	215	b

*Letras iguales (no hay diferencias significativas)

* Letras diferentes (diferencia significativa)

Tabla 16: Prueba de significancia de Tukey (0.05) del promedio de las ufc/ml de *Escherichia coli* a una concentración de 0.32ug/ml de ciprofloxacina, ciprofloxacina/leche, ciprofloxacina/yogurt y ciprofloxacina/toronja.
HDS= 86.50

CONCENTRACION (0.32 ug/ml)		
Antibiótico/Solvente	Promedio ufc/ml	Significancia
Ciprofloxacina	65	a
Ciprofloxacina/leche	220	b
Ciprofloxacina/yogurt	215	b
Ciprofloxacina/toronja	505	c

*Letras iguales (no hay diferencias significativas)

* Letras diferentes (diferencia significativa)

Tabla 17: Prueba de significancia de Tukey (0.05) del promedio de las ufc/ml de *Escherichia coli* a una concentración de 0.16ug/ml de ciprofloxacina, ciprofloxacina/leche, ciprofloxacina/yogurt y ciprofloxacina/toronja.

HDS= 76.25

CONCENTRACION (0.16 ug/ml)		
Antibiótico/Solvente	Promedio ufc/ml	Significancia
Ciprofloxacina	130	a
Ciprofloxacina/leche	230	b
Ciprofloxacina/yogurt	530	c
Ciprofloxacina/toronja	590	c

*Letras iguales (no hay diferencias significativas)

* Letras diferentes (diferencia significativa)

Tabla 18: Prueba de significancia de Tukey (0.05) del promedio de las ufc/ml de *Escherichia coli* a una concentración de 0.08ug/ml de ciprofloxacina, ciprofloxacina/leche, ciprofloxacina/yogurt y ciprofloxacina/toronja.

HDS= 28.50

CONCENTRACION (0.08 ug/ml)		
Antibiótico/Solvente	Promedio ufc/ml	Significancia
Ciprofloxacina	250	a
Ciprofloxacina/leche	265	a
Ciprofloxacina/yogurt	705	b
Ciprofloxacina/toronja	3995	c

*Letras iguales (no hay diferencias significativas)

* Letras diferentes (diferencia significativa)

4.3 CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA Y CONCENTRACIÓN MÍNIMA BACTERICIDA DE LA CEPA 2 DE *Escherichia coli*

4.3.1 Concentración Mínima Inhibitoria de ciprofloxacina frente a la cepa 2 de *E. coli*

Según el método de macrodilución en caldo la CMI de ciprofloxacina frente a la cepa 2 de *E. coli* fue de 0.32 ug/mL observada en el tubo N° 6 (tabla 19 y fig. 9)

Tabla 19. Concentración Mínima Inhibitoria de ciprofloxacina frente a la cepa 2 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	–
2°	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	–

– No hay crecimiento visible
+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
CE: Control de esterilidad

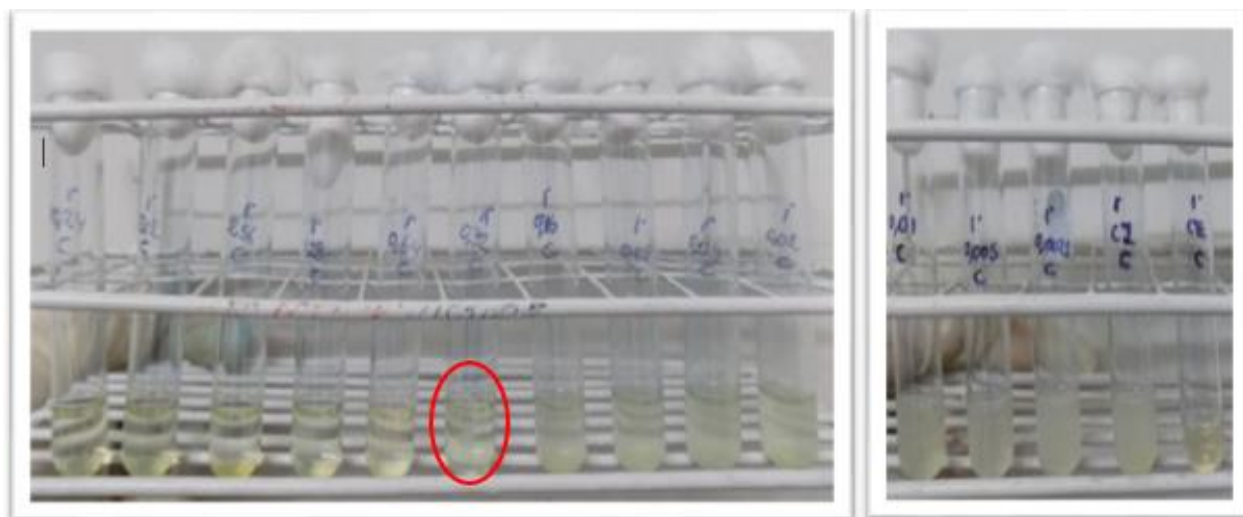


fig. 9 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina frente a la cepa 2 de *E. coli*

4. 3.2 CMI de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 2 de *Escherichia coli*

La Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 2 de *E. coli* fue de 0.64 ug/mL observada en el tubo N° 5 (**tabla 20 y fig. 10**)

Tabla 20 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 2 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
2°	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–

– No hay crecimiento visible
+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
CE: Control de esterilidad

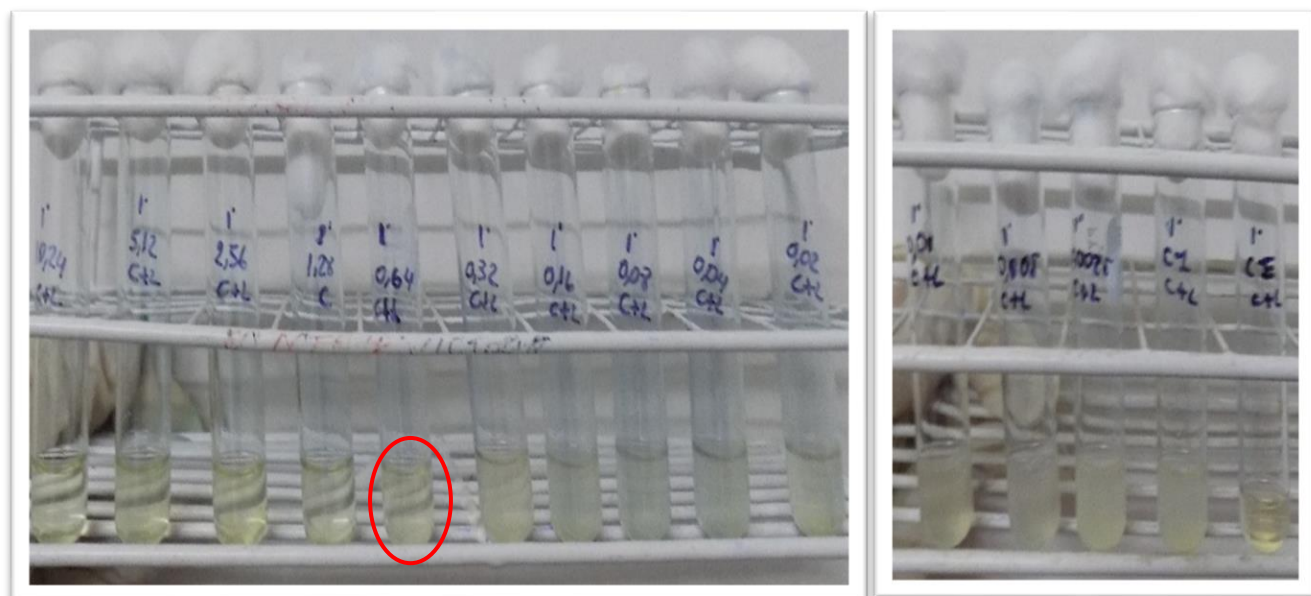


fig. 10 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con leche frente a la cepa 2 de *E. coli*

