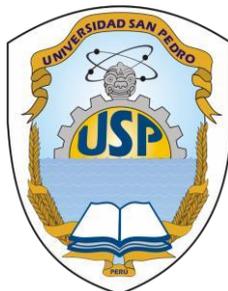


**UNIVERSIDAD SAN PEDRO**

**VICERRECTORADO ACADÉMICO**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

“Efecto de la Temperatura en la actividad Bactericida de la Cefalexina”

**AUTOR:**

Sonia Garnique Hidalgo

**ASESOR :**

Edwin Sánchez Moreno

Sullana Perú, 2018

**Palabra clave**

Farmacología en Antibióticos

**KeyWords**

Pharmacology in Antibiotics

## **TITULO**

**“Efecto de la Temperatura en la actividad Bactericida de la Cefalexina”**

# **LINEA DE INVESTIGACION**

**3209 FARMACOLOGIA**

## RESUMEN

El presente estudio de carácter experimental tiene como objetivo Investigar la influencia de las variaciones de temperatura en la actividad bactericida de la Cefalexina en el contexto de la ciudad de Sullana en el período 2017.

En la investigación desarrollada los resultados obtenidos se enfocan en el efecto bactericida de la Cefalexina de 250 mg. en polvo para suspensión oral, en diferentes condiciones de temperatura (8°,18°y40°); con el fin de verificar dicho efecto, las muestras se probaron en cepas de microorganismos tales como el *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*. En condiciones de temperatura ambiente (30±3°C), la actividad bactericida de la Cefalexina reconstituida en general presenta los mejores valores en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*. La exposición reconstituida a la temperatura de 8°C durante cuatro días consecutivos genera una disminución en el efecto bactericida en los cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*. Y reconstituida a la temperatura de 18°C genera una disminución en el efecto bactericida en cultivo de *S. aureus*, sin embargo no ocurre lo mismo con el caso de su efecto en cultivos de *S. pneumoniae* y *E. coli*, donde los halos de inhibición resultan tener mayor valor que el patrón referente a temperatura ambiente (30±3°C). En condiciones de temperatura extrema (40°C) la actividad bactericida de la Cefalexina reconstituida, en general presenta menores valores en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*.

***Palabras Clave :*** Farmacología en Antibióticos, Cefalexina.

## ABSTRACT

The objective of this experimental study is to investigate the influence of temperature variations on the bactericidal activity of cephalexin in the context of the city of Sullana in the period 2017.

In the developed research, the results obtained focus on the bactericidal effect of 250 mg cephalexin powder for oral suspension, under different temperature conditions (8 °, 18 ° and 40 °); In order to verify this effect, the samples were tested on strains of microorganisms such as *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *E. coli*.

Under ambient temperature conditions ( $30 \pm 3$  ° C), the bactericidal activity of the reconstituted Cephalexin generally presents the best values in *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *E. coli* cultures. The reconstituted exposure at the temperature of 8 ° C for four consecutive days generates a decrease in the bactericidal effect in the cultures of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *E. coli*. And reconstituted at the temperature of 18 ° C generates a decrease in the bactericidal effect in culture of *S. aureus*, however the same does not happen with the case of its effect in cultures of *S. pneumoniae* and *E. coli*, where the halos of inhibition results to have higher value than the standard referring to room temperature ( $30 \pm 3$  ° C). Under conditions of extreme temperature (40 ° C) the bactericidal activity of the reconstituted Cephalexin, generally presents lower values in cultures of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *E. coli*.

**Keyword:** *Pharmacology in Antibiotics, Cephalexin.*

## INDICE DE CONTENIDOS

I.	Introducción .....	1
1.1.	Antecedentes .....	1
1.1.1.	En el contexto europeo .....	1
1.1.2.	En el contexto latinoamericano .....	2
1.2.	Justificación de la Investigación .....	4
1.3.	Definición del Problema .....	5
1.4.	Marco Teórico Referencial .....	6
1.4.1.	Estabilidad de Medicamentos .....	6
1.4.2.	Cadena de Frio .....	9
1.4.3.	Cefalexina .....	12
1.4.4.	Estafilococo Aureus (S. aureus) .....	16
1.4.5.	Estreptococo Pneumoniae (S. pneumoniae) .....	20
1.4.6.	Escherichia Coli COLI (E. coli) .....	24
1.5.	Hipótesis.....	27
1.5.1.	Hipótesis General .....	27
1.5.2.	Hipótesis Específicas .....	27
1.5.3.	Variables .....	28
1.6.	Objetivos .....	29
1.6.1.	Objetivo General.....	29
1.6.2.	Objetivo Específicos.....	29
II.	Metodología .....	30
2.1.	Tipo y Diseño de Investigación.....	30
2.1.1.	Tipo.....	30
2.1.2.	Diseño de Investigación.....	30
2.2.	Población y Muestra.....	30
2.2.1.	Población .....	30
2.2.2.	Muestra .....	30
2.3.	Técnicas e Instrumentos de Investigación.....	31
2.3.1.	Reconstitución de los Frascos de Cefalexina .....	31
2.3.2.	Preparación de las Suspensiones Bacterianas.....	31
2.3.3.	Evaluación de la Acción Antibacteriana.....	31
2.4.	Procesamiento de la Información.....	33

III.	Resultados .....	34
IV.	Análisis y Discusión.....	44
V.	Conclusiones .....	50
VI.	Recomendaciones.....	51
VII.	Agradecimientos .....	52
VIII.	Referencias Bibliográficas .....	53
IX.	Anexos y Apéndice .....	54

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	En el primer día (Datos registrados entre el 5 y 6 de marzo).....	34
<b>Tabla 2</b>	Después de 4 días (Datos registrados entre el 9 y 10 de marzo).....	35
<b>Tabla 3</b>	Después de 4 días (Datos registrados entre el 16 -17 de marzo).....	37
<b>Tabla 4</b>	Después de 4 días (Datos registrados entre el 18 y 19 de marzo).....	39
<b>Tabla 5</b>	Después de 4 días (Datos registrados entre el 24 – 25 de marzo).....	41
<b>Tabla 6</b>	Datos registrados entre el día 25-26 de marzo.....	42

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1</b> Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i> a $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ .	35
<b>Ilustración 2</b> Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i> a $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ (Después de 4 días)	36
<b>Ilustración 3</b> Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i> a temperatura de $8^{\circ}\text{C}$ . (Después de 4 días de exposición)	38
<b>Ilustración 4</b> Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i> a temperatura de $18^{\circ}\text{C}$ . (Después de 4 días de exposición)	40
<b>Ilustración 5</b> Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i> a temperatura de $40^{\circ}\text{C}$ . (Después de 4 días de exposición)	42
<b>Ilustración 6</b> Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de discos de sensibilidad de Cefalexina obtenidos en cultivos de <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i> .	43
<b>Ilustración 7</b> Valores comparativos del halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>	48
<b>Ilustración 8</b> Ficha de Registro de datos de $18^{\circ}\text{C}$ y $40^{\circ}\text{C}$	54
<b>Ilustración 9</b> Ficha de Registro de datos $30 + 3^{\circ}\text{C}$ $8^{\circ}\text{C}$ .	55

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

<b>Fotografía 1</b> Realizando análisis de la muestra.....	56
<b>Fotografía 2</b> Guardando la muestra.....	56
<b>Fotografía 3</b> <i>Midiendo Temperatura de muestra</i> .....	57
<b>Fotografía 4</b> Midiendo Temperatura de muestra.....	57
<b>Fotografía 5</b> Midiendo Temperatura de muestra.....	58
<b>Fotografía 6</b> Midiendo Temperatura de muestra.....	58
<b>Fotografía 7</b> Muestra de Cefalexina.....	59
<b>Fotografía 8</b> Muestra en estufa de laboratorio a 40° .....	59
<b>Fotografía 9</b> Muestra Final .....	60
<b>Fotografía 10</b> Muestra Final .....	60

## I. Introducción

### 1.1. Antecedentes

Se han encontrado diferentes investigaciones relacionadas al tema y que brindan un particular aporte a la investigación desarrollada, a continuación exponemos una síntesis:

#### 1.1.1. En el contexto europeo

Se pretende realizar mezclas físicas con excipientes de utilización habitual y en preparaciones sólidas orales. Se trata, por tanto, de establecer la importancia que presentan las condiciones ambientales de humedad y temperatura durante la manipulación de estos productos en los procesos degradativos de estos principios activos. El estudio presenta los siguientes antecedentes. (Montejo Rubio, 2003).

Algunos microorganismos son resistentes a la acción de las penicilinas y cefalosporinas gracias a la secreción de enzimas betalactamasas, propias de la pared bacteriana, que hidrolizan el anillo betalactámico e impiden su actividad antibiótica. La primera betalactamasa fue aislada de cepas de estafilococo y presentaba su acción preferentemente sobre las penicilinas. En los bacilos Gram negativos (concretamente en entero bacteriáceas) se pueden encontrar diversas enzimas, unas cromosoma-dependientes (clase I, II y IV de la clasificación de Richmond y Sykes, 1973), y otras plásmido-dependientes, de las que interesan de manera especial los tipos Tem y Oxa.

Los genes inductores de las enzimas cromosoma-dependientes sólo se propagan por herencia vertical por lo que su difusión es limitada. Las enzimas plásmido-dependientes pueden difundir además horizontalmente (difusión epidémica) dentro de la especie, numerosos plásmidos pueden pasar a especies afines e incluso, algunos, a especies taxonómicamente alejadas. La destrucción del antibiótico es provocada por la presencia de betalactamasas.

La característica ideal de un inhibidor sería la de poseer un espectro de actividad muy amplio contra distintas betalactamasas producidas por bacterias Gram positivos y

Gram negativos. Son también de interés otras características como la compatibilidad físico-química con el antibiótico, similar perfil farmacocinético, limitadas reacciones adversas y mínimo efecto tóxico aditivo con el antibiótico. La combinación del antibiótico Cefalexina y del inhibidor de betalactamasas, ácido clavulánico, se ha mostrado eficaz sobre cepas Productoras de betalactamasas plásmido-dependientes de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp. y *Proteus mirabilis*.

Entre las principales conclusiones que se pueden establecer a partir de los resultados del estudio podemos citar las siguientes:

- La Cefalexina trihidrato no manifiesta degradación apreciable al cabo de un mes almacenada en condiciones drásticas de humedad relativa (>95%) y a temperaturas ambientales de 25° y 40°C.
- Cuando se trabaja a 25°C, humedades relativas iguales o inferiores al 30% permiten manipular el clavulanato potásico sin que se manifieste una degradación apreciable del producto al cabo de un mes. En cualquier caso, contenidos de humedad inferiores al 0,6% aseguran su estabilidad.
- Al trabajar con mezclas binarias de Cefalexina trihidrato y de clavulanato potásico se manifiestan, para ambos principios activos, cinéticas degradativas de aparente orden cero.

### **1.1.2. En el contexto latinoamericano**

Algunas especies como *M. mollis* se han reportado como poseedoras de propiedades antimicrobianas, antifúngicas y fitoterapéuticas, las cuales la hacen una especie promisoría para su uso en actividades farmacéuticas, control de plagas en el sector agrícola y la preservación de alimentos para evitar la proliferación de microorganismos causantes de enfermedades. Esto conllevó a realizar una investigación con el fin de evaluar la acción bactericida del aceite esencial extraído

de *M. mollis* sobre dos microorganismos causantes de enfermedades transmitidas por alimentos como *L. monocytogenes* y *B. cereus*.

