

HORNA QUINTANA, Gertrudis; SILVA DIAZ, María; VICENTE TABOADA, William; TAMARIZ ORTIZ, Jesús
Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias
uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
Revista Médica Herediana, vol. 16, núm. 1, 2005, pp. 39-45
Universidad Peruana Cayetano Heredia
San Martín de Porres, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=338029544007>



Revista Médica Herediana,
ISSN (Versión impresa): 1018-130X
juan.miyahira@upch.pe
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Minimal Inhibitory Concentration and Minimal Bactericidal Concentration of ciprofloxacin in uropathogens isolated at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

HORNA QUINTANA Gertrudis ¹, SILVA DIAZ María ², VICENTE TABOADA William ², TAMARIZ ORTIZ Jesús ¹

SUMMARY

Urinary tract infection (UTI) is easily handled in the normal host, but it will cause problems in immunosuppressed patients, requiring antimicrobials in germicidal doses and not simply inhibitory assuring effective treatments. In our country Ciprofloxacin is a frequently used antimicrobial in this type of infections; however, studies that have evaluated the behavior of dangerous strains with regard to pertinent microbiological parameters like the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) and Minimal Bactericidal Concentration (MBC). *Objective:* To Determine relationship between Minimal Inhibitory Concentration and Minimal Bactericidal Concentration of Ciprofloxacin against germs from UTI in hospitalized and out-patients at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). *Material and methods:* One hundred and thirty two bacterial strains were isolated. Gram negative bacilli were the more common germs both in out patients and hospitalized patients. Antimicrobial susceptibility was determined using the MIC by the method of macrodilution in broth and subsequently MBC was determined by the method of dilution in agar. *Results:* Resistance to Ciprofloxacin was 49 % and 73 % in out-patients and hospitalized patients respectively. In the study a highly significant difference was found ($p < 0.0001$) among MBC and MIC both in strains of hospitalized patients as in strains of out-patients. *Conclusions:* It is necessary to implement in the microbiology laboratories methods like to MIC and MBC, to identify characteristic of the antibacterial activity of the antimicrobials used in our country. It's important to evaluate use of fluoroquinolones, mainly Ciprofloxacin in immunosuppressed patients restricting their administration in those cases confirmed their susceptibility in vitro. (*Rev Med Hered* 2005;16:39-45).

KEY WORDS: Urinary tract infection, Immunosuppressed patients, Minimal Inhibitory Concentration, Minimal Bactericidal Concentration.

¹ Profesor auxiliar Escuela de Tecnología Médica. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia

² Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

RESUMEN

La infección urinaria (ITU) es fácilmente manejada por el huésped normal pero puede causar problemas en pacientes inmunosuprimidos, requiriendo antimicrobianos en dosis bactericidas y no solo bacteriostáticas que aseguren tratamientos efectivos. En nuestro medio Ciprofloxacina es un antimicrobiano de uso frecuente en este tipo de infecciones, sin embargo no se evalúa de manera rutinaria el comportamiento de las cepas patógenas con respecto a parámetros microbiológicos como la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), menos aún la Concentración Mínima Bactericida (CMB). **Objetivos:** Determinar la relación entre la CMI y la CMB de Ciprofloxacina frente a gérmenes aislados a partir de ITU de pacientes hospitalizados y ambulatorios del INEN. **Materiales y métodos:** Se aislaron 132 cepas de bacilos gramnegativos uropatógenos aislados de consultorio externo y pacientes hospitalizados, se determinó la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas bacterianas usando la Concentración Mínima Inhibitoria por el método de macrodilución en caldo y posteriormente se determinó la Concentración Mínima Bactericida por el método de dilución en agar. **Resultados:** Se detectó niveles de resistencia a Ciprofloxacina de 49 % y 73% en cepas aisladas de pacientes de consultorio externo y pacientes hospitalizados, respectivamente. En el estudio se encontró una diferencia altamente significativa entre la CMB y la CMI tanto en cepas de pacientes hospitalizados como en cepas de consultorio externo ($p < 0.0001$). **Conclusiones:** Resulta necesario implementar en los laboratorios microbiológicos métodos como la CMI y CMB, herramientas importantes para identificar características de la actividad antibacteriana de los antimicrobianos empleados en nuestro medio. De igual forma se debería evaluar el uso de las fluoroquinolonas, principalmente Ciprofloxacina en pacientes inmunosuprimidos restringiendo su administración para aquellos casos en que esté confirmada su susceptibilidad *in vitro*. (Rev Med Hered 2005;16:39-45).