4.3.3 Concentración Mínima Inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 2 de *Escherichia coli*

La Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 2 de *E. coli* fue de 0.64 ug/mL observada en el tubo N° 5 (**tabla 21 y fig. 11**)

Tabla 21 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 2 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
2°	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

— No hay crecimiento visible
+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
CE: Control de esterilidad

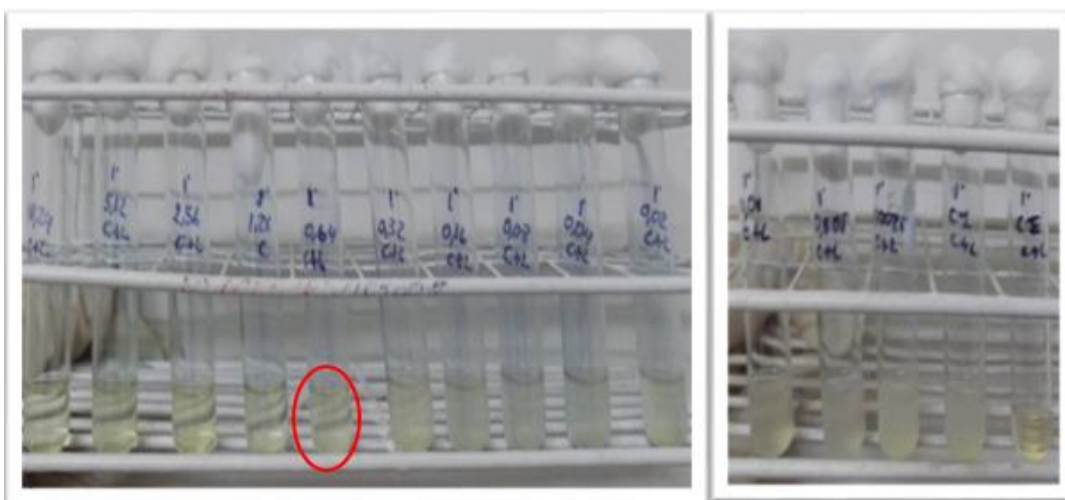


fig. 11 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con yogurt frente a la cepa 2 de *E. coli*

4.3.4 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de *Escherichia coli*

La Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de *E. coli* fue de 1.28 ug/mL observada en el tubo N° 4 (**tabla 22 y fig. 12**)

Tabla 22 Concentración Mínima Inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de *E. coli*

Repeticiones	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
1°	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
2°	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–

– No hay crecimiento visible
+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo
CE: Control de esterilidad



fig. 12 Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de *E. coli*

❖ **Tabla 23** Concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de *E. coli*

Antibiótico/ producto	Número de tubo con su respectiva concentración del antibiótico en ug / mL														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	CI	CE
Ciprofloxacina	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	–
Ciprofloxacina/ Leche	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
Ciprofloxacina/ Yogurt	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
Ciprofloxacina/ Toronja	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–

– No hay crecimiento visible

+ Sí hay crecimiento visible

CI: Control del inóculo

CE: Control de esterilidad

4.3.5 Concentración Mínima Bactericida de ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja frente a la cepa 2 de *Escherichia coli*

En el caso de *E. coli* 2, no hubo crecimiento en placa en ninguna de las repeticiones, por ende, no se aplicó el tratamiento estadístico.

V. DISCUSIÓN

En el presente estudio inicialmente se determinó la sensibilidad de las cepas utilizadas, así las CMI de ambas (0.02 y 0.32 µg/mL para las cepas 1 y 2 respectivamente) estuvieron dentro del rango establecido en el método M07-A8 del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), que considera como cepas sensibles a ciprofloxacina a aquellas enterobacteriaceas cuya CMI es menor o igual a 1 µg/mL, como se conoce, la ciprofloxacina es un antibiótico que actúa sobre el material genético inhibiendo a la topoisomerasa IV y a la DNA-girasa de las bacterias, particularmente sobre las bacterias gramnegativas, por ello se usa con mayor frecuencia para el tratamiento de infecciones del tracto urinario ocasionadas por enterobacteriaceas como *E. coli*. (Patel *et al.* 2014)

Mientras que en presente trabajo se evaluó la concentración mínima inhibitoria de ciprofoxacina frente a *Escherichia. coli* por el método de macrodilucion en caldo, en lo expuesto por (Acosta. L. 2015), la CMI de las quinolonas sintéticas frente a *E. coli* fueron evaluados por el método de microdilución en medio líquido utilizando placas de 96 pocillos cuya turbidez de los cultivos se evaluó en un lector ELISA a 550 nm, y de aquellos pocillos en los que no se observó crecimiento visible, se tomaron alícuotas (100 µl) para efectuar un recuento de unidades viables. Con el fin de comparar la actividad antimicrobiana de estos compuestos, se empleó como control de referencia, la ciprofloxacina.

Así mismo las CMI determinadas en el presente estudio son menores a la CMI₅₀ reportada en un estudio realizado por Horna *et al.* 2005 con cepas uropatógenas provenientes de pacientes de consultorio externo (8µg/mL) y mucho menor a las obtenidas en pacientes hospitalizados (64 µg/mL), la diferencia se debe probablemente al origen de las cepas, que en el presente estudio fue sin enfermedad base, mientras que en el estudio referido las cepas se aislaron de pacientes con neoplasias, considerándose que las condiciones del sistema inmune de pacientes sin compromiso inmunológico permiten que los microorganismos sean controlados con mayor eficacia y tengan menor probabilidad de adquirir resistencia. Esto en cierta manera se corrobora con la marcada diferencia existente entre las CMI halladas y las obtenidas de las cepas de pacientes hospitalizados que sugiere que sus condiciones físicas están más deterioradas, esto sumado a las mayores posibilidades de que las cepas hospitalarias adquieran resistencia a los fármacos al estar en contacto frecuente con los antimicrobianos; similar interpretación se puede dar en el caso de la CMB.

Los resultados del presente estudio, tanto para la CMI como para la CMB, se asemejan a los obtenidos por otros autores (Providencia *et al.* 2000) con suspensiones de cepas de *E. coli* sensibles a ciprofloxacina, pero difieren con los hallados en biocapas en sondas urinarias, es decir, en el primer caso, el trabajar con suspensiones bacterianas, implica un mayor contacto del producto antimicrobiano como en la presente investigación, mientras que aplicar el producto sobre biocapas supone una mayor cantidad de microorganismo y la consecuente protección de unos con otros por estar rodeados de una superficie mucoide.

En base a los resultados obtenidos en la presente investigación, se observó que tanto la leche, yogurt y jugo de toronja, incrementaron la CMI de ciprofloxacina de la cepa 1 (0.02 µg/mL) y de la cepa 2 (0.32 µg/mL) de manera gradual, observándose una CMI de 0.04 µg/ml (leche y yogurt) y 0.08 µg/ml (toronja) para la cepa 1 y una CMI de 0.64 µg/ml (leche y yogurt) y 1.28 µg/ml (toronja) para la cepa 2; estos datos obtenidos expresan lo dicho por Luque *et al.* 2012, quienes de manera textual mencionaron que los fármacos pueden ser alterados como resultado de la interacción con los nutrientes, además es de resaltar que el efecto de los nutrientes también puede verse modificado por la administración concurrente de un fármaco, es por ello que la relación fármaco-nutriente se considera bidireccional.

Dentro de este marco, se puede considerar al calcio presente en la leche, yogurt y jugo de toronja como posible responsable de la disminución del efecto antibacteriano de Ciprofloxacina, tal y como se aprecia en las tablas N° 5; N° 23 y N° 10 correspondientes a la CMI y CMB respectivamente. La afirmación anterior concuerda con lo mencionado por (Neuhofel *et al.* 2002 y Wallace *et al.* 2003) donde indican que productos fortificados con calcio reducen el efecto terapéutico de los antibióticos tales como Ciprofloxacina y Levofloxacina. De igual manera lo señalan (Tuset 2006 y Carda 2015) quienes reportaron que cationes divalentes y trivalentes (Ca²⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Mg²⁺, Al³⁺) presentes en algunos nutrientes, pueden formar complejos insolubles cuando se administran de manera conjunta con las quinolonas y tetraciclinas.

