

UNIVERSIDAD SAN PEDRO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIO DE FARMACIA Y

BIOQUIMICA



**Actividad antibacteriana de amikacina genérica y un innovador frente
a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.**

Tesis Para optar el Título de Químico Farmacéutico

Autora:

Giron Juarez, Brendy Thalia

Asesor:

Q.F Gonzales Ruiz, Walter

0000-0002-9347-4058

PIURA - PERÚ

2021

i. Palabras clave:

Tema	Amikacina, producto innovador, actividad antimicrobiana
Especialidad	Farmacia y Bioquímica

Keywords

Subject	Amikacin, innovator item, antimicrobial activity
Speciality	Pharmacy and Biochemistry

Línea de Investigación	Biodisponibilidad y bioequivalencia
Área	Ciencias médicas y de salud
Subárea	Otras Ciencias Medicas
Disciplina	Otras ciencias medicas

ii. Título.

Actividad antibacteriana de amikacina genérica y un innovador frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

iii. Resumen

El objetivo de la presente investigación fue demostrar la actividad antibacteriana a nivel de laboratorio de las ampollas de amikacina 500 mg/2 ml de origen genérico y una de un producto innovador (comercial), frente a cultivos referenciales de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Las evaluaciones del antibiótico se realizarán por el método de difusión en agar de Kirby Bauer. Se realizará cinco repeticiones de cada formulación de antibiótico frente a los cultivos bacterianos, midiéndose el diámetro de los halos de inhibición formados. Los resultados obtenidos fueron sometidos a tratamiento estadístico donde se determinó que existe diversos halos de inhibición del crecimiento bacteriano entre amikacina en producto innovador con los productos de formulación genérica frente a *S. aureus* y *E. coli*, considerados sensibles en todas las formulaciones estudiadas y el mayor halo de inhibición de las formulaciones genéricas de amikacina fue el de Medifarma con 47 mm de diámetro frente a *S. aureus*, mayor al halo de inhibición al producto innovador de Amikabiot que fue de 43.2 mm para *S. aureus*

Palabras clave: Amikacina, producto innovador, actividad antimicrobiana

iv. Abstrat

The objective of this research was to demonstrate the antibacterial activity at the laboratory level of ampoules of amikacin 500 mg / 2 ml of generic origin and one of an innovative (commercial) product, against reference cultures of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Antibiotic evaluations will be performed by Kirby Bauer's agar diffusion method. Five repetitions of each antibiotic formulation will be carried out against the bacterial cultures, measuring the diameter of the inhibition halos formed. The results obtained were subjected to statistical treatment where it was determined that there are different halos of inhibition of bacterial growth between amikacin in an innovative product with the products of generic formulation against *S. aureus* and *E. coli*, considered sensitive in all the formulations studied and the The greatest inhibition halo of the generic amikacin formulations was that of Medifarma with 47 mm in diameter against *S. aureus*, greater than the inhibition halo of the innovative Amikabiot product, which was 43.2 mm for *S. aureus*

Keywords: *Amikacin, innovator item, antimicrobial activity.*

INDICE	Pág
Palabras clave.....	ii
Título de la investigación.....	iii
Resumen.....	iv
Abstract.....	v
Índice	vi
Introducción.....	07
Antecedentes y fundamentación científica.....	07
Justificación de la investigación.....	15
Problema	17
Marco Referencial.....	17
Conceptualización y operacionalización de variables	21
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22
Metodología.....	23
Tipo y Diseño de investigación.....	23
Población y Muestra.....	23
Técnicas e instrumentos de investigación.....	24
Resultados.....	27
Análisis y Discusión.....	36
Conclusiones.....	39
Recomendaciones.....	39
Agradecimientos.....	40
Referencias Bibliográficas.....	41
Anexos.....	45

I. Introducción

1.1. Antecedentes y fundamentación científica

1.1.1. Antecedentes

La información científica sobre trabajos comparativos de antibióticos genéricos con antibióticos innovadores son pocos, y en especial sobre amikacina donde se evalúa la efectividad antibacteriana de bacterias más comunes causantes de infecciones. Por lo cual, se presentan algunos antecedentes de trabajos similares con otros antibióticos, los que permiten elaborar el presente proyecto y guiar la presente investigación.

Uribe Merlano (2020), en su estudio sobre actividad antimicrobiana in vitro del meropenem generico vs innovador sobre cepas causantes de infeccion intraabdominal trabajo con Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa en infecciones intraabdominal del Hospital Universitario del Caribe de Cartagena, luego de los resultados obtenidos concluyo que no existieron diferencias significativas en la actividad antibacteriana en los medicamentos tanto generico como innovador. La conclusion final del trabajo de investigacion tanto a nivel bacteriostatico como bactericida de ambos medicamentos es que existe similar actividad bacteriana luego de realizar in vitro ante las cepas de las bacterias de Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa aisladas en pacientes hospitalizados y a quienes se les detecto infeccion peritoneal y abscesos intraabdominales.

Calle, J. y Copete, C. (2016). En su trabajo para determinar si existía

bioequivalencia en dos presentaciones de ciprofloxacina de 500mg que pertenecían a dos laboratorios del Ecuador, en los resultados obtenidos determino que ambos no podían ser intercambiables por tener diferencias muy significativa en su proceso de disolución, lo cual puede atribuirse posiblemente a los excipientes utilizados.

Acosta Sanchez (2018), en su trabajo de investigación sobre la evaluación de la eficacia entre medicamentos genéricos vs medicamento innovador, para este caso se tomó el antibiótico Gentamicina sulfato tanto comercial como genérico, la razón principal de este medicamento es por su amplio uso y demanda que tiene el mismo cuyo uso es muy común en diversas infecciones causadas por bacterias. Se realizaron ensayos *in vitro* con bacterias de *Staphylococcus epidermidis* para determinar su eficacia. Los resultados arrojaron que se encontró una similitud en su potencia microbiológica entre la gentamicina genérica de 160mg/ml y la innovadora.

Moreno –Perez et al. (2017), en su trabajo de investigación realizó la comparación del antibiótico penicilina G benzatinica de 1,200,000 U, tanto a nivel del medicamento genérico como innovador enfrentados ambos ante cepas de *Staphylococcus aureus*, se realizó mediante el método de dilución en pozo. Como resultado se pudo obtener que no existió diferencia entre las cepas de la bacteria de *S.aureus*, la cual corresponde a una gram positiva, el método de difusión en agar es utilizado en la mayor parte de los laboratorios para determinar la susceptibilidad de

un antibiotico ante una determinada clase de bacteria. Lo trascendental de esta investigacion es que se pudo determinar una mayor efectividad de un medicamento generico ante un innovador, lo cual es un avance importante para que la poblacion sepa que es un medicamento que puede ser una alternativa confiable, segura y muy economica.

Arias, Bustamante, Ortiz & Moya (2015) en su investigación comparación entre Meropenem genérico y Meropenem innovador en Cuba, plantearon el objetivo: Comparar la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador, frente a cepas resistentes de interés clínico mediante la técnica de micro dilución. Se determinó la concentración mínima inhibitoria y la concentración máxima bactericida para *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Concluyendo que no existen diferencias significativas en las concentración máxima bactericida y la concentración mínima inhibitoria de meropenem genérico y meropenem innovador.

Alcántara & Vidal (2017), realizaron su tesis comparando el efecto de dos productos genéricos y un innovador de ciprofloxacino frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, en Trujillo, Perú; planteando como objetivo comparar el efecto de dos productos genéricos y un innovador de Ciprofloxacina sobre el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*

aureus y *Escherichia coli*, cepas ATCC. Los productos se evaluaron mediante el método de difusión en agar de Kirby bauer preparando discos de papel de filtro con 5 ug del medicamento a evaluar. Posteriormente se enfrentaron a los cultivos puros de las bacterias y se incubaron por 24 horas a 37 °C. La lectura se realizó mediante la medición en mm del diámetro de inhibición formado. Se terminó que existe efecto de los productos genéricos Cifloxar y ciprofloxacino, y del producto innovador Ciprofloxx, sobre el crecimiento de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Se obtuvo que no existe diferencia significativa entre los productos genéricos e innovador Para *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Y sí existe diferencia significativa para *Escherichia coli* entre el producto ciprofloxacino y los productos Cifloxar y ciprofloxx, pero no entre estos dos últimos.