Por lo descrito anteriormente se pretendió llevar a cabo la obtención del aceite esencial de *M. mollis*, por medio de una técnica de hidrodestilación, para su posterior evaluación mediante un protocolo de prueba in vitro, determinando la actividad antimicrobiana frente a los microorganismos anteriormente mencionados. (Rincón Prieto & Guiza Pérez, 2007).

Entre las principales conclusiones que presenta este estudio tenemos las siguientes:

- De acuerdo con los datos obtenidos en las curvas de crecimiento, se observó que *L. monocytogenes* alcanzó la fase estacionaria en un tiempo de 12 horas y *B. cereus* en un tiempo de 18 horas.
- *M. mollis* no presentó inhibición sobre las cepas de *L. monocytogenes* y *B. cereus*.
- Estadísticamente no se presentó diferencia entre las temperaturas utilizadas para inactivar a *B. cereus* en la salsa, posiblemente por condiciones de pH y estructura de la spora.
- El presente estudio acerca del Efecto de la temperatura local y del uso de antibióticos intraoperatorio en el proceso de cicatrización durante el período posquirúrgico en caninos, es un tema que no ha sido abordado aún en medicina veterinaria y que los estudios que existen relacionados con este trabajo son muy pocos, por no decir casi inexistentes, el objeto de este trabajo es que aplicando la manta térmica antes de que el paciente sea intervenido quirúrgicamente disminuya el tiempo de cicatrización, y que la recuperación del animal

sea más temprana, de ahí la importancia de dicho estudio, en tratar de buscar nuevas técnicas o procedimientos quirúrgicos para reducir el riesgo de los problemas postoperatorios que se puedan presentar. Por lo que con relación a este problema nos planteamos que la temperatura local y el uso de antibióticos intraoperatorio en caninos podría ejercer un efecto positivo en el proceso de cicatrización, acelerando la evolución de dicho proceso en un período más corto, comparado con el grupo control. (Bonilla, Terán, & Morales, 2007)

## **1.2. Justificación de la Investigación**

La Cefalexina es un antibiótico prescrito para infecciones provocadas por microorganismos Gram negativos como *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis* y *Neisseria gonorrhoeae*. También es eficaz para el tratamiento de infecciones originada por microorganismos Gram positivos como *Estreptococos* (incluyendo *Streptococcus faecalis*), *Diplococcus pneumoniae* y estafilococos no productores de betalactamasa.

En la población infantil se prescribe en forma de polvo para suspensión oral a una concentración de 250 mg, esta se debe diluir con agua hervida y atemperada con el fin de ser usada para fines terapéuticos.

Sin embargo desde que es preparada hasta que se termina de consumir transcurren un promedio de cuatro a cinco días dependiendo del patrón terapéutico establecido por el facultativo.

En ese lapso se originan variaciones de temperatura, que en nuestro contexto (Región Norte de nuestro país Perú) oscilan entre 23°C y 34°C.

Por otro lado, una de las posibilidades de procesos infecciosos en las vías respiratorias es aquella generada por estafilococos no productores de beta

lactamasa, la que se puede superar con tratamiento a base de Cefalexina de 250 mg en polvo para suspensión oral.

Por las razones expuestas la investigación que proponemos se centra en indagar hasta qué punto la temperatura puede afectar el efecto de antimicrobianos como la Cefalexina .

Los resultados que se obtengan serán muy valiosos sobre todo para tener un referente que permita prever la terapia establecida con Cefalexina en el caso de infecciones generadas por estafilococos no productores de betalactamasa. Ello evitaría que se generen cepas resistentes a este tipo de tratamiento y conllevaría a una mejor recuperación del paciente.

### **1.3. Definición del Problema**

Por lo expuesto anteriormente, el problema se plantea a través de la siguiente interrogante:

**¿En qué medida las variaciones de la temperatura ambiental pueden influir en la actividad bactericida de la cefalexina ?**

Con el fin de especificar la definición del problema se plantean las siguientes interrogantes:

¿Qué efecto bactericida se obtiene al exponer a la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ?

¿Qué efecto bactericida se obtiene al exponer a la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $8^{\circ}\text{C}$ ?

¿Qué efecto bactericida se obtiene al exponer a la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $18^{\circ}\text{C}$ ?

¿Qué efecto bactericida se obtiene al exponer a la Cefalexina en polvo para

suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de 40°C?

#### **1.4.Marco Teórico Referencial**

La presente investigación se sustenta en un conjunto de conocimientos y experiencias aceptadas desde el punto de vista científico y académico, las cuales son de utilidad para la etapa de la discusión y análisis de resultados. Este Marco Teórico básicamente está referido a las dos variables que se manejan en la investigación, es decir la temperatura y la actividad bactericida

##### **1.4.1. Estabilidad de Medicamentos**

###### **Factores que inciden sobre la estabilidad de los medicamentos**

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, como la actividad de los principios activos, la interacción potencial entre los principios activos y excipientes, el proceso de elaboración, la forma posológica, el tipo de recipiente, revestimiento, cierre y las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación. El aumento de temperatura acelera, en general, el deterioro de los productos, mientras que las bajas temperaturas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales plásticos, o la formación de flóculos o gránulos en ciertas vacunas. (Bovaira García , Lorente Fernández , Nieto , & San Miguel Zamora , 2004).

¿Qué propiedades del medicamento pueden verse afectadas cuando se someten a temperaturas más altas de las deseadas?

PROPIEDADES	CONSECUENCIAS
QUÍMICAS	Pueden producirse reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, descarboxilación, polimerización, evaporación de disolventes, volatización de aceites esenciales y de destrucción de sustancias termolábiles (proteínas)
FÍSICAS	Pueden alterarse algunas propiedades originales: apariencia, uniformidad, etc.
TERAPÉUTICAS	Pueden modificarse los efectos terapéuticos
TOXICOLÓGICAS	Pueden ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos

El grado en que se ven modificadas las propiedades de los medicamentos es variable y depende tanto de la temperatura alcanzada como del tiempo de permanencia de las especialidades farmacéuticas a dicha temperatura.

En términos generales un incremento de la temperatura se acompaña de un aumento de la velocidad de degradación, y teniendo en cuenta que es uno de los factores más significativos de alteración, éste factor constituye la base de los estudios de inestabilidad acelerada que recurren a la conocida ecuación de Arrhenius. La información obtenida sobre la influencia de la temperatura en la estabilidad del fármaco permite establecer sus condiciones de almacenamiento o conservación antes de su uso definitivo.

**Rangos de temperatura entre los que deben estar almacenados los medicamentos.**

Durante la conservación de los medicamentos se deben respetar las recomendaciones del laboratorio titular de la autorización con relación a

las temperaturas de almacenamiento, habida cuenta de que las condiciones de conservación recogidas en la ficha técnica de cada especialidad farmacéutica han sido aprobadas por la Agencia Española del Medicamento. En ocasiones, al realizar una consulta sobre el rango de temperaturas en el cual se debe almacenar un medicamento, se encuentra la expresión “temperatura ambiente”, sin una indicación numérica. A este respecto:

- La Farmacopea de Estados Unidos considera “temperatura ambiente” la comprendida entre +15°C y +25°C, admitiendo de forma ocasional temperaturas de hasta +30°C.
- La Farmacopea Europea considera que el significado de “temperatura ambiente” puede ser establecido por la Autoridad Nacional, teniendo en cuenta las condiciones deseables de conservación y las condiciones climáticas estacionales del propio país.
- La Farmacopea Europea, al igual que la Real Farmacopea Española, indica que cuando en un procedimiento analítico se menciona la temperatura sin una indicación numérica, los términos generales que se utilizan tienen el siguiente significado:

En un congelador	Temperatura inferior a -15°C
Refrigerado o en refrigerador	+2°C a +8°C
Fresco	+8°C a 15°C
Temperatura ambiente	+15°C a 25°C

- Por otro lado, la Agencia Europea del Medicamento no acepta “temperatura ambiente” como término empleado para expresar las

condiciones de conservación de los principios activos o de las especialidades farmacéuticas.

#### **1.4.2. Cadena de Frio**

Vera Marín,(2010), es un conjunto de actividades que se ordenan a manera de eslabones u escalones de tipo logístico formando una cadena que se inicia con la recepción, manipulación, transporte y almacenamiento seguro de los medicamentos y vacunas, con el propósito de mantenerlas dentro de los rangos de temperatura requeridos para garantizar su efectividad, desde que sale del laboratorio hasta su aplicación final, incluye las jeringas como un elemento también importante. Constituye el soporte básico de los procesos de inmunización y se le debe prodigar especial atención .El correcto funcionamiento de la cadena de frío marca la diferencia en entregar a la población medicamentos que serán efectivos con productos que serán inútiles, esta diferencia puede significar la vida o salud de nuestra población.

Tomando como referencia al estudio de Bovaira, Lorente, de la Rubia, & San Miguel Zamora (2004). En general, la red de frío está compuesta por tres niveles de intervención: el laboratorio titular de la autorización, los almacenes mayoristas y los puntos de recepción. Todos ellos están estrechamente relacionados entre sí y permanecen conectados mediante los sistemas de transporte. Asimismo, los medicamentos pasan por tres fases fundamentales: distribución, almacenamiento y manipulación, todo ello desde su fabricación hasta el momento de su administración.

El personal sanitario debe gestionar cuidadosamente la cadena de

frío comprobando y registrando las condiciones en que se encuentran las especialidades farmacéuticas termolábiles cuando los envíos llegan al Servicio de Farmacia, unidad clínica del hospital u Oficina de Farmacia, cuando los medicamentos se almacenan y cuando se administran.

**Equipos para el control de la temperatura de almacenamiento de especialidades farmacéuticas termolábiles.** Comprende los siguientes elementos: (a) sistemas de almacenamiento de especialidades farmacéuticas termolábiles: cámaras frigoríficas, frigoríficos, congeladores y acumuladores de frío para el almacenamiento de medicamentos termolábiles; (b) controladores de temperatura.

**Controladores de temperatura de almacenamiento.** En la cadena de frío se utilizan diversos instrumentos para controlar la temperatura a la que se encuentran expuestos los medicamentos termolábiles, tanto durante su transporte como en su almacenamiento. Entre ellos, los más utilizados son los termógrafos, los termómetros y los indicadores de temperatura, que se describen a continuación:

- a. **Termómetros,** los termómetros constituyen un elemento importante para la monitorización y el control de la temperatura. En el caso de que deban medir la temperatura de un frigorífico, han de permanecer en el estante intermedio, y no deben retirarse de este lugar, a no ser que sea necesario para efectuar la limpieza y desinfección de la nevera o refrigerador. Se recomiendan los termómetros de máxima y mínima, de los cuales existe una gran variedad en el mercado (digitales, de esfera, etc.). Estos instrumentos permiten conocer en cada intervalo de tiempo transcurrido, la temperatura mínima a la que

se ha conservado el medicamento y la máxima alcanzada a causa de las aperturas de la puerta, avería eléctrica, etc. El termómetro de máximos y mínimos clásico consta de 2 columnas de mercurio, con las anotaciones de máximos y mínimos y dos escalas graduadas inversas en las que la temperatura actual es igual en las dos.

**b. Termógrafos**, dispositivos que registran la temperatura de forma continuada y permiten conocer con exactitud las oscilaciones de temperatura que ha sufrido la nevera.

