

**Universidad Católica de Santa María**

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**



**POTENCIA ANTIBIÓTICA DE LA ERITROMICINA  
ETILSUCCINATO 250mg/5mL DE MEDICAMENTOS DE MARCA  
COMERCIAL Y GENÉRICOS REGULADOS POR LA DIGEMID  
AREQUIPA, 2017-2018**

Tesis presentada por la Bachiller:

**Palacios Mamani, Noemi**

Para optar el título profesional de

**Químico Farmacéutico**

Asesor: Dra. Velasco Lozano, Gaby

**Arequipa – Perú**

**2018**

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA  
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas  
y Biotecnológicas  
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Expediente N°. 20170000048852  
N° Trámite en Fac. 1734-2017  
Fecha 31-10-2017

FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL

DE: PALACIOS MAMANI, Noemi

TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:

"VALORACION BIOLOGICA DE LA ERITROMICINA ETILSUCCINATO 250 mg/5 ml DE  
MEDICAMENTOS DE MARCA Y GENERICOS REGULADOS POR LA DIGEMID. AREQUIPA-  
2017"

DICTAMINADORES: 1) Dr. José Villanueva Salas 2) Dra. Yenny López Valencia

DICTAMEN DE PLAN: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por la recurrente, se ha procedido a la revisión del trabajo de investigación y hechas las observaciones y sugerencias correspondientes, consideramos que se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad  
Atentamente

Firmas :   (Devolver antes de 8 días hábiles) Fecha 26/01/18

ASESOR: Dra. Gaby Velasco Lozano

DICTAMEN DE ASESOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación se ha asesorado el presente Trabajo de Investigación y después de efectuadas las observaciones, considero que el título debe cambiar a: "POTENCIA ANTIBIOTICA DE LA ERITROMICINA ETILSUCCINATO 250 mg/5ml DE MEDICAMENTOS DE MARCA COMERCIAL Y GENERICOS REGULADOS POR LA DIGEMID AREQUIPA, 2017-2018" y luego de verificado el cumplimiento de los objetivos y la redacción del informe con los resultados, discusión y conclusiones correspondientes considero se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad.  
Atentamente

Firma  Fecha 10/02/18

DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:

1) Dr. José Villanueva Salas 3) Dra. Karin Vera López  
2) Dra. Yenny López Valencia

DICTAMEN DE BORRADOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por la recurrente, y luego de haber verificado el cumplimiento de los objetivos, la redacción del informe, de los resultados, discusión y conclusiones correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad.  
Atentamente

Firma   (Devolver antes de 15 días hábiles) Fecha

JURADOS: Presidente Dr. José Villanueva Salas  
Vocal Dra. Yenny López Valencia  
Secretario Dra. Karin Vera López

SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:

Fecha: 22/08/18 Hora: 19.00 Local: C- 402 (SUM)

  
DECANO

## DEDICATORIA

*Posiblemente no entiendas mis palabras, pero para cuando seas capaz, quiero que te des cuenta de lo que significas para mí. Eres mi musa, mi principal pilar, la razón de mi esfuerzo por el presente y por el mañana. Muchas gracias hija Antuaneth.*

*A mis padres César y Hilda por haber confiado en mí, apoyarme en cada paso de mi vida profesional y mostrarme el camino hacia la superación.*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios porque bajo su bendición me permitió presentar este trabajo de Grado.*

*La vida se encuentra plegada de retos, y uno de ellos es la universidad. Tras verme dentro de ella, me he dado cuenta que más allá de ser un reto, es una base no solo para mi entendimiento del campo en el que me he visto inmersa, sino para lo que concierne la vida y el futuro, mis maestros gran parte de ello.*

*A mi asesora Dra. Gaby Velasco Lozano, por sus aportes, sus consejos y cada minuto de su tiempo dedicado a mi tesis.*

*A mi compañero de vida, Víctor, por cada instante a mi lado.*

*Rocío M., Alejandra T., gracias por cada aporte, cada enseñanza en este trance hacia la vida profesional.*

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	VII
ÍNDICE DE TABLAS .....	VIII
RESUMEN .....	IX
ABSTRACT .....	X
HIPÓTESIS .....	XI
OBJETIVOS .....	XII
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO .....	1
1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS .....	2
1.1. INFECCIONES POR HONGOS .....	2
1.2. INFECCIONES POR VIRUS .....	2
1.3. INFECCIONES POR PARÁSITOS .....	2
1.4. INFECCIONES POR BACTERIAS .....	3
1.4.1. BACTERIA <i>Kocuria rhizophila</i> .....	3
1.4.2. CEPAS CERTIFICADAS (ATCC) .....	4
2. ANTIINFECCIOSOS .....	4
2.1 ANTIHELMÍNTICOS .....	4
2.2 ANTIFÚNGICOS .....	4
2.3 ANTIVIRALES .....	4
2.4 ANTIPROTOZOARIOS .....	5
2.5 ANTIBACTERIANOS .....	5
3. FARMACOTERAPIA DE LAS INFECCIONES POR BACTERIAS .....	5
3.1. TERAPIA EMPÍRICA .....	6
3.2. TERAPIA DEFINITIVA .....	6
3.3. ANTIBIÓTICOS .....	6

3.3.1. DEFINICIÓN .....	6
3.3.2. CLASIFICACIÓN.....	6
3.3.3. MACRÓLIDOS.....	7
a. ERITROMICINA ETILSUCCINATO.....	7
a.1. FARMACOCINÉTICA DE LA ERITROMICINA .....	8
a.2. INDICACIONES .....	9
a.3. CONTRAINDICACIONES.....	9
a.4. RESISTENCIA BACTERIANA A LA ERITROMICINA.....	10
a.5. PRECAUCIONES .....	10
a.6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS .....	10
a.7. REACCIONES ADVERSAS .....	10
a.8. POSOLOGÍA.....	11
a.9. TOXICIDAD .....	11
a.10. PRESENTACIONES.....	11
4. MEDICAMENTOS DE MARCA COMERCIAL Y GENÉRICOS .....	11
5. VALORACIÓN MICROBIOLÓGICA DE ANTIBIÓTICOS .....	12
5.1. MÉTODO CILINDRO-PLACA .....	12
5.2. MÉTODO TURBIDIMÉTRICO.....	13
6. ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE.....	13
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS .....	14
1. MATERIALES.....	15
1.1. MATERIAL BIOLÓGICO.....	15
1.2. MATERIAL DE VIDRIO .....	15
1.3. MATERIAL DE LABORATORIO.....	15
1.4. EQUIPOS DE LABORATORIO .....	15
1.5. REACTIVOS.....	16

2. MÉTODOS .....	16
2.1. PREPARACIÓN DEL INÓCULO .....	16
2.2. PREPARACIÓN DEL BUFFER O SOLUCIÓN TAMPÓN .....	17
2.3. PREPARACIÓN DE LOS ESTÁNDARES Y MUESTRA PROBLEMA.....	17
2.3.1. ESTÁNDARES .....	17
2.3.2. MUESTRA PROBLEMA .....	17
2.4. PREPARACIÓN DE LAS PLACAS .....	18
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	18
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	20
1. PREPARACIÓN DEL INÓCULO.....	21
2. POTENCIA ANTIBIÓTICA.....	21
2.1. ESTÁNDARES DE ERITROMICINA.....	21
2.2. ERITROMICINA DE MARCA COMERCIAL .....	30
2.3. ERITROMICINA GENÉRICA.....	31
2.4. ERITROMICINA DE MARCA COMERCIAL Y GENÉRICA .....	32
2.3. POTENCIA TEÓRICA.....	33
CONCLUSIONES.....	38
SUGERENCIAS.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40
ANEXOS .....	46

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Estructura celular de las bacterias Grampositivas y Gramnegativas .....	3
Figura 1.2. Mecanismo de acción de los macrólidos.....	7
Figura 1.3. Estructura química de la Eritromicina etilsuccinato .....	8
Figura 3.1. Cultivo de <i>Kocuria rhizophila</i> .....	21
Figura 3.2. Arreglo experimental de la preparación de estándares de Eritromicina .....	21
Figura 3.3. Arreglo experimental de la adición de cilindros con Eritromicina .....	22
Figura 3.4. Gráfico de calibración I de la potencia antibiótica de Eritromicina.....	26
Figura 3.5. Gráfico de calibración II de la potencia antibiótica de Eritromicina .....	27
Figura 3.6. Gráfico de calibración III de la potencia antibiótica de Eritromicina.....	27
Figura 3.7. Gráfico de calibración IV de la potencia antibiótica de Eritromicina.....	28
Figura 3.8. Gráfico de calibración V de la potencia antibiótica de Eritromicina.....	29
Figura 3.9. Gráfico de calibración VI de la potencia antibiótica de Eritromicina.....	29
Figura 3.10. Comparación de la potencia antibiótica de la Eritromicina genérica y de marca comercial.....	33
Figura 3.11. Comparación de la potencia antibiótica de la Eritromicina genérica y de marca comercial con el valor de referencia .....	34

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Propiedades de algunos macrólidos comparados con la Eritromicina .....	9
Tabla 2.1. Preparación de estándares de Eritromicina.....	17
Tabla 2.2. Preparación de diluciones de muestras de Eritromicina.....	18
Tabla 3.1. Halos de los estándares del gráfico de calibración I.....	22
Tabla 3.2. Halos de los estándares del gráfico de calibración II .....	23
Tabla 3.3. Halos de los estándares del gráfico de calibración III.....	23
Tabla 3.4. Halos de los estándares del gráfico de calibración IV .....	24
Tabla 3.5. Halos de los estándares del gráfico de calibración V .....	24
Tabla 3.6. Halos de los estándares del gráfico de calibración VI.....	25
Tabla 3.7. Preparación del gráfico de calibración: Potencia antibiótica .....	25
Tabla 3.8. Datos del gráfico de calibración 1 (halos en milímetros).....	26
Tabla 3.9. Datos del gráfico de calibración 2 (halos en milímetros).....	26
Tabla 3.10. Datos del gráfico de calibración 3 (halos en milímetros).....	27
Tabla 3.11. Datos del gráfico de calibración 4 (halos en milímetros).....	28
Tabla 3.12. Datos del gráfico de calibración 5 (halos en milímetros).....	28
Tabla 3.13. Datos del gráfico de calibración 6 (halos en milímetros).....	29
Tabla 3.14. Halos de las muestras de Eritromicina de marca comercial .....	30
Tabla 3.15. Potencia antibiótica de Eritromicina de marca comercial .....	30
Tabla 3.16. Potencia antibiótica de Eritromicina de marca comercial (continuación)....	31
Tabla 3.17. Halos de las muestras de Eritromicina genérica.....	31
Tabla 3.18. Potencia antibiótica de Eritromicina genérica.....	32
Tabla 3.19. Potencia antibiótica de Eritromicina genérica (continuación).....	32
Tabla anexa 1. Composición del agar para antibióticos N°1.....	52
Tabla anexa 2. Composición del agar para antibióticos N°11.....	52

## RESUMEN

Las enfermedades infecciosas representan uno de los mayores flagelos de nuestra era. Para combatirlas es preciso contar con un esquema farmacoterapéutico concretamente establecido. En Perú se cuenta con los productos de marca comercial y genéricos regulados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), los cuales deben cumplir requisitos de calidad, seguridad y eficacia. El objetivo de la presente investigación consistió en comparar la potencia antibiótica entre los productos genéricos y de marca comercial en base a Eritromicina etilsuccinato regulados por DIGEMID. La metodología consistió en emplear el método cilindro-placa con cultivos microbiológicos de la cepa *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, relacionando el diámetro del halo de inhibición de crecimiento del microorganismo con la potencia antibiótica. Los resultados indicaron que la potencia antibiótica de los medicamentos de marca es:  $253.57 \pm 13.95$  mg/5mL,  $244.55 \pm 14.47$  mg/5mL y  $278.51 \pm 16.31$  mg/5mL. Por su parte, la potencia antibiótica de los medicamentos genéricos es:  $257.79 \pm 10.05$  mg/5mL,  $259.63 \pm 12.75$  mg/5mL y  $253.31 \pm 11.64$  mg/5mL. Se concluyó que no hay diferencia significativa entre la potencia antibiótica de tres productos genéricos y tres productos de marca comercial. Se concluyó además que no hubo diferencia significativa al comparar independientemente la potencia antibiótica de los productos genéricos y de marca comercial con el valor teórico que ambos refieren, estando dentro del rango de 225-300 mg/5mL establecido por la USP-40.

**Palabras clave:** Eritromicina, Potencia Antibiótica, *Kocuria rhizophila*, Medicamento Genérico, Medicamento Comercial.

### ABSTRACT

Infectious illnesses represent one of the major scourges of our era. To face them, counting on a well-established pharmacotherapeutic scheme is precise. The brand and generic products are accountable in Peru for such purposes, regulated by the General Direction of Medicaments, Inputs and Drugs (DIGEMID), which should accomplish with quality, safety and efficacy requirements. The objective of the present investigation consisted in comparing the antibiotic power between generic and brand products based on erythromycin ethylsuccinate, as well as to compare such profiles with the theoretical value of antibiotic power using the cylinder-plate method with microbiological cultures with the *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 strain, relating the microorganism's inhibition halo diameter with the antibiotic power. Results showed that the antibiotic power of the commercial medicaments is:  $253.57 \pm 13.95$  mg/5mL,  $244.55 \pm 14.47$  mg/5mL and  $278.51 \pm 16.31$  mg/5mL. On the other hand, the antibiotic power of the generic medicaments is:  $257.79 \pm 10.05$  mg/5mL,  $259.63 \pm 12.75$  mg/5mL and  $253.31 \pm 11.64$  mg/5mL. It was concluded that there is no significant difference between the antibiotic power of three generic products and three brand products. It was also concluded that there was no significant difference in comparing independently the antibiotic power of the generic and brand products with the theoretical value that both refer, being inside the range 225-300 mg/5mL as established by the USP-40.