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo se demostró de manera *in-vitro*, que el jugo de toronja en comparación a la leche y yogurt, afecta en mayor medida la CMI de ciprofloxacina, esto debido al fenómeno de quelación (el cual consiste en la unión covalente del calcio con el grupo carboxilo de las quinolonas, originando quelatos metálicos insolubles en agua), mencionado por (Manzano y Moyano 2007 y por Barrera

et al. 2009); pero no solo el calcio disminuiría el efecto de ciprofloxacina pues se ha demostrado de manera *in-vivo* que los compuestos flavonoides (naringenina, naringina y quercetina) y furanocumarinas de la toronja serían responsables de que la biodisponibilidad de los fármacos se vea disminuida, esto debido a que dichos compuestos inactivan el mecanismo transportador transmembrana P170 en el intestino y además inactivan las enzimas CYP 3A4 en el hígado y CYP 3A5 en la pared intestinal como en el hepatocito. (S. de Andrés *et al.* 2004; Politi 2009 y DIGEMID 2000). La naranja y la manzana tendrían compuestos semejantes a la naringina que provocarían el mismo efecto que el jugo de toronja. (Leighton 2008). De estas evidencias se concluye que el efecto antimicrobiano de ciprofloxacina se puede ver disminuido ya sea por fenómenos de quelación o por inactivación de las enzimas.

Basados en los resultados obtenidos en este proyecto sobre la CMI y CMB de ciprofloxacina frente a la cepa N° 1 de *E. coli*, se determinó que ciprofloxacina puede actuar como agente bactericida al coincidir la CMI con la CMB (0.02 µg/mL) según lo observado en las tablas 5 y 10. Estos datos concuerdan con lo expuesto por un grupo de autores, quienes informaron que son pocos los antibióticos cuya CMI coincide con la CMB, ya que por lo general la CMB es superior a la CMI (Paredes y Roca 2004; Desongles *et al.* 2006), sin embargo, cabe mencionar que el comportamiento bacteriostático o bactericida de un antibiótico, estaría determinado en base a la sensibilidad que exprese la cepa en cuestión frente a un determinado antibiótico. A demás cabe mencionar que en el presente trabajo la CMI se determinó por el método de macrodilucion en caldo.

Al encontrarse la concentración mínima bactericida (CMB) de cada grupo tratado (ciprofloxacina, ciprofloxacina con yogurt, ciprofloxacina con leche y ciprofloxacina con jugo de toronja), se procedió a realizar el análisis de varianza (ANOVA) para determinar si la CMB es dependiente o no del producto empleado, determinándose que la concentración mínima bactericida de ciprofloxacina es dependiente del solvente utilizado (agua destilada, leche, yogurt, toronja); por consiguiente para identificar en que grupo o grupos se han producido las diferencias, se realizó la prueba de Tukey, revelándose que sí existen diferencias significativas entre los grupos ya mencionados, siendo la toronja la que tiene mayor poder en la disminución del efecto antimicrobiano de ciprofloxacina, porque permitió un incremento en 145 UFC/mL (0.64 µg/mL), 440 UFC/mL (0.32

ug/mL), 460 UFC/mL (0.16 ug/mL) y 3745 UFC/mL (0.08 ug/mL) en comparación con los otros grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina/yogurt y ciprofloxacina/leche), esto debido al fenómeno de quelación, pues la cantidad de calcio presente en los 250 ml de jugo de toronja fue de aproximadamente 357 mg, a diferencia de los 300 mg de calcio aprox. en 250 ml de leche y los 263 mg de calcio aprox. en 250 ml de yogurt, a diferencia de (Sánchez *et al.* 2003) quienes con la finalidad de detectar variaciones de sensibilidad de cepas de *Escherichia coli* frente a nueve antibióticos seleccionados, aplicaron la prueba de chi cuadrado (X²), previos se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias mediante el sistema MicroScan.

De igual manera el investigador (Cusquisiban, J. 2014) con la finalidad de evaluar patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana frente a quince antibióticos en pacientes pediátricos con Infecciones del Tracto Urinario con Urocultivos positivos en el Hospital Regional de Cajamarca de enero a diciembre 2013, aplicó la prueba de Chi cuadrado.

VI. CONCLUSIONES

Al finalizar el presente trabajo se concluye lo siguiente:

1. La CMI de ciprofloxacina de 500 mg frente a la cepa 1 de *E. coli* fue de 0.02 ug/ml y para la cepa 2 de *E. coli* fue de 0.32 ug/ml. La CMB frente a la cepa 1 fue de 0.02 ug/ml. La cepa 2 no creció en ninguna de las repeticiones, no se determinó la CMB.
2. La leche, yogurt y jugo de toronja incrementaron la CMI de ciprofloxacina frente a *E. coli*; para la cepa 1 de *E. coli*, la leche y yogurt incrementaron la CMI a 0.04 ug/ml y la toronja a 0.08 ug/ml y para la cepa 2 de *E. coli*, la leche y yogurt aumentaron la CMI a 0.64 ug/ml y la toronja a 1.28ug/ml
3. Estadísticamente el yogurt y la toronja inhibieron el efecto antimicrobiano de ciprofloxacina frente a *Escherichia coli*.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda trabajar con ciprofloxacina y otros productos como naranja, piña y/o manzana.
2. Realizar estudios similares utilizando antimicrobianos en otras presentaciones como jarabes y hacer uso de cepas de referencia.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Luque, A., Ballesteros, M., Calleja, A., Cano, I. y Vidal, A. (2010). Interacción entre dieta y fármacos. En D. Bellido, D. Román y P. García (Eds.), *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo* (pp. 631-632). España: Díaz De Santos. Recuperado de <https://books.google.com.pe/books?id=Kr7IFsN2DboC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q=interaccion%20entre%20dieta&f=false>
- Manzano, M. y Moyano, I. (2007). Administración de fármacos por sonda o enterostomía conjuntamente con la nutrición enteral, interacción fármaco-nutriente. En G. Olveira (Ed.), *Manual de nutrición clínica y dietética* (p. 202). España: Díaz De Santos. Recuperado de <http://books.google.com.pe/books?id=ejXytdXNjZkC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
- Comisión de Arbitraje Médico del Estado de Veracruz. (2009). *Guía para la administración segura de medicamentos vía oral*. México: Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez Huelva. Recuperado de <http://www.codamedver.gob.mx/files/2013/12/difus-guia-admin-segura-med-via-oral.pdf>
- Leighton, P. (21 de agosto del 2008). Jugos de pomelo, naranja y manzana reducen el efecto de varios medicamentos. *El Mercurio*. Recuperado de http://www.diariosalud.net/index.php?option=com_content&task=view&id=10711&Itemid=51
- Neuhofel, A., Wilton, J., Victory, J., Hejmanowski, L. & Amsden, G. (2002). Lack of Bioequivalence of Ciprofloxacin when Administered with Calcium-Fortified Orange Juice: A New Twist on an Old Interaction. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42 (4), 461–466. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/00912700222011391/abstract>
- Wallace, W. W., Victory, J. M., & Amsden, G. W. (2003). Lack of Bioequivalence when Levofloxacin and Calcium-Fortified Orange Juice are Coadministered to Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43 (5), 539–544. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0091270003253399/abstract>