1.1.2. Fundamentación científica

Antibióticos

Los antibióticos son productos químicos de origen natural (producidos por otro ser vivo como los hongos) o sintéticos, cuya acción es inhibir el crecimiento de las bacterias. Estos pueden ser bacteriostáticos o bactericidas, y pueden atacar a bacterias Gram positivas o Gram negativas, o a ambos grupos bacterianos, considerando a éstos últimos antibióticos como de amplio espectro. El primer antibiótico descubierto fue la Penicilina, descubierto por Alexander Fleming, en 1928, Londres, y desde su uso exitoso por primera vez en 1940, aparecieron más

antibióticos, tanto de origen natural como sintéticos, que ayudaron a combatir una serie de infecciones tanto de la piel, vías respiratorias, vías urinarias, septicemias, y otras (Maguiña, 2013) (Brooks,, Carroll, Butel, Morse, & Mietzner, 2011) (Winn, y otros, 2008) (Madigan, Martinko, Bender, Buckley, & Stahl, 2015)

Amikacina

Pertenece a los aminoglucósidos, fármaco derivado de la kanamicina. Su estructura lo hace estable contra enzimas provenientes de bacterias gram negativas, siendo el aminoglucósido adecuado para tratar infecciones nosocomiales. (López, Romero-Cruz, & Jiménez, 2018). Es bactericida que se une en forma irreversible a uno o más receptores específicos de la subunidad 30 S de los ribosomas bacterianos, además de interferir en el complejo de inicio del RNA mensajero en la subunidad 30 S. (PLM Latinoamérica, 2020)

Se utiliza en infecciones producidas por bacterias aerobias Gram - negativas, incluyendo las enterobacterias, *Pseudomonas* y *Haemophilus*; también se utiliza en infecciones producidas por estafilococos, incluyendo cepas productoras de betalactamasas. Además, tiene buan actividad antimocribiana contra *Mycobacterium avium-intracellulare* y otras micobacterias atípicas. (Flórez, 2014)

Existen bacterias resistentes a los aminoglucósidos, cuyo mecanismo de resistencia involucrado son: Alteraciones en los puntos de unión del antibiótico en el ribosoma bacteriano; reducción en el acceso de los aminoglucósidos al citoplasma bacteriano, debido a la alteración de los sistemas de transporte; síntesis de enzimas bacterianas

que, al modificar la estructura química de los diferentes aminoglucósidos, reducen su actividad antibacteriana. (Flórez, 2014) (PLM Latinoamérica, 2020)

Se encuentra en ampollas de 100 mg/2 ml y 500 mg/2 ml; y su conservación es a temperatura ambiente pero no más de 30 °C. Es de aplicación intramuscular o intravenoso, mediante infusión intermitente lenta en 30 - 60 minutos. Tras la administración intramuscular se alcanzan concentraciones similares a las conseguidas por vía IV, pero el pico máximo se produce a los 60 min de la administración IM y a los 30 de la IV. (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020) (PLM Latinoamérica, 2020)

Debe utilizarse con precaución en los siguientes casos: Embarazo, deterioro renal pre - existente, daño vestibular o coclear, hipocalcemia, y otros. Tiene alta toxicidad pudiendo causar los siguientes efectos adversos: nefrotoxicidad, que se manifiesta por elevaciones de creatinina sérica, nitrógeno y urea en sangre; también se ha informado de toxicidad vestibular, normalmente en asociación con estreptomycin. Los factores de riesgo de ototoxicidad incluyen duración de la terapia, bacteriemia, alto ratio nitrógeno y urea en sangre/creatinina sérica, temperatura elevada y enfermedad hepática. El bloqueo neuromuscular con fallo respiratorio es raro, excepto en pacientes predispuestos. (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020) (Flórez, 2014)

Antibiótico genérico

De acuerdo a la U.S. Food & Drug Administration (FDA) (2018), un medicamento genérico ha sido creado para ser igual a un medicamento de marca ya comercializado en cuanto a su dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto. Es un medicamento que utiliza los mismos principios activos que los medicamentos de marca y funcionan de la misma manera proporcionando el mismo beneficio clínico que un medicamento de marca; ésta condición es un estándar de aplicación a todos los medicamentos genéricos. La producción en masa de un medicamento genérico o de marca genera variaciones muy pequeñas y de escasa importancia médica, en la pureza, el tamaño, la potencia y otros parámetros; y la FDA limita cuánta variabilidad es aceptable. (U.S. Food & Drug Administration (FDA), 2018) (Hernández Chávez, 2014)

Antibiótico innovador

Todo fármaco innovador es el que resulta de un proceso de investigación y está protegido por una patente y fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló. Ccontiene una nueva molécula, que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo El fármaco innovador, obtiene la patente de producto que le da exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años. Dentro de la etapa de desarrollo clínico, se procede al estudio de sus características

farmacocinéticas, su biodisponibilidad y la bioequivalencia entre distintas formulaciones, sus propiedades farmacodinámicas, su eficacia terapéutica y su seguridad (Hernández Chávez, 2014).

Staphylococcus aureus

Son cocos Gram positivos, con capacidad de sobrevivir en condiciones adversas, coloniza fácilmente las superficies cutáneas e invade los tejidos, pudiendo infectar tejidos cutáneos y tejidos blandos, otitis, osteomielitis, artritis, neumonía y sepsis. También se le ha encontrado causando infecciones urinarias, y puede colonizar la piel y las fosas nasales facilitando su transmisión en particular en ambientes hospitalarios a menos que se sigan prácticas apropiadas de control de infecciones. Miden aproximadamente de 0,5 a 1,5 μm y se disponen en grupos o racimos. No producen esporas. (Winn, y otros, 2008) (Brooks., Carroll, Butel, Morse, & Mietzner, 2011). Ésta bacteria es responsable de infecciones adquiridas tanto a nivel comunitario como nosocomiales, afectando piel, tejidos blandos y tracto respiratorio bajo, pudiendo generar complicaciones severas. (Brooks., Carroll, Butel, Morse, & Mietzner, 2011)

Existen cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, y se transmite entre pacientes a través de las manos del personal sanitario, reportándose que el porcentaje de resistencia a la metilicilina por *S. aureus* va del 28 al 40%. (Ausina Ruiz & Moreno Guillén, 2006) (Brooks., Carroll, Butel, Morse, & Mietzner, 2011)

Escherichia coli

Pertenece a la familia Enterobacteriaceae, siendo un bacilo Gram negativo, anaerobio y móvil, relacionado a infecciones urinarias, del tracto digestivo, y en algunos casos, es causante de septicemia, meningitis. (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2014). Se ubica en el intestino grueso; y las cepas de la *Escherichia coli* Enteropatógeno (más frecuentes) causan diarreas. También existen cepas de *E. coli* que presentan resistencia a determinados antibióticos, haciendo más difícil el tratamiento

1.2. Justificación de la investigación

Los estudios relacionados a establecer una relación de eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos y los innovadores están dentro de lo que se denomina estudios de Bioequivalencia para demostrar que son iguales en su efecto terapéutico lo cual está justificado dentro de la investigación que actualmente se realiza en la mayor parte de los países para lo que se denomina los medicamentos Biosimilares, que permitan demostrar que además de su acción terapéutica similar se debe demostrar que su farmacocinética presenta las características idénticas aun fármaco innovador o también llamado de marca.

El presente estudio además se basa en estudios que permitirán demostrar según sea el caso de poder utilizar medicamentos genéricos con la misma seguridad que un medicamento innovador, esto se traducirá en una mejor oportunidad y beneficio

económico para la población que podrá adquirir medicamentos genéricos cuyo costo es mucho más bajo que los innovadores y podrá por lo tanto poder tratarse sus dolencias, es decir existe una Justificación Social , porque está orientado a la difusión y mayor demanda de la gente de bajos recursos y porque no al público en general, originando un impacto socioeconómico.

En la presente investigación se busca demostrar si existe diferencia del efecto antibacteriano de la amikacina de producto genérico con un producto innovador, debido a que éste antibiótico es de amplio uso a nivel hospitalario y hasta en comunidad debido a la automedicación. Asimismo, se demostrará la eficacia del medicamento genérico el cual de acuerdo a la información recabada (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020) (U.S. Food & Drug Administration (FDA), 2018) es similar al antibiótico innovador al existir igualdad de principio activo, dosis, forma farmacéutica, eficacia, seguridad, calidad.

Finalmente el estudio tiene una justificación académica porque va a enriquecer los conocimientos y aportara información relevante a la amikacina el cual es un medicamento de alta demanda a nivel hospitalario como también a nivel ambulatorio, contribuyendo a incentivar este tipo de estudios que en los tiempos actuales tienen un gran impacto científico .

1.3. Problema

¿Existe diferencia de la actividad antibacteriana de amikacina genérica y un innovador frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*?