**c. Indicadores de temperatura**, los indicadores de temperatura comprenden: la cinta, el papel, la tableta o cualquier otro dispositivo utilizado para comprobar si se han alcanzado determinadas temperaturas. Basados en sustancias que pueden existir en dos o más formas o estructuras, las cuales tienen propiedades fisicoquímicas distintas que se manifiestan en cambios de color (indicadores basados en colores) o en variaciones de la conductividad (indicadores digitales). Estos cambios de estructura se producen en unos intervalos de tiempo/temperatura bien conocidos. Los indicadores deben ir acompañados de instrucciones claras acerca de su uso y criterio para interpretar los resultados. Entre los indicadores de temperatura, cabe considerar los siguientes:

- **indicadores de frío**, se trata de indicadores de temperatura irreversibles, que muestran si los medicamentos han estado expuestos a temperaturas excesivamente bajas;
- **indicadores de temperatura máxima**, alertan sobre la exposición de las especialidades farmacéuticas por encima de la

temperatura deseada. Generalmente son etiquetas adhesivas, que fijadas sobre el producto, revelan su exposición a una determinada temperatura sobrepasada la cual se auto activa y aparece un cambio de color en el indicador;

- **indicadores de tiempo/temperatura**, una vez activado, permite un registro de la exposición del producto a determinadas temperaturas durante cierto tiempo;
- **indicadores para acumuladores de frío**, se trata de indicadores de temperatura reversibles, destinados a evitar la congelación por contacto con el acumulador.

La nevera, cámara o frigorífico debe contar con termómetro y de manera rutinaria se debe verificar que la temperatura se mantenga entre +2°C y +8°C. Hay que tener en cuenta que la temperatura más baja es la tomada por la mañana, ya que durante la noche el frigorífico se mantiene cerrado, y que la temperatura tomada por la tarde es más alta, por el uso continuo del mismo. El conocimiento por parte del personal sanitario de las recomendaciones anteriormente citadas permite el mantenimiento de las especialidades farmacéuticas en el rango de temperatura óptimo para su almacenamiento, necesario para que conserven sus propiedades originales.

### 1.4.3. Cefalexina

- **Características**, la Cefalexina es un antibiótico oral de la primera generación de cefalosporinas con excelente actividad contra la mayoría de las bacterias gram-positivas. La Cefalexina se utiliza principalmente en el tratamiento de la otitis media y las infecciones de las vías respiratorias (por ejemplo, faringitis, amigdalitis,

neumonía lobar) causadas por estafilococos susceptibles, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A y beta-hemolíticos. (Russell AD, 1980).

- **Contraindicaciones,** la Cefalexina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas. Las cefalosporinas causan reacciones de hipersensibilidad en < 5% de los pacientes. Estas reacciones se caracterizan por una variedad de reacciones de hipersensibilidad que van desde erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis fatal. La enfermedad del suero es una forma de hipersensibilidad a las cefalosporinas que puede ocurrir después de un segundo ciclo de tratamiento. Ciertos individuos pueden ser más susceptibles a las reacciones alérgicas a las cefalosporinas.

La similitud estructural entre la Cefalexina y la penicilina significa que se puede producir una reactividad cruzada. La incidencia de reactividad cruzada a las cefalosporinas es aproximadamente 3-7% en pacientes con una historia documentada de alergia a la penicilina. Por este motivo, la Cefalexina se debe administrar con precaución en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. El profesional de la salud debe tener disponibilidad inmediata de los agentes utilizados en el tratamiento de la anafilaxia grave en el caso de una reacción alérgica grave a la Cefalexina.

La Cefalexina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal o insuficiencia renal ya que el fármaco se

elimina por mecanismos renales. El grado de insuficiencia renal y la severidad de la infección determinarán si se requieren ajustes de dosis renales o ajustes del intervalo de dosificación.

La Cefalexina rara vez puede ser una causa de la enfermedad renal, si bien una insuficiencia renal preexistente puede incrementar el riesgo de toxicidad renal inducida por fármacos.

Las cefalosporinas se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, especialmente colitis, ya que los efectos gastrointestinales adversos asociados con los tratamientos con cefalosporinas pueden exacerbar la condición. Además, en los pacientes que presenten diarrea mientras estén tomando o inmediatamente después cefalosporinas deben considerarse el diagnóstico diferencial de una colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos.

- **Reacciones secundaria y adversa**, como ocurre con otras penicilinas, se puede esperar que las reacciones adversas se limiten, esencialmente, a fenómenos de hipersensibilidad. Con mayor probabilidad, tienden a ocurrir en individuos en los que previamente se ha demostrado hipersensibilidad a las penicilinas, y en aquéllos con Antecedentes de alergia, asma, fiebre del henoourticaria. Se ha reportado colitis seudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Cefalexina , y su gravedad puede ser desde mediana hasta poner en peligro la vida.

Por tanto, es importante considerar este diagnóstico porque el

paciente presenta diarrea después de la administración de agentes antibacterianos. Asimismo, la ingestión de cualquier antibacteriano de amplio espectro conlleva el riesgo de desarrollar infecciones provocadas por la alteración de la flora normal del organismo. Las siguientes reacciones adversas se han reportado como asociadas al uso de las penicilinas: (a) **gastrointestinales**, náusea, vómito y diarrea; (b) **reacciones de hipersensibilidad**, se han reportado erupciones eritematosas maculopapulares y urticaria; (c) **hígado**, se ha reportado un aumento leve de la transaminasa glutámico-oxalacética (SGOT), pero se desconoce el significado de este descubrimiento; (d) **sistemas hemático y linfático**, se ha reportado anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis durante la terapia con penicilinas. En general, estas reacciones son reversibles al suspender la terapia y se cree que son fenómenos de hipersensibilidad; (e) **sistema nervioso central**, muy pocas veces se ha reportado hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, cambios del comportamiento y/o vértigo reversibles; (f) **otros**, periarteritis nudosa; (g) **dosis y vías de administración**, la dosis de Cefalexina debe ajustarse de acuerdo con la siguiente tabla:

<b>INFECCIÓN</b>	<b>GRAVEDAD</b>	<b>DOSIS USUAL</b>
Vías aéreas superiores	Leve/moderada/seria	500 mg cada 12 horas o 250 mg cada 8 horas
Vías aéreas inferiores	Leve/moderada/seria	875 mg cada 12 horas ó 500 mg cada 8 horas

Piel y anexos	Leve/moderada/seria	875 mg cada 12 horas ó 500 mg cada 8 horas
Infecciones del tracto genitourinario	Leve/moderada/seria	875 mg cada 12 horas ó 500 mg cada 8 horas
Gonorrea aguda no complicada	Leve/moderada/seria	875 mg cada 12 horas ó 500 mg cada 8 horas

**(h) suspensión,** la dosis ponderal para niños es de 50 a 100 mg/kg/día, dividida en tres tomas. Se deberá reconocer que en el tratamiento de infecciones urinarias crónicas son necesarias las evaluaciones bacteriológicas y clínicas frecuentes. No se deberán usar dosis menores a las recomendadas previamente. Algunas veces pueden requerirse dosis aún mayores.

En infecciones graves, el tratamiento puede ser necesario durante varias semanas. Asimismo, se puede requerir un seguimiento clínico y/o bacteriológico durante varios meses, una vez finalizado el tratamiento. Con excepción de la gonorrea, el tratamiento se deberá continuar por un mínimo de 48 a 72 horas de que el paciente se ha vuelto asintomático, o después de que haya evidencias de erradicación de las bacterias. Se recomienda como mínimo de 10 días de tratamiento para cualquier infección causada por estreptococo hemolítico, para prevenir el surgimiento de fiebre reumática aguda o de glomerulonefritis.

#### 1.4.4. Estafilococo Aureus (*S. aureus*)

- **Características microbiológicas,** el género *Staphylococcus* está formado por cocos Gram positivos, con un diámetro de 0.5 a 1.5 µm,

agrupados como células únicas, en pares, tétradas, cadenas cortas o formando racimos de uvas. Ogston introdujo el nombre de *Staphylococcus*, del griego *staphyle* que significa racimo de uvas, para describir a los cocos responsables de inflamación y supuración. Son bacterias no móviles, no esporuladas, no poseen cápsula, aunque existen algunas cepas que desarrollan una cápsula de limo, son anaerobias facultativas. La mayoría de los estafilococos producen catalasa (enzima capaz de desdoblar el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno libre); característica que se utiliza para diferenciar el género *Staphylococcus* de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* que son catalasa negativos.

Estudios recientes demuestran que el género *Staphylococcus* se encuentra más cercano a los géneros *Bacillus* y *Streptococcus*. El género *Staphylococcus* contiene 32 especies, de las cuales 16 de ellas se localizan en los humanos, algunas forman parte de la microbiota de piel y mucosas en humanos, y otras se encuentran sólo entre la flora de otros mamíferos y aves. Algunas de estas especies son patógenas cuando existe predisposición e inmunosupresión en el huésped o en presencia de cuerpos extraños.

Por lo general, cada especie tiende a ocupar una localización anatómica específica en el huésped que coloniza. Entre las especies que colonizan al humano, las de mayor importancia clínica son: *S. aureus* y *Staphylococcus lugdunensis*; en tanto que en animales se encuentra además de *S. aureus* a *Staphylococcus intermedius*. El *Staphylococcus epidermidis* y el *Staphylococcus saprophyticus* son

comúnmente responsables de infecciones relacionadas con dispositivos e infecciones del tracto urinario, siendo éstos menos infecciosos que *S. aureus*.

- **Medios de asilamiento,** En los medios de cultivo tradicionales la mayoría de las especies crecen después de incubarse durante 18-24 horas, formando colonias de 0.5-1.5 mm de diámetro. Las colonias de *S. aureus* se observan lisas, elevadas, brillantes y de bordes enteros, presentan consistencia cremosa y pigmentación que va del amarillo a dorado debido a la producción de carotenoides, la mayoría de las cepas producen beta-hemólisis o hemólisis total alrededor de las colonias cuando se cultivan en agar sangre. *S. aureus* se diferencia de las demás especies por producir coagulasa que se manifiesta por su capacidad para coagular el plasma, es resistente al calor, a la desecación y puede crecer en medios con grandes cantidades de NaCl (7.5%).

*S. aureus* crece bien en medios de cultivos no selectivos, como el agar sangre, agar chocolate, cerebro corazón infusión agar (BHI, por sus siglas en inglés) y medios líquidos para hemocultivo donde se recupera fácilmente. Se debe usar un medio selectivo en muestras clínicas donde hay bacterias Gram negativas junto con *S. aureus*. El medio recomendable y usado por la mayoría de los laboratorios es el agar sal manitol o medio de Chapman por su elevado contenido de sal (7.5%) que inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias Gram negativas.

Este medio permite realizar la identificación presuntiva de *S. aureus*

por la pigmentación amarilla característica de *S. aureus*. Debido a que esta bacteria fermenta el manitol se genera un cambio de color en el medio que vira de rojo pálido a amarillo. Los *Staphylococcus coagulasa* negativos no fermentan el manitol y crecen en el medio formando colonias pequeñas de color que varía de blanco a rosado.

- **Enzimas**, *S. aureus* produce un gran número de exoenzimas, proteínas de membranas activas (hemolisinas y leucocidinas), así como toxinas involucradas en las enfermedades. Existen otras proteínas, como se mencionó anteriormente, que pueden unir a la capa externa del peptidoglicano mediante enlaces covalentes que favorecen la adhesión del microorganismo como la proteína fijadora al colágeno, proteína fijadora de fibronectina, el factor de agregación (clumping factor) y la coagulasa ligada a la célula que se une al fibrinógeno, facilitando la agregación bacteriana, la proteína A, activa el complemento y bloquea la fracción Fc de las IgG, por lo que previene la eliminación del microorganismo mediada por anticuerpos inhibiendo la opsonización y la fagocitosis.