- De Andrés, S., Lucena, A. y De Juana, P. (2004). Interacciones entre los alimentos y las estatinas. *Nutr. Hosp*, 19 (4), 195-201. Recupera de <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v19n4/revision.pdf>
- Politi, P. (2009, octubre 16). Farmacología y Medicina. [Mensaje de Blog]. Recupera de <http://farmacoymedicina.blogspot.com/2009/10/interaccion-farmaco-alimento.html>.
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2000). *Toronja: peligro de interacción con medicamentos*. Recuperado de http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2000/ALERTA_05-00.pdf
- Patel, J., Cockerill III, F., Alder, J., Bradford, P., Eliopoulos, G., Hardy, D., Hindler, J., Jenkins, S., Lewis II, J., Miller, L., Powell, M., Swenson, J., Traczewski, M., Turnidge, J., Weinstein, M. & Zimmer, B. (January 2014). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty-four informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 34 (1), 1 - 230. Recuperado de http://www.ncipd.org/UserFiles/CLSI_M100-S24.pdf
- Paredes, F. y Roca. (2004). Acción de los antibióticos: perspectiva de la medicación antimicrobiana.” *Journals Elsevier*, 23(3), 116-124. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-accion-los-antibioticos-perspectiva-medicacion-13059414>
- Desongles, J., García, J., Ponce, E. y Silva, M. (2006). *Técnico especialista en laboratorio del servicio gallego de salud*. (pp. 167-168). España: Edit. MAD, S.L. Recuperado de <https://books.google.com.pe/books?id=nEdwNRSIGmkC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
- Horna, G., Silva, M., Vicente, W. y Tamariz, J. (2005). Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Rev Med Hered*, 16 (1), 39-45. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2005000100007
- Acosta, L. (2015). Infecciones urinarias: Determinación de la actividad antibacteriana de nuevas quinolonas sintéticas. Universidad De La Laguna, España Recuperado de:

<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/1117/Infecciones%20urinarias%20Determinacion%20de%20la%20actividad%20antibacteriana%20de%20nuevas%20quinolonas%20sinteticas.pdf?sequence=1>

Sánchez, J., Guillán, C., Fuster, C., Madrid, F., Jiménez, M. y García, J. (2003). Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. *Rev. Actas Urol. Esp.* 28 (8), 588 - 593. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062004008800005

Cusquisiban, J. (2014). "*Patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana en pacientes pediátricos con infección del tracto urinario con urocultivos positivos en el hospital regional de cajamarca de enero-diciembre 2013*" (tesis licenciatura) Universidad Nacional De Cajamarca, Perú. Recuperado de <http://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/UNC/542/T%20618.92%20C984%202014.pdf?sequence=1>

Providencia, J., Mazza, B., Martínez, L., López, G. y Pascual, Á. (2000). Actividad de ocho fluoroquinolonas frente a biocapas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* sobre sondas urinarias de látex siliconizado. *Rev. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 18 (1), 22-26. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-actividad-ocho-fluoroquinolonas-frente-biocapas-8522#elsevierItemBibliografias>

Tuset Creus, M. (2006). *Interacciones de los fármacos antirretrovirales: de la teoría a la práctica clínica. Estudio retrospectivo de una cohorte de 2140 pacientes atendidos en la Unidad de Farmacia Ambulatoria del Hospital Clinic de Barcelona*. (Tesis doctoral). Universidad de Barcelona, España. Recuperado de http://tdx.cat/bitstream/handle/10803/2843/MTC_TESIS.pdf?sequence=1

Carda, M. (2015). *Enfermedades infecciosas: síntesis de antibióticos y antifúngicos*. Recuperado de <https://pmcarda.files.wordpress.com/2015/02/tema5antib3b3ticosantif3b3ngicos3.pdf>

Koneman, E. (2001). *Diagnostico microbiológico*. Buenos Aires-Argentina: Medica Panamericana.

Serra, H. (2008). Quinolonas. *Separata*, 16 (3), 11-12. Recuperado de <http://www.montpellier.com.ar/separatas/sepQuinolonasFarmacologiaM.pdf>

IX. ANEXOS

ANEXO N° 01

January 2014

Table 2A. (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter Interpretive Criteria (nearest whole mm)				MIC Interpretive Criteria (µg/mL)				Comments
			S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
TETRACYCLINES											
(33) Organisms that are susceptible to tetracycline are also considered susceptible to doxycycline and minocycline. However, some organisms that are intermediate or resistant to tetracycline may be susceptible to doxycycline, minocycline, or both.											
C	Tetracycline	30 µg	≥ 15		12–14	≤ 11	≤ 4		8	≥ 16	
O	Doxycycline	30 µg	≥ 14		11–13	≤ 10	≤ 4		8	≥ 16	
O	Minocycline	30 µg	≥ 16		13–15	≤ 12	≤ 4		8	≥ 16	
FLUOROQUINOLONES											
NOTE: Reevaluation of fluoroquinolones is ongoing.											
See comment (2).											
B	Ciprofloxacin	5 µg	≥ 21		16–20	≤ 15	≤ 1		2	≥ 4	(34) For testing and reporting of <i>Enterobacteriaceae</i> except for <i>Salmonella</i> spp.
B	Levofloxacin	5 µg	≥ 17		14–16	≤ 13	≤ 2		4	≥ 8	

FUENTE: http://www.ncipd.org/UserFiles/CLSI_M100-S24.pdf

ANEXO N° 02

Valores de CMI y CMB (ug/mL) de ocho fluoroquinolonas frente a dos cepas de *Escherichia coli* y dos cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en suspensión

Antimicrobiano	<i>Escherichia coli</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	CBR-3		CBR-4		HUS-3		PBR-2	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Norfloxacino	2	4	16	16	0.25	1	16	32
Ciprofloxacina	0.125	0.5	8	16	≤ 0.05	≤ 0.05	4	8
Ofloxacino	0.25	0.5	16	16	1	4	64	64
Levofloxacino	0.125	0.25	8	8	0.25	2	16	32
Clinafloxacino	≤ 0.08	≤ 0.08	1	2	≤ 0.02	0.125	1	2
Esparfloxacino	0.08	0.25	32	32	0.25	2	32	64
Trovafloxacino	0.08	0.08	64	64	0.25	1	16	64
Moxifloxacino	0.08	0.08	16	16	0.5	4	64	64

CMI= concentración mínima inhibitoria CMB= concentración mínima bactericida

Actividad inhibitoria de ocho fluoroquinolonas frente a biocapas formadas sobre sondas urinarias de látex siliconizado durante 6 a 24 h, de dos cepas de *Escherichia coli* y dos cepas de *Pseudomonas aeruginosa*

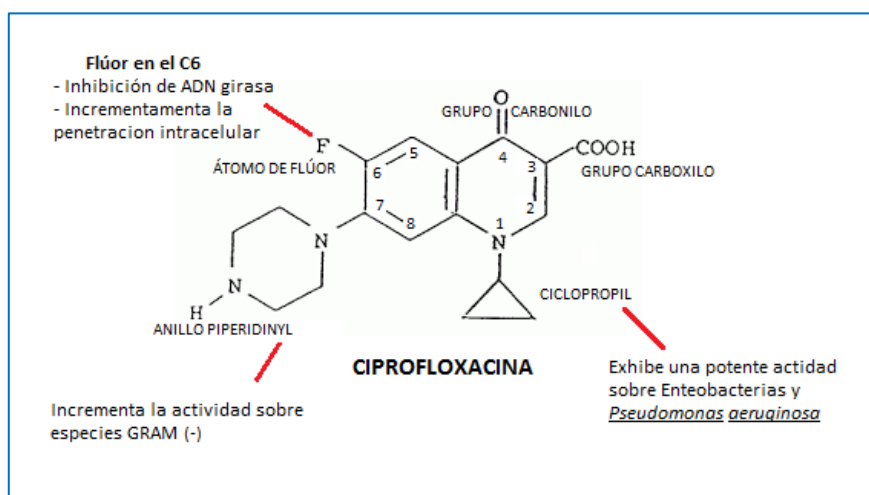
Antimicrobiano	<i>Escherichia coli</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	CBR-3		CBR-4		HUS-3		PBR-2	
	6 h	24 h	6 h	24 h	6 h	24 h	6 h	24 h
Norfloxacin	2	4	1	2	1	8	2	2
Ciprofloxacina	1	1	2	1	≤ 1	1	2	1
Ofloxacin	8	4	1	1	2	4	4	2
Levofloxacin	> 8	4	2	2	4	2	0.5	1
Clinafloxacina	> 4	8	2	2	2	2	0.5	4
Esparfloxacina	> 8	2	4	2	4	2	1	4
Trovafloxacina	> 16	1	4	2	2	2	2	1
Moxifloxacina	> 16	2	2	2	1	4	4	2