1.4. Marco referencial

Aminoglucósidos

La palabra antibiótico fue acuñada por Selman Abraham Waksman en 1941, definiéndola como toda sustancia natural producida por un organismo vivo, hongo o bacteria, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. (Ahumada , Santana , & Serrano , 2002).

Existen varios grupos de antibióticos, según su composición química, su mecanismo de acción sobre los microorganismos, y según su origen. Dentro de ellos se tiene a los aminoglucósidos, que es un grupo de antibióticos donde se incluye a la amikacina.

Los aminoglucósidos son un grupo de fármacos muy eficientes contra bacterias Gram negativas como las Enterobacterias, siendo el primero de ellos la Estreptomina, producido por *Streptomyces griseus* (Anexo 1), y en su estructura contiene aminoazucares unidos por enlace glicosídico.

Streptomyces griseus, es una bacteria del suelo que produce un agente antituberculoso, la estreptomina, que es el primer antibiótico aminoglucósido

descubierto hace más de 60 años. Es una bacteria aeróbica, Gram positiva; del grupo de las Actinobacterias, dentro del orden Actinomycetales y la familia Streptomycetaceae. (Madigan, Martinko, Bender, Buckley, & Stahl, 2015)

Los aminoglucósidos son bactericidas, atacan a la síntesis de proteínas bacterianas a nivel de los ribosomas uniéndose de manera irreversible en la subunidad 30S. Conforman éste grupo de antibióticos la gentamicina, amikacina, tobramicina, kanamicina, paramomicina, sisomicina, dibekacina, netilmicina y estreptomicina, neomicina y framisetina (Éstos dos últimos son de aplicación local). Son de aplicación parenteral, siendo la vía intramuscular la más usada. Atraviesa la placenta, pero no atraviesa la barrera hemato encefálica, y se absorben poco por vía oral, pero se absorben bien en el peritoneo, la cavidad pleural y las articulaciones, y en la piel sin revestimiento epidérmico. Se excretan por filtración glomerular y tienen una semivida sérica de 2 a 3 horas. Pueden causar ototoxicidad, nefrotoxicidad o bloqueo neuromuscular. (Brooks,, Carroll, Butel, Morse, & Mietzner, 2011) (Flórez, 2014) (Madigan, Martinko, Bender, Buckley, & Stahl, 2015) (Maguiña Vargas, 2013)

Evaluación del efecto antibacteriano de la amikacina genérica y un producto innovador.

Cada tipo de antibiótico actúa de manera diferente ante cada bacteria. Además, las diferencias de las estructuras bacterianas de los dos grandes grupos bacterianos son mínimas, como las estructuras de las bacterias Gram positivas y las Gramnegativas,

en donde estas diferencias son importantes para que cada tipo de antibiótico pueda actuar, elegir su sitio blanco y pueda inhibir el crecimiento bacteriano. (Cavaliere, 2005)

El método más usado para evaluar la acción de los antibióticos es el método de difusión por disco en agar de Kirby - Bauer. Los investigadores, Bauer, Kirby, Sherris y Turck probaron minuciosamente todas las variables involucradas en el proceso, tales como los medios de cultivo, la temperatura y el espesor del agar, hasta que en 1966 publicaron su estudio describiendo la prueba que se usa en la actualidad, dichos pasos fueron adoptados por la Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI, como el método de referencia para difusión por disco. (Cavaliere, 2005) (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI, 2017)

Para la realización de esta evaluación, es recomendable el uso del Medio de cultivo Müller Hinton (en agar y en caldo). Es un medio enriquecido que permite el crecimiento de las bacterias no exigentes y la adecuada difusión de los antibióticos sobre el agar.

Método de difusión en agar

Es un método para microorganismos no exigentes de crecimiento rápido. Una vez preparado el medio de cultivo sobre una placa Petri estéril, en su superficie se inocula una suspensión de la bacteria a evaluar, y posteriormente se aplican los discos de papel de filtro impregnados con los diferentes antibióticos. Tan pronto el disco entra en contacto con la superficie húmeda del agar, el antibiótico difunde.

Posteriormente, a las 18 a 24 horas de incubación, puede o no aparecer un halo o zona de inhibición de crecimiento bacteriano. (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002) (Winn, y otros, 2008) Para lograr un adecuado halo de inhibición, la suspensión bacteriana a utilizarse debe estar estandarizada, tomando como guía o equivalente en turbidez al tubo N° 0,5 del Nefelómetro de Mac Farland; y la lectura de la sensibilidad antibiótica se realiza mediante la medición del diámetro del halo de inhibición del crecimiento bacteriano, comparado según lo indicado para cada antibiótico (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI, 2017) (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002). Los resultados se reportan en Sensible, Intermedio y Resistente.

Agar Müller Hinton

El medio de cultivo ideal para realizar las pruebas de sensibilidad a los antibióticos es el Müller Hinton, tanto como agar o en caldo, permitiendo una buena reproducibilidad, baja concentración de inhibidores, permitir el desarrollo de la gran mayoría de microorganismos, útil para bacterias no exigentes, tanto aerobias y anaerobias facultativas. Posee un pH que va de 7,2 a 7,4, con concentraciones definidas de CaCl₂, MgCl₂ y ZnCl₂, cuyas variaciones de concentración de los cationes Mg²⁺ y Ca²⁺ afectan a los resultados obtenidos (diámetros y concentraciones mínimas inhibitoras o CMI. La baja concentración de timidina también reduce los fenómenos de reecrecimiento alrededor de los discos de trimetoprim sulfamida y trimetoprim. Al prepararse el medio sólido, debe

garantizarse una profundidad de la capa de agar es de 3 a 5 mm que garantice una adecuada difusión de los antibióticos en el medio de cultivo. (Winn, y otros, 2008)

1.5. Conceptuación y operacionalización de variables

Variable de Estudio:

Efecto antibacteriano

Conceptuación:

Capacidad de inhibir el desarrollo y multiplicación de agentes bacterianos causantes de infecciones.

Operacionalización

Acción antibacteriana demostrada en el tamaño en mm del diámetro del halo de inhibición formado por el antibiótico en evaluación.

La acción antibacteriana se reportará en Sensible, Intermedio y Resistente, comparando el tamaño del halo según el disco de sensibilidad de papel de filtro de amikacina y según los parámetros de la Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI (2017)

1.6. Hipótesis

Existe similar actividad antibacteriana de amikacina genérica y un innovador frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

1.7. Objetivos

Objetivo general

Demostrar que existe similar actividad antibacteriana de amikacina genérica de 500 mg/2 ml y un innovador frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Objetivos Específicos

- Determinar la actividad antibacteriana de amikacina de 500 mg/2ml de tres formulaciones genéricas y un producto innovador frente a *S. aureus* y *E. coli*.
- Determinar la formulación de amikacina de 500 mg/2 ml que presenta mejor actividad antibacteriana frente a *S. aureus* y *E. coli*.

II. METODOLOGÍA

2.1. Tipo y Diseño de investigación

2.1.1. Tipo de Investigación

Investigación prospectiva y descriptiva. Es prospectiva porque el investigador observó los acontecimientos en investigación planificados según el proyecto realizado. Y es descriptiva por que permitió recoger la información tal y como sucede en el laboratorio.

2.1.2. Diseño de Investigación

El diseño de la investigación planteado es experimental, en dónde se evaluó la efectividad antibacteriana de amikacina de tres formulaciones genéricas a nivel de laboratorio junto con un producto innovador frente a cepas referenciales ATCC de *S. aureus* y *E. coli*.

2.2. Población y muestra

La población estuvo conformada por tres formulaciones genéricas de un lote de amikacina de 500 mg/2 ml de Medifarma, Genfar y Farminustria; y otro lote de antibiótico innovador de Amikabiot de 500 mg/2 ml de Medifarma, disponibles en boticas y farmacias de la ciudad de Sullana.

La muestra estuvo conformada por 05 frascos de ampollas de cada formulación

genérica de Medifarma, Genfar y Farindustria. De igual manera 05 ampollas de antibiótico innovador Amikabiot de Medifarma, siendo un total de 20 ampollas que se enfrentarán con las bacterias seleccionadas.

2.3. Técnicas e instrumentos de investigación

2.3.1. Técnica de Investigación:

Para la obtención de datos se utilizó la observación, que permite recoger información o datos directamente de donde suceden los hechos, a medida que investigador lo está viendo (Álvarez y Jugersosn, 2003) (Martínez et al. 2013).

2.3.2. Instrumento de la investigación:

Como instrumento de investigación se utilizó un Registro en Excel donde se consideró la especie bacteriana utilizada, el nombre de la formulación de antibiótico evaluado, el resultado de la acción antibacteriana reportada por el tamaño del halo de inhibición en mm.

