

V454

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



VALORACION MICROBIOLOGICA DE LAS COMBINACIONES CON
KITASAMYCINA.

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
FRANCISCO JAVIER RODRIGUEZ JIMENEZ
GUADALAJARA, JALISCO - 1983

° I N D I C E °

DEDICATORIAS.

INTRODUCCION. ----- 1

OBJETIVO. ----- 3

MATERIAL . ----- 5

METODO. ----- 8

RESULTADOS. ----- 25

CONCLUSIONES. ----- 35

DISCUSION. ----- 38

SUMARIO. ----- 39

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. ----- 40



A MIS PADRES:

*Emilio Rodríguez Flores
Juana Jiménez de Rodríguez.*

A MIS HERMANOS:

*Miguel Angel Rodríguez
Roberto Rodríguez
Emilio Rodríguez Jiménez
Juan H. Rodríguez Jiménez
Mario A. Rodríguez Jiménez
Jose María Rodríguez Jiménez
Sonia Angelica Rodríguez Jiménez
Lilia A. Rodríguez Jiménez.*

¡Con eterno cariño!

*Por el apoyo moral y económico
que siempre me brindaron, gracias
al cual logré terminar mi carrera
que es para mí la mejor de las he
rencias.*

A MI ESPOSA:

Sara Valencia de Rodríguez.

A MIS HIJOS:

*America Patricia Rodríguez Valencia
Fco. Javier Rodríguez Valencia.*

¡Con Amor!

*Quienes motivaron mi su-
peración e hicieron posi-
ble mis deseos.*

A MIS AMIGOS.

A MIS MAESTROS.

A MI FACULTAD.

A MI UNIVERSIDAD.

¡Mi Agradecimiento!

A MI ASESOR:

M. V. Z. JORGE ARTURO CARPENTER.

*Al personal del departamento de control
de calidad del laboratorio Anchor.*

y

*A todas las personas que colaboraron en
forma directa o indirecta a la realiza-
ción del presente trabajo.*

*¡Mis más sinceras gracias
por su asesoramiento!*

* T I T U L O *

"VALORACION MICROBIOLÓGICA DE LAS
COMBINACIONES CON KITASAMVICINA"



INTRODUCCION.

La Kitasamycina es un antibiótico del grupo de los macrólidos producido por *Streptomyces Kitasatoensis* Hata, el cual fue descubierto por el Doctor TOJU-HATA, del Instituto Kitasato del Japón en 1953, y tiene una actividad antibacteriana muy fuerte especialmente en contra de las bacterias gram positivas, mycoplasmas y espiroquetas.

Fue desarrollada por la compañía TOYO JOZO como producto para la salud animal y además como: Aditivo alimenticio, polvo soluble e inyectable, el cual es usado ampliamente en la industria alimenticia, así como en la industria veterinaria, tanto en el Japón como en muchos países a través de todo el mundo.

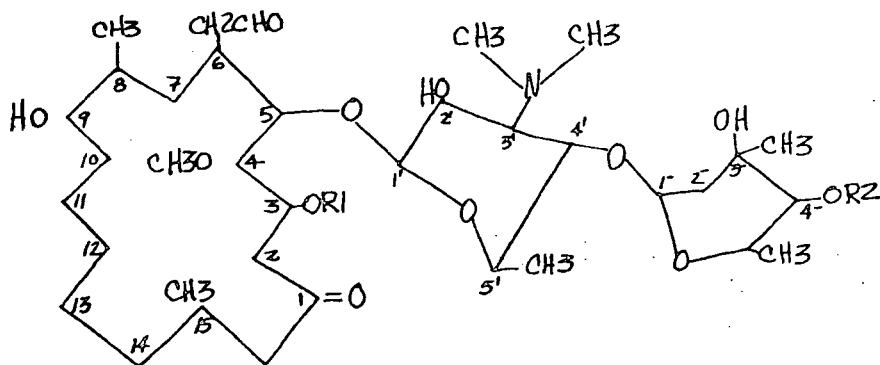
Su mecanismo de acción.- Actúa a nivel de la fracción ribosomal 50 "S" interfiriendo en la síntesis proteica.

Se ha notado especialmente que la kitasamycina es un antibiótico el cual no induce la resistencia transferible por la vía factor "R" de las enterobacterias y por lo tanto es un antibiótico ideal como aditivo alimenticio.

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

PESO MOLECULAR	828
COLOR	Blanco amarillento
OLOR	Sin olor
FORMA	Polvo cristalino
SOLUBLE	En metanol, etanol, butanol, acetona cloroformo, eter, tetracloruro de carbono, agua acidificada, poco soluble en agua e insoluble en petróleo.

ESTRUCTURA QUIMICA DE KITASAMYCINA

FORMULA MOLECULAR: C₃₇-42H₆₁-69O₁₄-15N

(1,2,1)

O B J E T I V O . -

Este nuevo antibiótico se estudia para conocer y dar a conocer sus posibles combinaciones y los efectos que puedan encontrarse de sinergismo o antagonismo, así como la acción positiva o negativa sobre el organismo animal, tanto en forma individual o formando parte de composiciones farmacéuticas. Esto se hace con el fin de introducir un nuevo compuesto que pueda resolver más satisfactoriamente los problemas que a diario se le presentan al Médico Veterinario y Ganadero, en el tratamiento de las enfermedades de los animales de interés económico para el País.

DOSIS RECOMENDADAS DE KITASAMYCINA.

Como premezcla para cerdos:

5.5 a 100 mgs. por Kg. de alimento, para menores de 2 meses.

5.5 a 55 mgs. por Kg. de alimento, para 2 a 4 meses.

5.5 a 20 mgs. por Kg. de alimento, para 4 meses en adelante.

Estas dosis, además de actuar como preventivas de enfermedades, ayuda a promover el crecimiento.

Dosis como tratamiento:

66 a 110 mgs. por Kg. de alimento, por 2 a 6 semanas.

Como premezcla para pollos:

Promotor de crecimiento de 5.5 a 11 mgs. por Kg. de alimento.

Preventivo de 110 a 330 mgs. por Kg. de alimento por 5 a 7 días.

Tratamiento, de 220 a 500 mgs. por Kg. de alimento durante 5 a 7 días.

Kitasamycina polvo soluble:

75 a 150 mgs. por día y por pollo.

750 a 1500 mgs. por día y por cerdo.

Kitasamycina polvo inyectable:

5 a 30 mgs. por Kg. de peso.

M A T E R I A L

1. - Cajas de petri de 20 x 100 mm.
2. - Sensidiscos de papel, media pulgada de diámetro.
3. - Matraces.
4. - Pipetas graduadas y volumétricas.
5. - Incubadora.
6. - Autoclave.
7. - Medidor de halos.
8. - Botellas roux.
9. - Forceps.
10. - Medios de cultivo.
11. - Tubos de ensaye.
12. - Regla milimétrica.

CARACTERISTICAS DE LA KITASAMICINA.

- 1.- Antibiótico de baja toxicidad y muy alto grado de seguridad para ganadería.
- 2.- Concentraciones consistentes en sangre son disueltas en corto tiempo.
- 3.- Transportada rápidamente por órganos y las concentraciones consistentes en tejidos son disueltos.
- 4.- Fuerte actividad antibacterial especialmente contra bacterias gram positivas, mycoplasmas y espiroquetas.
- 5.- No induce la vía de transferencia resistente del factor "R" para enterobacterias gram negativas.
- 6.- No queda antibiótico en los tejidos de apoyo, grasos, hígado, riñón, huevo, etc., de pollos y cerdos.
- 7.- Estable en alimentos.