Actividad bactericida de ocho fluoroquinolonas frente a biocapas formadas sobre sondas urinarias de látex siliconizado durante 6 a 24 h, de dos cepas de *Escherichia coli* y dos cepas de *Pseudomonas aeruginosa*

Antimicrobiano	<i>Escherichia coli</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	CBR-3		CBR-4		HUS-3		PBR-2	
	6 h	24 h	6 h	24 h	6 h	24 h	6 h	24 h
Norfloxacin	> 16	> 8	16	> 64	64	>4 096	32	> 128
Ciprofloxacina	> 512	> 32	16	16	256	1 024	> 128	> 128
Ofloxacin	>1 024	> 32	8	> 32	128	>2 048	64	> 32
Levofloxacin	>2 048	> 32	32	> 128	256	1 024	> 128	> 128
Clinafloxacina	>2 048	64	64	128	128	64	128	128
Esparfloxacina	1 024	32	64	> 64	1 024	256	32	32
Trovafloxacina	>1 024	> 32	16	> 16	1 024	1 024	> 64	> 8
Moxifloxacina	2 048	32	64	> 64	128	>1 024	> 64	> 16

FUENTE: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-actividad-ocho-fluoroquinolonas-frente-biocapas-8522>

ANEXO N° 03



La presencia de un grupo carboxilo en la posición C3, contigua al carbonilo cetónico, permite a las quinolonas la formación de quelatos metálicos (figura 5.35).

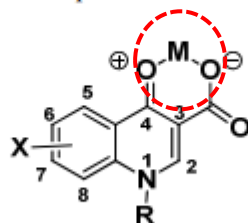
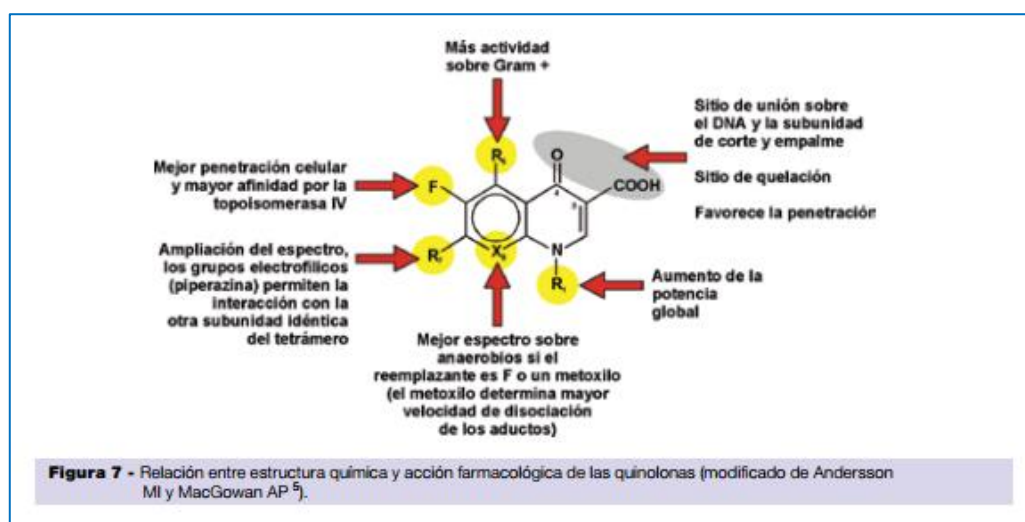


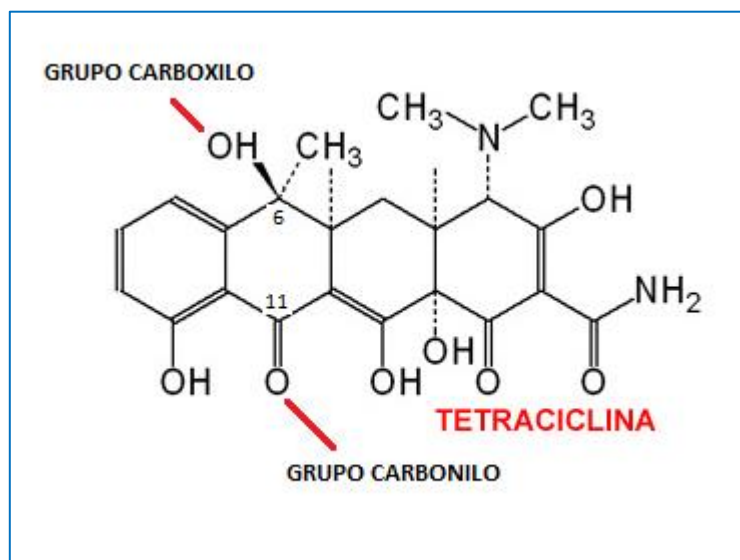
Figura 5.35. Efecto quelante de las quinolonas

FUENTE: <https://pmcarda.files.wordpress.com/2015/02/tema5-antibic3b3ticosantifc3bangicos.pdf>



FUENTE: <http://www.montpellier.com.ar/separatas/sepQuinolonasFarmacologiaM.pdf>

ANEXO N° 04



Una propiedad química característica de las tetraciclinas es su capacidad para formar quelatos insolubles a pH neutro con ciertos iones metálicos, tales como Fe^{2+} , Al^{3+} , Ca^{2+} y Mg^{2+} entre otros. La reacción tiene lugar a nivel del sistema dicarbonílico C11-C12, como se indica en la Figura 25.13.

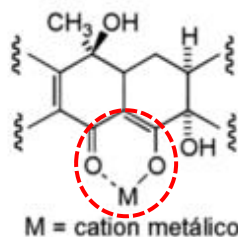


Figura 25.13. Formación de quelatos.

FUENTE: https://books.google.com.pe/books?id=4LwpfcjAhoMC&printsec=frontcover&dq=introduccion+a+la+quimica+terapeutica&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwilx8GI5d_KAhWMNiYKHRLXCGwQ6AEIGzAA#v=onepage&q=introduccion%20a%20la%20quimica%20terapeutica&f=false

ANEXO N° 05

1. Preparación de la solución estándar o madre de ciprofloxacina a una concentración de 20480 $\mu\text{g/mL}$

$$WA \text{ mg} = \frac{VSE \text{ mL} \times CSE \text{ ug/mL}}{PA \text{ ug/mg}}$$

WA : Peso del antibiótico

VSE : Volumen de la solución estándar en mL

CSE : Concentración de la solución estándar en ug/mL

PA : Potencia del antibiótico

Desarrollo:

Para preparar un litro de solución madre del antibiótico a una concentración de **20480 ug/mL** , se empleó pastillas de Ciprofloxacina con una potencia de **500 ug/mg** , de esta manera y haciendo uso de la fórmula estandarizada se obtuvo **10240mg**, cantidad de antibiótico necesaria para preparar un litro de la solución madre.

$$WA \text{ mg} = \frac{VSE \text{ mL} \times CSE \text{ ug/mL}}{PA \text{ ug/mg}}$$

$$WA = \frac{250 \text{ mL} \times 20480 \text{ ug/mL}}{500 \text{ ug/mg}}$$

$$WA = 10240 \text{ mg}$$

- Expresado en gramos, sería: **10,24 g** de antibiótico.

ANEXO N° 06

CUADRO 1. Procedimiento para la determinación de la CMI de ciprofloxacina de 500 mg

Tubo N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Caldo Mueller Hinton	-----	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Volumen en mL del Antibiótico de Trabajo y con Concentración ug/mL	0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	→ 0,5	-----	-----
	10,24	5,12	2,56	1,28	0,64	0,32	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0,005	0,0025	CI	CE
Inóculo del microorganismo	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-----
Volumen final mL	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0,5

CI= Control del inóculo; CE= Control de esterilidad

ANEXO N° 07

Determinación de la concentración mínima bactericida (CMB).