2.4. Etapas del trabajo en laboratorio:

Para la ejecución del trabajo se realizó las siguientes etapas:

- Adquisición de las ampollas de amikacina, tanto genérico como innovador, obtenidas al azar de las distintas boticas y farmacias de la ciudad de Sullana. Todas

correspondieron al mismo lote de fabricación. Se tomó en cuenta que dichas ampollas se encuentren en buen estado de conservación al momento de su muestreo.

- Activación de las cepas ATCC de *S. aureus* y *E. coli* en caldo peptonado y posteriormente sembradas en agar TSA (Trypticase soya Agar, de Merck) en tubo inclinado para conservación de la cepa.
- Preparación de las placas Petri con Agar Müller Hinton para la evaluación de la actividad antibacteriana por el método de Kirby Bauer de difusión en Agar. Una vez preparadas las placas, se realizó una perforación en el medio de 5 mm de diámetro por 5 mm de profundidad, donde se agregó el antibiótico a evaluar.
- Preparación del inóculo bacteriano, el cual se preparó con una turbidez similar al tubo 0,5 del nefelómetro de Mac Farland. Esta suspensión sirvió para inocular las placas de Müller Hinton. El inóculo se agregó mediante un hisopo estéril sobre la superficie de cada placa.
- Aplicación del antibiótico. El antibiótico fue aplicado en cada perforación realizada en las placas con Muller Hinton.
- Incubación y lectura de los resultados. Después de 24 horas de incubación, se realizó la lectura de las placas siguiendo el procedimiento establecido por método de Kirby Bauer y la Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI (2017).

-

2.5. Procesamiento y análisis de la información

Todos los datos obtenidos serán recogidos en cuadro en Excel, procesada por estadística descriptiva simple e inferencial, utilizando el paquete estadístico, SPSS versión 21.

III. RESULTADOS

Antibióticos

La muestra estuvo conformada por las ampollas de Amikacina, una formulación de un innovador procedente de un laboratorio farmacéutico, y tres formulaciones de genéricos procedentes de tres laboratorios farmacéuticos diferentes, obtenidas de las diferentes farmacias del distrito de Sullana. Se conformó cuatro lotes, cada uno de un Laboratorio farmacéutico, y cada lote estuvo conformado por 5 ampollas, cuyos datos se presentan a continuación:

Antibiótico innovador:

AMIKABIOT

Presentación: Ampolla

Laboratorio: Medifarma

Concentración: 500 mg/2 ml

Lote: 2040150

Fecha vencimiento: 04/2023

Antibióticos genéricos:

AMIKACINA

Presentación: Ampolla

Laboratorio: Medifarma

Concentración: 500 mg/2 ml

Lote: 1100089

Fecha vencimiento: 10/2021

AMIKACINA

Presentación: Ampolla
Laboratorio: Genfar
Concentración: 500 mg/2 ml
Lote: 9G65455C
Fecha vencimiento: 10/2022

AMIKACINA

Presentación: Ampolla
Laboratorio: Farminindustria
Concentración: 500 mg/2 ml
Lote: 1290740
Fecha vencimiento: 07/2022

Todos los antibióticos se utilizaron a una dosis de 50 mg/ en cada lote y para cada especie bacteriana.

Material biológico en estudio:

Se utilizaron cepas bacterianas patrón ATCC (American Type Culture Collection) de *Escherichia coli* ((ATCC®25922™) y *Staphylococcus aureus* ((ATCC®25923™), obtenidas de Laboratorios de Microbiología Referenciales de la Región.

Tabla 1. Diámetro de los halos de inhibición en mm de *Staphylococcus aureus* frente a un innovador y tres genéricos de Amikacina.

Repetición	Antibióticos (50 mg/ml)			
Repetición	Amikabiot Medifarma	Amikacina Medifarma	Amikacina Genfar	Amikacina Farindustria
1	41	47	44	45
2	45	48	45	46
3	42	45	45	46
4	45	47	46	45
5	43	48	45	44
Promedio	43.2	47	45	45.2

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

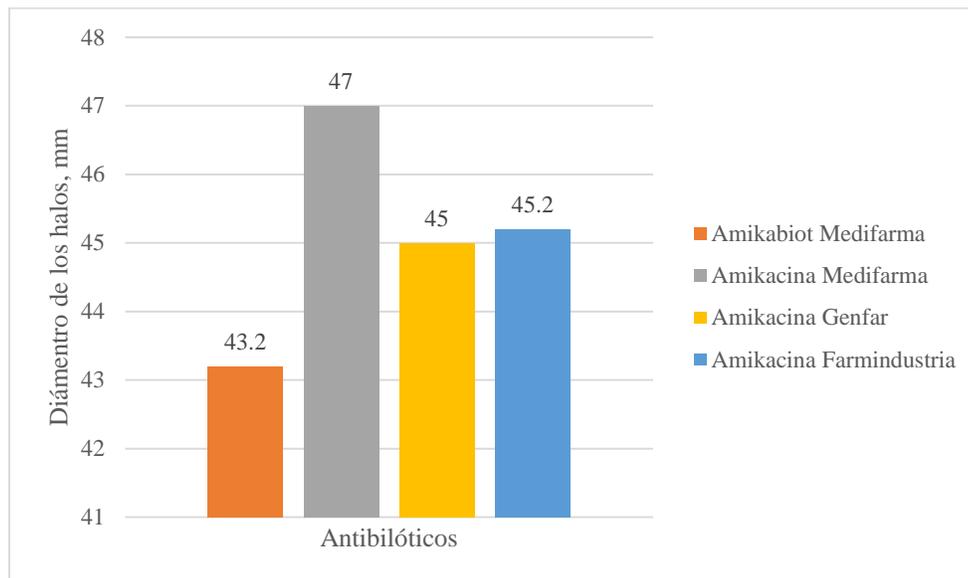


Fig. 1. Diámetro de los halos de inhibición en mm de *Staphylococcus aureus* frente a un innovador y tres genéricos de Amikacina.

Tabla 2 Diámetro de los halos de inhibición en mm de *Escherichia coli* frente a un innovador y tres genéricos de Amikacina

Repetición	Antibióticos			
Repetición	Amikabiot Medifarma	Amikacina Medifarma	Amikacina Genfar	Amikacina Farindustria
1	40	40	30	35
2	39	38	32	34
3	41	41	29	33
4	40	40	31	35
5	40	41	30	35
Promedio	40	40	30.4	34.4

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

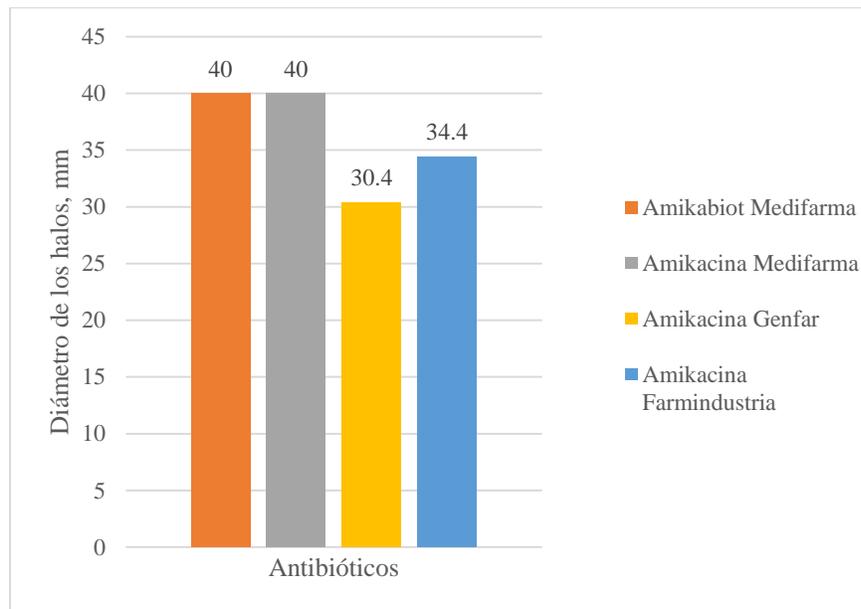


Fig. 2. Diámetro de los halos de inhibición en mm de *Escherichia coli* frente a un innovador y tres genéricos de Amikacina

Tabla 3. Comparación de los halos de inhibición de *S. aureus* y *E. coli* frente a un innovador y tres genéricos de Amikacina

Especie bacteriana	Amikabiot Medifarma	Amikacina Medifarma	Amikacina Genfar	Amikacina Farmindustria
<i>S. aureus</i>	43.2	47	45	45.2
<i>E. coli</i>	40	40	30.4	34.4