La coagulasa se presenta en dos formas: como factor de agregación o coagulasa ligada (clumping factor) y la coagulasa libre. La catalasa es otra enzima que degrada el peróxido de hidrógeno dándole protección al microorganismo contra la fagocitosis, mientras que la hialuronidasa degrada el ácido hialurónico de la matriz del tejido conjuntivo facilitando la diseminación de la infección. La mayoría de *S. aureus* están recubiertos por una proteína denominada proteína A, la cual se utiliza para pruebas

específicas de aglutinación con anticuerpos monoclonales en la identificación de *S. aureus*. La detección de la proteína A, la coagulasa libre o clumping factor son fundamentales para la identificación de *S. aureus*.

La mayoría de las cepas de *S. aureus*, además sintetizan otras enzimas como lipasas, nucleasas y proteasas, las cuales destruyen los tejidos del hospedero, enzimas que hidrolizan los ácidos nucleicos y estafiloquinasas. La penicilinasasa actualmente es producida por casi todas las cepas de *S. aureus*. Es una beta-lactamasa que inactiva a la penicilina hidrolizando el anillo beta-lactámico.

#### **1.4.5. Estreptococo Pneumoniae (*S. pneumoniae*)**

- **Fisiología y estructura**, (Preado J., 2001) , *S. pneumoniae* es una cocócea Gram positiva, capsulada. Las células bacterianas tienen una forma lanceolada, miden 0,5 a 1,2 µm de diámetro y se disponen en pares o diplos. Son anaerobias facultativas. Para su crecimiento y multiplicación tiene requerimientos específicos, como aportes de proteínas y suplementos hematológicos, por lo que es considerada una bacteria complicada.
- **Condiciones para el crecimiento en medios de cultivo**, Los medios artificiales que aportan los nutrientes necesarios para el crecimiento de *S. pneumoniae* son medios enriquecidos como agar soya tripticasa o agar infusión cerebro/corazón con adición de 10% de sangre de cordero (entera o calentada lo que constituye el agar chocolate). Carece de la enzima catalasa, la cual debe ser aportada en forma

exógena; en la práctica es proporcionada por la sangre.

El crecimiento y desarrollo bacteriano se ve facilitado en un ambiente con 8 a 10% de CO<sub>2</sub>. En los medios de cultivo antes señalados este patógeno crece formando colonias redondas, mucosas y no pigmentadas, de 1 a 3 mm de diámetro, las cuales al cabo de 48 horas presentan un aspecto umbilicado, con una depresión central producida por una autólisis celular progresiva. En estos medios con sangre las colonias producen una alfa hemólisis, es decir digestión parcial de la hemoglobina y la colonia se rodea de un halo verdoso.

*S. pneumoniae* es sensible a la optoquina y en presencia de bilis o sales biliares se produce una destrucción o lisis bacteriana; estas características fenotípicas son la base para la identificación de especie.

La susceptibilidad a optoquina se debe determinar sembrando un inóculo denso en placa de agar sangre de cordero y colocando en la superficie un disco impregnado con 5 mg de optoquina; si después de 18 horas de incubación de la cepa a 37° C se observa un halo de inhibición del crecimiento (dependiendo del disco comercial) > a 14 mm si es BBL o >16 mm si es Oxoid, y además se solubiliza en presencia de sales biliares a una concentración de 10%, esta cepa se define como *S. pneumoniae*.

- **Cápsula**, entre las estructuras interesantes de esta bacteria hay que mencionar una cápsula externa a la pared celular, de naturaleza polisacárido compleja. Es la piedra angular de la patogénesis de las

infecciones neumocócicas. La composición antigénica de la cápsula es variable en diferentes cepas y permite agrupar al *S. pneumoniae* en más de 90 diferentes serotipos capsulares y aproximadamente 45 serogrupos. Se definen como pertenecientes a un mismo serogrupo, los serotipos que presentan inmunogenicidad cruzada, por ej. 6A y 6B.

La identificación de cada serotipo se realiza mediante una reacción antígeno- anticuerpo utilizando antisueros específicos, lo que da como resultado una hinchazón de la cápsula, fenómeno conocido como "quellung", término que en alemán significa hinchazón. También se utilizan hoy en día otras técnicas para la serotipificación, como aglutinación con látex o amplificación génica mediante RPC. Todas estas técnicas de tipificación están disponibles sólo en laboratorios de referencia.

- **Pared bacteriana**, la pared celular de *S. pneumoniae* tiene la estructura general de las cocáceas Gram positivas, con una capa importante de peptidoglicano 40 constituida por subunidades alternadas de N-acetil glucosamina y ácido N- acetil murámico enlazadas por puentes peptídicos. Un componente importante de esta pared es el ácido teicoico, rico en galactosamina, fosfato de colina; esta última sustancia es exclusiva de esta bacteria y cumple una función reguladora importante en la hidrólisis de la pared.

El ácido teicoico se dispone de dos formas en la pared celular, una expuesta en la superficie celular, (conocido como sustancia C) y otra forma unida en forma covalente a los lípidos de la membrana

citoplasmática. En esta pared también están presentes la proteína R, especie específica y la proteína M tipo específica. Ninguna de estas proteínas tiene un papel en la virulencia.

- **Factores de virulencia**, el *S. pneumoniae* se caracteriza por poseer una serie de factores que explican su virulencia al interactuar con el huésped, a continuación se mencionan los siguientes: (a) **pneumolisina (o neumolisina)**, desde el punto de vista fisiológico puede considerarse una toxina, ya que destruye la membrana de los glóbulos rojos y es la responsable de la alfa hemólisis que se observa cuando se cultiva *S. pneumoniae* en medios con sangre y en ambiente de anaerobiosis. La pneumolisina se relaciona inmunológicamente con la estreptolisina O producida por los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. En infecciones experimentales en conejos produce anemia hemolítica y necrosis alveolar, pero no está bien definido su rol patogénico en las infecciones humanas; (b) **neuraminidasa**, es una enzima capaz de hidrolizar las glucoproteínas y los glucolípidos celulares y por lo tanto tendría un papel importante para ayudar a la diseminación y multiplicación de *S. pneumoniae* en los tejidos infectados. Disminuye la viscosidad del mucus que reviste el epitelio respiratorio y altera la estructura de los oligosacáridos, exponiendo los receptores y facilitando la colonización; (c) **proteínas de superficie pspA y psaA**, estas proteínas podrían participar en la adherencia inicial a la célula blanco; (d) **autolisina**, denominada también amidasa, es una enzima que hidroliza la capa de peptidoglicano en un sitio específico: entre el

ácido N-acetil murámico y el residuo alanina del puente peptídico. La actividad de la amidasa depende de la presencia de fosfato de colina en el ácido teicoico de la pared celular. La actividad de la amidasa en presencia de colina permite la división celular; si bien esta es una función básica de la bacteria, no está claro el papel de la autolisina en la virulencia bacteriana; (e) **proteasa para IgA**, las cepas de *S. pneumoniae* producen una proteasa que hidroliza e inactiva la inmunoglobulina A1 presente en las mucosas, lo que facilitaría su adherencia y colonización inicial. Es interesante considerar que estas IgA proteasas son producidas también por otras bacterias capaces de producir infecciones invasoras severas como *H. influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*.

#### **1.4.6. Escherichia Coli COLI (E. coli)**

1. **Características generales,** (Hernández, Delgado, López, Orduña, & Rojas), *E. Coli* es una de las especies bacterianas más minuciosamente estudiadas, y no solamente por sus capacidades patogénicas, sino también como sustrato y modelo de investigaciones metabólicas, genéticas, poblacionales y de diversa. Forma parte de la familia Enterobacteriaceae .

(*Escherichia Coli*, 2012), Ella está integrada por bacilos Gram negativos no esporulados, móviles con flagelos peritricos o inmóviles, aerobios-anaerobios facultativos, capaces de crecer en agar MacConkey y en medios simples con o sin agregado de NaCl, fermentadores y oxidativos en medios con glucosa u otros carbohidratos, catalasa positivos, oxidasa negativos, reductores de nitratos a nitritos, y poseedores de una

proporción G+C de 39 a 59% en su DNA.

Se trata de bacterias de rápido crecimiento y amplia distribución en el suelo, el agua, vegetales y gran variedad de animales. En conjunto, la importancia de las enterobacterias en patología humana puede cuantificarse constatando que constituyen el 50% aproximadamente de todos los aislamientos clínicamente significativos en los laboratorios microbiológicos, y hasta el 80% de todos los bacilos Gram negativos identificados.

Integran también esta familia otros géneros que se consideran en otros capítulos por su asociación con infecciones intestinales, como son *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*.

2. Características bioquímicas, *E. coli* es la especie tipo del género *Escherichia*. Incluye gérmenes generalmente móviles, que producen ácido y gas a partir de la glucosa, la arabinosa, y habitualmente de la lactosa y otros azúcares. Producen reacción positiva de rojo de metilo, y negativa de Vogues-Proskauer. Son inhibidos por KCN e incapaces de crecer en medio con citrato como única fuente de carbono y energía, pero sí en caldo acetato. Son H<sub>2</sub>S, ureasa y fenilalanina negativos, pero en general son indol positivos y decarboxilan la lisina. Se clasifican en más de 170 serogrupos O según las características antigénicas de su LPS, y en serotipos por la combinación de antígenos O y H flagelares. Otros antígenos presentes en distintas cepas (capsulares, fimbriales y otros) han sido empleados para su clasificación o identificación.
3. Epidemiología, *E. coli* coloniza el tracto gastrointestinal a las pocas

horas de vida del niño, y establece con el huésped una relación estable de mutuo beneficio (Drasar y Hill, 1974). Como integrante de la flora normal del hombre y de muchos animales, se le considera un germen indicador de contaminación fecal cuando está presente en el ambiente, agua y alimentos, junto con otros similares agrupados bajo la denominación de "bacterias coliformes". Estas son enterobacterias que pertenecen al género *Escherichia* y a otros relacionados como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* o *Serratia*, y que tienen en común la capacidad de fermentar la lactosa en un lapso no mayor de 48 horas, con producción de ácido y gas. Son gérmenes de gran ubicuidad y capacidad de proliferación, y a la vez de fácil cultivo e identificación, y por lo tanto muy útiles como indicadores de contaminación, pero no son enteropatógenos como grupo (como tampoco lo es *E. coli*), y por lo tanto su presencia en alimentos, ambiente o pacientes no certifica la etiología de una infección intestinal o un brote de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (ETA).

*E. coli* puede ser causa de enfermedad endógena en pacientes debilitados o en situación de alteración de la pared intestinal (peritonitis, sepsis, etc.), pero las infecciones entéricas provocadas por este germen no son causadas por las cepas que habitan normalmente el intestino, sino por líneas especialmente patógenas en esta localización (Nataro y Kaper, 1998), que se transmiten por vía fecal oral de persona a persona o a través del agua y alimentos.

## **1.5.Hipótesis**

### **1.5.1. Hipótesis General**

Las variaciones de la temperatura a la que se exponen los preparados reconstituidos de Cefalexina en el contexto local influyen de manera significativa en su actividad bactericida in vitro.

### **1.5.2. Hipótesis Especificas**

**H1** La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$  tiene un comportamiento próximo al que se obtiene cuando se experimentan con discos de sensibilidad de CEFALEXINA en las mismas condiciones.

**H2** La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $8^{\circ}\text{C}$  experimenta una disminución en referencia al valor que se obtiene a temperatura ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ).