(1,2,)

VALORACION MICROBIOLOGICA.

Debido a la gran importancia que los antibióticos han adquirido en los últimos años dentro de la terapéutica, estos se producen en gran escala, lo que hace necesario contar con métodos analíticos capaces de determinar la potencia de un antibiótico, con la finalidad de que el producto contenga la cantidad especificada de substancia terapéutica mente activa.

Es una prueba biológica que se efectúa con microorga -

-nismos vivos tales como: bacterias, levaduras o mohos.

Difiere en aspectos secundarios de las valoraciones realizadas en formas superiores de seres vivientes. En su sentido amplio valoración biológica significa hacer mediciones de la reacción producida en materia viviente por ciertos productos químicos o determinados agentes físicos que actúan como estímulos.

La precisión, confianza y especificidad de las valoraciones microbiológicas se han determinado en varias formas y se ha demostrado que en valoraciones repetidas de una muestra determinada se obtienen resultados con una variación no mayor al 5%.

M E T O D O.

El método utilizado en el desarrollo de la tesis es el de difusión conocido también como cilindro placa que consiste en: la medición del diámetro de zonas de inhibición de crecimiento microbiano alrededor de los cilindros que contienen varias diluciones del compuesto de prueba, los cuales son colocados sobre la superficie de un medio nutriente sólido previamente inoculado con el cultivo de un organismo sensible al antibiótico. La inhibición producida por el compuesto de prueba es comparada con la que se produce por concentraciones conocidas de un estandard de referencia.

El método a seguir en el trabajo es el siguiente:

1.- Preparación de las cajas de petri para cada antibiótico enlistado en el cuadro No. 1, se selecciona el medio, la cantidad de medio para usar en la capa de base y de siembra, el organismo de prueba y el inóculo sugerido, se preparan las cajas en la forma siguiente: Preparar la capa de base añadiendo la cantidad apropiada de agar a cada caja, distribuir el agar uniformemente en toda la caja y se deja endurecer sobre una superficie lisa. Para preparar la capa de siembra se añade el inóculo sugerido de la suspensión del organismo de prueba a una cantidad adecuada de agar la cual ha sido fundida y enfriada a 48 y 50 grados centígrados.

Se agita el matraz - para tener una suspensión homogénea y se añade la cantidad apropiada del medio inoculado a cada una de las cajas que contienen la capa base. Extender uniformemente sobre la superficie del agar y tapar, dejándolos que se endurezcan sobre una superficie lisa. Después de que el agar se ha endurecido se colocan los sensidiscos humedecidos con la solución del antibiótico. Enseguida se ponen a incubar las cajas por 16 a 18 horas a una temperatura de 37 grados centígrados, al término de los cuales se miden los diámetros de las zonas de inhibición usando instrumentos adecuados, tales como una regla milimétrica o un proyector óptico.

Para trazar la curva de las diluciones, se promedian las lecturas de cada una de las concentraciones y se grafican en papel semilogarítmico, trazando una recta promedio entre los puntos obtenidos o bien con el uso de las siguientes fórmulas:

$$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5}$$

$$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5}$$

L = Diámetro calculado para la menor concentración.

H = Diámetro calculado para la mayor concentración.

c = Promedio de las lecturas del punto de referencia.

a, b, d, e, = Son los promedios de las lecturas de las otras diluciones, de la menor a la mayor.

(6)

C U A D R O N O 1

ANTIBIOTICO	-----	CLORAFENICOL
ANTIBIOTICO	-----	DIHIDROESTREPTOMICINA
ANTIBIOTICO	-----	KITASAMYCINA
ANTIBIOTICO	-----	OXITETRACICLINA.

Preparación de soluciones stock y de una curva de diluciones. Para los antibióticos enlistados en el cuadro # 1, deben seleccionarse las condiciones de secado del standard de trabajo, el solvente, condiciones y tiempo de almacenaje.

Para diluir la solución stock a las concentraciones adecuadas para la curva de diluciones debe utilizarse el solvente mencionado en el cuadro # 2.

T A B L A # 2

ANTIBIOTICO	MEDIO USADO		ORGANISMO DE PRUEBA	CONC. FINALES DEL ESTANDAR EN Mcg/ML.	SOLVENTES.
	BASE	SIEMBRA			
CLORAFENICOL	1	1	<i>Sarcina</i>	32.0, 40.0	A
			<i>Lutea</i>	50.0, 62.5, 78.1	
DIHIDROESTREPTOMICINA.	2	2	<i>Bacillus</i>	.64, .80, 1,	B
			<i>Subtilis</i>	1.25, 1.56	
KITASAMYCINA	3	3	<i>Sarcina</i>	25, 1.25,	C
			<i>Lutea</i>	.625, .3125, .156, .078	
OXITETRACICLINA	4	4	<i>Bacillus</i>	.64, .80, 1,	D
			<i>Cercus</i>	1.25, 1.56	

MEDIOS

- 1.- Peptona 6 gramos.
Digerido pancreatico de caseina 4 grs.
Extracto de levadura 3 grs.
Extracto de carne 1.5 grs.
Dextrosa 1.0 grs.
Agar 15 grs.
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.
Ph 6.6 a 6.6

- 2.- Peptona 6 grs.
Extracto de levadura 3 grs.
Extracto de carne 1.5 grs.
Agar 15 grs.
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.
Ph 7.8 a 8.0

- 3.- Peptona 6 grs.
Extracto de levadura 3 grs.
Extracto de carne 1.5 grs.
Agar 15 grs.
Glucosa 1 gr.
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.
Ph 8.0

- 4.- Peptona 6 grs.
Extracto de levadura 3 grs.
Extracto de carne 1.5 grs.
Agar 15 grs.
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.
Ph 5.8 a 6.0

SOLVENTES

- A.- *Buffer de fosfato de potasio al 1% Ph 6.0*
Fosfato dibásico de potasio 2 grs.
Fosfato monobásico de potasio 8 grs.
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.
- B.- *Buffer de fosfato de potasio 0.1 molar Ph 8.0*
Fosfato dibásico de potasio 16.73 grs.
Fosfato monobásico de potasio 0.523 grs.
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.
- C.- *Solución fisiológica (Na Cl) 0.85 grs.*
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.
- D.- *Buffer de fosfato de potasio 0.1 molar Ph 4.5*
Fosfato monobásico de potasio 13.6 grs.
Agua destilada cuanto basta para 1000 ml.

CLORANFENICOL.

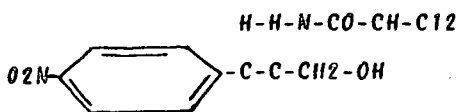
Es un antibiótico cristalino que fue aislado por primera vez de filtrados de cultivos de una bacteria del suelo llamado *STREPTOMYCES VENEZUELA* en el año de 1947. Se le dió el nombre de cloromicetina por la negociación comercial en cuyos laboratorios se llevo a cabo el trabajo.

Es un producto blanco cristalino, de sabor amargo y considerable estabilidad al calor, es estable en soluciones neutras y acidas, soluble en agua e insoluble en aceites vegetales. Es de amplio espectro, actua contra bacterias gram negativas, gram positivas, rickettsias y virus grandes.

Se asegura que el cloranfenicol es más activo que la estreptomycinina y muchos tantos más activo que la penicilina contra bacterias gram negativas *in vitro*.

En 1949 se dieron a conocer la estructura química y su síntesis, junto con los métodos de fabricación, haciendo del cloranfenicol el primer antibiótico producido sintéticamente en escala industrial.