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

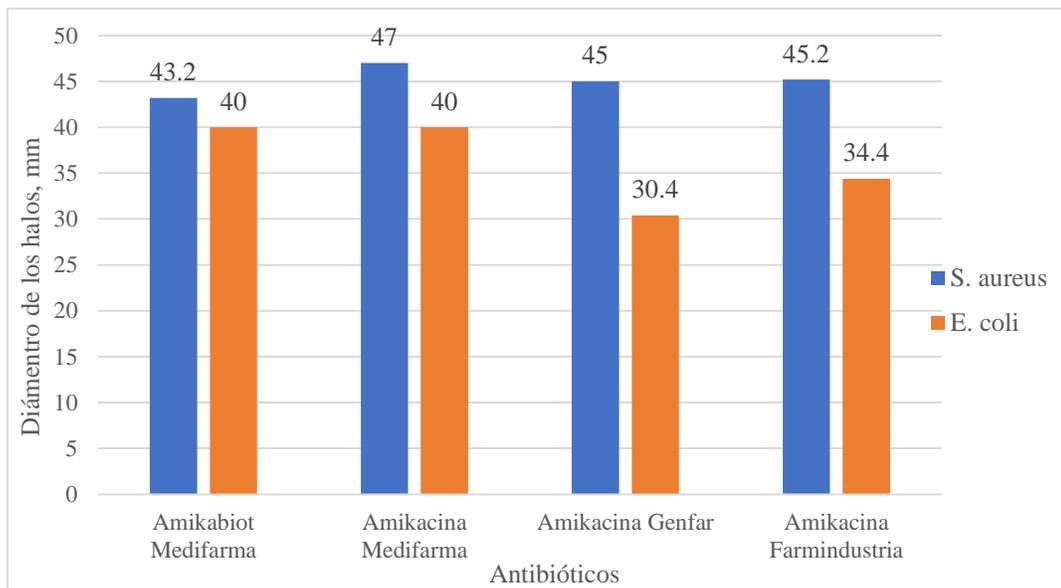


Fig.3. Comparación de los halos de inhibición de *S. aureus* y *E. coli* frente a un innovador y tres genéricos de Amikacina

Stahylococcus aureus

Descriptivos

		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
AmikabiotMedifarma	1	1	41,00	41	41
	2	1	45,00	45	45
	3	1	42,00	42	42
	4	1	45,00	45	45
	5	1	43,00	43	43
	Total	5	43,20	1,789	,800	40,98	45,42	41	45
AmikacinaMedifarm a	1	1	47,00	47	47
	2	1	48,00	48	48
	3	1	45,00	45	45
	4	1	47,00	47	47
	5	1	48,00	48	48
	Total	5	47,00	1,225	,548	45,48	48,52	45	48
AmikacinaGenfar	1	1	44,00	44	44
	2	1	45,00	45	45
	3	1	45,00	45	45
	4	1	46,00	46	46
	5	1	45,00	45	45
	Total	5	45,00	,707	,316	44,12	45,88	44	46
AmikacinaFarminus tria	1	1	45,00	45	45
	2	1	46,00	46	46
	3	1	46,00	46	46
	4	1	45,00	45	45
	5	1	44,00	44	44
	Total	5	45,20	,837	,374	44,16	46,24	44	46

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AmikabiotMedifarma	Entre grupos	12,800	4	3,200	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.		
	Total	12,800	4			
AmikacinaMedifarma	Entre grupos	6,000	4	1,500	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.		
	Total	6,000	4			
AmikacinaGenfar	Entre grupos	2,000	4	,500	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.		
	Total	2,000	4			
AmikacinaFarminindustria	Entre grupos	2,800	4	,700	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.		
	Total	2,800	4			

*Escherichia coli***Descriptivos**

						95% del intervalo de confianza para la media			
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	Mínim o	Máximo
AmikabiotMedifarma	1	1	40,00	40	40
	2	1	39,00	39	39
	3	1	41,00	41	41
	4	1	40,00	40	40
	5	1	40,00	40	40
	Total	5	40,00	,707	,316	39,12	40,88	39	41
AmikacinaMedifarma	1	1	40,00	40	40
	2	1	38,00	38	38
	3	1	41,00	41	41
	4	1	40,00	40	40
	5	1	41,00	41	41
	Total	5	40,00	1,225	,548	38,48	41,52	38	41
AmikacinaGenfar	1	1	30,00	30	30
	2	1	32,00	32	32
	3	1	29,00	29	29
	4	1	31,00	31	31
	5	1	30,00	30	30
	Total	5	30,40	1,140	,510	28,98	31,82	29	32
AmikacinaFarmindustr a	1	1	35,00	35	35
	2	1	34,00	34	34
	3	1	33,00	33	33
	4	1	35,00	35	35
	5	1	35,00	35	35
	Total	5	34,40	,894	,400	33,29	35,51	33	35

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AmikabiotMedifarma	Entre grupos	2,000	4	,500	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.	.	.
	Total	2,000	4			
AmikacinaMedifarma	Entre grupos	6,000	4	1,500	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.	.	.
	Total	6,000	4			
AmikacinaGenfar	Entre grupos	5,200	4	1,300	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.	.	.
	Total	5,200	4			
AmikacinaFarindustria	Entre grupos	3,200	4	,800	.	.
	Dentro de grupos	,000	0	.	.	.
	Total	3,200	4			

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El diámetro promedio de los halos de inhibición de las diferentes formulaciones de amikacina para *S. aureus* fueron las siguientes: Para Amikabiot (innovador) fue de 43.2 mm, para el de Medifarma, 47 mm: para el de Genfar fue de 45 mm; y para el de Farminindustria, de 45.2 mm, siendo un halo mayor al considerado (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI, 2017) como Sensible para discos de Sensibilidad de Amikacina. (Tabla 1)

El diámetro promedio de los halos de inhibición de las diferentes formulaciones de amikacina para *E. coli* fueron las siguientes: Para Amikabiot (innovador) fue de 40 mm, para el de Medifarma, 40 mm: para el de Genfar fue de 30.4 mm; y para el de Farminindustria, de 34.4 mm, siendo un halo mayor al considerado (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI, 2017) como Sensible para discos de Sensibilidad de Amikacina. (Tabla 2).

Al realizar las comparaciones entre el diámetro de los halos para cada bacteria expuesta, se evidencia que todos los diámetros de los halos de inhibición son mayores cuando se enfrenta a *S. aureus* (Tabla 3). Asimismo, el mayor halo de inhibición de las formulaciones genéricas de amikacina fue el de Medifarma con 47 mm de diámetro frente a *S. aureus*, incluso mayor al halo de inhibición al producto innovador de Amikabiot que fue de 43.2 mm para *S. aureus*.

En el cuadro de resultados del ANOVA para *Staphylococcus aureus*, el valor del estadístico de prueba, $F=0.00$, es significativamente distinto de 1 para cualquier nivel de

significación y, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medias. En nuestro ANOVA tenemos una sig.= 0.00 Siendo menor que 0,05; las diferencias entre los grupos formados por los antibióticos: Amikabiot Medifarma, Amikacina Medifarma, Amikacina Genfar y Amikacina Farindustria son significativas, y a la izquierda podemos ver entre qué grupos exactamente hay diferencias.

Al ser la significación menor de 0,05 es que las diferencias de media de los Antibióticos: Amikabiot Medifarma, Amikacina Medifarma, Amikacina Genfar y Amikacina Farindustria entre los grupos de la Repetición son significativas. Aunque aparentemente podamos pensar que las diferencias no son exageradas, la decisión de si las diferencias son significativas no depende de nuestro criterio, sino de la significación de F. Este es el objetivo de aplicar ANOVA de un factor: valorar estadísticamente si las diferencias de medias son significativas o no.

En el cuadro de resultados del ANOVA para *Escherichia coli*, el valor del estadístico de prueba, $F=0.00$, es significativamente distinto de 1 para cualquier nivel de significación y, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medias. En nuestro ANOVA tenemos una sig.= 0.00 Siendo menor que 0,05; las diferencias entre los grupos formados por los antibióticos: Amikabiot Medifarma, Amikacina Medifarma, Amikacina Genfar y Amikacina Farindustria son significativas, y a la izquierda podemos ver entre qué grupos exactamente hay diferencias.

Al ser la significación menor de 0,05 es que las diferencias de media de los antibioticos: Amikabiot Medifarma, Amikacina Medifarma, Amikacina Genfar y Amikacina

Farminustria entre los grupos de la Repetición son significativas. Aunque aparentemente podamos pensar que las diferencias no son exageradas, la decisión de si las diferencias son significativas no depende de nuestro criterio, sino de la significación de F. Este es el objetivo de aplicar ANOVA de un factor: valorar estadísticamente si las diferencias de medias son significativas o no.