**H3** La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $18^{\circ}\text{C}$  experimenta una disminución en referencia al valor que se obtiene a temperatura ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ).

**H4** La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$  experimenta una disminución en referencia al valor que se obtiene a temperatura ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ).

### 1.5.3. Variables

Las variables involucradas en la presente investigación son las siguientes: (a) variable independiente, temperatura; (b) variable dependiente, actividad bactericida de la Cefalexina.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>
<b>Dependiente</b> Actividad bactericida	Actividad bactericida es aquella que produce la muerte a una bacteria.	Es la actividad producida por sustancias bactericidas secretadas por los organismos como medios defensivos contra las bacterias, cuyo efecto lísico o lítico (Lisis) en las bacterias, provocan una reducción en la población Bacteriana
<b>Independiente</b> Temperatura	Es el valor variable de la temperatura que caracteriza a un determinado ambiente	Temperatura que se puede medir con un termómetro y que se toma del ambiente actual, por lo que, si se toma de varios puntos en un área a un mismo tiempo puede variar.

## **1.6.Objetivos**

### **1.6.1. Objetivo General**

Investigar la influencia de las variaciones de temperatura en la actividad bactericida de la Cefalexina reconstituida

### **1.6.2. Objetivo Específicos**

- Determinar el efecto bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ .
- Determinar el efecto bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $8^{\circ}\text{C}$ .
- Determinar el efecto bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $18^{\circ}\text{C}$ .
- Determinar el efecto bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$ .

## II. Metodología

### 2.1. Tipo y Diseño de Investigación

#### 2.1.1. Tipo

La investigación es de tipo experimental en la que se manipula intencionalmente la variable temperatura (variable independiente) supuesta causa-antecedente, para analizar las consecuencias que la temperatura tiene sobre la variable actividad bactericida de la Cefalexina (variable dependiente) en cultivo de cepas de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*

#### 2.1.2. Diseño de Investigación

El diseño de la investigación obedece a un modelo con post prueba únicamente y grupo control. En este diseño se considera para la investigación hasta cuatro grupos, a los cuales se les aplica tratamiento experimental. Al terminar el tratamiento se aplica una medición a los grupos con que se experimenta:  $M_1 \quad X \quad O_1$  Dónde:  $M_1$  es la muestra problema, X significa las variaciones de temperatura y  $O_1$  significa los resultados que se obtienen.

### 2.2. Población y Muestra

#### 2.2.1. Población

Lotes de Cefalexina 250 mg. de laboratorios Genfar Línea Genéricos, para uso en forma de suspensión, obtenidos en un punto de venta de boticas Felicidad de la ciudad de Sullana.

#### 2.2.2. Muestra

Se utilizaron 20 frascos de Cefalexina de 250 mg en polvo para suspensión oral del laboratorio Genfar (cinco frascos por cada tratamiento de temperatura), obtenidos en un punto de venta de boticas

Felicidad de la ciudad de Sullana, y conservados adecuadamente hasta su reconstitución donde serán expuestos a diversos tratamientos de temperatura.

## **2.3. Técnicas e Instrumentos de Investigación**

### **2.3.1. Reconstitución de los Frascos de Cefalexina**

Una vez obtenidos los frascos de Cefalexina de 250 mg se procedió a reconstituir según las indicaciones del fabricante, utilizando agua de caño hervida y fría. Se procedió a conservar cada juego de cinco frascos reconstituidos a diversas temperaturas por cuatro días. Los tratamientos de temperaturas son los siguientes:  $30 \pm 3^{\circ}\text{C}$  (tratamiento control),  $8^{\circ}\text{C}$ ,  $18^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ .

### **2.3.2. Preparación de las Suspensiones Bacterianas**

A partir de un cultivo joven de *S. aureus*, *E. coli* y *S. pneumoniae*, se preparó una suspensión de cada bacteria en agua peptonada equivalente a  $1.5 \times 10^8$  cél/ ml utilizando el tubo N° 0.5 del Nefelómetro de Mc Farland.

### **2.3.3. Evaluación de la Acción Antibacteriana**

Se realizó mediante la técnica de Kirby Bauer modificada, utilizando placas Petri con 20 ml de Agar Müeller Hinton. Para la siembra de *S. pneumoniae*, se utilizó Agar Müeller Hinton con el 5% de sangre para favorecer el crecimiento de esta bacteria. Por cada tratamiento de temperatura, se utilizaron cinco placas Petri por cada especie bacteriana con su respectivo medio de cultivo.

En cada placa se sembraron por superficie 0.1 ml del inóculo bacteriano y se distribuyeron con un hisopo de algodón estéril. A cada placa se hizo

un hoyo de 5 mm de diámetro y 5 mm de profundidad, en los cuales se colocaron 100 µl (equivalente a 2 gotas) de la suspensión de Cefalexina 250 mg, conservada por cuatro días seguidos. Los hoyos en las placas se hicieron antes de ser inoculadas con las respectivas bacterias.

Posteriormente, las placas se incubaron a 37 °C por 24 horas. Pasado este tiempo, las placas fueron observadas en busca de la formación del halo de inhibición del crecimiento bacteriano. Se midió en milímetros (mm) el diámetro del halo de inhibición formado para los posteriores cálculos. El control de la susceptibilidad de cada especie bacteriana se realizó con discos impregnados con Cefalexina 25 ug. Igualmente, estas placas fueron incubadas a 37 °C por 24 horas, para luego medir el diámetro de los halos de inhibición. Todos los cultivos realizados con cada tipo de bacteria se realizaron con cinco repeticiones por cada uno.

#### Esquema de ejecución de la etapa experimental

Especie bacteriana	Tratamiento de temperatura (cinco repeticiones por cada uno)				Prueba de susceptibilidad
	30±3°C	8° C	18° C	40°C	CEFALEXINA 25 ug
Staphylococcus aureus	X	X	X	X	X
Escherichia coli	X	X	X	X	X
Streptococcus pneumoniae	X	X	X	X	X

Para registrar los resultados se usaron fichas de registro de información de las variables (temperatura, tiempo de exposición, tiempo de sembrado y comprobación de efecto bactericida).

#### **2.4. Procesamiento de la Información**

Los datos generados se procesaron utilizando técnicas estadísticas y programa tipo SPSS (Excel Microsoft), procurando demostrar la relación entre la variable independiente (temperatura) y la variable dependiente (actividad bactericida).

### III. Resultados

**Tabla 1**

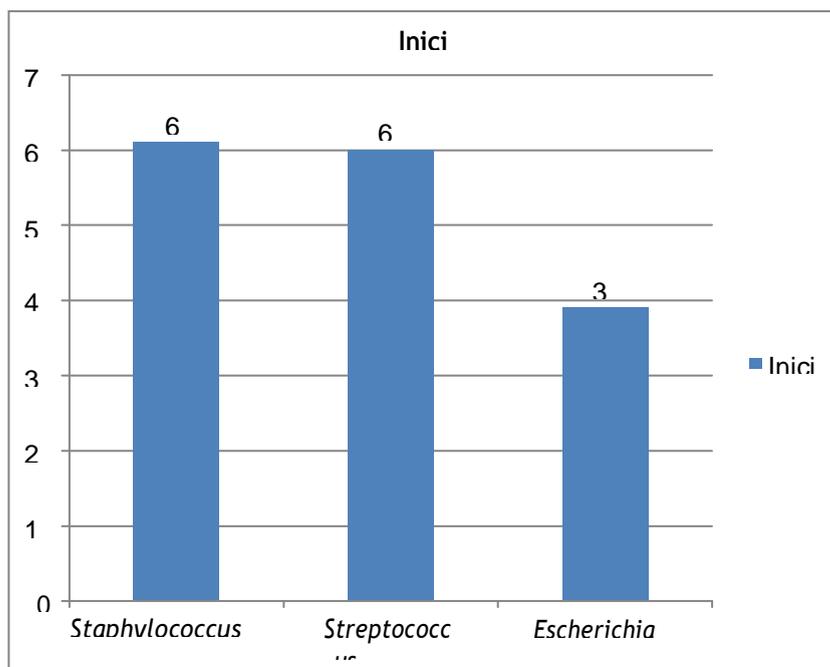
En el primer día (Datos registrados entre el 5 y 6 de marzo)

Bacteria	Diámetro del halo de inhibición (en mm)					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Staphylococcus aureus	58	62	65	60	60	61
Streptococcus pneumoniae	55	61	62	67	54	60
Escherichia coli	45	30	35	42	43	39

Nota: **Fuente** (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002)

**Análisis e interpretación:** En este caso el día 5 de marzo se hizo la reconstitución de Cefalexina a temperatura ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ), el sembrado de las cepas y la inoculación del antibiótico, pasadas las 24 horas se hizo el control de las dimensiones del halo obtenido (día 6 de marzo). El valor promedio obtenido para el efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *S. aureus* fue de 61 mm de radio de inhibición (halo), en el caso del efecto bactericida del mismo antibiótico sobre la siembra de *S. pneumoniae* fue de 60 mm y en el caso del efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *E. coli* fue de 39 mm.

Comparando los tres valores se puede comprobar que mejor efecto bactericida se obtienen sobre las cepas de *S. aureus* y *S. pneumoniae*, y un menor efecto bactericida sobre la cepa de *E. coli*.



**Ilustración 1** Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli* a  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ .

**Nota:** Referencia: Tabla 1

**Tabla 2**

Después de 4 días (Datos registrados entre el 9 y 10 de marzo)

Bacteria	Diámetro del halo de inhibición (en mm)					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Staphylococcus aureus	60	70	64	65	61	64
Streptococcus pneumoniae	63	59	58	60	60	60
Escherichia coli	45	44	43	42	43	43

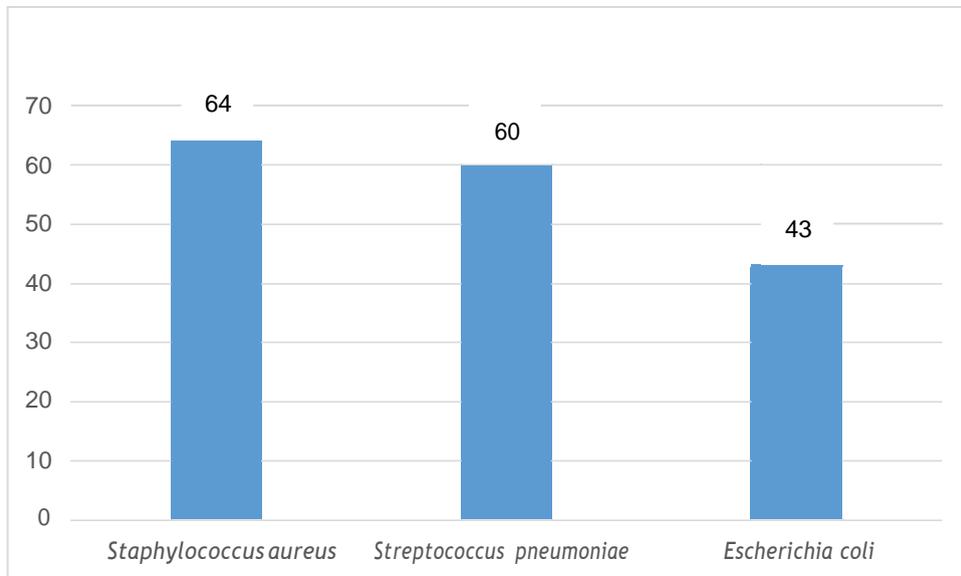
**Nota:** Fuente (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002)

**Análisis e interpretación:** En este caso el día 5 de marzo empezó la exposición de la Cefalexina a la temperatura ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ) y el 9 se hizo el sembrado de las cepas y la inoculación del antibiótico, pasadas las 24 horas se hizo el control de las

dimensiones del halo obtenido (día 10 de marzo)

El valor promedio obtenido para el efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *S. aureus* fue de 64 mm de radio de inhibición (halo), en el caso del efecto bactericida del mismo antibiótico sobre la siembra de *S. pneumoniae* fue de 60 mm y en el caso del efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *E. coli* fue de 43 mm.