Se preparó una dilución de cultivo bacteriano en base al tubo de Mac Farland N°05 (1.5×10^8 UFC/mL), la cual se diluyó 1/100 de Muller Hinton para obtener inóculo de trabajo, dando como resultado 1.5×10^6 UFC/mL.

Cálculos:

- 0.5ml es la cantidad de inóculo q se puso a cada tubo del 1° al 14°

$$1.5 \times 10^6 \text{ ufc/ml.} \longrightarrow 1 \text{ mL}$$

$$X \longrightarrow 0.5 \text{ mL}$$

$$X = 7.5 \times 10^5 \text{ ufc/mL}$$

- Entonces en 0.5mL de inóculo bacteriano (*Escherichia coli*) habrá 7.5×10^5 ufc/mL.

- Si en cada tubo del 1° al 14° se depositó 7.5×10^5 ufc/mL, de inóculo bacteriano, la población sobreviviente fue:

7.5×10^5 ufc/mL $\longrightarrow$ 100% (población viva)

X $\longrightarrow$ 0.1% (sobrevivientes)

X= 750 ufc/mL (sobrevivientes)

ANEXO N° 08

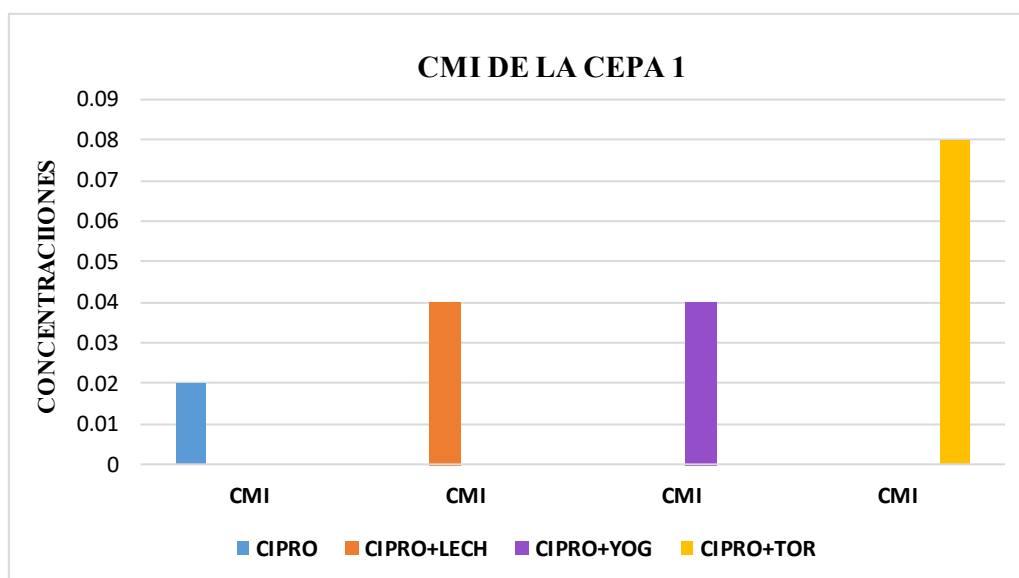


Fig. 13 Comparación de la CMI en los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja) frente a la cepa 1 de *Escherichia coli*

ANEXO N° 09

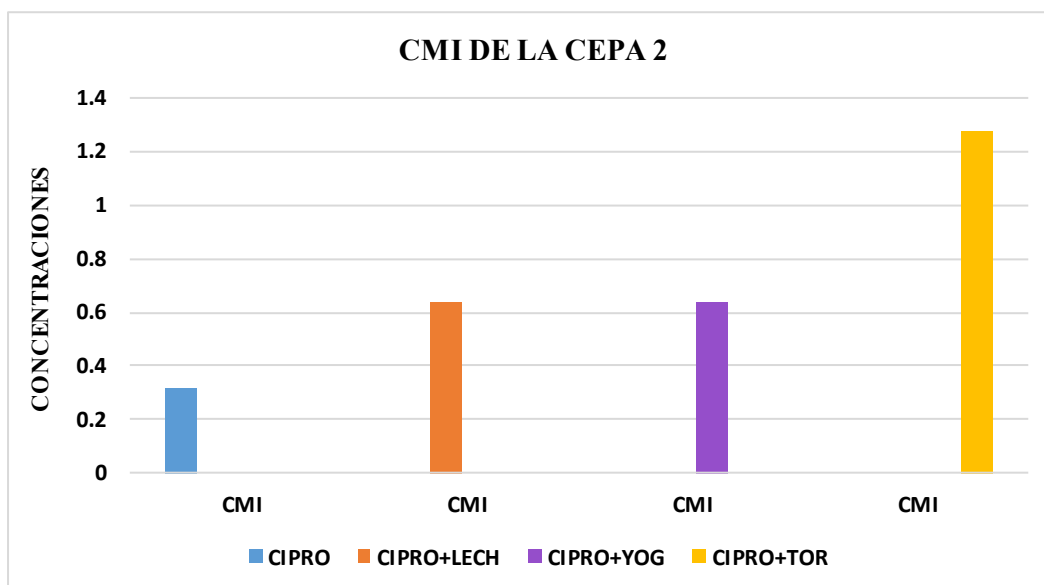


Fig. 14 Comparación de la CMI en los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja) frente a la cepa 2 de *Escherichia coli*

ANEXO N° 10

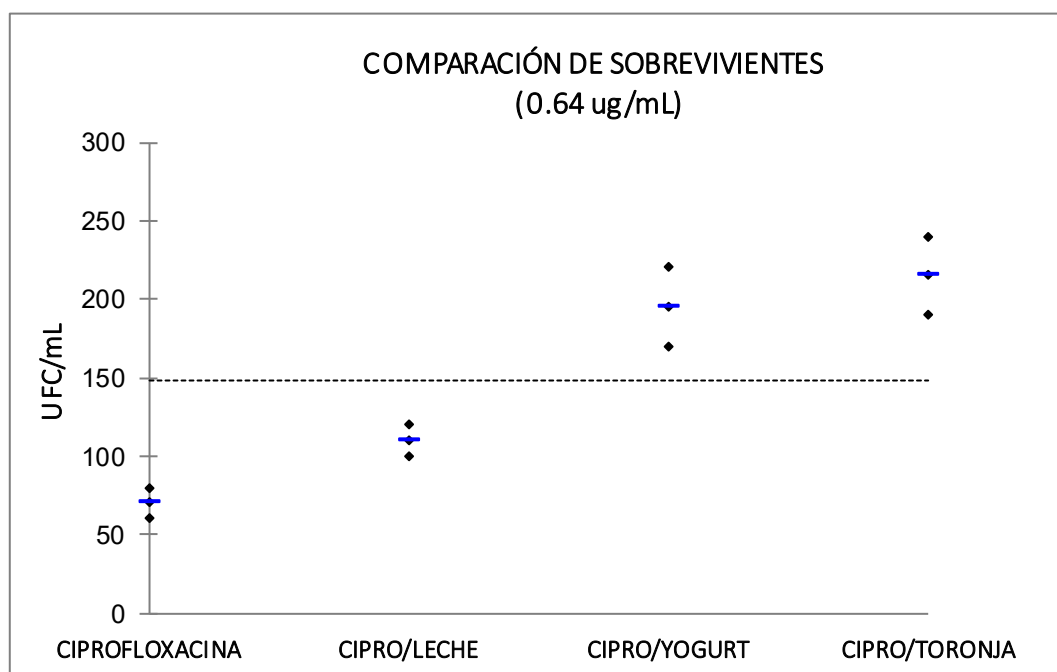


Fig. 15 Comparación de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración de 0.64 ug/mL frente a ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja.