V. CONCLUSIONES

- Existe diversos halos de inhibición del crecimiento bacteriano entre amikacina en producto innovador con los productos de formulación genérica frente a *S. aureus* y *E. coli*.
- Se reporta actividad antibacteriana con halos de inhibición considerados sensibles en todas las formulaciones estudiadas, tanto el producto innovador como los genéricos, frente a *S. aureus* y *E. coli*.
- El mayor halo de inhibición de las formulaciones genéricas de amikacina fue el de Medifarma con 47 mm de diámetro frente a *S. aureus*, incluso mayor al halo de inhibición al producto innovador de Amikabiot que fue de 43.2 mm para *S. aureus*

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar trabajos comparativos entre los productos innovadores y genéricos, específicamente entre los reportados con menor diámetro de inhibición para determinar exactamente el grado de similitud o diferencia en dicho efecto.
- Evaluar el diámetro del halo de inhibición que determina el efecto antibacteriano de los productos innovadores y genéricos frente a otras bacterias causantes de infecciones en la región.

VII. AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haberme dado la vida, la salud y la fuerza para cumplir con mi meta de ser una profesional de la salud: Químico Farmacéutica.

Además, agradezco a mi familia por todo el apoyo brindado durante mi vida universitaria para que así pueda cumplir con mis labores académicas y siempre estar mi lado en las buenas y las malas.

Por último, un agradecimiento especial para todos los profesores de la Universidad San Pedro, a que sin su esfuerzo no se hubiera podido culminar exitosamente de formación profesional.

Muchas gracias

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahumada , I., Santana , L., & Serrano , J. (2002). *Farmacología practica*. Madrid, España: Editorial Díaz de Santos. *Recuperado el 08 de Enero de 2020*
- Alcántara Vidal, H. D., & Vidal Campos, J. D. (2017). Comparación del efecto de dos productos genéricos y un innovador de ciprofloxacino sobre el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. *Universidad Nacional de Trujillo, Escuela Académico Profesional de Microbiología y Parasitología. ttrujillo. Perú: Universidad Nacional de Trujillo. Recuperado el 03 de Enero de 2020*
- Arias Palacios, J., Bustamante Ojeda, S., Ortiz Gonzales, V., & Moya Moreno, M. (2015). *Comparación de la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador por la técnica de micro dilución en cepas resistentes . Revista Cubana de Farmacia, 49(4), 651-663 . Recuperado el 05 de Enero de 2020, de file:///C:/Users/familia/Downloads/Comparaciondelaactividadantimicrobianade meropenem.pdf*
- Ausina Ruiz, V., & Moreno Guillén, S. (2006). *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (S. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Ed.) Médica Panamericana.*
- BIOMÉRIEUX S.A. (28 de julio de 2015). BIOMÉRIEUX. (*BIOMÉRIEUX, Productor*) *Recuperado el 04 de Julio de 2015, de http://www.biomerieux.es/servlet/srt/bio/spain/dynPage?open=SPN_CLN_PRD &doc=SPN_CLN_PRD_G_PRD_CLN_93&pubparams.sform=8&lang=es*
- Brooks,, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., & Mietzner, T. A. (2011). *Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología médica (25° ed.). Mexco DF, Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.*
- Caicedo Morillo, A. P., & Fernandez Jimenez, S. T. (2010). Verificar la potencia farmacéutica de meropenem generico vs Innovador, mediante valoración por potencia microbiana. *Pontificia Universidad Javeriana - Facultad de Ciencias. Bogotá - Colombia: Pontificia Universidad Javeriana - Facultad de Ciencias. Recuperado el 05 de Enero de 2020*
- Cama Tito, N. A., & Coanqui Huaman, E. S. (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 ci. *Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco - Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica. Cusco - Perú: Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco - Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica. Recuperado el 05 de Enero de 2020*

Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI. (2017). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (27 ed., Vol. 37). Pensylvania, USA. *Recuperado el 08 de Enero de 2020*

Concepto.de. (s.f.). *Recuperado el 03 de Enero de 2019, de <https://concepto.de/investigacion-no-experimental/#ixzz5jH2X5gSL>*

Díaz Ramírez, J. D. (2017). Efecto antibacteriano del aceite esencial del Eucalyptus globulus (Eucalipto) frente a cepas de Porphyromona gingivalis. Estudio in vitro. Tacna - 2017. *Tesis para optar el título de Cirujano Dentista, Universidad Alas Peruanas, Escuela Profesional de Estomatología, Tacna. Recuperado el 04 de Enero de 2020, de <http://repositorio.uap.edu.pe/handle/uap/8526>*

Esquivel Fuentes, M. H., & Gonzales Armas, P. L. (2013). Actividad antibacteriana in vitro de ampicilina ampollas en tres productos genéricos y un innovador frente a staphylococcus aureus y escherichia coli. *Universidad Nacional de Trujillo - Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. Trujillo - Perú: Universidad Nacional de Trujillo - Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. Recuperado el 04 de Enero de 2020, de <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3932>*

Flórez, J. (2014). Farmacología humana (6ta. ed.). España: ELSEVIER MASSON. *Recuperado el 10 de Enero de 2020*

Gamboa Alfaro, K., & López Alvarado, L. A. (2013). Actividad antibacteriana in vitro de ciprofloxacina tabletas en tres productos genéricos y un innovador frente a Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa. *Universidad Nacional de Trujillo - Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica. Trujillo - Perú: Universidad Nacional de Trujillo - Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica. Recuperado el 06 de Enero de 2020*

Hernández Chávez, A. (2014). Farmacología general. Una guía de estudio. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. *Recuperado el 06 de Enero de 2020, de <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1489>*

Horna Quintana, G., Silva Díaz, M., Vicente Taboada, W., & Ramirez Ortíz, 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 el 09 de Octubre de 2019*

Koneman, E. (2008). Microbiología Diagnóstica (6° ed.). Argentina: Editorial Médica

Panamericana.

- López, J.-C., Romero-Cruz, A., & Jiménez, N. (Julio - Diciembre de 2018). *Comparación de la eficacia por bioequivalencia in vitro e in vivo entre antibacterianos genéricos e innovadores: Una revisión de la literatura.* *Salutem Scientia Spiritus*, 4(2), 44 - 50. Recuperado el 04 de Enero de 2020, de <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/1928>
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Bender, K. S., Buckley, D. H., & Stahl, D. A. (2015). *Biología de los microorganismos (14° ed.).* Madrid, España: PEARSON EDUCACIÓN, S.A. Recuperado el 05 de Enero de 2020
- Maguiña Vargas, C. (2013). *Uso racional de antibióticos (Segunda ed.).* Lima, Perú. Recuperado el 06 de Enero de 2020
- Merck Sharp & Dohme Corp. (2020). *Manuale MSD versión par profesionales. (M. S. Corp., Editor)* Recuperado el 10 de Enero de 2020, de <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/aminogluc%C3%B3sid>
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2014). *Microbiología Médica Murray (séptima ed.).* Mosby (Elsevier Science). Recuperado el 10 de Enero de 2020
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (29 de Enero de 2018). *Datos recientes revelan los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo.* Recuperado el 10 de Enero de 2020, de <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/es/>
- Organización Mundial de la Salud - OMS. (2019). *Resistencia a los antibióticos.* Recuperado el 04 de Enero de 2019, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Organización Mundial de la salud (OMS). (2004). *Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Un recurso de la Organización Mundial de la Salud.* Recuperado el 03 de Enero de 2019, de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.%204.4>
- Organización Panamericana de la Salud - OPS. (2009). *Perfil de país Perú - Resistencia antimicrobiana.* Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C. Recuperado el 03 de Enero de 2019
- PLM Latinoamérica. (2020). *PLM. (P. Latinoamérica, Editor)* Recuperado el 08 de Enero de 2020, de https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/amikacina_solucion_inyectable/10/101/43537/162
- Quispe Ruiz , E. J. (2018). *Efecto antibacteriano del Eucalyptus globulus sobre*

Escherichia coli ATCC 25922 comparado con Cotrimoxazol. *Universidad César Vallejo, Facultad de Ciencias Médicas - Escuela Profesional de Medicina. Trujillo. Perú: Universidad César Vallejo. Recuperado el 04 de Enero de 2020, de <http://repositorio.ucv.edu.pe/handle/UCV/25382>*

Sacsquispe Contreras, R., & Velásquez Pomar, J. (2002). Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de Disco Difusión (Vol. Serie de normas técnicas N° 30). Lima, Perú: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud.