Comparando los tres valores se puede comprobar que mejor efecto bactericida se obtienen sobre las cepas de *S. aureus* y *S. pneumoniae*, y un menor efecto bactericida sobre la cepa de *E. coli*. Resultados que confirman el comportamiento inicial demostrado en el Cuadro 1.



**Ilustración 2** Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli* a  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$  (Después de 4 días)

**Nota:** Referencia: Tabla 2

**Tabla 3**  
Después de 4 días (Datos registrados entre el 16 -17 de marzo)

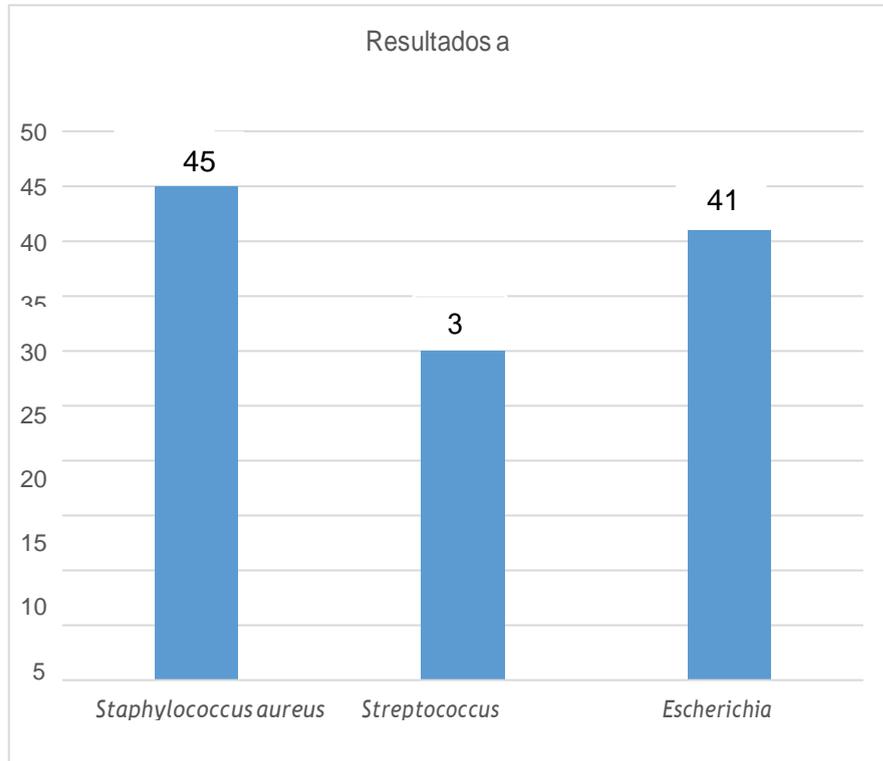
Bacteria	Diámetro del halo de inhibición (en mm)							Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	
Staphylococcus aureus	45	45	49	47	42	43	42	45
Streptococcus pneumoniae	30	45	30	25	22	27	32	30
Escherichia coli	40	40	43	40	40			41

Nota: **Fuente** (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002)

**Análisis e interpretación:** En este caso el día 12 de marzo empezó la refrigeración de la Cefalexina y el 16 se hizo el sembrado de las cepas y la inoculación del antibiótico, pasadas las 24 horas se hizo el control de las dimensiones del halo obtenido (día 17 de marzo).

El valor promedio obtenido para el efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *S. aureus* fue de 45 mm de radio de inhibición (halo), en el caso del efecto bactericida del mismo antibiótico sobre la siembra de *S. pneumoniae* fue de 30 mm y en el caso del efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *E. coli* fue de 41 mm.

En este caso la exposición de la Cefalexina durante 4 días seguidos



a una temperatura de 8°C, genera una disminución del efecto bactericida, así pues los valores que se obtienen para el caso del efecto bactericida de la Cefalexina sobre el *S. aureus* expresado en el halo de inhibición fue de 45 mm, para el caso del *S. pneumoniae* fue de 30 mm y para el caso de *E. coli* fue de 41 mm.

**Ilustración 3** Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli* a temperatura de 8°C. (Después de 4 días de exposición)

**Nota:** Referencia: Tabla 3

**Tabla 4**  
Después de 4 días (Datos registrados entre el 18 y 19 de marzo)

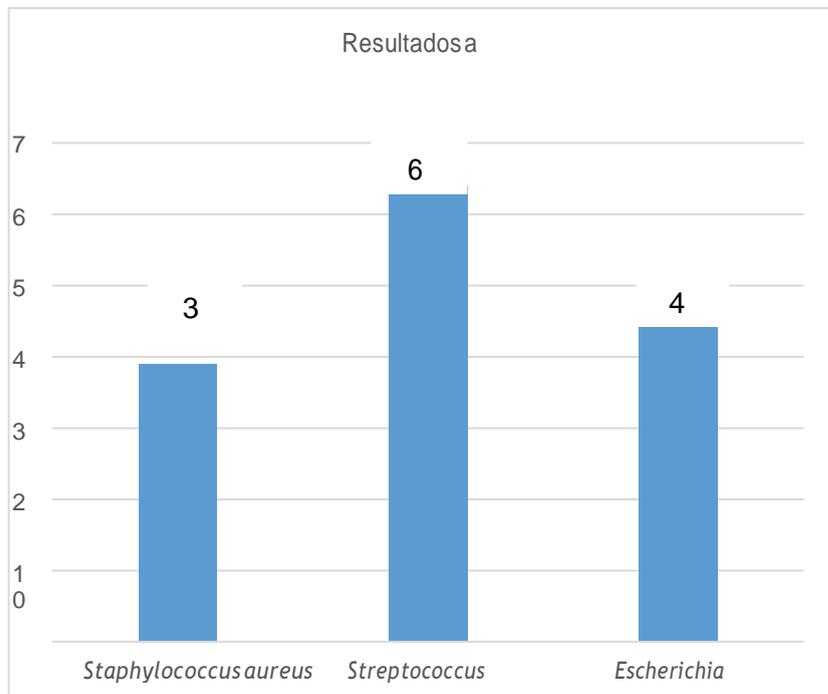
Bacteria	Diámetro del halo de inhibición (en mm)							Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	
Staphylococcus aureus	43	40	42	42	37	33	35	39
Streptococcus pneumoniae	65	58	65	67	66			64
Escherichia coli	41	44	50	46	43			45

Nota: **Fuente** (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002)

**Análisis e interpretación:** En este caso el día 14 de marzo empezó la exposición de la Cefalexina a la temperatura de 18°C usando aire acondicionado y el 18 se hizo el sembrado de las cepas y la inoculación del antibiótico, pasadas las 24 horas se hizo el control de las dimensiones del halo obtenido (día 19 de marzo).

El valor promedio obtenido para el efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *S. aureus* fue de 39 mm de radio de inhibición (halo), en el caso del efecto bactericida del mismo antibiótico sobre la siembra de *S. pneumoniae* fue de 64 mm y en el caso del efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *E. coli* fue de 45 mm.

En este caso la exposición de la Cefalexina durante 4 días seguidos a una temperatura de 18°C, genera una disminución del efecto bactericida para el caso del *S. aureus*, en cambio para el caso del *S. pneumoniae* y *E. coli* se nota una leve diferencia en los resultados.



**Ilustración 4** Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli* a temperatura de 18°C. (Después de 4 días de exposición).

**Nota:** Referencia: Tabla 4

**Tabla 5**  
Después de 4 días (Datos registrados entre el 24 – 25 de marzo)

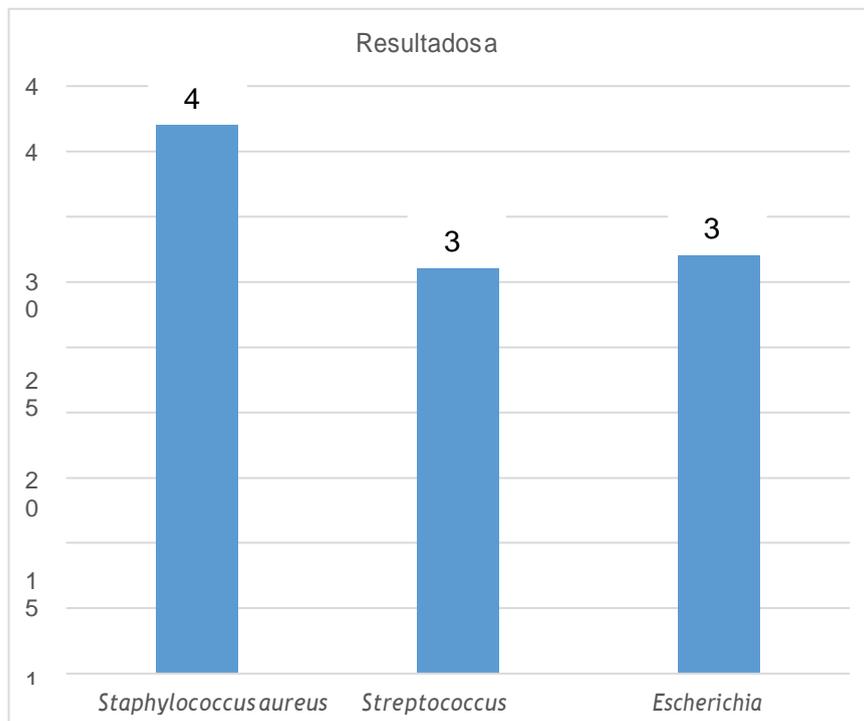
Bacteria	Diámetro del halo de inhibición (en mm)					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Staphylococcus aureus	44	44	38	42	42	42
Streptococcus pneumoniae	30	30	31	34	32	31
Escherichia coli	33	31	33	30	33	32

Nota: **Fuente** (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002)

Análisis e interpretación: En este caso el día 20 de marzo empezó la exposición de la Cefalexina a la temperatura de 40°C haciendo uso de una estufa, el 24 se hizo el sembrado de las cepas y la inoculación del antibiótico, pasadas las 24 horas se hizo el control de las dimensiones del halo obtenido (día 25 de marzo)

El valor promedio obtenido para el efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *S. aureus* fue de 42 mm de radio de inhibición (halo), en el caso del efecto bactericida del mismo antibiótico sobre la siembra de *S. pneumoniae* fue de 31 mm y en el caso del efecto bactericida de la Cefalexina sobre la siembra de *E. coli* fue de 32 mm.

En este caso la exposición de la Cefalexina durante 4 días seguidos a una temperatura de 40°C, genera una disminución del efecto bactericida.



**Ilustración 5** Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli* a temperatura de 40°C. (Después de 4 días de exposición)

**Nota:** Referencia: Tabla 5

**Tabla 6**  
Datos registrados entre el día 25-26 de marzo

Bacteria	Diámetro de halo de inhibición generado por acción de discos de sensibilidad de Cefalexina 25 ug.
Staphylococcus aureus	46 mm
Streptococcus pneumoniae	22 mm.
Escherichia coli	18 mm.