Su fórmula estructural es la siguiente:



C11-H12-05-N2-C12

Es un derivado del nitro benceno y del ácido dicloroacético.

*Dosis.- De 20 a 50 mgs. por Kg. de peso, vía oral y -
cada 8 hrs. 6 mgs/Kg de peso por vía intra -
muscular o intravenosa (5, 7, 8, 9, 13).*

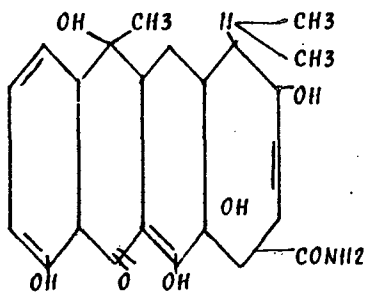
OXITETRACICLINA.

Es uno de los antibióticos de mayor uso e importancia, es de amplio espectro tanto *in vitro* como *in vivo*.

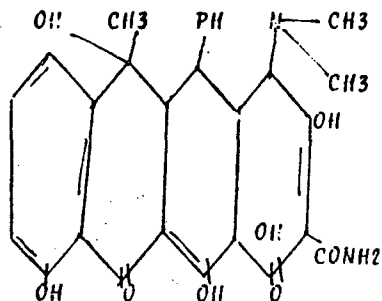
Después de un análisis de cerca de 100 mil muestras de suelos, se encontraron 75 mohos productores de antibióticos, entre ellos se encontraba una especie de moho no identificado anteriormente, el *ACTINOMYCES RIMOSUS*, del cual se obtuvo un antibiótico que recibe el nombre de tetramicina, en 1950.

Es un polvo amarillo cristalino e inodoro, su estructura contiene el núcleo de la tetraciclina que es también la base de la clortetraciclina.

Su fórmula es la siguiente:



TETRACICLINA



OXITETRACICLINA

La oxitetraciclina es seca, se mantiene estable por lo menos durante dos años. Las soluciones de este antibiótico son afectadas por la temperatura, por eso es recomendable -

refrigerarlas. Se administra por cualquier vía, es bacteriostática a niveles terapéuticos bajos, pero en concentraciones más altas puede ser bactericida.

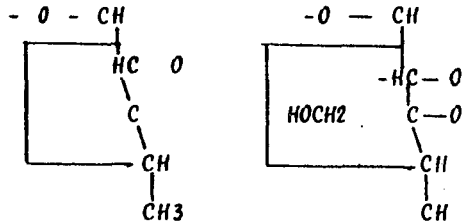
La dosis recomendada para todas las especies es de 4.4 a 11 mgs. por Kg. de peso cada 12 hrs. (5, 7, 8, 9, 11, 13).

DIHIDROESTREPTOMICINA.

A partir de la estreptomina que fue aislada por primera vez por Shatz Bugie y Quaksmán en 1944, se obtuvo la dihidroestreptomina en 1946.

La dihidroestreptomina base difiere de la estreptomina en, la adición de dos átomos de hidrógeno en la estructura de la estreptosa, para convertir el grupo aldehído CHO del carbono tres en el grupo alcohol.

FORMULA:



La actividad de las sales de dihidro y estreptomina, es casi idéntica. Solo se distinguen por la neurotoxicidad.

No debe administrarse la dihidroestreptomina por vía endovenosa por que causa shock, ni debe aplicarse intratecalmente.

El mecanismo de acción no se conoce exactamente pero se cree que hay una interferencia en la oxidación cíclica del ácido pirúvico, y por lo tanto en la respiración de las células.

Es un antibiótico de espectro reducido, y actúa contra bacterias gram negativas y algunas gram positivas.

Es manifiesta la eficacia contra los organismos de los géneros *pasteurella*, *brucella*, *hemophilus*, *salmonella*, *shigella* y *mycobacterium*. La dosis recomendada es de 11 - mg/kg de peso, mínima para mamíferos, en solución acuosa, por vía intramuscular C/12 a 24 hrs. En aves se ha sugerido 8 veces más la dosis de los mamíferos.

SINERGISMO Y ANTAGONISMO.

Se puede hablar de sinergismos entre dos drogas antimicrobianas cuando el uso de su combinación da resultados mejores que los esperados simplemente por suma de sus efectos.

Se habla de sinergismo cuando se ha comprobado en el laboratorio que la sensibilidad de un germen es mucho mayor a la combinación que a cualquiera de los medicamentos en forma aislada. Este fenómeno solamente se ha observado con la asociación de dos drogas bactericidas. Para justificar la asociación de dos medicamentos por sinergismo se debe exigir la determinación cuantitativa de la sensibilidad del germen a cada droga y a su combinación.

Las ventajas de emplear dos drogas sinérgicas, en vez de una sola de ellas a mayor dosis, son las expuestas a continuación:

1.- Al administrar cada una de esas drogas en dosis menores, se evitan o disminuyen los efectos adversos o colaterales de ellas.

2.- Dos drogas sinérgicas de acción farmacológica de la misma naturaleza pueden variar en cuanto a la rapidez y duración de sus efectos. Si se asocia una droga de acción rápida y fugas con otras de acción lenta y prolongada, se obtiene un comienzo rápido y una duración prolongada.

Los conceptos de farmacología molecular suministran una explicación conveniente de los distintos tipos de sinergismo.

A).- Sinergismo de suma o aditivo, este se produce cuando ambas drogas agonistas, se unen en los mismos receptores siempre que la actividad intrínseca de ambas drogas sea igual.

B).- Sinergismo de potenciación, se produce generalmente cuando las drogas reaccionan con distintos receptores para producir sin embargo el mismo efecto.

C).- Supersensibilidad, hasta el presente no se ha realizado una interpretación matemática de este fenómeno ni se han aplicado los principios de la farmacología molecular. Se trata de casos complejos cuya interpretación varía de una a otra.

Jawetz y sus colaboradores en diversas comunicaciones publicadas entre los años de 1950 y 1952 han dado normas generales.

Los antibióticos se alinean en dos grupos:

- 1.- Antibióticos de espectro reducido y medio, como la penicilina, estreptomycin, bacitracina, neomicina y otros.
- 2.- Antibióticos de espectro amplio tales como: clortetraciclina, cloranfenicol, oxitetraciclina, etc. con ciertas

reservas, su manera de reaccionar es la siguiente:

- A).- Los pares del grupo uno suelen ser sinérgicos, en ocasiones aditivos y rara vez antagonicos.
- B).- Los pares del grupo dos pueden ser aditivos pero difícilmente sinérgicos o antagonicos.
- C).- Cuando los pares del grupo uno y del grupo dos se usan contra un organismo sensible a un miembro del grupo uno, entonces la acción del antibiótico del grupo uno puede ser antagonizada por pequeñas cantidades de uno del grupo dos.

Esto es fácilmente demostrable en las combinaciones de penicilina o estreptomina con cloranfenicol, o en combinaciones de penicilina con cloratetraciclina.

Este antagonismo no siempre es funcional a la inversa por que:

- D).- La acción de los miembros del grupo dos no es usualmente impedida por la adición de pequeñas cantidades de un miembro del grupo uno y bajo ciertas circunstancias puede incluso ser sinérgica por él.

ANTAGONISMO. - Es la disminución o anulación de la acción farmacológica de una droga por acción de otra droga. Este fenómeno se ha observado particularmente en condiciones experimentales, siempre entre un antibiótico bacterios-

-tático y otro bactericida, y parece tener en general poca importancia práctica.

Existen dos clases de antagonismo, el competitivo y el no competitivo.