**Key words:** Erythromycin, antibiotic power, *Kocuria rhizophila*, generic medicament, commercial medicament.



## HIPÓTESIS

Dado que la concentración declarada de Eritromicina etilsuccinato de los medicamentos comercializados en las diferentes cadenas de farmacia en la ciudad de Arequipa, de marca comercial y genéricos, son regulados por DIGEMID; es posible que la potencia antibiótica de estos no difiera entre sí.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Valorar la potencia antibiótica de los productos de marca comercial y genéricos conteniendo Eritromicina etilsuccinato 250 mg / 5mL regulados por DIGEMID.

### Objetivos específicos

1. Determinar la potencia antibiótica de las muestras de Eritromicina etilsuccinato 250 mg / 5 mL en suspensión de medicamentos de marca comercial.
2. Determinar la potencia antibiótica de las muestras de Eritromicina etilsuccinato 250 mg / 5 mL en suspensión de medicamentos genéricos.
3. Comparar la potencia antibiótica de la Eritromicina etilsuccinato 250 mg / 5 mL en medicamentos de marca comercial y genéricos, entre ellos y con respecto a su concentración declarada por el laboratorio.



# **CAPÍTULO I**

## **MARCO TEÓRICO**

## 1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Son enfermedades provocadas por un patógeno que invade a un huésped. Dicho patógeno puede ser un hongo, virus, parásito o bacteria. [1-3]

### 1.1. INFECCIONES POR HONGOS

Las infecciones micóticas, producidas por hongos, suelen deberse en gran parte a las toxinas producidas por ellos, por ejemplo *Candida albicans* produce una toxina peptídica llamada candidalísina, que ocasiona infecciones en mucosas. Por otro lado, *Candida* y *Aspergillus* en su mayoría desencadenan infecciones oportunistas, afectando a pacientes en estado crítico como lo son quienes acaban de recibir trasplantes de órganos. [4-6]

### 1.2. INFECCIONES POR VIRUS

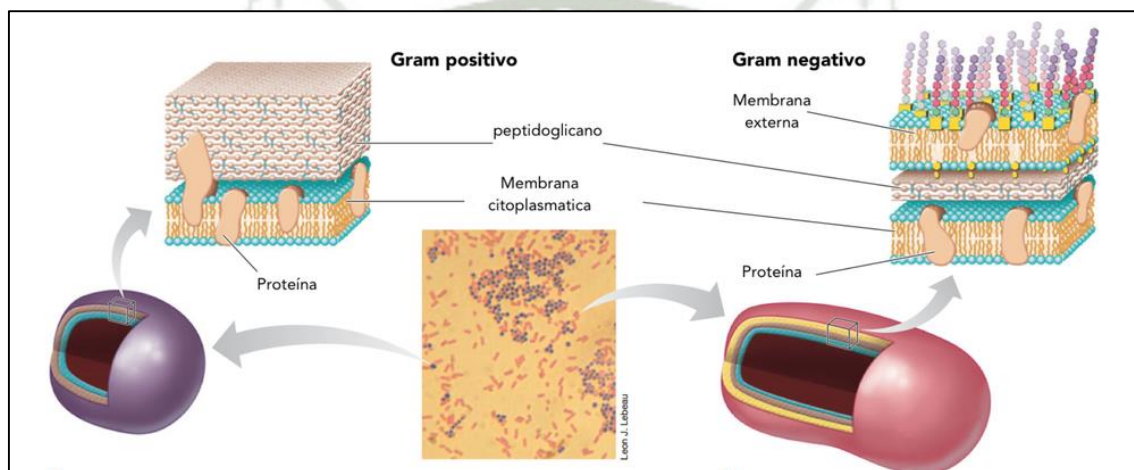
Las infecciones virales son ocasionadas por dos tipos de microorganismos: virus DNA y retrovirus o virus RNA. Entre los virus DNA se encuentra el virus de la hepatitis B. Asimismo, el virus de la hepatitis C y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) corresponden a retrovirus. La replicación de los retrovirus requiere de una enzima que transforme el material genético a DNA, llamada transcriptasa reversa. La respuesta a las infecciones virales es mediada a través de los linfocitos asesinos naturales, más conocido por sus siglas en inglés *Natural Killer* (NK). [7-11]

### 1.3. INFECCIONES POR PARÁSITOS

Las infecciones parasitarias en su mayoría se producen por la ingesta de un alimento contaminado. Los parásitos se clasifican en protozoos y helmintos, y estos últimos a su vez en nemátodos, céstodos y tremátodos. Al menos 400 especies de parásitos afectan la salud humana, siendo alrededor de 90 de ellos responsables de altos índices de mortalidad. Recientemente se han investigado productos naturales como la artemisina y la avermectina para la terapia antiparasitaria. Se pronostica que para el año 2050 se eliminaría la tripanosomiasis africana humana, aunque algunas otras enfermedades como la toxoplasmosis o la malaria aún persistirían. [12-16]

#### 1.4. INFECCIONES POR BACTERIAS

Las infecciones bacterianas se originan por dos grupos de microorganismos: Bacterias Grampositivas y Gramnegativas, clasificadas así debido a su afinidad por el colorante cristal violeta en la tinción de Gram. La mayor diferencia entre ambos grupos de bacterias reside en que las Gramnegativas poseen una membrana celular interna y otra externa, y entre ellas una pared celular delgada; mientras que en las Grampositivas solo existe una membrana celular y una pared celular de mayor grosor. Existe un tercer grupo que, a pesar de clasificarse como grampositivo, posee estructuras adicionales, por lo que se cataloga a estos microorganismos como bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). En la figura 1.1 se muestra la estructura celular de las bacterias Grampositivas y Gramnegativas. [17-21]



**Figura 1.1.** Estructura celular de las bacterias Grampositivas y Gramnegativas [22]

##### 1.4.1. BACTERIA *Kocuria rhizophila*

*Kocuria rhizophila* es una bacteria Grampositiva anteriormente conocida como *Micrococcus luteus*, ya que recientes estudios moleculares han determinado características fenotípicas del microorganismo ATCC 9341, clasificándolo en el *genus Kocuria*. Presenta una membrana celular y una pared celular como se muestra en la figura 1.1. Es un microorganismo de referencia para valoraciones microbiológicas de antibióticos según la farmacopea británica, europea y estadounidense. Su utilidad en valoraciones biológicas no considera su prevalencia respecto a otros microorganismos en hospitales u otros centros de salud, sino que ha sido particularmente estudiado en estos ensayos, demostrando reproducibilidad, por consiguiente, aplicabilidad en diversos centros de investigación. Para su desarrollo se utiliza el medio para antibióticos 1 y 11,

provistos de extracto de carne, peptona y levadura; todos ellos suplen el requerimiento proteico y de carbohidratos para asegurar la supervivencia y proliferación del microorganismo. [23-26]

Es un coco Grampositivo de la familia *Micrococcaceae*. *Kocuria rhizophila*, junto a sus congéneres *Kocuria kristinae* y *Kocuria marina* toleran hasta 10% de cloruro de sodio en un medio de cultivo. El pequeño tamaño genómico, la habilidad para desarrollarse rápidamente y a una elevada densidad celular, y la robustez de las células a varias condiciones de crecimiento permiten su uso en sistemas de bioconversión bacteriana usando condiciones normalmente tóxicas como el uso de solventes orgánicos. [27-29]

#### 1.4.2. CEPAS CERTIFICADAS (ATCC)

Son materiales de referencia clasificados mediante análisis bioquímicos, morfológicos y moleculares, y estos corresponden a cultivos puros de un único microorganismo. [30-31]

## 2. ANTIINFECCIOSOS

La lista presentada a continuación toma de referencia al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Perú (PNUME). [32]

### 2.1 ANTIHELMÍNTICOS

- Antihelmínticos intestinales: Abendazol, Praziquantel
- Antihelmínticos contra los tremátodos: Triclabenzadol

### 2.2 ANTIFUNGICOS

- Amfotericina B

### 2.3 ANTIVIRALES

- Antiherpéticos: Aciclovir
- Antirretrovirales
- Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa: Zidovudina, Lamivudina
- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa: Efavirenz, Neviparina
- Inhibidores de la proteasa: Indinavir

## 2.4 ANTIPROTOZOARIOS

- Amebicidas, giardicidas y tricomonicidas: Metronidazol, Diloxanida furoato
- Antileishmaniásicos: Antimoniato meglumina
- Antimaláricos: Artesunato, Quinina sulfato
- Antineumocistósicos y antitoxoplasmósicos: Pirimetamina, Sulfametoxazol + trimetoprima
- Antitripanosomiásicos: Benznidazol, Nifurtimox

## 2.5 ANTIBACTERIANOS

- Betalactámicos
  - Penicilinas: Amoxicilina, Dicloxacilina
  - Cefalosporinas: Cefalexina, Cefazolina
  - Carbapenems: Meropenem
- Otros antibacterianos
  - Macrólidos y lincosamidas: Azitromicina, Eritromicina (como estearato o etilsuccinato)
  - Aminoglucósidos: Amikacina (como sulfato), Gentamicina (como sulfato)
  - Sulfonamidas con diaminopirimidinas: Sulfametoxazol + trimetoprima
  - Quinolonas: Ciprofloxacino (como lactato)
  - Tetraciclinas: Doxiciclina
  - Anfenicoles: Cloranfenicol
  - Miscelánea: Furazolidona, Metronidazol, Nitrofurantoína
  - Antileproso: Clofazimina, Dapsona
  - Antituberculosos: Etambutol Clorhidrato, Etionamida

## 3. FARMACOTERAPIA DE LAS INFECCIONES POR BACTERIAS

Dependiendo del estado de la enfermedad y del diagnóstico de la misma, se clasifica a la farmacoterapia de las infecciones en terapia empírica y terapia definitiva.

### 3.1. TERAPIA EMPÍRICA

Se prescribe cuando se desconoce el agente microbiano causante de la enfermedad, o cuando el paciente se encuentra en estado crítico; por ejemplo, durante una sepsis, es decir, una infección generalizada, o bien contra una coinfección en una quimioterapia. Los fármacos utilizados en terapia empírica son antibacterianos de amplio espectro como los macrólidos, las tetraciclinas y el cloranfenicol. “Amplio espectro” hace alusión a que el grupo diana de microorganismos que pueden ser afectados por cierto fármaco no se limita a los Grampositivos o Gramnegativos, sino a ambos. Aunque la desventaja de utilizar antibióticos de tal potencia implica inespecificidad y posible resistencia microbiana, por lo que es recomendable realizar el diagnóstico microbiológico con prontitud para prescribir una terapia definitiva. [33-39]

### 3.2. TERAPIA DEFINITIVA

Es de elección tras realizar el diagnóstico microbiológico respectivo, determinándose el género y especie del microorganismo que se encuentra infectando al huésped, así como realizándose un antibiograma que ofrezca un panorama sobre los posibles fármacos eficaces contra la infección, mejorando la especificidad del tratamiento y evitando posibles efectos secundarios o reacciones adversas. [40-44]

### 3.3. ANTIBIÓTICOS

#### 3.3.1. DEFINICIÓN

Comprenden moléculas producto de la síntesis química orgánica o aisladas a partir de un microorganismo (por ejemplo la penicilina a partir del hongo *Penicilium notatum*).

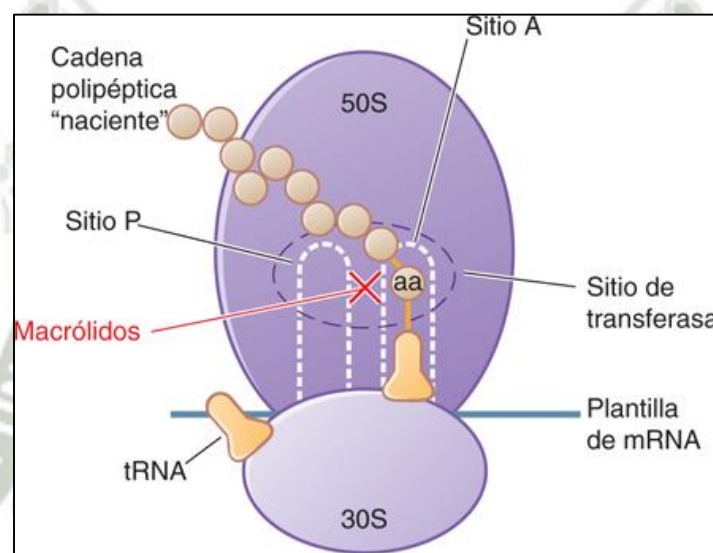
#### 3.3.2. CLASIFICACIÓN

- Según su estructura:  $\beta$ -lactámicos (cefalotina, ampicilina), aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), macrólidos (Eritromicina, azitromicina, roxitromicina, claritromicina, espiramicina, oleandomicina y triacetiloleandomicina), glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), entre otros.
- Según su espectro: Espectro reducido (penicilina G), espectro amplio (macrólidos, tetraciclinas y cloranfenicol) y espectro ampliado (amoxicilina, ampicilina, ceftriaxona).
- Según su efecto antimicrobiano: Bactericidas (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos) y bacteriostáticos (tetraciclinas, novobiocina, cloranfenicol).

- Según su mecanismo de acción: Inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), entre otros.