Seija, V., & Vignoli, R. (s.f.). Principales grupos de antibióticos. Recuperado el 09 de Octubre de 2018, de <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>

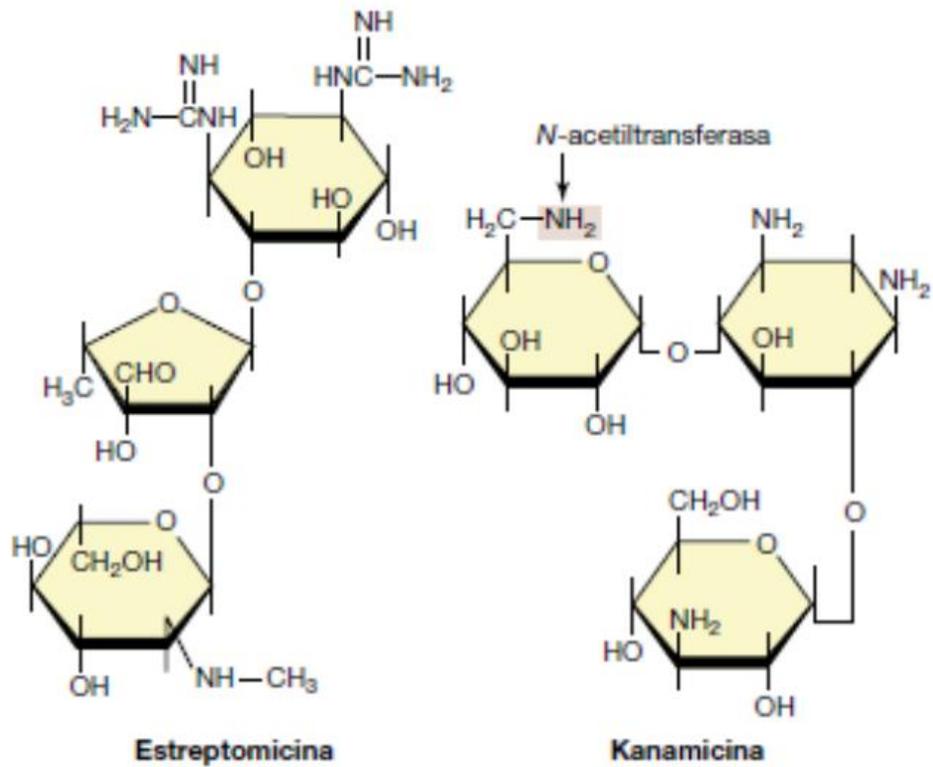
U.S. Food & Drug Administration (FDA). (2018). U.S. Food & Drug Administration (FDA). (U. F. (FDA), Ed.) Recuperado el 05 de Enero de 2020, de <https://www.fda.gov/media/112590/download>

Vignoli, R., & Seija, V. (s.f.). Instituto de Higiene. (U. d. Uruguay, Ed.) Recuperado el 04 de Enero de 2019, de <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Principalesmecanismosderesistenciaantibiotica.pdf>

Winn, W. C., Allen, S. D., Janda, W. M., Koneman, E. W., Procop, G. W., Schreckenberger, P. C., & Woods, G. L. (2008). Koneman. Diagnóstico microbiológico. Texto y Atlas en color (6° ed.). Argentina: Editorial Médica Panamericana. Recuperado el 08 de Noviembre de 2019

ANEXOS Y APÉNDICE

Anexo 1



Aminoglucósidos

Fuente: Maldigan, Martinko, Bender, Buckley, & Stahl (2015)

Anexo 2

INSTRUMENTO

Matriz para recojo de información

repetición	Especie bacteriana	Formulación de amikacina								Disco de amikacina	
		Farminindustria		Pharmagen		Genfar		Medifarma			
		mm	Res.	mm	Res.	mm	Res.	mm	Res.	mm	Res.
1.-											
2.-											
3.-											
4.-											
5.-											
6.-											
7.-											
8.-											
9.-											
10.-											
11.-											
12.-											

mm

Medida del diámetro (en mm) del halo de inhibición del crecimiento

Res.

Resultado: S (sensible), I (Intermedio), R (Resistente)

DATA EN EXCEL

REPETICIONES	E.BACTERINA	F.AMIKACINA	FARMAINDUSTRIA	PHARMAGEN	GENFAR	MEDIFARMA	D.AMIKACINA
1	1	4	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	4	1	1	2	1	1
4	4	3	1	2	1	1	1
5	3	2	1	1	1	1	1
1	4	1	1	1	1	1	1
2	1	4	1	1	1	1	1
3	3	1	2	2	2	2	2
4	1	5	2	2	2	2	2
5	3	1	1	1	1	1	1
1	1	4	1	2	2	2	2
2	4	1	1	1	1	1	1
3	3	4	2	2	2	2	2
4	3	1	1	1	2	2	2
5	2	4	2	1	1	1	1
1	1	1	1	2	1	1	1
2	4	4	1	1	2	2	2
3	1	1	2	1	1	1	1
4	3	3	2	2	2	2	2
5	1	1	1	1	1	1	1

DATA

The screenshot shows a statistical software interface with a menu bar (Archivo, Editar, Ver, Datos, Transformar, Analizar, Gráficos, Utilidades, Ampliaciones, Ventana, Ayuda) and a toolbar. The main window displays a data table with the following columns: REPETICIONES, E BACTERINA, F AMIKACINA, FARMAINDUSTRIA, PHARMAGEN, GENFAR, MEDIFARMA, D AMIKACINA, and var. The data is as follows:

	REPETICIONES	E BACTERINA	F AMIKACINA	FARMAINDUSTRIA	PHARMAGEN	GENFAR	MEDIFARMA	D AMIKACINA	var
1	1	1	4	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	4	1	1	2	1	1	1
4	4	4	3	1	2	1	1	1	1
5	5	3	2	1	1	1	1	1	1
6	1	4	1	1	1	1	1	1	1
7	2	1	4	1	1	1	1	1	1
8	3	3	1	2	2	2	2	2	2
9	4	1	5	2	2	2	2	2	2
10	5	3	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	4	1	2	2	2	2	2
12	2	4	1	1	1	1	1	1	1
13	3	3	4	2	2	2	2	2	2
14	4	3	1	1	1	2	2	2	2
15	5	2	4	2	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	2	1	1	1	1
17	2	4	4	1	1	2	2	2	2
18	3	1	1	2	1	1	1	1	1
19	4	3	3	2	2	2	2	2	2
20	5	1	1	1	1	1	1	1	1
21									
22									
23									
24									
25									

At the bottom of the window, there are two tabs: 'Vista de datos' (selected) and 'Vista de variables'.

DATA [Bases de Datos] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Gráficos Utilidades Ampliaciones Ventana Ayuda



	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	REPETICIO...	Numérico	8	0		{1, Frasco1}...	Ninguno	13	Derecha	Nominal	Entrada
2	E.BACTERINA	Numérico	8	0		{1, Stahyloc...	Ninguno	13	Derecha	Nominal	Entrada
3	F.AMIKACINA	Numérico	8	0		{1, FARMAI...	Ninguno	11	Derecha	Nominal	Entrada
4	FARMAIND...	Numérico	8	0		{1, MM}...	Ninguno	15	Derecha	Nominal	Entrada
5	PHARMAGEN	Numérico	8	0		{1, MM}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
6	GENFAR	Numérico	8	0		{1, MM}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
7	MEDIFARMA	Numérico	8	0		{1, MM}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
8	D.AMIKACINA	Numérico	8	0		{1, MM}...	Ninguno	13	Derecha	Nominal	Entrada
9											
10											
11											
12											
13											
14											

FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO POR EXPERTO



ÍTEM	CRITERIOS A EVALUAR										Observaciones (si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)	
	Claridad en la redacción		Coherencia interna		Inducción a la respuesta (sesgo)		Lenguaje adecuado con el nivel del informante		Mide lo que pretende			
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO		
1	X		X		X		X		X			
2	X		X		X		X		X			
3	X		X		X		X		X			
4	X		X		X		X		X			
5	X		X		X		X		X			
6	X		X		X		X		X			
7	X		X		X		X		X			
8	X		X		X		X		X			
9	X		X		X		X		X			
10	X		X		X		X		X			
11	X		X		X		X		X			
12	X		X		X		X		X			
ASPECTOS GENERALES										SI	NO	OBSERVACIONES
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para recoger los resultados de medición										X		NINGUNA
Los ítems permiten el logro del objetivo de la investigación										X		
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial										X		
El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa su respuesta, sugiera los ítems a añadir										X		
VALIDEZ												
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES												
APLICABLE						X	NO APLICABLE					
VALIDADO POR: <i>Narcís González Ruiz</i>				DNI: 03560675				FECHA: 22-08-21				
FIRMA: <i>[Firma]</i>				TELEFONO: 962322674				e-mail: gonzales1995@hotmail.com				