El antagonismo competitivo se produce cuando una sustancia de estructura química semejante a una droga antagonista se fija en los receptores de aquellas, pero siendo inactivada de por sí no produce respuesta e impedida que se fijen a dichos receptores la droga antagonista, que en esta forma no puede producir sus efectos. Por consiguiente, las sustancias compiten por un mismo receptor, por lo tanto ninguna funciona.

El antagonismo no competitivo, mal llamado antagonismo fisiológico, ocurre en el caso de dos drogas de estructura química disemejante, que por lo tanto ocupan dos clases distintas de receptores pero que dan lugar a efectos opuestos que se anulan mutuamente.

El antagonismo cuando se refiere a venenos toma el nombre de antidotismo, y se denomina antídoto a la sustancia que impida o inhibe la acción de un tóxico.

INCONVENIENTES de la asociación medicamentosa.- El uso indiscriminado de la asociación medicamentosa implica-

varios inconvenientes: A).- Si se producen reacciones adversas, es difícil muchas veces identificar la droga causante; B).- La asociación de dos medicamentos puede llevar a efectos adversos de uno de ellos a través de una acción indirecta del otro; C).- Una asociación medicamentosa innecesaria encarece sin motivo el tratamiento del paciente.

Pero si las combinaciones de drogas poseen inconvenientes, muchas veces, más los tiene la administración de mezclas de drogas a dosis fijas, puesto que: 1.- En general se esta suministrando una dosis conveniente de un fármaco y una insuficiente o exagerada del otro, de manera que si se administra la mitad o el doble de la mezcla se vuelve a caer en el mismo inconveniente. 2.- A veces no conviene dar los dos medicamentos simultáneamente, sino cada uno a su debido tiempo.

(10, 11, 12.)

R E S U L T A D O S

En base a los resultados obtenidos y que se representan en las siguientes gráficas, se puede afirmar que el estudio comprueba la existencia de una actividad sinérgica entre la Kitasamycina y los antibióticos utilizados en su combinación.

El estudio esta encaminado a demostrar tal efecto en la aplicación in vitro de las mezclas de antibióticos; estas combinaciones entre un macrólido como es la kitasamycina y un aminoglicósido como la dihidroestreptomina, uno del grupo de las tetraciclinas como la oxitetraciclina y el cloranfenicol, abarcan hasta donde es posible la amplísima cantidad de posibilidades de combinación con antibióticos específicos, en el tratamiento de infecciones comúnmente extendidas en nuestro medio.

A pesar de que los antibióticos involucrados en el estudio tienen todos el mismo mecanismo de acción, es decir, todos bloquean la síntesis de proteínas, esto no resta validez al trabajo en función de que los sistemas de bloqueo no son los mismos para cada uno de los antibióticos y además las combinaciones se efectuaron usando sustancias representativas del comportamiento de una gran variedad de agentes antimicrobianos de gran difusión a nivel mundial, utilizados en la terapéutica de gran cantidad de enfermedades que-

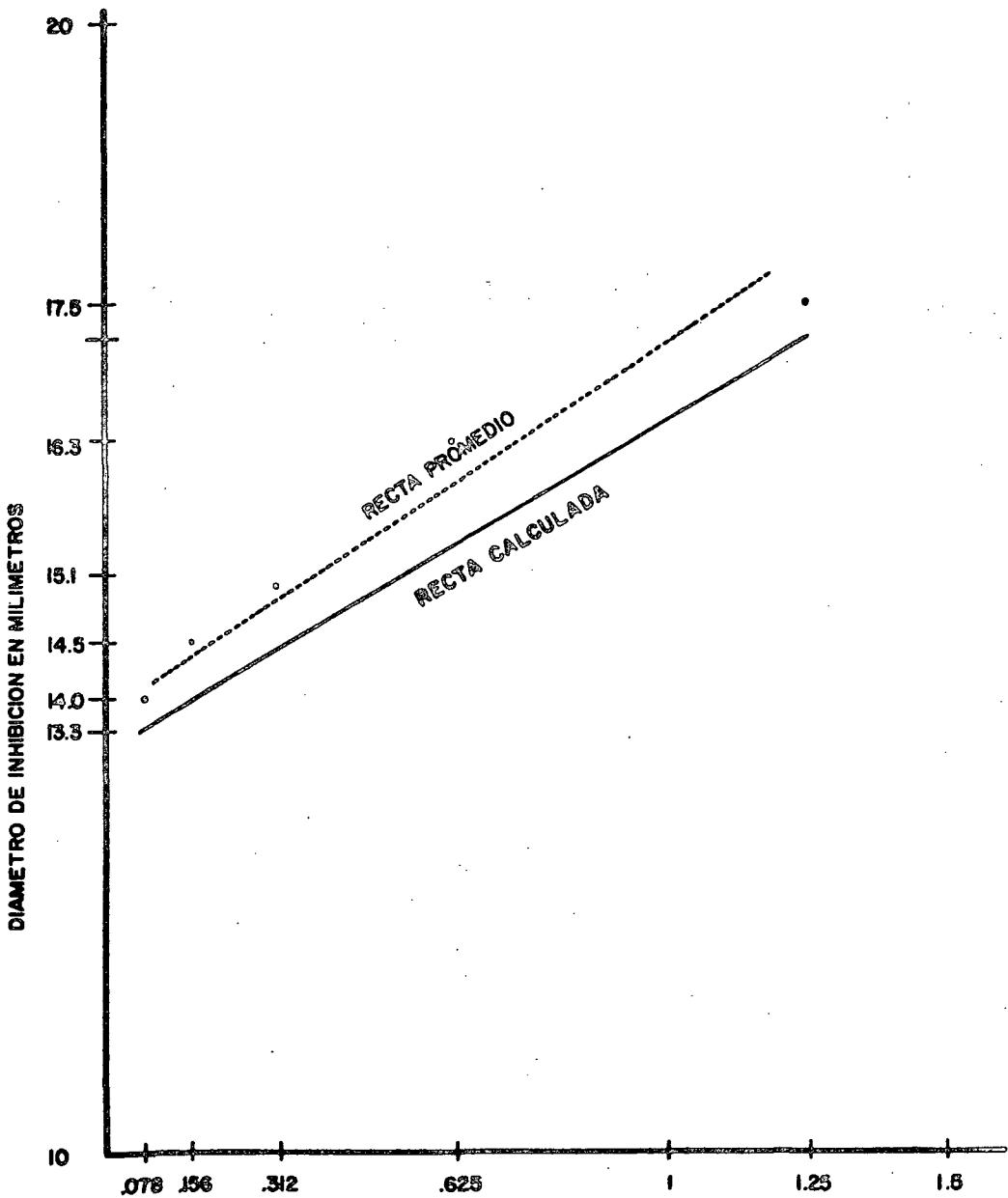
provocan considerables pérdidas económicas a la ganadería nacional.

El efecto sinérgico respecto a la potencia de un antibiótico, se ve reforzado en este caso por la ampliación del espectro que si bien es reducido para la dihidroestreptomocina por que actúa principalmente contra bacterias gram negativas, con la combinación de la kitasamicina se transforma para darnos un espectro más amplio. Esta combinación resultó ser la más efectiva con respecto a las otras dos, ya que con las pruebas que se efectuaron, se vio que la kitasamicina y la dihidroestreptomocina actuando en forma separada tienen un halo de inhibición mucho menor que la combinación de ambos, lo cual nos indica que esta mezcla es sinérgica.

La combinación de kitasamicina y dihidroestreptomocina es más efectiva que kitasamicina sola en un 187.29% en contra de la bacteria de prueba que fue la sarcina lútea y en un 129.59% que dihidroestreptomocina sola en contra de la bacteria de prueba que fue el bacillus subtilis.