### 3.3.3. MACRÓLIDOS

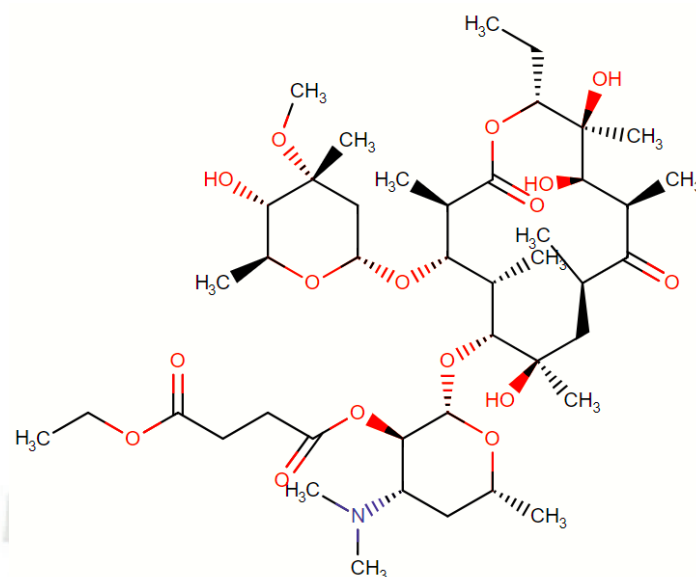
Son macromoléculas cuyo mecanismo de acción antibiótica consiste en inhibir la traducción o síntesis proteica a nivel de la formación de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Dicho proceso se muestra en la figura 1.2. Dentro de este grupo se encuentra la Eritromicina que a su vez se presenta en forma de sales etilsuccinato, estearato y estolato. [45-48]



**Figura 1.2.** Mecanismo de acción de los macrólidos [49]

#### a. ERITROMICINA ETILSUCCINATO

Es el primer macrólido, descubierto en 1952 por J. M. McGuire y colaboradores, encontrado en los productos metabólicos del hongo *Streptomyces erytherus*, formulado en forma de sal (etilsuccinato) para mejorar su biodisponibilidad al ser más estable que en su forma iónica. Su estructura química se muestra en la figura 1.3. [50-52]



**Figura 1.3.** Estructura química de la Eritromicina etilsuccinato [53]

#### a.1. FARMACOCINÉTICA DE LA ERITROMICINA

Refiriéndose al proceso LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción), la Eritromicina etilsuccinato en suspensión ingresa al organismo ya disuelta, por lo que la liberación no es limitante respecto a la concentración final de principio activo en el sitio de acción. La absorción en formas farmacéuticas inyectables para administración intravenosa refiere una biodisponibilidad del 100%, pues el fármaco ingresa directamente al torrente sanguíneo (compartimiento central). A nivel de distribución, se asume que la Eritromicina se une en un 90% a proteínas plasmáticas. La Eritromicina sufre un proceso de metabolización hepática en un 10%, mientras que el 10-15% de la misma es excretado en su forma farmacológicamente activa a través de los riñones. Por esta razón, la vida media del fármaco en circulación no se ve influenciado drásticamente por variaciones en la función renal. Un estudio previo mostró que la vida media de la Eritromicina incrementó de 1.5 horas a 5.8 horas en pacientes que presentaban anuria (ausencia de orina). Otro estudio reveló que en pacientes con uremia (insuficiencia renal avanzada) la vida media de la Eritromicina solo aumentó 2.5 horas. [54-58]

En la Tabla 1.1 se compara la farmacocinética de la Eritromicina con otros fármacos del grupo de los macrólidos recientemente sintetizados. [59]

**Tabla 1.1.** Propiedades de algunos macrólidos comparados con la Eritromicina <sup>[59]</sup>

Macrólido	Alteración química	Actividad <i>in vitro</i> (comparada con la Eritromicina)	Farmacocinética
Roxitromicina	Anillo de 14 miembros, derivado oxima C-9	Comparable	Altas concentraciones pico en suero, vida media de 12 horas
Diritromicina	Anillo de 14 miembros, derivado oxazina C-11	Comparable	Administración c/24h, altas concentraciones tisulares
Azitromicina	Anillo de 15 miembros, derivado amina terciaria C-9	Mejorada contra bacterias Grampositivas	Administración c/24h, altas concentraciones tisulares
Claritromicina	Anillo de 14 miembros, derivado 6-O-metil	Mejorada contra bacterias Grampositivas y <i>Legionella spp.</i>	Niveles pico en plasma mejorados comparados con la Eritromicina
Fluritromicina	Anillo de 14 miembros, derivado 8-fluoro	Comparable	Vida media de 8h, altas concentraciones tisulares
Rokitamicina	Anillo de 16 miembros, derivado 3' éster	Mejorada contra <i>Legionella</i> y <i>Mycoplasma spp.</i>	Datos insuficientes
Miokamicina	Anillo de 16 miembros, derivado 3' éster	Mejorada contra <i>Legionella</i> y <i>Mycoplasma spp.</i>	Datos no disponibles

### a.2. INDICACIONES

La Eritromicina está indicada principalmente en el tratamiento de:

- Acné vulgaris
- Chandroide producido por *Haemophilus ducreyi*
- Infecciones del tracto respiratorio incluyendo neumonía por *Chlamydia trachomatis* en niños y neonatos
- Uretritis gonocócica
- Infecciones gastrointestinales
- Otitis media
- Infecciones de la piel
- Tétanos
- Granuloma inguinal. <sup>[44-48]</sup>

### a.3. CONTRAINDICACIONES

Los pacientes con hipersensibilidad no deben recibir antibióticos macrólidos. Al excretarse hepáticamente, está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o biliar. <sup>[54-58]</sup>

#### a.4. RESISTENCIA BACTERIANA A LA ERITROMICINA

De acuerdo al mecanismo de acción descrito en el apartado 3.3.3, las modificaciones metabólicas que pueden permitir a los microorganismos resistir a la acción de la Eritromicina incluyen: Alteración del sitio diana, modificación del antibiótico y alteración del transporte del antibiótico. Se entiende por el sitio diana de la Eritromicina a la subunidad 50S del ribosoma. [60-62]

#### a.5. PRECAUCIONES

Se debe usar con precaución en pacientes con infecciones gastrointestinales, pues puede haber una sobreinfección con *Clostridium difficile*, agente causante de la colitis pseudomembranosa. [54-58]

#### a.6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La Eritromicina inhibe el metabolismo de diversos medicamentos, al interactuar en el citocromo P450 donde son metabolizadas estas drogas. Puede aumentar los niveles sanguíneos de teofilina, warfarina, astemizol, terfenadina, bromocriptina, carbamazepina y ciclosporina. Antagoniza los efectos de cloranfenicol y clindamicina. [54-58]

#### a.7. REACCIONES ADVERSAS

Estas son frecuentes y pueden ser graves. Se relacionan a elevadas dosis del fármaco, al mecanismo de acción o su afinidad por determinados tejidos (diente, hueso, hígado, riñón). [54-58]

- Fototoxicidad posiblemente debido a la acumulación del fármaco en la piel. [54-58]
- Alteraciones hepáticas de diferente severidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Agravan una insuficiencia renal preexistente. [54-58]
- A nivel de tejido óseo y dientes: Se describen decoloración e hipoplasia del esmalte dentario y en prematuros depresión del crecimiento esquelético, probablemente debido a la capacidad de las tetraciclinas de unirse al calcio. Por lo descrito no deben usarse en la embarazada ni en el niño hasta los 8 años y porque además pueden causar catarata congénita y síndrome de hipertensión endocraneana en el niño. [54-58]
- Otros efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad, son raras e incluyen: anafilaxia, urticaria, edema periorbital, rash morbiliforme, eritema multiforme y en caso de infección

por espiroquetas, reacción de Jarisch Herxheimer; alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, epigastralgia, ulceración esofágica; vértigo; síndromeseudolúpico; discracias sanguíneas; flebitis cuando se administra por vía intravenosa; sobreinfección por *Candida spp.* u otros microorganismos, colitis pseudomembranosa. [54-58]

#### a.8. POSOLOGÍA

En adultos se sugiere consumir un comprimido de 500mg cada 6 horas durante 7-14 días, o su equivalente en la forma farmacéutica de suspensión oral. En niños la dosis recomendada es de 40-50 mg/kg/día durante 5-14 días. [54-58]

#### a.9. TOXICIDAD

Al metabolizarse y excretarse a través del hígado, la Eritromicina, especialmente en su forma estolato, es referida como hepatotóxica. Se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo, elevando las transaminasas (indicador de la función hepática) en un 10%. [54-58]

#### a.10. PRESENTACIONES

Según el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) la Eritromicina etilsuccinato se presenta en comprimidos de 500mg y suspensión para administración oral de 250mg/5mL en 60mL. [32]

### 4. MEDICAMENTOS DE MARCA COMERCIAL Y GENÉRICOS

Tras la concesión de la patente a un producto farmacéutico innovador, el fabricante tiene derecho por 20 años a vender el medicamento o distribuirlo a través de contratos de licencia mediante otros proveedores (medicamento de marca comercial). Después de ese periodo, otras industrias pueden fabricar el mismo producto, aunque añadiéndosele otros excipientes generalmente más económicos (medicamento genérico). Ambos productos deben cumplir ciertos requisitos técnicos para su comercialización, entre ellos, en el caso de los antibióticos, una valoración biológica según lo dictan las farmacopeas. [63-64]

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) evalúa estándares mediante una serie de pruebas críticas para el control de calidad de diversas formas farmacéuticas, tanto de marca comercial como genérica, a mencionar:

- Líquidos orales / Polvos para suspensión oral: A 120 unidades analizar las características físicas, pH, volumen, identificación del principio activo, contenido de principio activo, límite microbiano y valoración biológica cuando corresponda. [65]
- Tabletas, grageas y cápsulas: A 200 unidades evaluar características físicas, identificación del principio activo, contenido del principio activo, disolución y/o desintegración, valoración microbiológica cuando corresponda. [65]
- Líquidos para inyección / Soluciones de contraste: Evaluar características físicas, identificación del principio activo, pH, contenido del principio activo, esterilidad, endotoxinas bacterianas y pirógenos. [65]
- Tabletas de ácido fólico y multivitamínicos: A 750 unidades estudiar las características físicas, identificación del principio activo, contenido del principio activo, disolución y/o desintegración según corresponda. [65]
- Anticonceptivos orales que contienen hierro: A 840 unidades evaluar las características físicas, identificación del principio activo, contenido del principio activo, disolución y/o desintegración según corresponda. [65]
- Tabletas vaginales: A 230 unidades evaluar características físicas, identificación del principio activo, contenido del principio activo, desintegración (cuando corresponda) y límite microbiano. [65]

## 5. VALORACIÓN MICROBIOLÓGICA DE ANTIBIÓTICOS

Se fundamenta en el cultivo homogéneo de un microorganismo específico, cuyo inóculo tiene una concentración celular específica, sobre un medio de cultivo específico. Se coloca en la placa de cultivo discos o cilindros impregnados con antibiótico y se observa un halo de inhibición cuyo diámetro depende de la potencia antibiótica. La relación entre la potencia antimicrobiana y el halo de inhibición es de segundo orden, por lo que es necesario transformar la potencia antibiótica a unidades de logaritmo para ajustar los datos a una regresión lineal. [66-68]

### 5.1. MÉTODO CILINDRO-PLACA

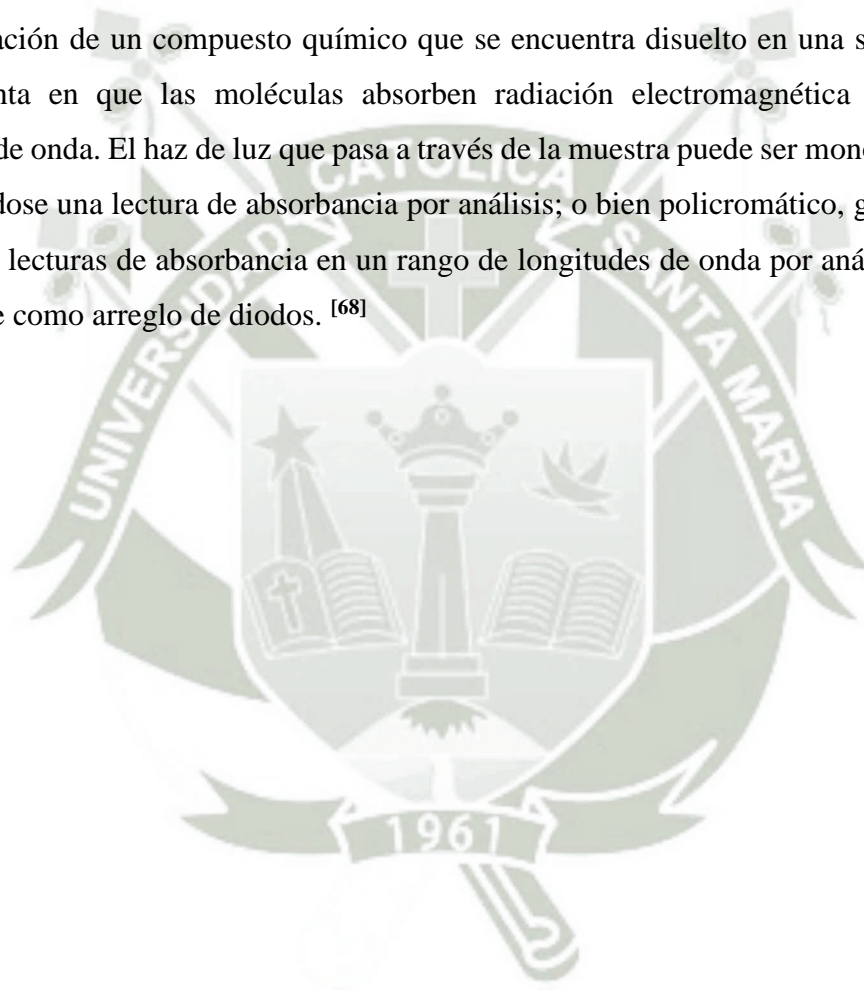
Se fundamenta en la siembra homogénea de un microorganismo a lo largo de la superficie del medio de cultivo, tras la cual se insertan cilindros conteniendo soluciones de antibióticos o compuestos en investigación. Tras la incubación de las placas de cultivo se compara el diámetro de los halos producidos por la inhibición del crecimiento microbiano, relacionándose directamente con el potencial antimicrobiano. [66-68]