Nota: **Fuente** (Sacsquispe Contreras & Velásquez Pomar, 2002)

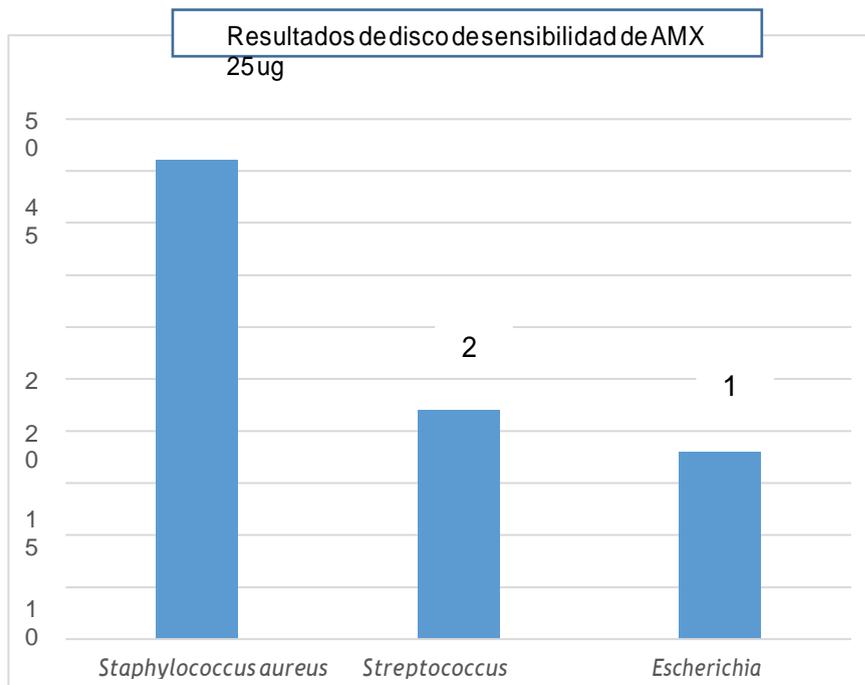
**Análisis e interpretación :** El control de la susceptibilidad de cada especie bacteriana, se realizó con discos impregnados con Cefalexina 25 µg. Igualmente, estas placas fueron incubadas a 37 °C por 24 horas, y se tomaron la medida de los halos, cuyos

resultados como se ven en el cuadro N° 6.

En el cuadro 6 se puede apreciar que el mejor diámetro del halo de inhibición (efecto bactericida) usando los discos de sensibilidad de Cefalexina 25 µg fue con el *S. aureus* con un valor de 46 mm. Luego se aprecia que para el caso del efecto sobre *S. pneumoniae* fue de 22 mm y el de menor valor obtenido fue con *E. coli* cuyo halo de inhibición sólo fue de 18 mm.

En conclusión podemos establecer de mayor a menor el efecto bactericida de acuerdo con esta serie:

***Staphylococcus aureus* > *Streptococcus pneumoniae* > *Escherichia coli***



**Ilustración 6** Valores de halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de discos de sensibilidad de Cefalexina obtenidos en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*.

**Nota:** Referencia: Tabla 6

#### IV. Análisis y Discusión

A continuación, con el fin de probar o disprobar la hipótesis planteada en la presente investigación pasaremos a discutir los resultados en las diferentes condiciones de temperatura.

**Resultados obtenidos al someter a los cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* a la acción de Cefalexina reconstituida, a la temperatura ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ) . Referencia Tabla 2 Después de 4 días (Datos registrados entre el 9 y 10 de marzo)**

En esta prueba las condiciones en que se desarrolló fueron: las muestras de Cefalexina M1, M2, M3, M4 y M5 estuvieron expuestas a una temperatura de  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ , con un tiempo de exposición de 4 días.

Transcurridos los 4 días, los resultados obtenidos acerca del efecto bactericida de la Cefalexina reconstituida en cultivos de microorganismos, evidenciados como halos o zonas de inhibición de crecimiento bacteriano, en cultivos de *S. aureus* (64 mm), *S. pneumoniae* (60 mm) y *E. coli* (43 mm), nos demuestran que el mejor efecto se presenta en el siguiente orden:

Staphylococcus aureus (64 mm)	>	Streptococcus pneumoniae (60 mm)	>	Escherichia coli (43 mm)
----------------------------------	---	-------------------------------------	---	-----------------------------

Estos resultados validan la hipótesis específica H1 que plantea: La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$  tiene un comportamiento próximo al que se obtiene cuando se experimentan con discos de sensibilidad de Cefalexina en las mismas condiciones.

**Resultados obtenidos al someter a los cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* a la acción de Cefalexina reconstituida, a la temperatura de 8°C (Temperatura de refrigeración). Referencia Tabla 3 Después de 4 días (Datos registrados entre el 16 -17 de marzo)**

En esta prueba las condiciones en que se desarrolló fueron: las muestras de Cefalexina M1, M2, M3, M4 y M5 estuvieron expuestas a una temperatura de 8°C, con un tiempo de exposición de 4 días.

Transcurridos los 4 días, los resultados obtenidos acerca del efecto bactericida de la Cefalexina reconstituida en cultivos de microorganismos, evidenciados como halos o zonas de inhibición de crecimiento bacteriano, en cultivos de *S. aureus* (45 mm), *S. pneumoniae* (30 mm) y *E. coli* (41 mm), nos demuestran que el mejor efecto se presenta en el siguiente orden:

Staphylococcus aureus	>	Escherichia coli	>	Streptococcus pneumoniae
(45 mm)		(41 mm)		(30 mm)

Estos resultados validan la hipótesis específica **H2** que plantea: La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de 8°C experimenta una disminución en referencia al valor que se obtiene a temperatura ambiente (30±3°C).

**Resultados obtenidos al someter a los cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* a la acción de Cefalexina reconstituida, a la temperatura de 18°C.**

**Referencia Tabla 4 Después de 4 días (Datos registrados entre el 18 y 19 de marzo)**

En esta prueba las condiciones en que se desarrolló fueron: las muestras de Cefalexina M1, M2, M3, M4 y M5 estuvieron expuestas a una temperatura de 18°C, con un tiempo de exposición de 4 días.

Transcurridos los 4 días, los resultados obtenidos acerca del efecto bactericida de

la Cefalexina reconstituida en cultivos de microorganismos, evidenciados como halos o zonas de inhibición de crecimiento bacteriano, en cultivos de *S. aureus* (39 mm), *S. pneumoniae* (64 mm) y *E. coli* (45 mm), nos demuestran que el mejor efecto se presenta en el siguiente orden:

*Streptococcus pneumoniae* > *Escherichia coli* > *Staphylococcus aureus* (64 mm) > (45 mm) > (39 mm)

Estos resultados validan en parte la hipótesis específica **H3** que plantea: La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de 18°C experimenta una disminución en referencia al valor que se obtiene a temperatura ambiente (30±3°C)

Aunque se obtiene un valor diferente en relación a los resultados a temperatura ambiental (30±3°C) y a 8°C, en los que el mejor resultado referente a actividad bactericida corresponde a *S. aureus*, luego al *S. pneumoniae* y el menor valor a *E. coli*.

**Resultados obtenidos al someter a los cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* a la acción de Cefalexina reconstituida, a la temperatura de 40°C.**

**(Referencia Tabla 5 Después de 4 días (Datos registrados entre el 24-25 de marzo))**

En esta prueba las condiciones en que se desarrolló fueron: las muestras de Cefalexina M1, M2, M3, M4 y M5 estuvieron expuestas a una temperatura de 40°C, con un tiempo de exposición de 4 días.

Transcurridos los 4 días, los resultados obtenidos acerca del efecto bactericida de la Cefalexina reconstituida en cultivos de microorganismos, evidenciados como halos o zonas de inhibición de crecimiento bacteriano, en cultivos de *S. aureus* (42 mm), *S. pneumoniae* (31 mm) y *E. coli* (32 mm), nos demuestran que el mejor efecto se presenta en el siguiente orden:

Staphylococcus aureus > Escherichia coli > Streptococcus pneumoniae  
(42 mm) (32 mm) (31 mm)

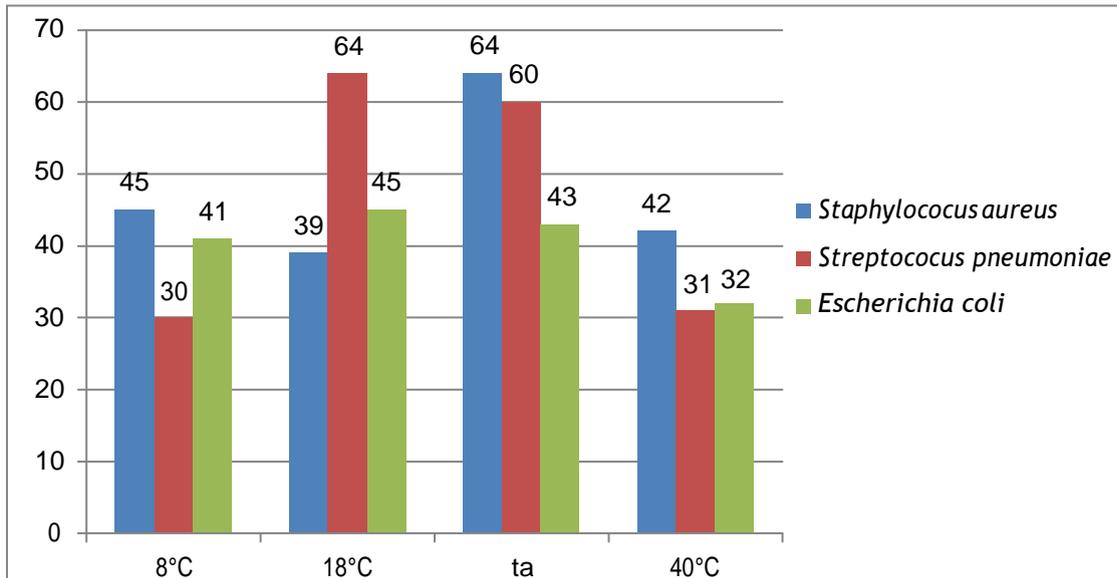
Estos resultados validan en parte la hipótesis específica **H4**, la cual plantea: La actividad bactericida de la Cefalexina en polvo para suspensión oral, después de haberse agregado agua a una temperatura de 40°C experimenta una disminución en referencia al valor que se obtiene a temperatura ambiente (30±3°C)

Vale precisar que si bien es cierto se cumple la hipótesis **H4**, el resultado obtenido en el caso de la E. coli resulta ligeramente mayor que el caso del valor obtenido para S. pneumoniae

#### **Discusión en Torno a Resultados Globales frente a la Hipótesis General de la Investigación**

A continuación se plantea la discusión en torno a la hipótesis general de la investigación planteada a fin de confrontarla con los resultados en general y dar una apreciación de aprobación o desaprobación de la misma. La hipótesis general planteada es: Las variaciones de la temperatura a la que se exponen los preparados reconstituidos de Cefalexina en el contexto local influyen de manera significativa en su actividad bactericida in vitro.