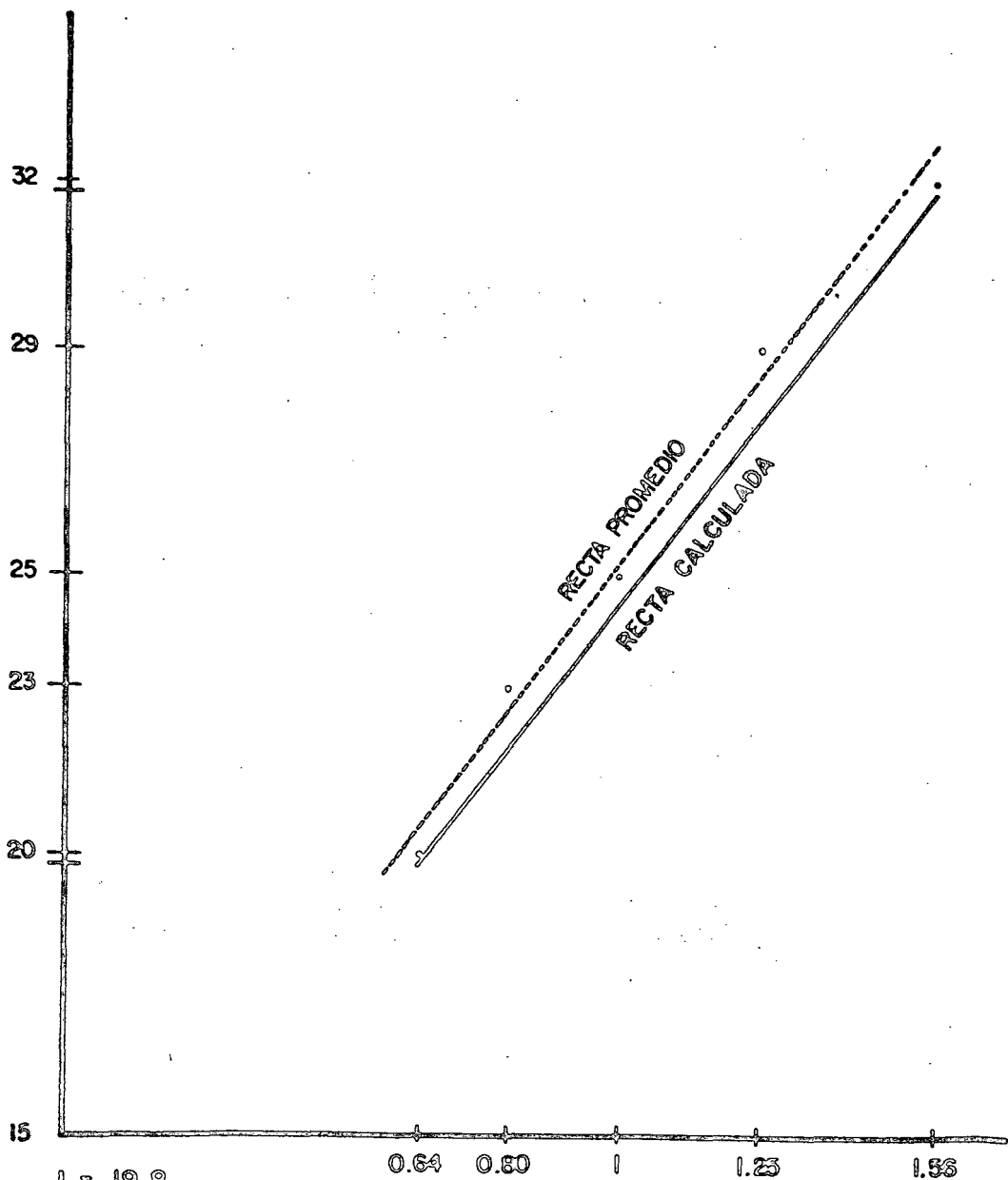
La combinación de kitasamicina y oxitatreciclina es más efectiva que kitasamicina sola en un 148.90% en contra de la bacteria de prueba que fue la sarcina lútea y en un 118.60% que oxitetraciclina sola en contra del bacillus cereus.

La combinación de kitasamycina y cloranfenicol es - más efectiva que kitasamycina sola en un 116.78% en contra de la bacteria de prueba que fué la sarcina látea y en un 118.51% que cloranfenicol solo en contra de la bacteria de prueba que es la misma sarcina látea.



L = 13.7
H = 17.3

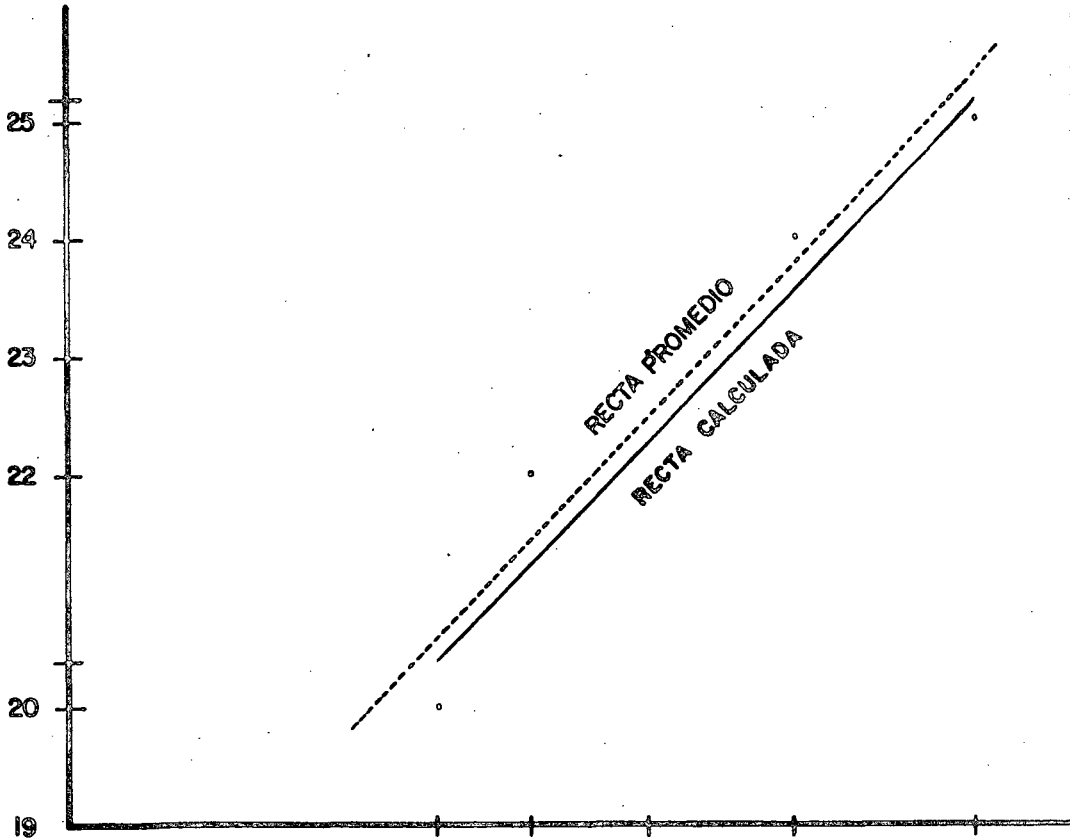
Concentraciones de Ketasamycina en mcg/ml contra *Sarcina Lutea*.