## 5.2. MÉTODO TURBIDIMÉTRICO

Se basa en la siembra de un microorganismo en un recipiente con caldo de cultivo, añadiéndole una alícuota de antibiótico en solución. Tras la incubación del microorganismo se realiza un análisis espectrofotométrico comparando el grado de turbidez del caldo de cultivo, el cual es inversamente proporcional al potencial antimicrobiano. [66-68]

## 6. ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE

Se refiere a una técnica usada en análisis instrumental con el objetivo de determinar la concentración de un compuesto químico que se encuentra disuelto en una solución. Se fundamenta en que las moléculas absorben radiación electromagnética a diferente longitud de onda. El haz de luz que pasa a través de la muestra puede ser monocromático, obteniéndose una lectura de absorbancia por análisis; o bien policromático, generándose múltiples lecturas de absorbancia en un rango de longitudes de onda por análisis, lo que se conoce como arreglo de diodos. [68]





## **CAPÍTULO II**

# **MATERIALES Y MÉTODOS**

## 1. MATERIALES

### 1.1. MATERIAL BIOLÓGICO

- *Kocuria rhizophila* ATCC 9341

### 1.2. MATERIAL DE VIDRIO

- Fiolas de 10mL, 25mL, 50mL y 100mL
- Frasco Roux (Frasco de vidrio aplanado con boca ancha)
- Frasco tapa rosca de 250mL
- Placas Petri de 90 x 20 mm
- Termómetro
- Tubos de ensayo de 16 x 150 mm

### 1.3. MATERIAL DE LABORATORIO

- Agar para antibióticos N°1 (Composición en la Tabla anexa 1)
- Agar para antibióticos N°11 (Composición en la Tabla anexa 2)
- Puntas plásticas calidad low retention
- Pinzas estériles
- Asa de siembra
- Cilindros esterilizados de acero quirúrgico, medidas especificadas en la Farmacopea Vigente: diámetro interno  $6 \pm 0.1$  mm; diámetro externo de  $8 \pm 0.1$  mm y altura de  $10 \pm 0.1$  mm
- Eritromicina etilsuccinato 250mg/5mL

### 1.4. EQUIPOS DE LABORATORIO

- Autoclave (All American)
- Balanza Analítica (Metler Toledo, XPE-105)
- Baño de sonicación (Memmert)
- Cabina de Bioseguridad (ESCO. LA2-4 A3)
- Estufa de Cultivo (Thelco)
- Micropipetas automáticas (Brand, Transferpette S)
- Vernier (Truper, CALDI-6MP)
- Espectrofotómetro UV-Visible (UVCARY 50)
- Pipetas volumétricas descartables de 1mL, 5mL, 10mL y 25mL

## 1.5. REACTIVOS

- Etanol 70%
- Metanol (Q.P, Merck)
- Fosfato monobásico de potasio (Q.P, Merck)
- Fosfato dibásico de potasio (Q.P, Merck)
- Hipoclorito de sodio 5% (Q.P, Merck)
- Solución fisiológica salina estéril (cloruro de sodio 0.9%)
- Ácido fosfórico (Q.P, Merck)
- Hidróxido de potasio (Q.P, Merck)
- Estándar de Eritromicina base (Q.P, Merck)
- Agua purificada

## 2. MÉTODOS

La metodología utilizada para la determinación de la potencia antibiótica de la Eritromicina tiene como referencia a la farmacopea de los Estados Unidos USP 40. <sup>[56]</sup>

### 2.1. PREPARACIÓN DEL INÓCULO

Trabajar con la cepa *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, a partir del segundo pasaje. Suspender la cepa obtenida de un cultivo reciente en 3mL de solución salina estéril. Esparcir la suspensión salina sobre la superficie de un frasco Roux que contenga 250mL del medio Agar para antibióticos N°1 usando perlas de vidrio esterilizadas. Incubar luego por 24 horas a una temperatura de 35°C en la estufa de incubación (Thelco).

Pasado el tiempo de incubación, recolectar el microorganismo del frasco Roux con aproximadamente 50mL de solución salina estéril. Pipetear y transferir la suspensión a un frasco de vidrio estéril. Diluir 150µL de la suspensión en 10mL de solución salina estéril. Medir la absorbancia a 580nm usando el espectrofotómetro UV-Visible (UVCARY 50). Los valores obtenidos deben ser transformados a transmitancia. El valor deseado será aproximadamente 25% de transmitancia.

Si el porcentaje de transmitancia de la dilución está por encima de 25%, usar el factor de normalización, dividiendo entre 25 el porcentaje de transmitancia obtenida de la dilución, posteriormente multiplicar este cociente por la cantidad sugerida del inóculo (1.5mL) para

obtener el volumen de suspensión de recolección que se requiere agregar a la capa siembra.

Luego de haber calculado el volumen necesario se agregará el inóculo a 100mL de agar para antibióticos N°11 enfriado a 45-50°C. Agitar la mezcla por rotación suave sin crear burbujas hasta obtener una suspensión homogénea.

## 2.2. PREPARACIÓN DEL BUFFER O SOLUCIÓN TAMPÓN

Un litro de Buffer 0.1M a pH 8 contiene 16.73g de fosfato dibásico de potasio y 0.523g de fosfato monobásico de potasio, enrasar con agua purificada. Esterilizar en autoclave (All American) a 121°C por 15 minutos y ajustar el pH a  $8 \pm 0.1$  con ácido fosfórico o hidróxido de potasio.

## 2.3. PREPARACIÓN DE LOS ESTÁNDARES Y MUESTRA PROBLEMA

### 2.3.1. ESTÁNDARES

Pesar el equivalente a 25mg del estándar de Eritromicina base y transferir a fiola de 25mL. Adicionar 2.5mL de metanol, sonicar durante un minuto en el baño de sonicación (Memmert), enrasar con Buffer pH 8 y homogenizar. La solución obtenida contiene 1000µg/mL de Eritromicina (solución A). Preparar las diluciones del estándar con Buffer pH 8 como se muestra en la tabla 2.1 (Las soluciones S1, S2, S3, S4 y S5 son los estándares a utilizar para el desarrollo del gráfico de calibración).

**Tabla 2.1.** Preparación de estándares de Eritromicina

Volumen (mL)	Buffer pH 8	Concentración final	Solución
1 (A)	Fiola de 100 mL	10 µg/mL	(B)
5 (B)	Fiola de 50 mL	1 µg/mL	(C)
2.56 (C)	Fiola de 10 mL	0.256 µg/mL	S1
3.20 (C)	Fiola de 10 mL	0.320 µg/mL	S2
4 (C)	Fiola de 10 mL	0.4 µg/mL	S3
5 (C)	Fiola de 10 mL	0.5 µg/mL	S4
6.25 (C)	Fiola de 10 mL	0.625 µg/mL	S5

(A): Solución 1000 µg/mL. (B): Solución 10 µg/mL. (C): Solución 1 µg/mL

### 2.3.2. MUESTRA PROBLEMA

Reconstituir los gránulos para suspensión, tomar el equivalente a 100mg de Eritromicina (2mL) en una fiola de 100mL. Adicionar 50mL de metanol, sonicar durante 5 minutos, dejar enfriar a temperatura ambiente por 15 minutos, enrasar con metanol y homogenizar.

La solución obtenida contiene teóricamente 1000 $\mu$ g/mL de Eritromicina (Solución D). A partir de dicha solución preparar diluciones de trabajo con buffer pH 8 como se muestra en la tabla 2.2. (La solución M es la muestra a interpolar en el gráfico de calibración).

**Tabla 2.2.** Preparación de diluciones de muestras de Eritromicina

Volumen (mL)	Buffer pH 8	Concentración final	Solución
1 (D)	Fiola de 100 mL	10 $\mu$ g/mL	(E)
5 (E)	Fiola de 50 mL	1 $\mu$ g/mL	(F)
4 (F)	Fiola de 10 mL	0.4 $\mu$ g/mL	M

(D): Solución 1000  $\mu$ g/mL. (E): Solución 10  $\mu$ g/mL. (F): Solución 1  $\mu$ g/mL.

### 2.4. PREPARACIÓN DE LAS PLACAS

Autoclavar (15 minutos a 121°C) el agar para antibióticos N°11 y llevarlo a una temperatura de 40-45°C. Dispensar 21mL de agar para antibióticos N°11 en tres placas Petri (3 placas por cada concentración del estándar y muestra problema). Dejar solidificar y reposar por 30 minutos. Tomar 4mL del inóculo y agregar por superficie en cada una de las placas, inclinando cada placa hacia adelante y hacia atrás para esparcir uniformemente al inóculo, sin formar burbujas. Dejar que la capa solidifique por 30 minutos.

Con la ayuda de una pinza estéril dejar caer equidistantemente 6 cilindros estériles de acero inoxidable, seguidamente tapar las placas para evitar la contaminación. Con ayuda de una micropipeta automática (Brand, Transferpette S), distribuir de manera intercalada y dentro de los cilindros de acero inoxidable: 100 $\mu$ L de la dosis del estándar (S1, S2, S4 o S5) o muestra problema según sea el caso a evaluar, y el estándar S3. Dejar reposar las placas inoculadas por 1 hora para permitir la difusión sobre la capa de siembra. Incubar las placas a 35°C durante 16-18 horas. Retirar los cilindros y medir el diámetro del halo de inhibición con el vernier (Truper, CALDI-6MP).

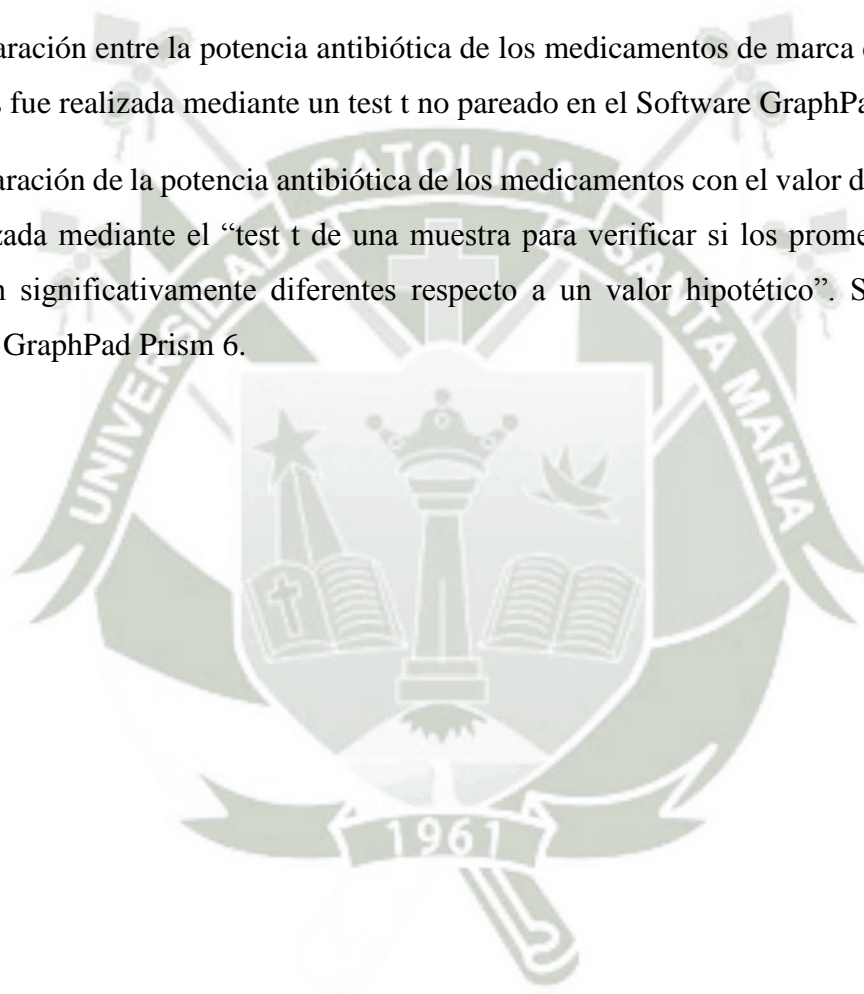
### 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hace un análisis descriptivo con medidas de promedio y desviación estándar para cada uno de los productos en investigación.

Se realiza un gráfico de calibración con los estándares donde el halo de inhibición corresponde al eje de las ordenadas, mientras que el logaritmo de la concentración de Eritromicina corresponde al eje de las abscisas. Se interpola el halo de inhibición de las muestras con la ecuación de la recta para determinar su potencia antibiótica y multiplicar dicho valor por los factores de dilución respectivos.

La comparación entre la potencia antibiótica de los medicamentos de marca comercial y genéricos fue realizada mediante un test t no pareado en el Software GraphPad Prism 6.