ANEXO N° 11

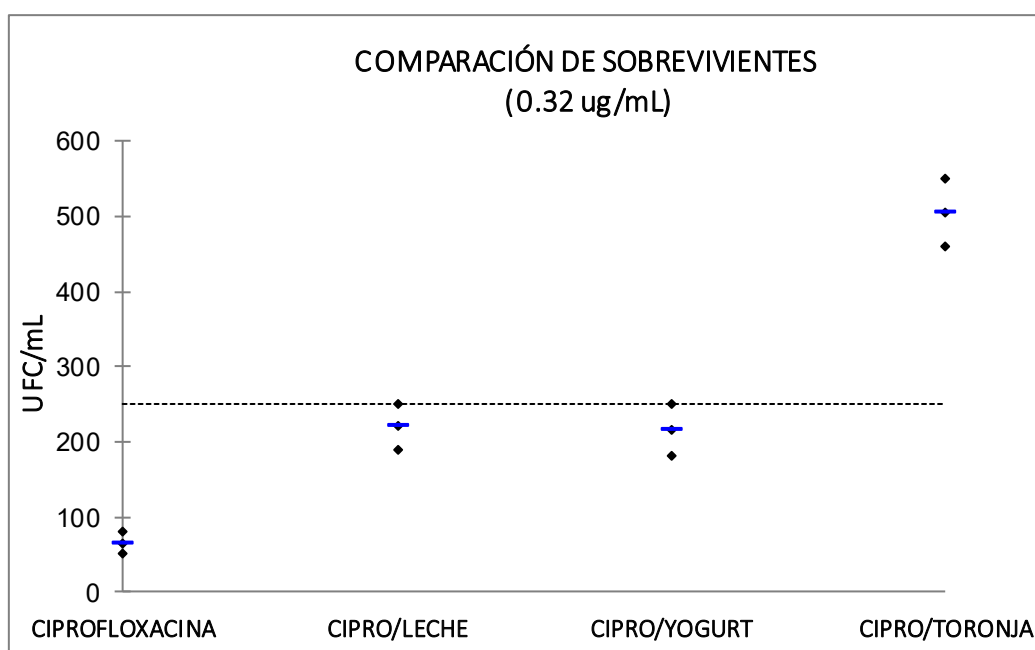


Fig. 16 Comparación de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración de 0.32 ug/mL frente a ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja.

ANEXO N° 12

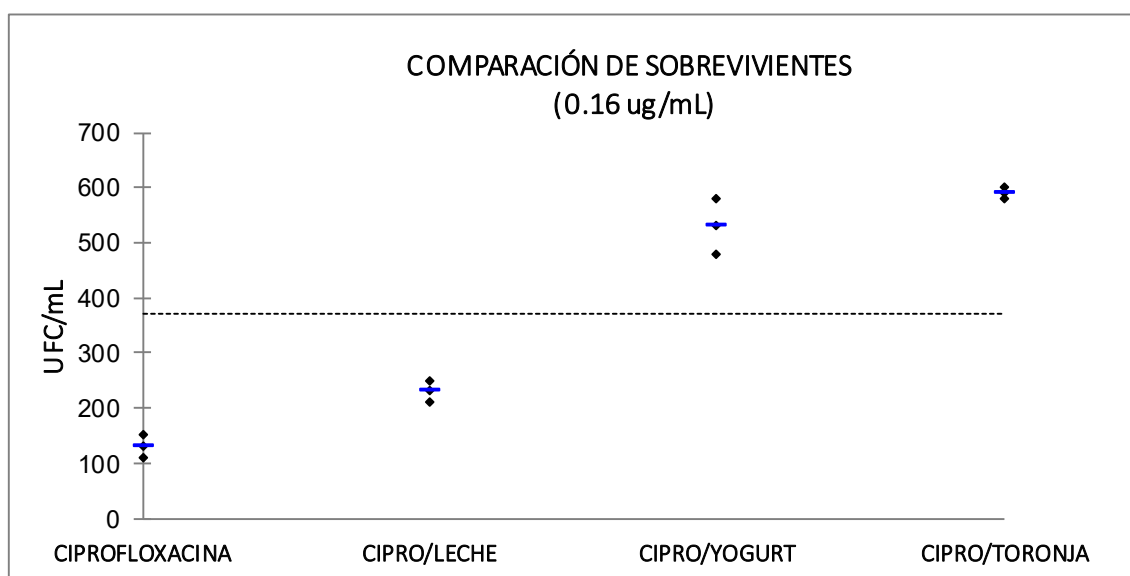


Fig. 17 Comparación de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* 1 a la concentración de 0.16 ug/mL frente a ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja.

ANEXO N° 13

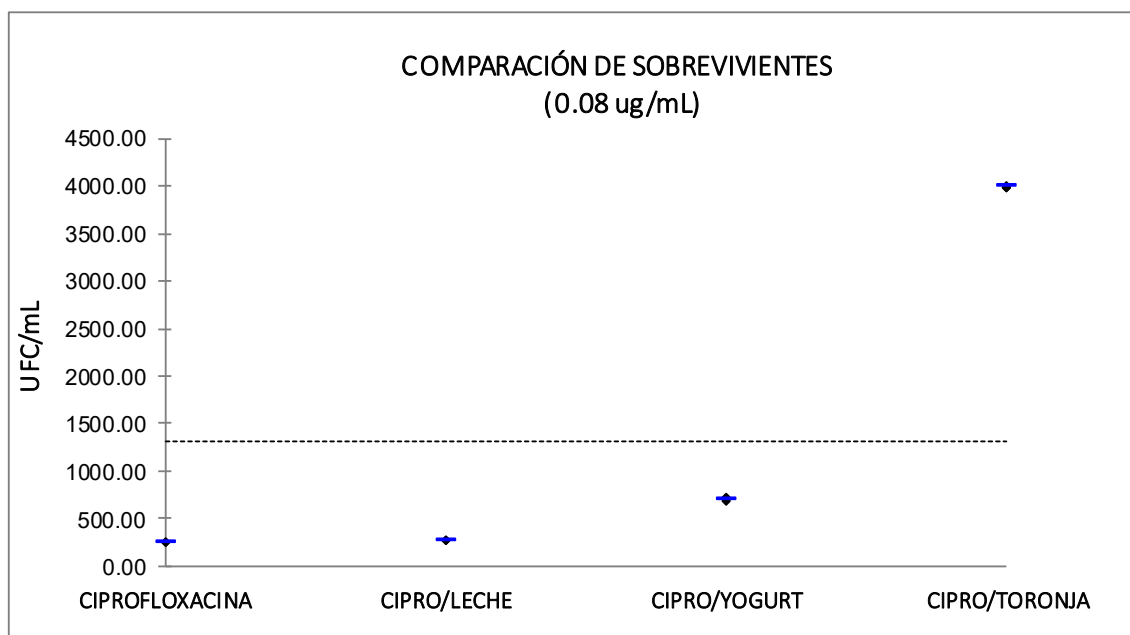


Fig. 18 Comparación de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* 1 a la concentración de 0.08 ug/mL frente a ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja.

ANEXO N° 14

Tabla 24 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.64 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

Concentración	Ciprofloxacina	Cipro/Leche	Cipro/Yogurt	Cipro/Toronja
0.64	60	100	170	190
0.64	80	120	220	240
0.64	70	110	195	215
Promedio	70	110	195	215

ANEXO N° 15

Tabla 25 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.32 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

Concentración	Ciprofloxacina	Cipro/Leche	Cipro/Yogurt	Cipro/Toronja
0.32	50	190	180	460
0.32	80	250	250	550
0.32	65	220	215	505
Promedio	65	220	215	505

ANEXO N° 16

Tabla 26 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.16 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

Concentración	Ciprofloxacina	Cipro/Leche	Cipro/Yogurt	Cipro/Toronja
0.16	110	210	480	580
0.16	150	250	580	600
0.16	130	230	530	590
Promedio	130	230	530	590

ANEXO N° 17

Tabla 27 Promedio de sobrevivientes de la cepa 1 de *E. coli* a la concentración mínima bactericida (CMB) de 0.08 para los cuatro grupos (ciprofloxacina, ciprofloxacina con leche, ciprofloxacina con yogurt y ciprofloxacina con jugo de toronja)