L = 19.8
 H = 31.8

Concentraciones de Dihidroestreptomicina en mcg/ml
 contra Bacillus Subtilis.

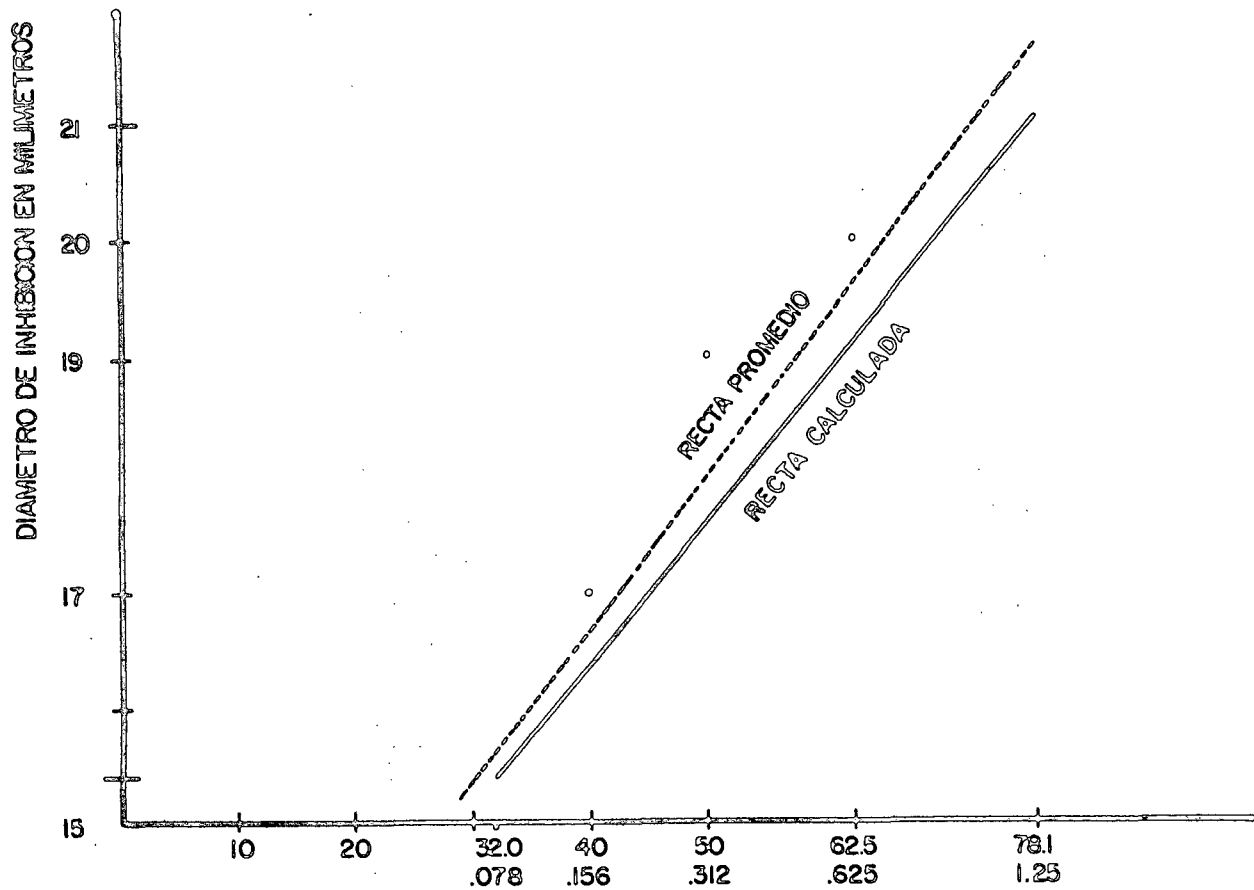
DIAMETRO DE INHIBICION EN MILIMETROS



L = 20.4
H = 25.2

Concentraciones de Oxitetraciclina , Concentraciones Kitasamycina en mcg/ml.

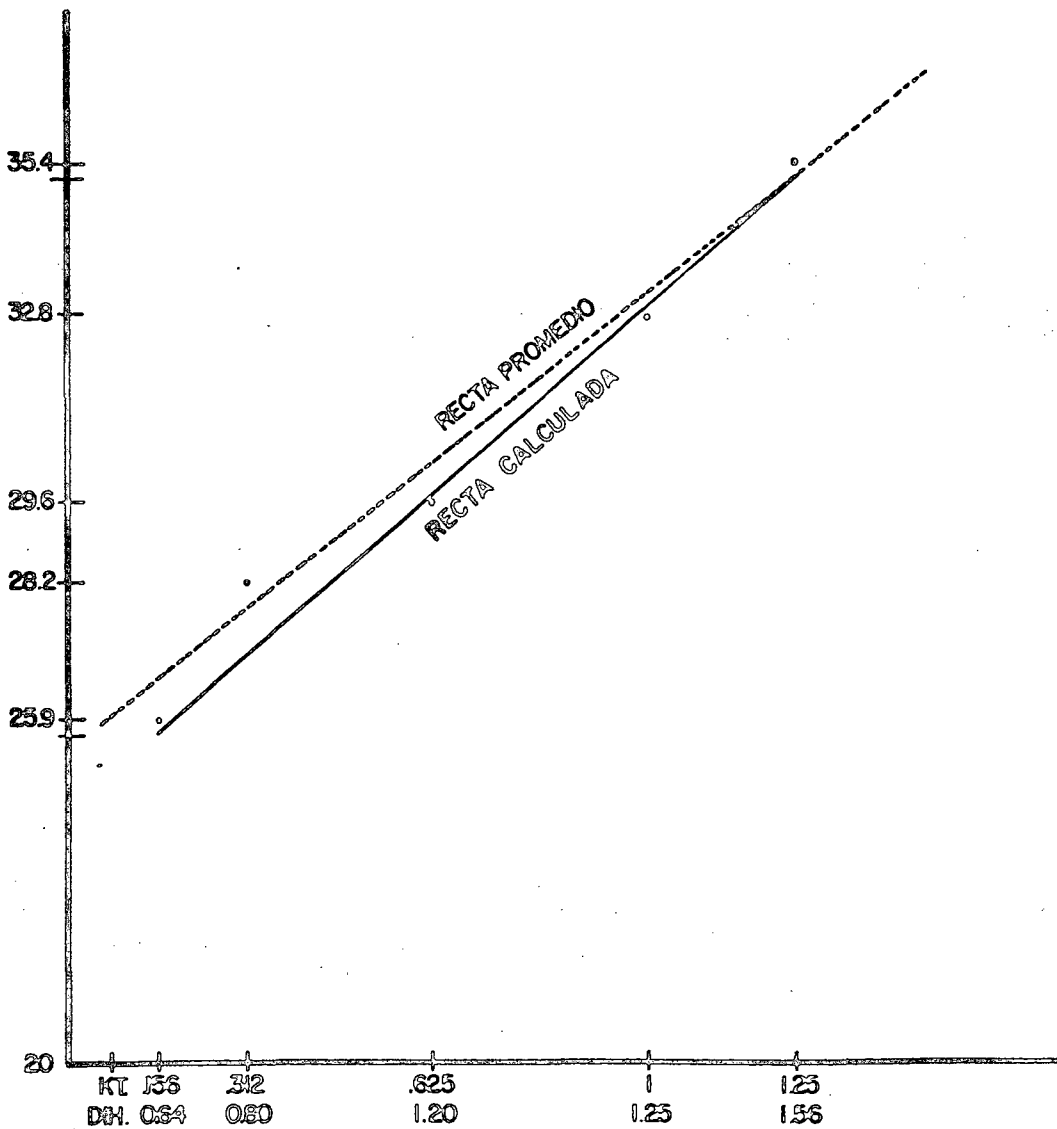
1.56
1.25
Combinados con Sarcina Lutosa



L = 15.4
H = 21.0

Concentraciones Cloranfenicol , Concentraciones Kítasamycina en mcg/ml.
combinados contra Sarcina Lutea.