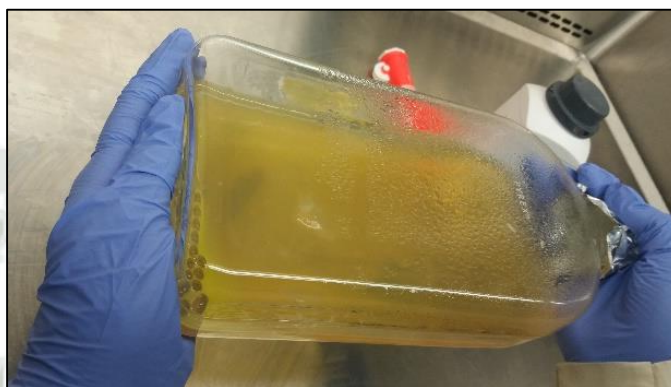
La comparación de la potencia antibiótica de los medicamentos con el valor de referencia fue realizada mediante el “test t de una muestra para verificar si los promedios de los datos son significativamente diferentes respecto a un valor hipotético”. Se utiliza el Software GraphPad Prism 6.





## 1. PREPARACIÓN DEL INÓCULO

El análisis de la concentración óptima de trabajo del inóculo de *Kocuria rhizophila* se llevó a cabo mediante espectrofotometría UV-visible. Los reportes del análisis espectrofotométrico se presentan en el Anexo 1. Una muestra del cultivo de *Kocuria rhizophila* se ilustra en la Figura 3.1.



**Figura 3.1.** Cultivo de *Kocuria rhizophila*

Agnese y colaboradores reportaron absorbancias óptimas del inóculo de *Micrococcus luteus* de 0.17, considerando una longitud de onda de 580nm. Asimismo, tal consideración fue tomada en un estudio realizado por Pérez y colaboradores. [69-70]

## 2. POTENCIA ANTIBIÓTICA

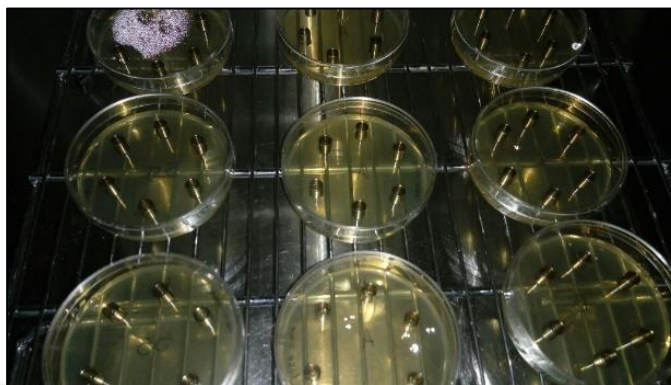
### 2.1. ESTÁNDARES DE ERITROMICINA

Se determinó la potencia antibiótica del estándar de Eritromicina a concentraciones establecidas según la tabla 2.1, realizándose en forma diaria. El arreglo experimental de la preparación de los estándares de Eritromicina se muestra en la Figura 3.2.



**Figura 3.2.** Arreglo experimental de la preparación de estándares de Eritromicina

El arreglo experimental de la adición de cilindros conteniendo Eritromicina a las placas con inóculos de *Kocuria rhizophila* se muestra en la Figura 3.3.



**Figura 3.3.** Arreglo experimental de la adición de cilindros con Eritromicina

Los halos de inhibición de los estándares de Eritromicina se determinaron en seis días, obteniéndose seis gráficos de calibración. De este modo se pudo analizar paralelamente dos muestras problema en cada día de análisis. Los valores de los halos de inhibición medidos por su diámetro se presentan, según el día de análisis, en la Tabla 3.1, Tabla 3.2, Tabla 3.3, Tabla 3.4, Tabla 3.5 y Tabla 3.6, respectivamente.

**Tabla 3.1.** Halos de los estándares del gráfico de calibración I (mm)

Placa	s1	s3	s2	s3	s4	s3	s5	s3
Placa 1	15.39	16.39	16.1	16.98	17.36	16.92	18.03	16.91
	15.62	16.66	16.22	16.76	17.48	16.96	18.82	16.96
	15.5	16.4	16.19	16.79	17.5	17.02	18.31	17.09
Placa 2	15.49	16.42	16.33	16.93	17.97	17.16	18.44	16.96
	15.54	16.7	16.21	16.98	18.03	17.4	18.78	17.1
	15.28	16.88	17.27	17.09	18.2	17.57	18.85	16.75
Placa 3	15.46	16.66	17.04	16.92	17.99	17.34	18.83	17.15
	15.41	16.61	16.54	17.25	17.42	18.07	18.51	16.98
	15.39	16.72	16.68	17.2	17.69	18.2	18.36	16.94
Promedio	15.45	16.60	16.51	16.99	17.74	17.40	18.55	16.98
Desviación estándar	0.10	0.17	0.41	0.17	0.31	0.47	0.29	0.12

Conjuntamente con el primer gráfico de calibración se analizó una muestra genérica y una muestra de marca comercial, denominadas G1A, M1A y M1C

**Tabla 3.2.** Halos de los estándares del gráfico de calibración II (mm)

Placa	s1	s3	s2	s3	s4	s3	s5	s3
Placa 1	14.95	16.01	15.52	16.62	16.94	16.63	17.72	16.61
	14.26	15.97	15.25	16.58	17.49	16.66	17.53	16.26
	14.99	15.7	14.93	16.17	16.93	16.56	17.51	16.4
Placa 2	14.98	16.55	15.77	16.24	17.35	16.2	17.58	16.21
	14.5	15.76	15.7	16.39	16.66	16.55	17.39	16.08
	14.83	16.47	15.14	16.58	16.5	16.39	17.63	16.46
Placa 3	14.94	15.92	15.51	16.32	17.24	16.32	17.52	16.7
	14.8	16.21	14.99	16.69	16.82	16.05	17.83	16.4
	14.88	16.51	14.86	15.67	16.65	16.07	17.91	16.87
Promedio	14.79	16.12	15.30	16.36	16.95	16.38	17.62	16.44
Desviación estándar	0.25	0.33	0.34	0.32	0.34	0.24	0.17	0.25

Conjuntamente con el segundo gráfico de calibración se analizó una muestra genérica y una muestra de marca comercial, denominadas G1B, M1B y G1C

**Tabla 3.3.** Halos de los estándares del gráfico de calibración III (mm)

Placa	s1	s3	s2	s3	s4	s3	s5	s3
Placa 1	14.2	15.95	14.96	16.08	16.1	15.99	16.63	16.01
	13.8	15.77	14.55	16	16.18	15.68	16.7	15.79
	13.3	15.44	14.82	15.85	16.36	16.03	16.79	15.85
Placa 2	13.93	15.65	14.98	16.13	16.25	16.28	16.59	15.75
	13.68	15.93	14.85	15.79	16.35	16.02	16.47	15.7
	13.64	15.67	15.04	15.89	16.38	15.78	16.8	15.81
Placa 3	13.96	15.88	15.29	15.97	16.2	15.7	17.13	16.16
	14.04	15.95	15.14	15.83	16.13	15.99	17.2	16.04
	13.92	16	14.58	15.77	16.22	16.1	17.08	16.13
Promedio	13.83	15.80	14.91	15.92	16.24	15.95	16.82	15.92
Desviación estándar	0.26	0.19	0.24	0.13	0.10	0.20	0.26	0.17

Conjuntamente con el tercer gráfico de calibración se analizó una muestra genérica y una muestra de marca comercial, denominadas G2A, M2A y M2C.

**Tabla 3.4.** Halos de los estándares del gráfico de calibración IV (mm)

Placa	s1	s3	s2	s3	s4	s3	s5	s3
	14.77	16.18	15.9	16.85	17.09	16.68	17.96	16.52
Placa 1	14.83	16.21	15.72	16.8	17.19	16.59	17.64	16.16
	14.69	16.26	15.3	15.86	17.39	16.75	17.87	16.22
	15.08	16.35	15.48	16.36	17.38	17	18.31	17.08
Placa 2	14.32	16.39	15.84	16.53	17.22	16.63	17.97	17.1
	15.21	16.21	15.63	16.65	17.45	16.97	18.1	16.75
	14.68	16.18	15.9	16.86	17.65	16.97	17.78	16.96
Placa 3	14.32	15.97	15.62	16.64	17.22	17.17	17.7	16.7
	14.19	15.9	15.46	16.5	17.13	16.58	18.03	16.81
	Promedio	14.68	16.18	15.65	16.56	17.30	16.82	17.93
Desviación estándar	0.35	0.16	0.21	0.31	0.18	0.22	0.21	0.34

Conjuntamente con el cuarto gráfico de calibración se analizó una muestra genérica y una muestra de marca comercial, denominadas G2B, M2B y G2C.

**Tabla 3.5.** Halos de los estándares del gráfico de calibración V (mm)

Placa	s1	s3	s2	s3	s4	s3	s5	s3
	14.89	16.33	14.48	15.2	16.02	16.3	16.35	16.08
Placa 1	14.66	16.66	14.4	15.18	15.53	15.62	16.3	15.07
	14.49	16.11	14.45	15.42	16.2	15.58	16.98	15.83
	14.12	15.38	15.04	15.25	16.35	15.67	16.5	15
Placa 2	14.26	15.73	14.77	16	16.05	15.72	16.8	15.92
	13.98	15.66	14.43	16.45	15.98	15.86	15.49	15.36
	14.36	15.12	15.03	15.15	16.17	15.73	16.35	15.72
Placa 3	14.99	16.28	15.1	16.37	15.94	15.84	16	15.42
	13.1	15.47	14.18	15.77	16.18	15.53	16.25	14.6
	Promedio	14.32	15.86	14.65	15.64	16.05	15.76	16.34
Desviación estándar	0.57	0.51	0.34	0.52	0.23	0.23	0.43	0.49

Conjuntamente con el quinto gráfico de calibración se analizó una muestra genérica y una muestra de marca comercial, denominadas G3A, M3A y M3C.

**Tabla 3.6.** Halos de los estándares del gráfico de calibración VI (mm)

Placa	s1	s3	s2	s3	s4	s3	s5	s3
Placa 1	14.46	15.85	15.63	16.72	16.45	16.21	17.6	16.22
	14.42	15.98	15.25	16.22	16.51	16.31	17.27	15.97
	14.3	15.35	15.51	16	16.82	16.08	17.38	16.05
Placa 2	14.8	16.72	15.42	16.22	16.43	16.46	17.43	16.3
	14.98	16.45	15.4	16.1	16.51	16	17.53	16.07
	14.95	16.41	15.08	15.5	16.74	16.25	17.3	15.98
Placa 3	14.15	15.81	15.99	16.16	16.38	15.93	17.34	15.85
	14.34	16.33	15.17	16.42	16.27	16.06	17.65	16.06
	14.64	16.13	15.23	16.08	16.96	16.19	17.08	15.73
Promedio	14.56	16.11	15.41	16.16	16.56	16.17	17.40	16.03
Desviación estándar	0.30	0.42	0.28	0.33	0.23	0.17	0.18	0.17

Conjuntamente con el sexto gráfico de calibración se analizó una muestra genérica y una muestra de marca comercial, denominadas G3B, M3B y G3C.

El diámetro promedio de los halos de inhibición respecto a los estándares se muestra en la Tabla 3.7. Se realizó un ajuste de datos de tipo logarítmico puesto que la relación entre la concentración y el efecto estudiado es de segundo orden. De este modo se procedería a realizar análisis de regresión lineal con el ajuste matemático.

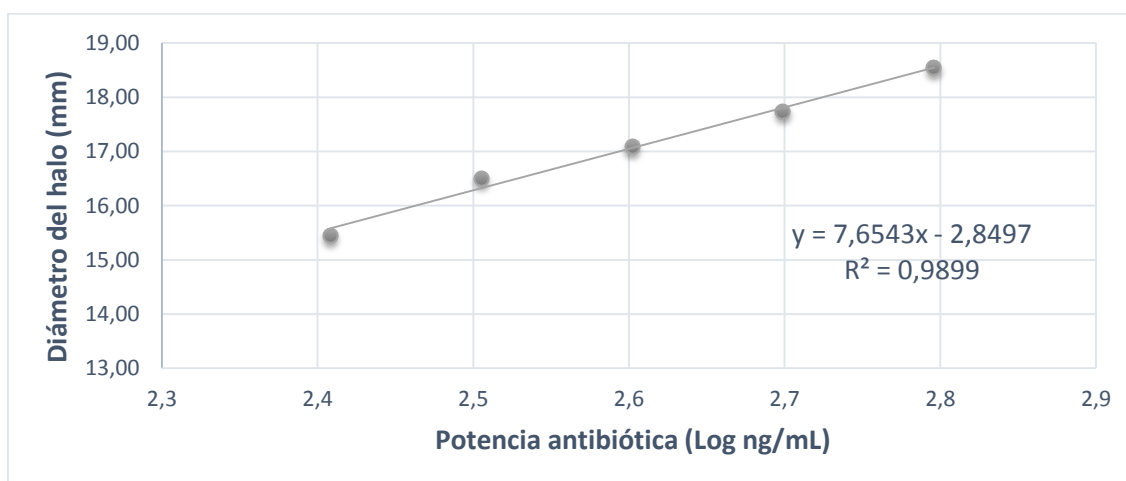
**Tabla 3.7.** Preparación del gráfico de calibración: Potencia antibiótica (Halos en mm.)

Cc (µg/mL)	Cc (ng/mL)	Log (ng/mL)	Halo I	Halo II	Halo III	Halo IV	Halo V	Halo VI
0.256	256	2.408	15.45	14.79	13.83	14.68	14.32	14.56
0.32	320	2.505	16.51	15.30	14.91	15.65	14.65	15.41
0.4	400	2.602	17.09	16.29	16.03	16.61	15.67	16.16
0.5	500	2.699	17.74	16.95	16.24	17.30	16.05	16.56
0.625	625	2.796	18.55	17.62	16.82	17.93	16.34	17.40

A partir de los datos de la Tabla 3.8 se realizó el gráfico de calibración presentado en la Figura 3.4, cuya ecuación de regresión lineal se utilizó para interpolar la potencia de Eritromicina de las muestras G1A, M1A y M1C.