Q.F. Narcís González Ruiz.
CQFP N° 02274

FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO POR EXPERTO



ÍTEM	CRITERIOS A EVALUAR										Observaciones (si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)	
	Claridad en la redacción		Coherencia interna		Inducción a la respuesta (sesgo)		Lenguaje adecuado con el nivel del informante		Mide lo que pretende			
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO		
1	X		X		X		X		X			
2	X		X		X		X		X			
3	X		X		X		X		X			
4	X		X		X		X		X			
5	X		X		X		X		X			
6	X		X		X		X		X			
7	X		X		X		X		X			
8	X		X		X		X		X			
9	X		X		X		X		X			
10	X		X		X		X		X			
11	X		X		X		X		X			
12	X		X		X		X		X			
ASPECTOS GENERALES										SI	NO	OBSERVACIONES
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para recoger los resultados de medición										X		NINGUNA
Los ítems permiten el logro del objetivo de la investigación										X		
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial										X		
El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa su respuesta, sugiera los ítems a añadir										X		
VALIDEZ												
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES												
APLICABLE						X		NO APLICABLE				
VALIDADO POR: 				DNI: 44009378				FECHA: 20-08-21				
FIRMA: 				TELEFONO: 943466236				e-mail: sj-castillo86@hotmail.com				

Sandra Castillo Jimenez

Q.F.

CQFP N° 23793

FICHA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO POR EXPERTO



ÍTEM	CRITERIOS A EVALUAR										Observaciones (si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)	
	Claridad en la redacción		Coherencia interna		Inducción a la respuesta (sesgo)		Lenguaje adecuado con el nivel del informante		Mide lo que pretende			
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO		
1	X		X		X		X		X			
2	X		X		X		X		X			
3	X		X		X		X		X			
4	X		X		X		X		X			
5	X		X		X		X		X			
6	X		X		X		X		X			
7	X		X		X		X		X			
8	X		X		X		X		X			
9	X		X		X		X		X			
10	X		X		X		X		X			
11	X		X		X		X		X			
12	X		X		X		X		X			
ASPECTTOS GENERALES										SI	NO	OBSERVACIONES
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para recoger los resultados de medición										X		NINGUNA
Los ítems permiten el logro del objetivo de la investigación										X		
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial										X		
El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa su respuesta, sugiera los ítems a añadir										X		
VALIDEZ												
APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES												
APLICABLE					X		NO APLICABLE					
VALIDADO POR:				DNI:				FECHA:				
Felipe Ortiz Coloma				42338091				21-08-21				
FIRMA:				TELEFFONO:				e-mail:				
				997295699				Fcoortiz@netmail.com				

FELIPE ORTIZ COLOMA

Q.F.

CQFP N° 16153

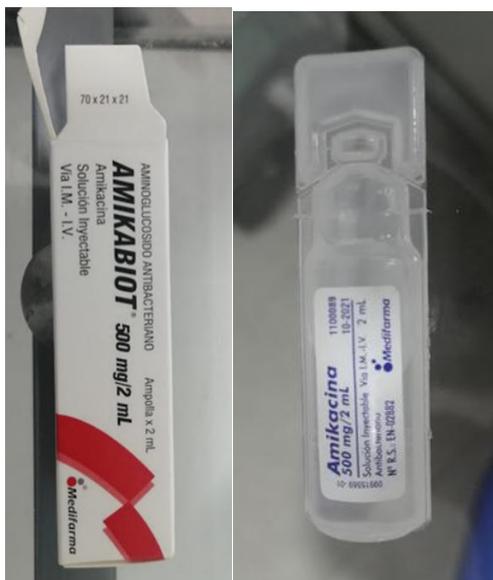
MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO DE TESIS:

Actividad antibacteriana de amikacina genérica y un innovador frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	METODOLOGIA
¿Existe diferencia de la actividad Antibacteriana de amikacina genérica y un innovador frente a <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> ?	<p>Objetivo general:</p> <p>Demostrar que existe similar actividad antibacteriana de amikacina genérica de 500 mg/2 ml y un innovador frente a <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>Objetivos Específicos:</p> <p>Determinar la actividad antibacteriana de amikacina de 500 mg/2ml de tres formulaciones genéricas y un producto innovador frente a <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>.</p> <p>Determinar la formulación de amikacina de 500 mg/2 ml que presenta mejor actividad antibacteriana frente a <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>.</p>	<p>Existe similar actividad antibacteriana de amikacina genérica y un innovador frente a <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>.</p>	<p>Tipo de investigación</p> <p>Prospectiva Descriptiva</p> <p>Diseño</p> <p>Experimental</p> <p>Muestra:</p> <p>La muestra estuvo conformada por 15 frascos de formulación genérica y 05 ampollas de antibiótico innovador, siendo un total de 20 ampollas.</p> <p>Técnica:</p> <p>Observación</p> <p>Instrumento</p> <p>Registro en Excel</p>

Formulaciones antibióticas utilizadas



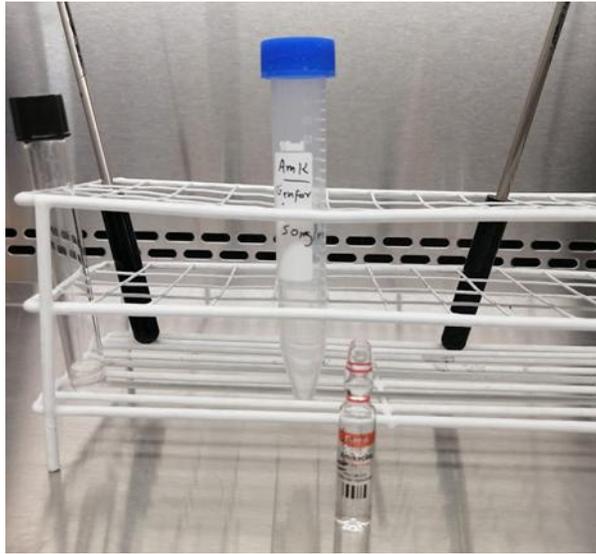
Farindustria
Lote: 100089
FV: 10/2021

Farindustria
Lote: 100089
FV: 10/2021

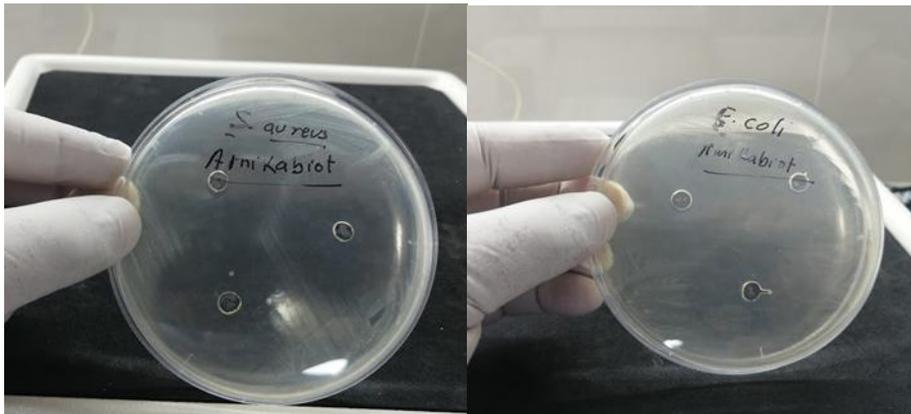


Farindustria
Lote: 12990740
FV: 07/2022

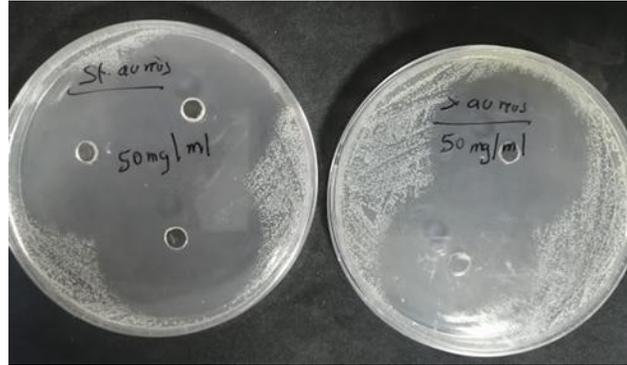
Genfar
Lote: 9G65455C
FV: 07/2022



Preparación del tratamiento antibiótico



Halos de inhibición del crecimiento bacteriano utilizando Amikabiot



Halos de inhibición del crecimiento bacteriano utilizando Amikacina (Medifarma)