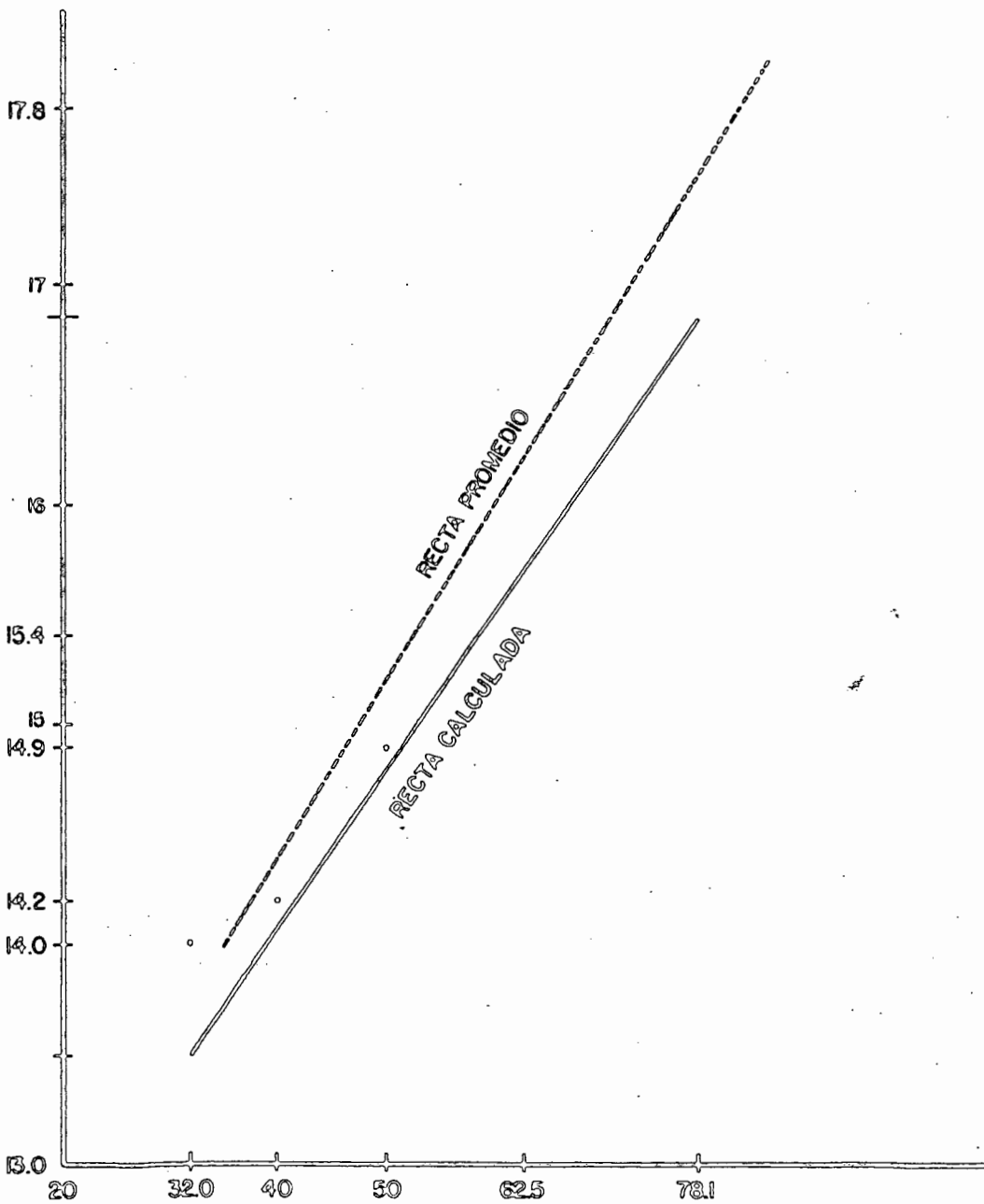
DIAMETRO DE INHIBICION EN MILIMETROS



$L = 25.6$
 $H = 35.1$

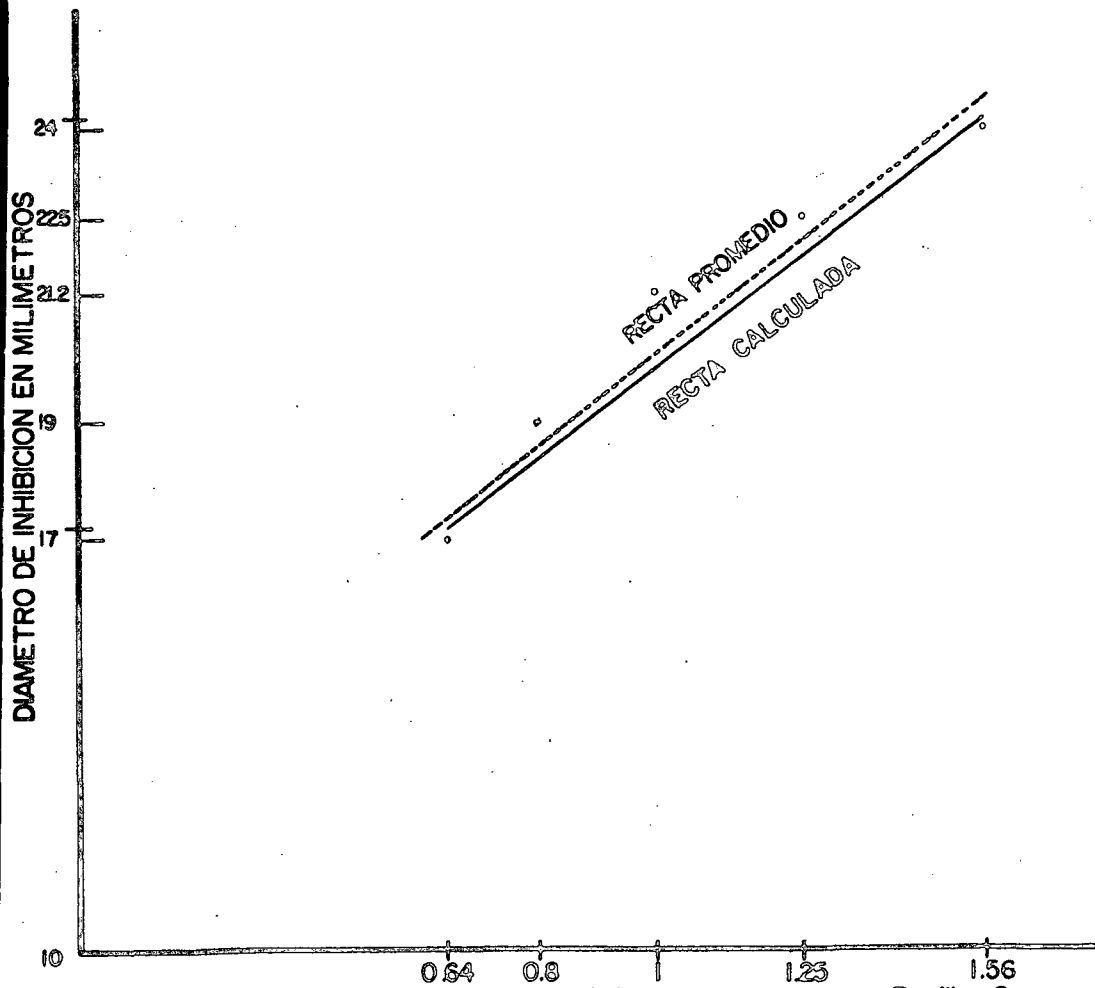
Concentraciones de Ktilasamycin combinada con Dihidroestreptomidina en mcg/ml. contra *Sarcina Lutea*.