**Tabla 3.8.** Datos del gráfico de calibración 1 (halos en milímetros)

Log (ng/mL)	Halo I
2.408	15.45
2.505	16.51
2.602	17.09
2.699	17.74
2.796	18.55

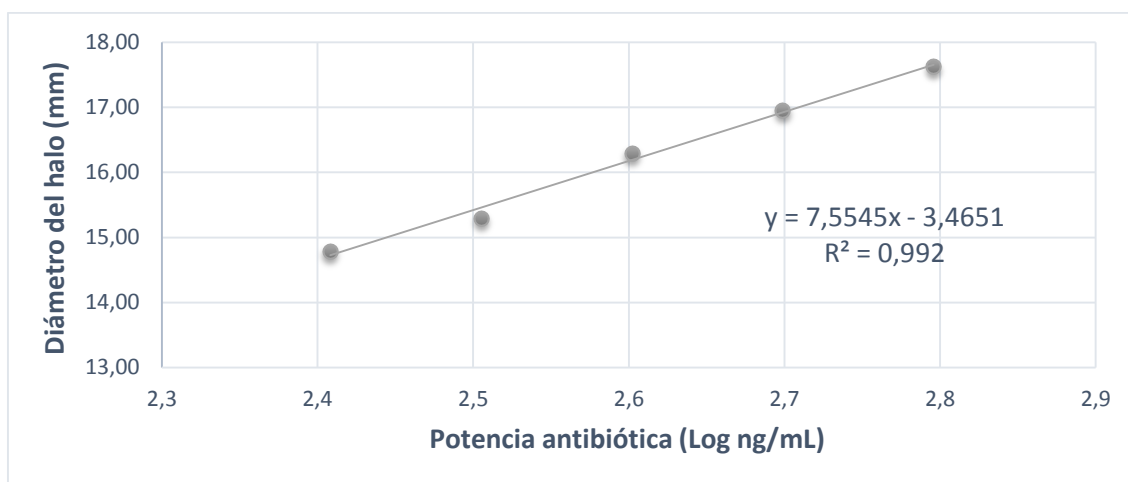


**Figura 3.4.** Gráfico de calibración I de la potencia antibiótica de Eritromicina

A partir de los datos de la Tabla 3.9 se realizó el gráfico de calibración presentado en la Figura 3.5, cuya ecuación de regresión lineal se utilizó para interpolar la potencia de Eritromicina de las muestras G1B, M1B y G1C.

**Tabla 3.9.** Datos del gráfico de calibración 2 (halos en milímetros)

Log (ng/mL)	Halo II
2.408	14.79
2.505	15.30
2.602	16.29
2.699	16.95
2.796	17.62

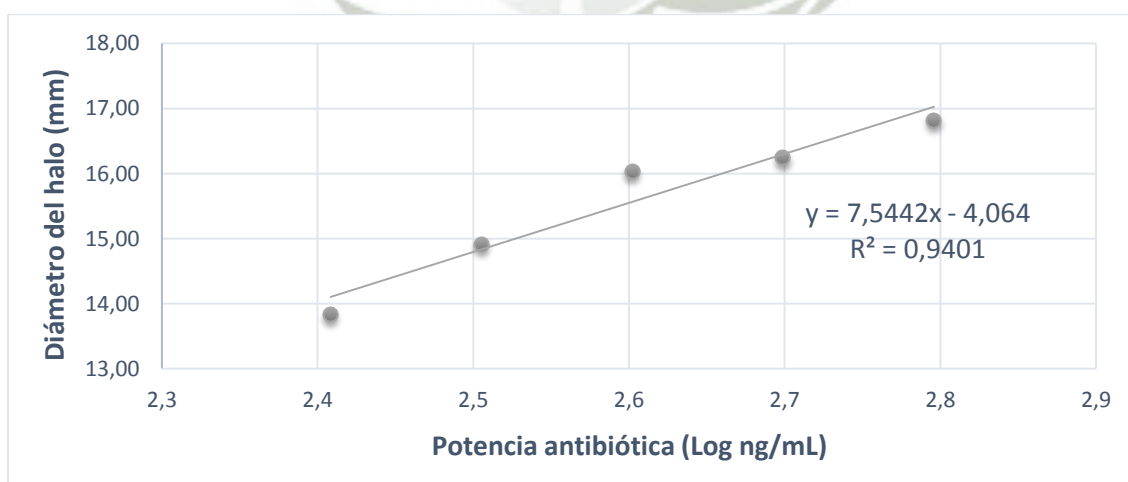


**Figura 3.5.** Gráfico de calibración II de la potencia antibiótica de Eritromicina

A partir de los datos de la Tabla 3.10 se realizó el gráfico de calibración presentado en la Figura 3.6, cuya ecuación de regresión lineal se utilizó para interpolar la potencia de Eritromicina de las muestras G2A, M2A y M2C.

**Tabla 3.10.** Datos del gráfico de calibración 3 (halos en milímetros)

Log (ng/mL)	Halo III
2.408	13.83
2.505	14.91
2.602	16.03
2.699	16.24
2.796	16.82

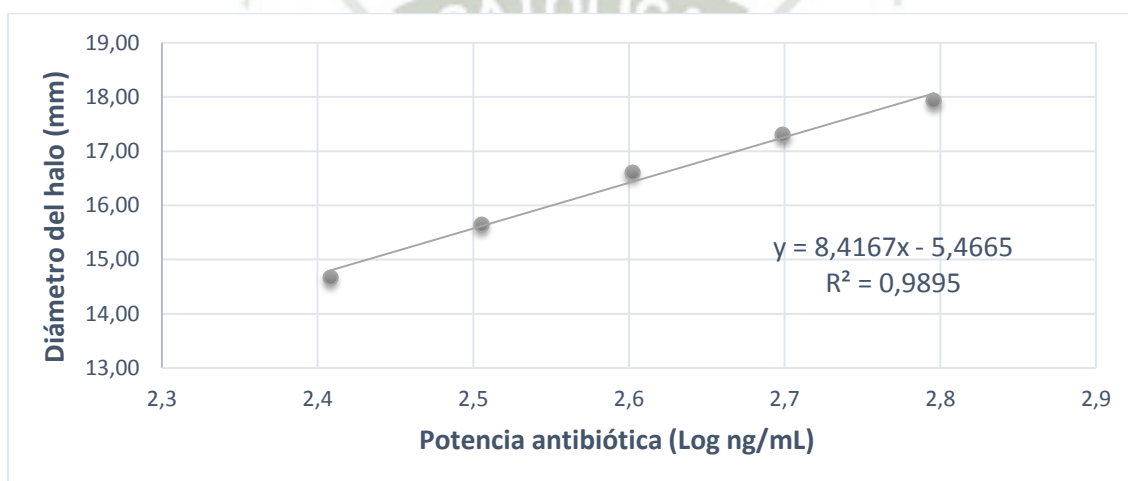


**Figura 3.6.** Gráfico de calibración III de la potencia antibiótica de Eritromicina

A partir de los datos de la Tabla 3.11 se realizó el gráfico de calibración presentado en la Figura 3.7, cuya ecuación de regresión lineal se utilizó para interpolar la potencia de Eritromicina de las muestras G2B, M2B y G2C.

**Tabla 3.11.** Datos del gráfico de calibración 4 (halos en milímetros)

Log (ng/mL)	Halo IV
2.408	14.68
2.505	15.65
2.602	16.61
2.699	17.30
2.796	17.93

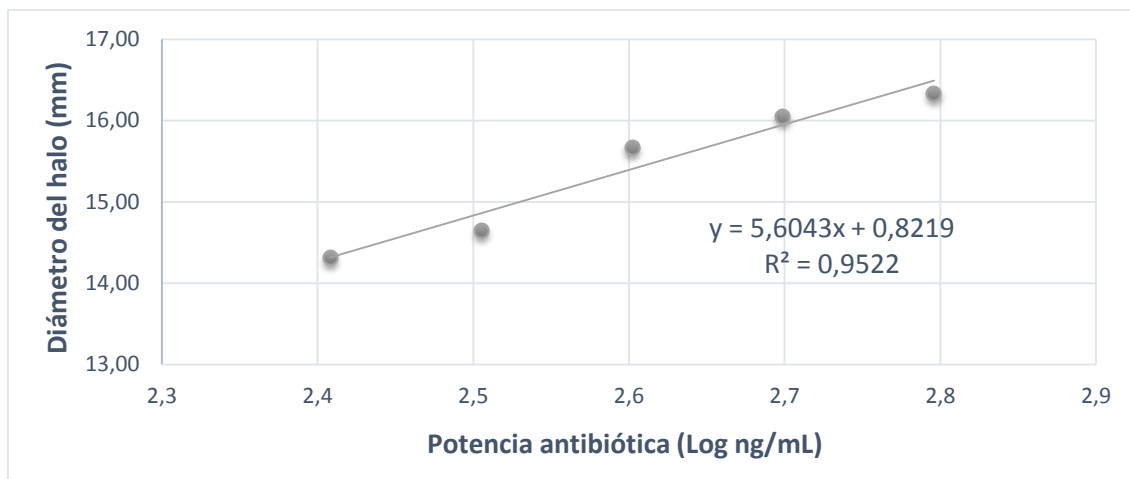


**Figura 3.7.** Gráfico de calibración IV de la potencia antibiótica de Eritromicina

A partir de los datos de la Tabla 3.12 se realizó el gráfico de calibración presentado en la Figura 3.8, cuya ecuación de regresión lineal se utilizó para interpolar la potencia de Eritromicina de las muestras G3A, M3A y M3C.

**Tabla 3.12.** Datos del gráfico de calibración 5 (halos en milímetros)

Log (ng/mL)	Halo V
2.408	14.32
2.505	14.65
2.602	15.67
2.699	16.05
2.796	16.34

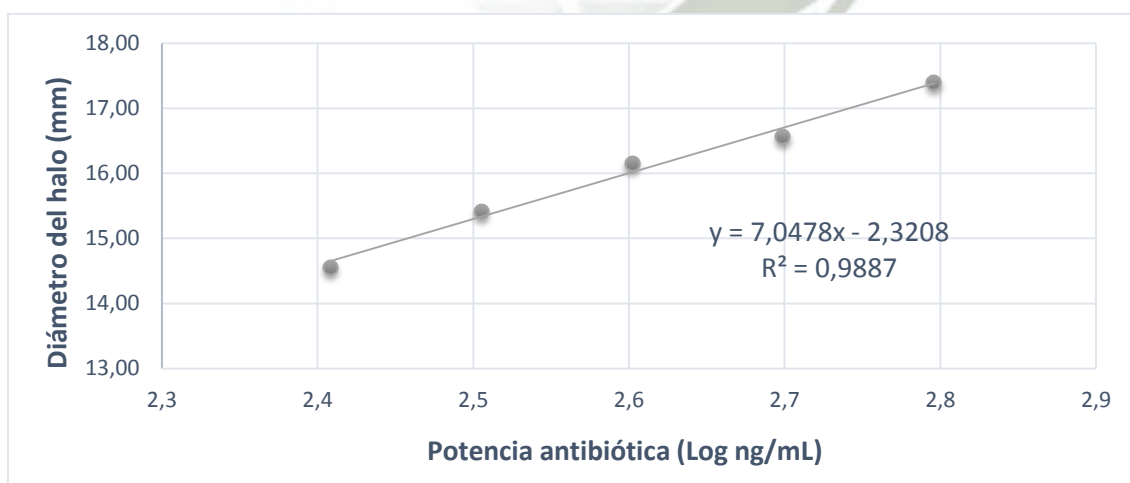


**Figura 3.8.** Gráfico de calibración V de la potencia antibiótica de Eritromicina

A partir de los datos de la Tabla 3.13 se realizó el gráfico de calibración presentado en la Figura 3.9, cuya ecuación de regresión lineal se utilizó para interpolar la potencia de Eritromicina de las muestras G2B, M2B y G2C.

**Tabla 3.13.** Datos del gráfico de calibración 6 (halos en milímetros)

Log (ng/mL)	Halo VI
2.408	14.56
2.505	15.41
2.602	16.16
2.699	16.56
2.796	17.40



**Figura 3.9.** Gráfico de calibración VI de la potencia antibiótica de Eritromicina

## 2.2. ERITROMICINA DE MARCA COMERCIAL

Se determinó el halo de inhibición de las muestras de Eritromicina de marca comercial (Tabla 3.14). Se utilizó la ecuación de la recta del gráfico de calibración correspondiente a cada día de análisis para interpolar la potencia antibiótica de cada muestra. Dichos valores se muestran en la Tabla 3.15 y Tabla 3.16.