Concentración	Ciprofloxacina	Cipro/Leche	Cipro/Yogurt	Cipro/Toronja
0.08	250	260	720	4010
0.08	250	270	690	3980
0.08	250	265	705	3995
Promedio	250	265	705	3995

ANEXO N° 18



INFORMACIÓN NUTRICIONAL
Tamaño de porción : 200 g
Porciones por envase : 5

	100 g	Porción	% RD*
Energía (kcal)	91	182	9
Grasa total (g)	2,4	4,8	7
Grasa saturada (g)	1,5	3,0	15
Grasas trans (g)	0	0	
Coolesterol (mg)	7	14	5
Sodio (mg)	43	86	4
Carbohidratos totales (g)	14,5	29,0	9
Azúcares (g)	14,5	29,0	9
Fibra dietaria (g)	0,0	0,0	0
Proteínas (g)	2,8	5,6	11
Calcio (mg)	105	210	26
Vitamina D (mg)	88	176	22

Valores de % diario basados en una dieta de 2000 kcal.
(*) Fuente de nutrientes expresado como % del Requerimiento
Dato (PU)-CODEX/FDA

Ingredientes:
Leche entera, azúcar, pulpa de fresa, estabilizantes: (SIN 1442) y (SIN 1440), esencia artificial de fresa, colorante natural: (SIN 120); y cultivos lácteos.

Elaborado en instalaciones donde se procesan productos a base de leche.

GLORIA S.A.
PL1: Av. La Cresentina 190
Lurigancho - Chosica, Lima
RSA A8007009N NAGOSA
PL2: Av. Gral. Diez Canseco
Cercado - Arequipa.
RSA A8910510N DAGOSA
RUC 20100190797
PRODUCTO PERUANO

Fig. 19 Etiqueta del informe nutricional del yogurt GLORIA: por cada 100 g de yogurt existe 105 mg de calcio.

ANEXO N° 19

Pomelo(100 g de sustancia comestible)	
Agua	88,4 g
Proteínas	068 g
Lípidos	0,1 g
Carbohidratos	9,8 g
Calorías	39 Kcal
Vitamina A	80 UI
Vitamina B1	0,04 mg
Vitamina B6	0,02 mg
Ácido nicotínico	0,2 mg
Ácido pantoténico	0,25 mg
Vitamina C	40 mg
Sodio	2 mg
Potasio	198 mg
Calcio	17 mg
Magnesio	10 mg
Ácido málico	80 mg
Ácido cítrico	1460 mg
Vitamina B6	0,02 mg

Fig. 20 Aporte nutricional de la toronja o pomelo: por cada 100 g de sustancia comestible existe 17 mg de calcio. **FUENTE:** <http://www.zonadiet.com/comida/citricos.htm>

ANEXO N° 20



Fig. 21 Aporte nutricional de la leche de vaca: por cada 100 ml de leche existe 120 mg de calcio. **FUENTE:** <http://alimentoscalcio.com/calcio-leche>

ANEXO N° 21



Fig. 22 Blister de Ciprofloxacina de Laboratorios Medrock

ANEXO N° 22

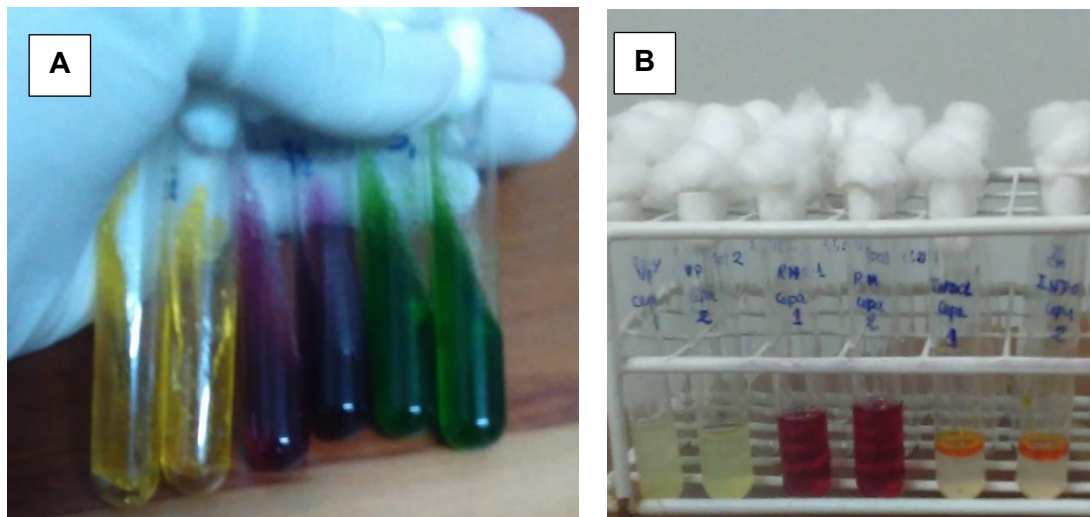


Fig. 23 Pruebas bioquímicas para *E. coli*: A. Citrato (-), LIA (K/K), TSI (A/A, Gas)
B) VP (-), RM (+), Indol (+)

ANEXO N° 23



Fig. 24 Cepas N° 1 y N° 2 de *Escherichia coli* en agar TSA

ANEXO N° 24

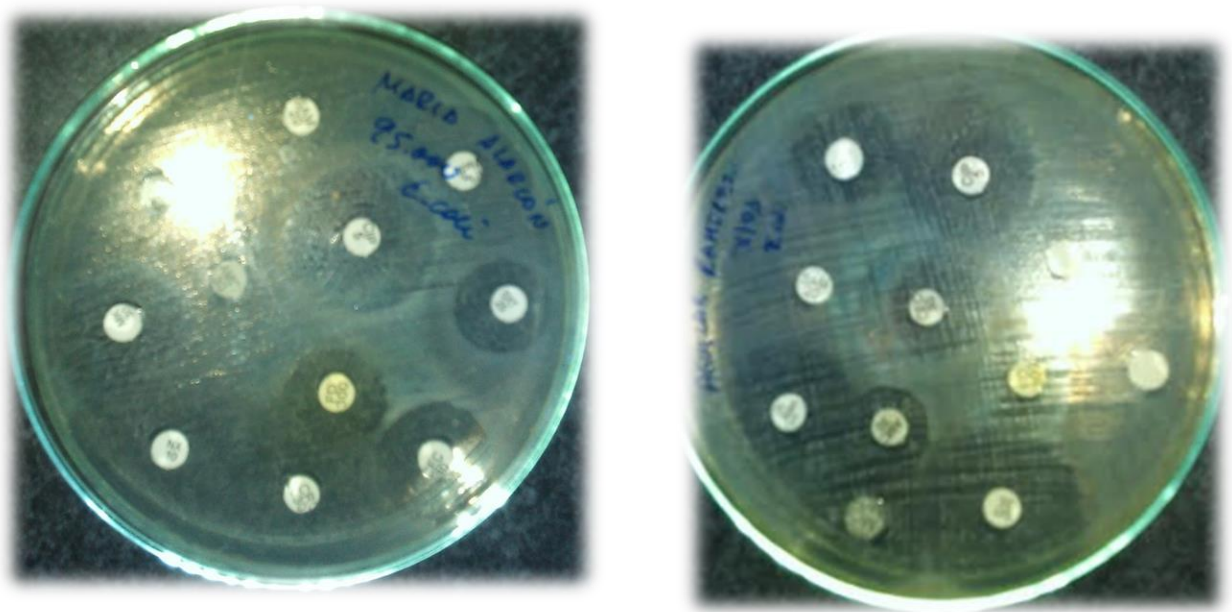


Fig. 25 Antibiogramas de las Cepas N° 1 y N° 2 de *Escherichia coli* sensibles a Ciprofloxacino

ANEXO N° 25



Fig. 26 Solución madre de Leche, yogurt y toronja

ANEXO N° 26



ANEXO N° 27



Fecha de sustentación: _____

Ivón Núñez Dávila
Investigadora Responsable

Jacqueline Tomapasca Vicente
Investigadora Responsable

Martha Vergara Espinoza
Patrocinadora