DIAMETRO DE INHIBICION EN MILIMETROS



L = 13.5
H = 16.8

Concentraciones de Cloranfenicol en mcg/ml combinados contra Sarcina Lutea.



L = 17.2
H = 24.2

Concentraciones de Oxitetraciclina en mcg/ml. contra *Bacillus Cereus*.

CONCLUSIONES

En la tabla siguiente se expresa con mayor detalle el efecto sinérgico de cada una de las combinaciones, dadas en porcentajes con relación a la actividad antimicrobiana de cada uno de los ingredientes de las mismas.

COMBINACION	EFECTIVIDAD RELATIVA
KITASAMYCINA más	. 187.29% más que kitasamycina sola.
DIHIDROESTREPTOMICINA	. 129.59% más que dihidroestreptomycina sola.
KITASAMYCINA más	. 116.78% más que kitasamycina sola.
CLORANFENICOL	. 118.51% más que cloranfenicol solo
KITASAMYCINA más	. 148.90% más que kitasamycina sola
OXITETRACICLINA	. 118.60% más que oxitetraciclina sola.

Además del énfasis sobre los resultados obtenidos, - que definitivamente comprueban los efectos de sinergismo y la ausencia de antagonismo entre las drogas estudiadas. Deben hacerse notar diversos aspectos de gran importancia en el desarrollo del estudio y sus posibilidades de aplicación a investigaciones futuras aún en el campo.

Dentro de estos aspectos puede mencionarse en primer lugar que kitasamycina, macrólido de nueva aplicación en medicina veterinaria, proporciona una gran ventaja en la aplicación directa ya que no se presenta una resistencia microbiana a la acción del antibiótico como suele presentarse en ocasiones con las demás drogas que se han usado con mucha frecuencia desde hace mucho tiempo.

Si a esta situación se añade la seguridad de que es posible mezclar este antibiótico con otros de acción plenamente reconocida, nos encontramos ante un tratamiento - que puede resultar sumamente eficaz como auxilio en la terapéutica de infecciones producidas por una gran variedad de microorganismos que han mostrado ser susceptibles al - producto, lo cual conjuntamente con la baja toxicidad de la kitasamycina (Debidamente probada en estudios realizados por los productores) obliga a pensar seriamente en la enorme potencialidad de uso del producto en el campo mexicano.

Otro punto de importancia, lo constituye la probada estabilidad de este nuevo antibiótico, que proporciona la posibilidad de utilizarlo como premezcla en la alimentación de lechones y donde ha demostrado un marcado efecto como promotor de crecimiento y una considerable ganancia en peso, en función de un mayor aprovechamiento del alimento.

Por último se debe señalar que el hecho de que se ha presentado efecto sinérgico, entre los antibióticos usados en el estudio, y que estos sean todos bloqueadores de la síntesis proteica, sugiere la necesidad de realizar un mayor número de pruebas encaminadas a conocer el comportamiento del antibiótico en combinación con otro tipo de bactericidas que no actúan inhibiendo la síntesis de proteínas, para poder ampliar el campo de aplicación del mismo, o por lo menos encontrar sus limitaciones con exactitud.

En última instancia, el presente estudio *in vitro* ha cumplido con el objetivo propuesto, demostrando el efecto de sinergismo de las combinaciones mencionadas durante el mismo contra los microorganismos de prueba también mencionados.

DISCUSIÓN

Con respecto a la discusión, no fue posible hacer ninguna comparación entre los resultados obtenidos y otros ya que no se ha publicado trabajos que mencionan las combinaciones de la presente tesis.

S U M A R I O

El trabajo se llevó a cabo con la kitasamycina que es un antibiótico del grupo de los macrólidos producidos por *estreptomices kitasatoensis* hata, el cual fue descubierto por el Dr. Toju Hata en el año de 1953, tiene una actividad muy fuerte en contra de las bacterias gram positivas, mycoplasmas y espiroquetas. El objeto principal del presente trabajo fue de observar los resultados cuando se combinaba con otros antibióticos, usando para esto la prueba de valoración microbiológica en cilindro-placa. Habiéndose observado que existe un marcado sinergismo cuando se usa combinada con dihidroestreptomycina, oxitetraciclina y cloranfenicol, respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. - VUONNE BALDUCCI AND GERALD P. BODEV.
THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS 1974.
IN VITRO ACTIVITY OF KITASAMYCIN AGAINST-
GRAM POSITIVE COCCI.
2. - TOJU HATA, YOSHIMOTO SANO
THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS 1953
KITASAMYCIN IN NEW ANTIBIOTIC.
3. - REMINGTON.
FARMACIA PRACTICA. segunda edición.
Editorial UTEHA.
Capítulo 85, páginas 1630, 1633, 1634.
4. - CODIGO DE REGLAMENTOS FEDERALES (C.F.R.)
Edición 1974, capítulo 21
Editorial United States Pharmacopeial Convention Inc.
Páginas 1278, 1279.
5. - L.MEYER JONES
FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA VETERINARIAS
Editorial UTEHA
Capítulo XXXV, XXXVII, XXXVI.
Páginas 426 a 438, 439 a 445, 446 a 449.
6. - US PHARMACOPEIA
Edición 20
Editorial United States Pharmacopeial Convention Inc.
Páginas 1278, 1279.

- 7.- DRILL
FARMACOLOGIA MEDICA
Editorial Fournier S.A. Prensa Médica Mexicana 1969.
Capítulo 80
Páginas 1466 a 1469.
- 8.- LOUIS S. GOODMAN, ALDRED GILMAN.
BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.
Quinta Edición.
Editorial Interamericana
Capítulo 58
Páginas 979 y 984.
- 9.- READERS DIGEST
GRANDES ACONTECIMIENTOS DEL SIGLO XX
El medicamento magico del dolor de Fleming
Editorial Selecciones de R.D.
Páginas 212 a la 217
- 10.- FREDERIK H MEYERS
FARMACOLOGIA GENERAL
Tercera Edición
Capítulo 59
Páginas 662 a 667
- 11.- M. LITTER
COMPENDIO DE FARMACOLOGIA
Edición 1972
Editorial El Ateneo
Páginas de la 19 a la 23

12.- DR. CARLOS E BIRO.

ANTIBIOTICOTERAPIA POR EL.

Terapéutica antimicrobiana

Capítulo I

Literatura Daiichi Seiyaku Co. Ltd (Sanfer)

13.- P. G. DUYHIN.

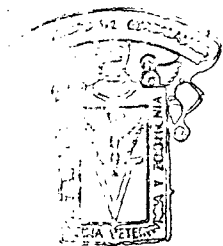
FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA VETERINARIAS

Segunda edición

Editorial C.E.C.S.A.

FE DE ERRATAS

PAGINA	REGLON	DICE	DEBE DECIR
2	1	FISOCOQUIMICAS	FISICOQUÍMICAS
10		CLORAFENICOL	CLORANFENICOL
11		CLORAFENICOL	CLORANFENICOL
26		TENINN	TENIAN



OFICINA DE
ASEROSIA CIENTIFICO