**Tabla 3.14.** Halos de las muestras de Eritromicina etilsuccinato en mm (de marca comercial)

Placa	M1A	M1B	M1C	M2A	M2B	M2C	M3A	M3B	M3C
Placa 1	16.95	16.16	17.12	14.9	16.5	15.72	15.9	15.54	15.92
	16.99	16.14	17.04	15.27	16.42	15.84	15.53	16.2	15.88
	16.89	16.61	17.08	15.36	16.03	15.52	15.38	16.54	15.84
Placa 2	17.69	16.19	16.98	15.6	16.28	15.8	15.81	16.81	15.59
	17.72	16	16.97	15.1	15.94	15.74	16.55	16.02	15.60
	17.65	15.84	16.84	15.64	16.76	15.77	16.14	15.71	15.61
Placa 3	17.26	15.82	17.21	15.1	16.53	15.59	15.67	16.21	15.68
	17.2	15.77	17.29	15.05	16.73	15.48	15.17	15.91	15.76
	17.39	16.1	17.24	15.51	16.28	15.55	15.65	16.27	15.79
Promedio	17.30	16.07	15.76	15.28	16.39	15.56	15.76	16.13	15.74
Desviación estándar	0.33	0.26	0.15	0.26	0.28	0.13	0.41	0.39	0.13

**Tabla 3.15.** Potencia antibiótica de Eritromicina etilsuccinato de marca comercial

Medicamento	Código	Halo promedio (mm)	Potencia ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
De marca comercial	M1	17.30	0.430
		16.07	0.385
		17.09	0.402
	M2	15.28	0.367
		16.39	0.395
		15.67	0.413
	M3	15.76	0.462
		16.13	0.416
		15.74	0.459

**Tabla 3.16.** Potencia antibiótica de Eritromicina etilsuccinato de marca comercial (continuación)

Medicamento	Código	Potencia * Factor de dilución (mg/5mL)		
		Por repetición	Promedio	Desviación estándar
De marca comercial	M1	268.49	253.57	13.95
		240.85		
		251.38		
	M2	229.14	244.55	14.47
		246.68		
		257.84		
	M3	288.77	278.51	16.31
		259.70		
		287.06		

### 2.3. ERITROMICINA GENÉRICA

Se determinó el halo de inhibición de las muestras de Eritromicina genérica (Tabla 3.17). Se utilizó la ecuación de la recta del gráfico de calibración correspondiente a cada día de análisis para interpolar la potencia antibiótica de cada muestra. Dichos valores se muestran en la Tabla 3.18 y Tabla 3.19.

**Tabla 3.17.** Halos de las muestras de Eritromicina etilsuccinato en mm (genérica)

Placa	G1A	G1B	G1C	G2A	G2B	G2C	G3A	G3B	G3C
Placa 1	16.96	16.03	16.18	15.84	16.76	16.49	15.49	15.84	15.97
	17.48	16.23	16.24	15.97	16.89	16.39	15.73	16.1	16.08
	17.21	16.29	16.15	15.76	16.36	16.5	15.27	15.96	16.01
Placa 2	17.66	16.24	16.42	15.96	16.78	16.35	16.45	15.78	15.88
	17.46	16.5	16.26	15.80	16.44	16.34	15.43	15.86	15.92
	16.83	16.23	16.34	15.74	16.6	16.28	15.75	16.21	15.89
Placa 3	17.42	16.23	16.09	15.89	16.35	16.38	15.28	15.94	16.01
	17.58	16.04	16.12	15.82	16.04	16.42	15.31	15.93	16.04
	17.24	16.21	16.13	15.90	16.8	16.42	15.35	16.08	16.07
Promedio	17.32	16.22	16.21	15.85	16.56	16.40	15.56	15.97	15.99
Desviación estándar	0.28	0.14	0.11	0.08	0.28	0.07	0.38	0.14	0.08

**Tabla 3.18.** Potencia antibiótica de Eritromicina etilsuccinato genérica

Medicamento	Código	Halo promedio (mm)	Potencia ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
Genérico	G1	17.32	0.431	
		16.22	0.404	
		16.21	0.403	
	G2	15.85	0.437	
		16.56	0.414	
		16.40	0.396	
		15.56	0.427	
		G3	15.97	0.393
			15.99	0.396

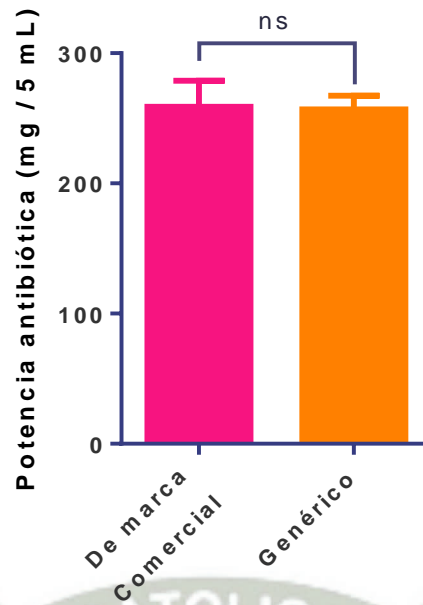
**Tabla 3.19.** Potencia antibiótica de Eritromicina etilsuccinato genérica (continuación)

Medicamento	Código	Potencia * Factor de dilución (mg/5mL)					
		Por repetición	Promedio	Desviación estándar			
Genérico	G1	269.39	257.79	10.05			
		252.29					
		251.69					
	G2	272.87	259.63	12.75			
		258.58					
		247.43					
		266.72					
		G3			245.85	253.31	11.64
					247.37		

En los apartados 2.4 y 2.5 se comparan e interpretan con mayor detalle los resultados de la potencia antibiótica de las muestras analizadas de Eritromicina etilsuccinato, tanto de marca comercial como genérica, haciendo uso de análisis estadístico.

#### 2.4. ERITROMICINA DE MARCA COMERCIAL Y GENÉRICA

Los datos mostrados en la Tabla 3.16 y Tabla 3.19 fueron comparados entre sí mediante un test t no pareado en GraphPad Prism 6 y se ilustran en la Figura 3.10.



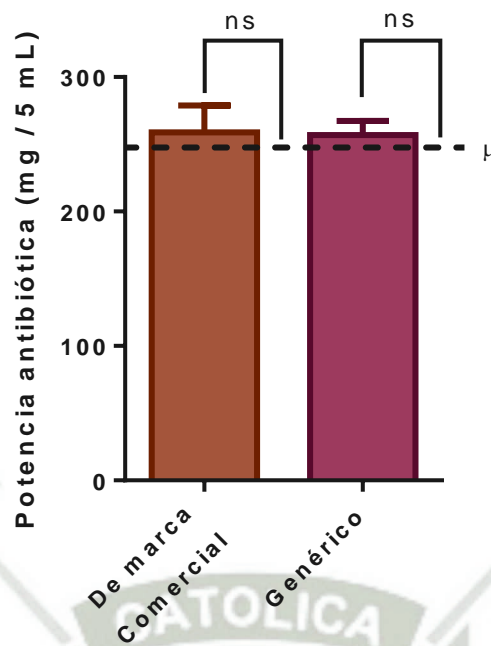
**Figura 3.10.** Comparación de la potencia antibiótica de la Eritromicina genérica y de marca comercial. Los datos se presentan como el promedio de cada grupo  $\pm$  desviación estándar. ns: no significativo.

No existe diferencia significativa entre la potencia antibiótica de las muestras de marca comercial y genérica de Eritromicina, por lo que se concluye que los productos genéricos estudiados cumplen con el requisito de poseer una potencia antibiótica equivalente al producto innovador o de marca comercial.

Para generalizar esta conclusión se requieren mayores estudios, considerando entre las variables a un mayor número de muestras de laboratorios, otros medicamentos, ensayos *in vivo*, correlaciones *in vitro* – *in vivo* y otras fuentes de comparación además de la potencia antibiótica.

## 2.5. POTENCIA TEÓRICA

Asimismo, se comparó independientemente la potencia antibiótica de los productos de marca comercial y genérica con el valor de referencia haciendo uso de los datos de la Tabla 3.16 y Tabla 3.19. En este caso, al hacer diluciones de la muestra de tal modo que la potencia final teórica sería  $0.4\mu\text{g}/\text{mL}$ ; este valor, multiplicado por los factores de dilución respectivos, resulta  $250\text{mg}/5\text{mL}$ , siendo el valor a contrastarse mediante un test *t* de una muestra. Tal comparación se muestra en la Figura 3.11.



**Figura 3.11.** Comparación de la potencia antibiótica de la Eritromicina genérica y de marca comercial con el valor de referencia  $\mu = 250 \text{ mg} / 5 \text{ mL}$ . Los datos se presentan como el promedio de cada grupo  $\pm$  desviación estándar. ns: no significativo.

No existe diferencia significativa entre la potencia antibiótica de las muestras de Eritromicina etilsuccinato de marca comercial y genérica con su potencia teórica de  $250 \text{ mg} / 5 \text{ mL}$ , por lo cual los medicamentos analizados se encuentran de acuerdo a los estándares propuestos por la farmacopea estadounidense USP-40.

Se demuestra con la presente investigación *in vitro* que la potencia antibiótica de la eritromicina de marca comercial y genérica no difiere entre ambas, contrario a las creencias de la población que afirma no confiar en los medicamentos genéricos debido a su reducido costo, alegando que podrían ocasionar efectos secundarios indeseables o no ejercer su actividad farmacológica.

Se debe recalcar que la diferencia entre los resultados obtenidos, se debe a una serie de variables que pueden ser del laboratorio productor, los diferentes lotes, los diferentes orígenes de materia prima, pérdida del principio activo al realizar las alícuotas, etc. Por lo tanto, no se puede determinar específicamente cuál de los factores influye más en cada muestra, es por ello que la USP-40 establece un rango de aceptación amplio para los resultados de potencia antibiótica.

Se determinó la potencia antibiótica de las muestras de Eritromicina etilsuccinato, mas no la concentración de Eritromicina en los medicamentos estudiados, puesto que la farmacopea estadounidense USP-40 hace énfasis en la evaluación del efecto farmacológico al realizar control de calidad de medicamentos.

En caso de haberse determinado únicamente la concentración de Eritromicina, haciendo uso de un método de análisis instrumental como por ejemplo por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), se dejaría de considerar variables importantes en la actividad biológica del medicamento, como el contenido de excipientes, que podrían influir en la interacción del fármaco con el microorganismo.

Ramos, K. determinó la potencia antibiótica de eritromicina formulada como estearato en medicamentos de marca comercial y genérica. Sus resultados indicaron que no hubo diferencia significativa entre ambos, además de que se encontraron de acuerdo a lo establecido por la farmacopea estadounidense USP-36, la cual indica que el rango aceptable de potencia antibiótica debe hallarse entre 80 % y 125 %. En las muestras analizadas el valor mínimo obtenido fue 94.32 %, mientras que el valor máximo fue de 108.66 %. [71]

Chaar y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado doble ciego para comparar la administración de suspensiones de antibióticos de marca comercial y genéricos en niños. Es tal la predisposición de la población a no recibir una farmacoterapia con medicamentos genéricos que podría ocasionarse un efecto placebo, por lo que resulta crítico en su investigación que existan condiciones experimentales como el doble ciego. [72]

Hassali y colaboradores revisaron 20 investigaciones sobre la percepción de los consumidores de medicamentos genéricos, observándose una actitud positiva en el 40-60% de los casos estudiados, aunque tal resultado no implica necesariamente que el consumo de medicamentos genéricos tenga la preferencia. [73]

Cameron y colaboradores realizaron un análisis de reducción de costos, considerando un hipotético escenario en que los países en vías de desarrollo modifiquen sus esquemas farmacoterapéuticos de medicamentos de marca comercial a sus equivalentes genéricos, demostrando ser una fuente de ahorro para tales países. [74]

El Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos del Perú reportó en el año 2013 que los medicamentos genéricos son tan efectivos como los de marca

puesto que ambos son fabricados en base al mismo principio activo. Acotó la siguiente frase de DIGEMID: “Pensar que los genéricos son malos por ser más baratos es una equivocación”. Refirió que más del 80% de medicamentos del país son genéricos y son regidos por exhaustivos controles de calidad de parte de laboratorios acreditados del Ministerio de Salud. [75]





## CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

## CONCLUSIONES

1. Se valoró la potencia antibiótica de muestras de suspensión de Eritromicina etilsuccinato 250 mg/5mL de marca comercial y genérica, no habiendo diferencia significativa entre ambas, y entre los productos farmacéuticos y el valor teórico referido por DIGEMID.
2. Se valoró la potencia antibiótica de las muestras de suspensión de Eritromicina etilsuccinato 250 mg/5mL de marca comercial mediante ensayos microbiológicos por el método cilindro-placa, estando dentro de los valores aceptados por la USP-40.
3. Se valoró la potencia antibiótica de las muestras de suspensión de Eritromicina etilsuccinato 250 mg/5mL genérica mediante ensayos microbiológicos por el método cilindro-placa, estando dentro de los valores aceptados por la USP-40.
4. Se comparó la potencia antibiótica entre medicamentos de marca comercial y genérica conteniendo Eritromicina etilsuccinato 250 mg/5mL, no habiendo diferencia significativa entre ambos tipos de productos farmacéuticos y entre los productos farmacéuticos y el valor teórico referido por DIGEMID.

## SUGERENCIAS

1. Comparar la potencia antimicrobiana de la Eritromicina en otras líneas de células bacterianas.
2. Realizar estudios *in vivo* confirmando el potencial antimicrobiano de los productos de marca comercial y genérica en base a Eritromicina etilsuccinato.
3. Proponer estudios de valoraciones microbiológicas como estándares de calidad para bioequivalencia de productos farmacéuticos.