Los resultados obtenidos en general se pueden expresar a través del siguiente gráfico:



**Ilustración 7** Valores comparativos del halo de inhibición en mm, por efecto bactericida de Cefalexina obtenidos en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*

#### **Caso particular del efecto de la Cefalexina de 250 mg sobre el *S. aureus*.**

El análisis del gráfico nos demuestra que en el caso del efecto bactericida de la Cefalexina sobre el *S. aureus* a 8°C expresado en el diámetro del halo de inhibición fue de 45 mm, a la temperatura de 18°C fue 39 mm y a la temperatura de 40°C fue de 42 mm, estos valores comparados con los obtenidos a la acción de la Cefalexina a la temperatura de medio ambiente (30±3°C) fueron inferiores, ya que el valor en este caso fue de 64 mm el valor del diámetro de inhibición.

En el caso particular del *S. aureus*, el efecto bactericida de la Cefalexina de 250 mg reconstituida si se ve afectado por las variaciones de la temperatura a la que se expone, generando una disminución de su efecto.

#### **Caso particular del efecto de la Cefalexina de 250 mg sobre el *S. pneumoniae*.**

En el mismo gráfico, el efecto bactericida de la Cefalexina sobre el *S. pneumoniae* a 8°C expresado en el diámetro del halo de inhibición fue de 30 mm y a la temperatura de 40°C fue de 31 mm, estos valores comparados con los

obtenidos a la acción de la Cefalexina a la temperatura de medio ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ) fueron inferiores, ya que el valor en este caso fue de 60 mm el valor del diámetro de inhibición. En el caso de la exposición de la Cefalexina de 250 mg reconstituida, la temperatura de  $18^{\circ}\text{C}$  fue 64 mm, un valor ligeramente superior al obtenido al valor patrón referencial de  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ , que fue de 60 mm. Con excepción de este valor, los dos casos anteriores a  $8^{\circ}\text{C}$  y a  $40^{\circ}\text{C}$  confirman la tendencia referente a que el efecto bactericida de la Cefalexina se ve afectado por las variaciones de la temperatura a la que se expone.

#### **Caso particular del efecto de la Cefalexina de 250 mg sobre E. coli.**

En este caso el efecto bactericida de la Cefalexina sobre E. coli a  $8^{\circ}\text{C}$  expresado en el diámetro del halo de inhibición fue de 41 mm y a la temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$  fue de 32 mm, estos valores comparados con los obtenidos a la acción de la Cefalexina a la temperatura de medio ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ) fueron inferiores, ya que el valor en este caso fue de 43 mm el valor del diámetro de inhibición.

En el caso de la exposición de la Cefalexina de 250 mg reconstituida, la temperatura de  $18^{\circ}\text{C}$  fue 45 mm, un valor ligeramente superior al obtenido al valor patrón referencial de  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ , que fue de 43 mm. Con excepción de este valor, los dos casos anteriores a  $8^{\circ}\text{C}$  y a  $40^{\circ}\text{C}$  confirman la tendencia referente a que el efecto bactericida de la Cefalexina se ve afectado por las variaciones de la temperatura a la que se expone. Cabe destacar que para el caso de la E. coli fue siempre el menor valor de efecto bactericida obtenido

Todo ello corrobora el planteamiento de la Hipótesis General, en el sentido de que “Las variaciones de la temperatura a la que se exponen los preparados reconstituidos de Cefalexina en el contexto local influyen de manera significativa en su actividad bactericida in vitro”

## V. Conclusiones

- En términos generales se puede concluir que las variaciones de la temperatura a la que se exponen los preparados reconstituidos de Cefalexina en el contexto local influyen de manera significativa en su actividad bactericida in vitro.
- En condiciones de temperatura ambiente ( $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ), la actividad bactericida de la Cefalexina reconstituida en general presenta los mejores valores en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*. (Gráfico 7)
- La exposición de la Cefalexina reconstituida a la temperatura de  $8^{\circ}\text{C}$  durante cuatro días consecutivos genera una disminución en el efecto bactericida en los cultivos de *S. áureas*, *S. pneumoniae* y *E. coli*. (Gráfico 7)
- La exposición de la Cefalexina reconstituida a la temperatura de  $18^{\circ}\text{C}$  genera una disminución en el efecto bactericida en cultivo de *S. áureas*, sin embargo no ocurre lo mismo con el caso de su efecto en cultivos de *S. pneumoniae* y *E. coli*, donde los halos de inhibición resultan tener mayor valor que el patrón referente a temperatura ambiente. (Gráfico 7)
- En condiciones de temperatura extrema ( $40^{\circ}\text{C}$ ) la actividad bactericida de la Cefalexina reconstituida en general presenta menores valores en cultivos de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*. (Gráfico 7).

## VI. Recomendaciones

La experiencia desarrollada en la presente investigación nos permite hacer las siguientes recomendaciones para futuros trabajos:

- Evaluar el efecto de la temperatura en la actividad bactericida de la Cefalexina sobre cultivos de diferentes especies bacterianas que con frecuencia causan infecciones en nuestra localidad.
- Realizar comparaciones con muestras de Cefalexina procedentes de otros laboratorios farmacéuticos que permitan determinar la muestra que presente menos alteración de su actividad bactericida por acción de la temperatura, según el tipo de envase que los contiene.
- Evaluar el efecto de la temperatura sobre diferentes antibióticos en suspensión (diferentes a la Cefalexina ) que son prescritos con mayor frecuencia por los médicos de nuestra localidad.
- Determinar el efecto de diversos factores de la localidad sobre la acción bactericida de la Cefalexina , como son la humedad ambiental, el pH del agua, grado de salinidad del agua, composición química del agua, y otros, debido a que en determinadas localidades de la región se obtiene agua subterránea que pueda influir en la actividad bactericida del antibiótico.

## **VII. Agradecimientos**

A mi Familia por su comprensión y estímulo constante, a mi amigo Enero Mantilla Horna, quien me brindo su valiosa y desinteresada orientación y guía en la elaboración del presente trabajo, y a todas las personas que en una y otra forma me apoyaron en la realización de este trabajo.

## VIII. Referencias Bibliográficas

- Bonilla, J. L., Terán, T., & Morales, D. (2007). *Efecto de la temperatura local y del uso de antibióticos intraoperatorio en el proceso de cicatrización durante el período posquirúrgico en caninos*. Nicaragua: RECVET® Revista Electrónica de Clínica Veterinaria.
- Bovaira García, J., Lorente Fernández, L., Nieto, A., & San Miguel Zamora, T. (2004). *Conservación de Medicamentos Termolábiles*. Madrid: Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”.
- Escherichia Coli. (8 de Diciembre de 2012). *Microbiología y Parasitología Humana*. Obtenido de vgfa.wordpress: <https://vgfa.wordpress.com/parasitologia/escherichia-coli/>
- Hernández, A., Delgado, R., López, V., Orduña, A., & Rojas, M. (s.f.). *Análisis en los Cambios en la envoltura celular de Escherichia Coli Patógena después de su Exposición a condiciones de Estrés usando FTir*. Obtenido de XII encuentro de la Participación de la Mujer en la Ciencia: [http://congresos.cio.mx/memorias\\_congreso\\_mujer/archivos/extensos/sesion4/S4-BCA25.pdf](http://congresos.cio.mx/memorias_congreso_mujer/archivos/extensos/sesion4/S4-BCA25.pdf)
- Montejo Rubio, M. C. (2003). *Estudio de estabilidad al estado sólido del clavulanato potásico y su combinación con Cefalexina trihidrato*. Obtenido de biblioteca.ucm.es: <https://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t26853.pdf>
- Preado J., V. (2001). *Revista chilena de infectología*. Obtenido de Scielo: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182001000000002](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182001000000002)
- Rincón Prieto, L. M., & Guiza Pérez, D. (2007). *Estudio del Efecto Antimicrobiano del Aceite Esencial de *Mintostachys mollis* combinado con Inactivación Térmicas sobre cepas de *Listeria Monocytogenes* y *Bacillus Cereus**. Bogota: Pontificia Universidad Javeriana.
- Rusell AD. (1980). Aspectos del mecanismo de acción de algunas cefalosporinas. *J Bacteriol. US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 65-9.
- Sacsaquispe Contreras, R., & Velásquez Pomar, J. (2002). *Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de Disco Difusión*. Obtenido de Ministerio de Salud – Instituto Nacional de Salud.: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/manual%20sensibilidad%202.pdf>
- Vera Marín, H. (2010). *Cadena de Frío en medicamentos*.

## IX. Anexos y Apéndice

**FICHAS DE REGISTROS DE DATOS**

**Temperatura ( 18°C)**

MUESTRA 4TO DIA	Bacteria	Diámetro del halo de inhibición ( en mm)							
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	Promedio
	<i>Staphylococcus aureus</i>	43	40	42	42	37	33	35	39
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	65	58	65	67	66			64
	<i>Escherichia coli</i>	41	44	50	46	43			45

**Temperatura ( 40°C)**

MUESTRA 4TO DIA	Bacteria	D íámetro del halo de inhibición ( en mm)					Promedio
		M1	M2	M3	M4	M5	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	44	44	38	42	42	42
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	30	31	34	32	31
	<i>Escherichia coli</i>	33	31	33	30	33	32

**Ilustración 8** Ficha de Registro de datos de 18 °C y 40° C

FICHAS DE REGISTROS DE DATOS

Temperatura ambiente (30±3°C)

	Bacteria	Diámetro del halo de inhibición (en mm)					Promedio
		M1	M2	M3	M4	M5	
MUESTRA 1ER DIA	<i>Staphylococcus aureus</i>	58	62	65	60	60	61
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	55	61	62	67	54	60
	<i>Escherichia coli</i>	45	30	35	42	43	39
MUESTRA 4TO DIA	<i>Staphylococcus aureus</i>	60	70	64	65	61	64
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	63	59	58	60	60	60
	<i>Escherichia coli</i>	45	44	43	42	43	43

Temperatura (8°C)

	Bacteria	Diámetro del halo de inhibición (en mm)							Promedio
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	
MUESTRA 4TO DIA	<i>Staphylococcus aureus</i>	45	45	49	47	42	43	42	45
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	45	30	25	22	27	32	30
	<i>Escherichia coli</i>	40	40	43	40	40			41

Ilustración 9 Ficha de Registro de datos 30 + 3 ° C 8°C



*Fotografía 1 Realizando análisis de la muestra*



*Fotografía 2 Guardando la muestra*



*Fotografía 3 Midiendo Temperatura de muestra*



*Fotografía 4 Midiendo Temperatura de muestra*



*Fotografía 5 Midiendo Temperatura de muestra*



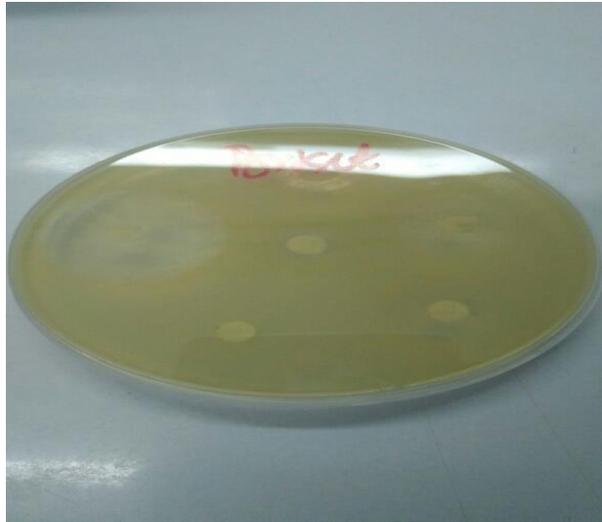
*Fotografía 6 Midiendo Temperatura de muestra*



*Fotografía 7 Muestra de Cefalexina*



*Fotografía 8 Muestra en estufa de laboratorio a 40°*



*Fotografía 9 Muestra Final*



*Fotografía 10 Muestra Final*