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1]. Westendorp et al. (2015) “The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial” *The Lancet* 385(9977), 1519-1526
- [2]. Powers et al. (2016) “Clinician-reported lesion measurements in skin infection trials: Definitions, reliability, and association with patient-reported pain” *Contemporary Clinical Trials* 50, 265-272
- [3]. McGalliard et al. (2018) “Early diagnosis of severe infection” *Paediatrics and Child Health*. Article in press. DOI disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.04.001>
- [4]. Moyes et al. (2016) “Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection” *Nature* 532, 64-68
- [5]. Marzaban et al. (2014) “Fungal infections in liver transplant patients admitted to the intensive care unit” *Annals of Transplantation* 19, 667-673
- [6]. Balhdadère et al. (2018) “Fungal Pathogenicity—Establishing Infection” *Annual Plant Reviews* 1, DOI disponible en: <https://doi.org/10.1002/9781119312994.apr0025>
- [7]. Wandeler et al. (2016) “Hepatitis B Infection, Viral Load and Resistance in HIV-Infected Patients in Mozambique and Zambia” *PLoS ONE* 11(3): e0152043
- [8]. Barathan et al. (2014) “Hepatitis C virus infection contributes to impregnation of markers of immune inhibition: potential preludes underlying viral latency and persistence” *BMC Infectious Diseases* 14(3): 3
- [9]. Mercado, Mauricio (2014) “La carga viral como determinante en la primoinfección por VIH, presentación de un caso” *Gaceta Médica Boliviana* 37(2)
- [10]. Lam et al. (2017) “NK cells in host responses to viral infections” *Current Opinion in Immunology* 44, 43-51
- [11]. Madera et al. (2016) “Type I IFN promotes NK cell expansion during viral infection by protecting NK cells against fratricide” *Journal of Experimental Medicine* 215(4)
- [12]. Torgerson et al. (2014) “The global burden of foodborne parasitic diseases: an update” *Trends in Parasitology* 30(1): 20-26
- [13]. Keo et al. (2015) “Parasitic Diseases: Helminths” *Yamada’s Textbook of Gastroenterology*, Chapter 122. John Wiley & Sons

- [14]. Marcilla et al. (2014) “Extracellular vesicles in parasitic diseases” *Journal of Extracellular Vesicles* 3(1)
- [15]. Hertweck, Christian (2015) “Natural Products as Source of Therapeutics against Parasitic Diseases” *Angewandte Chemie* 54(49): 14622-14624
- [16]. Hotez, Peter (2018) “Human Parasitology and Parasitic Diseases: Heading Towards 2050” *Advances in Parasitology*. Article in Press. DOI disponible en: <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2018.03.002>
- [17]. Opal et al. (1999) “Clinical Gram-positive sepsis: Does it fundamentally differ from Gram-negative bacterial sepsis?” *Critical Care Medicine* 27(8): 1608-1616
- [18]. Hessle et al. (2000) “Gram-Positive Bacteria Are Potent Inducers of Monocytic Interleukin-12 (IL-12) while Gram-Negative Bacteria Preferentially Stimulate IL-10 Production” *Infection and Immunity* 68(6): 3581-3586
- [19]. Yoshimura et al. (1999) “Cutting Edge: Recognition of Gram-Positive Bacterial Cell Wall Components by the Innate Immune System Occurs Via Toll-Like Receptor 2” *The Journal of Immunology* 163(1): 1-5
- [20]. Takeuchi et al. (1999) “Differential Roles of TLR2 and TLR4 in Recognition of Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Cell Wall Components” *Immunity* 11(4): 443-451
- [21]. Fournier et al. (1950) “Physiology of acid-alcohol-resistant bacteria. II. Enzymatic equipment, virulence and color indicators of rH” *Ann Inst Pasteur* 79(2): 210-212
- [22]. Bacterias Gram positivas y Gram negativas [en línea], *Microbioenergética* (2014) [fecha de acceso 1 de mayo de 2018]. URL disponible en: <http://microbioenergetica.squarespace.com/bacteriologa/2014/7/21/bacterias-gram-positivas>
- [23]. Tang et al. (2003) “Reclassification of ATCC 9341 from *Micrococcus luteus* to *Kocuria rhizophila*” *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 53: 995-997
- [24]. British Pharmacopoeia Commission (1993) “Biological assay of antibiotics” *British Pharmacopoeia*, vol. 2, appendix XIV: A165–A169. London: The Stationery Office
- [25]. EDQM (1997) “Microbiological assay of antibiotics” *European Pharmacopoeia*, 3rd edn: EP 2.7.2. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines

- [26]. US Pharmacopeial Convention (1995) “Antibiotics – microbial assays” US Pharmacopeia, 23rd edn: 1690–1696. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
- [27]. Fujita et al. (2006) “The cell structural properties of *Kocuria rhizophila* for aliphatic alcohol exposure” *Enzyme Microb. Technol.* 39: 511–518.
- [28]. Kim et al. (2004) “*Kocuria marina* sp. nov., a novel actinobacterium isolated from marine sediment” *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 54: 1617–1620.
- [29]. Kovacs et al. (1999) “*Kocuria palustris* sp. nov. And *Kocuria rhizophila* sp. nov., isolated from the rhizoplane of the narrow-leaved cattail (*Typha angustifolia*)” *Int. J. Syst. Bacteriol.* 49: 167–173
- [30]. Cama N, Coanqui E. (2012) “Determinación y comparación de la potencia antibiótica, frente a un estándar secundario, de cloranfenicol (Cápsulas 500 Mg Y suspensión oral 250 mg/5mL) de muestras elegidas al azar entre comerciales y genéricos, expendidos en boticas y farmacias de la ciudad del Cusco” Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. UNSAAC
- [31]. Pareja, L. (2012) “Desarrollo y validación De Un Método Analítico para la Cuantificación de Gentamicina en un Producto Farmacéutico en Crema por Potencia Antibiótica” Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. UNSAAC
- [32]. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (2010) [fecha de acceso 8 de junio de 2018]. URL disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1627.pdf>
- [33]. Klastersky et al. (1975) “Empiric Therapy for Cancer Patients: Comparative Study of Ticarcillin-Tobramycin, Ticarcillin-Cephalothin, and Cephalothin-Tobramycin” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 7(5): 640-645
- [34]. Leibovici et al. (1998) “The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection” *Journal of Internal Medicine* 244(5): 379-386
- [35]. Trucco, Olivia (2002) “Estudio de susceptibilidad in vitro en *Haemophilus influenzae*” *Revista Chilena de Infectología* 19(2)
- [36]. Klastersky et al. (1974) “Gram-Negative Infections in Cancer Study of Empiric Therapy Comparing Carbenicillin-Cephalothin With and Without Gentamicin” *JAMA* 227(1): 45-48
- [37]. Kollef et al. (1999) “Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections” *Chest Journal* 115(2): 462-474
- [38]. Kollef et al. (2012) “Septic Shock Attributed to Candida Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control” *Clinical Infectious Diseases* 54(12): 1739-1746

- [39]. Alvarez, F. (1994) “Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit” *Intensive Care Medicine* 22(5): 387-394
- [40]. Paterson, D. (2008) “Impact of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacilli on Empirical and Definitive Antibiotic Therapy” *Clinical Infectious Diseases* 47(1): S14-S20
- [41]. Micek et al. (2005) “*Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49(4): 1306-1311
- [42]. Ling et al. (2010) “Systematic Review and Meta-Analysis of the Tolerability and Hepatotoxicity of Antifungals in Empirical and Definitive Therapy for Invasive Fungal Infection” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54(6): 2409-2419
- [43]. Boyd et al. (2011) “Combination Antibiotic Therapy for Empiric and Definitive Treatment of Gram- Negative Infections: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists” *Pharmacotherapy* 31(11): 1073-1084
- [44]. Hu et al. (2013) “Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A meta-analysis of retrospective and prospective studies” *Journal of Antimicrobial Agents* 42(6): 492-496
- [45]. Gaynor et al. (2003) “Macrolide Antibiotics: Binding Site, Mechanism of Action, Resistance” *Current Topics in Medicinal Chemistry* 3(9): 949-960
- [46]. Champney et al. (1998) “A Comparison of the Inhibition of Translation and 50S Ribosomal Subunit Formation in *Staphylococcus aureus* Cells by Nine Different Macrolide Antibiotics” *Current Microbiology* 37(6): 412-417
- [47]. Champney et al. (1998) “Inhibition of Translation and 50S Ribosomal Subunit Formation in *Staphylococcus aureus* Cells by 11 Different Ketolide Antibiotics” *Current Microbiology* 37(6): 418-425
- [48]. Champney et al. (1999) “Superiority of 11,12 Carbonate Macrolide Antibiotics as Inhibitors of Translation and 50S Ribosomal Subunit Formation in *Staphylococcus aureus* Cells” *Current Microbiology* 38(6): 342-348
- [49]. Goodman et al. (2011) “Las bases farmacológicas de la terapéutica” 12 edición. Capítulo 55: Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos antibacterianos. McGraw-Hill Education
- [50]. Rutland et al. (1979) “The influence of food on the bioavailability of new formulations of erythromycin stearate and base” *British Journal of Clinical Pharmacology* 8(4): 343-347

- [51]. DiSanto et al. (1980) “Comparative Bioavailability Evaluation of Erythromycin Base and Its Salts and Esters. I. Erythromycin Estolate Capsules Versus Enteric- Coated Erythromycin Base Tablets” *The Journal of Clinical Pharmacology* 20(7): 437-443
- [52]. Yakatan et al. (1985) “Bioinequivalence of Erythromycin Ethylsuccinate and Enteric- Coated Erythromycin Pellets Following Multiple Oral Doses” *The Journal of Clinical Pharmacology* 25(1): 36-42
- [53]. Erythromycin ethylsuccinate [en línea] DrugBank. URL disponible en: <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT001220>
- [54]. Wiegand et al. (1972) “Serum protein binding of erythromycin and erythromycin 2'- propionate ester” *J. Pharm. Sci.* 61, 425
- [55]. Hammond et al. (1961) “Factors affecting the absorption and biliary excretion of erythromycin and two of its derivatives in humans” *Clin. Pharm. Ther.*, 2,308
- [56]. Griffith et al. (1954) “Blood levels and clinical results with erythromycin” *Antibiot. Annu.* 496
- [57]. Kunin et al. (1959) “Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. I. Tetracycline and chlortetracycline” *J. Clin. Invest.* 38,1509.
- [58]. Welling et al. (1975) “Prediction of drug dosage in patients with renal failure using data derived from normal subjects” *Clin. Pharmacol. Ther.* 18,45.
- [59]. Kirst et al. (1989) “New directions for macrolide antibiotics: Pharmacokinetics and Clinical efficacy” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 33(9): 1419-1422
- [60]. Piepersberg et al. (1975) “Genetic position and amino acid replacements of several mutations in ribosomal protein S5 from *Escherichia coli*” *Mol. Gen. Genet.* 143: 43–52
- [61]. Traub et al. (1968) “Structure and function of *E. coli* ribosomes. V. Reconstitution of functionally active 30S ribosomal particles from RNA and proteins” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 59: 777–784
- [62]. Weisblum, B. (1995) “Erythromycin Resistance by Ribosome Modification” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39(3): 577-585
- [63]. Andersson et al. (2005) “What are the obstacles to generic substitution? An assessment of the behaviour of prescribers, patients and pharmacies during the first year of generic substitution in Sweden” *Pharmacoepidemiology and drug safety* 14: 341–348
- [64]. Rumel et al. (2006) “Drug interchangeability: clinical approach and consumer’s point of view” *Rev. Saúde Pública* 40
- [65]. Listado General de Pruebas Críticas y Cantidades de Muestras para Control de Calidad (2016) Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas [fecha de acceso

- 8 de junio de 2018]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?seccion=457>
- [66]. Valoración Microbiológica de Antibióticos [en línea], Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010 [fecha de acceso 1 de mayo de 2018]. URL disponible en: <http://www.farmacopea.org.mx/Repositorio/Documentos/2.pdf>
- [67]. Eritromicina, Succinato de [en línea], Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica [fecha de acceso 1 de mayo de 2018]. URL disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/fna/monografias/mp/Eritromicina\\_etilsuccinato\\_web.pdf](http://www.anmat.gov.ar/fna/monografias/mp/Eritromicina_etilsuccinato_web.pdf)
- [68]. United States Pharmacopoeia 40 [en línea], [fecha de acceso 1 de mayo de 2018]. URL disponible en: <http://www.uspnf.com/>
- [69]. Agnese et al. (2001) “*Adesmia aegiceras*: antimicrobial activity and chemical study” *Phytomedicine* 8(5): 389-394
- [70]. Pérez et al. (1999) “The essential oil of *Senecio graveolens* (Compositae): chemical composition and antimicrobial activity tests” *Journal of Ethnopharmacology* 66: 91-96
- [71]. Ramos, Karla (2014) “Comparación de la actividad antibiótica de la Eritromicina estearato 500 mg en sus presentaciones comerciales y genéricas, utilizando la técnica según usp-36, Tacna 2013” [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] Universidad Jorge Basadre Grohmann, Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica.
- [72]. Chaar et al. (1996) “Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: II. A study of taste and compliance in children” *The Pediatric Infectious Disease Journal* 15(1): 18-22
- [73]. Hassali et al. (2010) “Consumers' views on generic medicines: A review of the literature” *International Journal of Pharmacy Practice* 17(2): 79-88
- [74]. Cameron et al. (2012) “Switching from Originator Brand Medicines to Generic Equivalents in Selected Developing Countries: How Much Could Be Saved?” *Value in Health* 15(5): 664-673
- [75]. Medicamentos genéricos son tan efectivos como los de marca (2013) Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos [fecha de acceso 9 de julio de 2018]. URL disponible en: <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/55-medicamentos-genericos-son-tan-efectivos-como-los-de-marca>













## ANEXO II

### Composición de los medios de cultivo

**Tabla anexa 1.** Composición del agar para antibióticos N°1

<b>Componente</b>	<b>Gramos por litro de medio</b>
Extracto de carne	1.5
Extracto de levadura	3.0
Peptona de caseína	4.0
Peptona de carne	8.0
Glucosa	1.0
Agar agar	15.0
Agua destilada	c.s.p. 1 L

**Tabla anexa 2.** Composición del agar para antibióticos N°11

<b>Componente</b>	<b>Gramos por litro de medio</b>
Extracto de carne	1.5
Extracto de levadura	3.0
Peptona de caseína	4.0
Peptona de carne	8.0
Glucosa	1.0
Agar agar	15.0
Agua destilada	c.s.p. 1 L