PALABRAS CLAVE: Infección de Tracto Urinario, pacientes inmunosuprimidos, concentración mínima inhibitoria, concentración mínima bactericida.

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las formas más comunes de infección bacteriana en el ser humano. Ocurre en todos los grupos etáreos. Entre los 20 a 50 años, la ITU es 50 veces mas frecuente en el sexo femenino. La incidencia aumenta tanto en hombres como en mujeres por encima de los 50 años (1). Infecciones que son fácilmente manejadas por el individuo normal, causan problemas en el inmunosuprimido; los pacientes con cáncer tienen alto riesgo de ser infectados por gérmenes oportunistas o microorganismos que se encuentran como parte de la biota bacteriana normal (2).

Las bacterias Gram negativas causan la mayoría de ITU. Algunas se adquieren por vía hematógena, pero el 95% de las infecciones se producen por el ascenso de bacterias desde el introito vaginal y la uretra colonizada hacia la vejiga y, en los casos de pielonefritis aguda no complicada, por vía ureteral hacia el riñón (1).

Escherichia coli es la causa mas frecuente de ITU adquirida en forma extrahospitalaria, alcanzando entre el 70,0 y 90,0% según los estudios, tanto en adultos como en la población pediátrica (3). Es también la causa más frecuente de ITU adquirida de manera intrahospitalaria; sin embargo, otros gérmenes tales como *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas*

aeruginosa se vuelven más importantes en frecuencia que en las infecciones extrahospitalarias (3).

Entre las diferentes clases de antibióticos usados para el tratamiento de ITU figuran las quinolonas. Éstas se agruparon por “generaciones” coincidiendo con su época de aparición y sobre todo con el espectro antibacteriano, el Ácido Nalidíxico, y el Ácido Oxolínico fueron los primeros en aparecer, pero su baja difusión tisular y su alta unión a proteínas, elevan sus Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI), impidiendo su empleo en infecciones sistémicas; por tal motivo su uso ha sido limitado (4).

La introducción de uno o varios átomos de fluor en el núcleo básico de las quinolonas generaron las primeras 4 fluoroquinolonas, encabezadas por la Norfloxacin seguida por la Ciprofloxacina y otras, todas con importante actividad sobre bacterias Gram negativas y escasa contra Gram positivas, buena biodisponibilidad por vía oral y excelente tolerancia (4).

Al momento de la introducción de las fluoroquinolonas se pensó que la aparición y diseminación de resistencia sería rara, debido en primer lugar a la dificultad de generar *in vitro* mutantes de *Escherichia coli* resistentes a las fluoroquinolonas (5). Sin embargo, la resistencia a las fluoroquinolonas mediada por mutaciones cromosómicas que producían alteraciones en la diana o blanco (topoisomerasas) apareció rápidamente en

Pseudomonas aeruginosa y posteriormente en cepas de *Escherichia coli*, debido fundamentalmente a mutaciones múltiples que disminuyen la afinidad de las dianas por estos compuestos (5).

Por tanto el comportamiento de una fluoroquinolona en relación con la resistencia depende básicamente de tres factores: su capacidad para seleccionar mutantes resistentes, su capacidad para alcanzar concentraciones que eviten la selección de resistencias y su capacidad para actuar frente a mutantes generados durante el tratamiento con otras fluoroquinolonas (5,6).

La cuantificación de la actividad *in vitro* de los antimicrobianos se evalúa habitualmente mediante algunas de las variantes de los métodos de dilución. La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se define como la mínima concentración de antimicrobiano (en $\mu\text{g/mL}$) que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de 24 horas de incubación a 37°C. La CMI se ha establecido como “gold Standard” frente a otros métodos que evalúan susceptibilidad antimicrobiana; además de confirmar resistencias inusuales, da respuestas definitivas cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado (7).

La Concentración Mínima Bactericida (CMB), se define como la mínima concentración de antimicrobiano que elimina a más del 99,9% de los microorganismos viables después de un tiempo determinado de incubación (generalmente 24 horas) (8,9). En ocasiones se hace necesario determinar la actividad bactericida de un agente antimicrobiano, como es el caso de endocarditis, osteomielitis, meningitis o infecciones en pacientes inmunosuprimidos, existe la necesidad de establecer métodos de laboratorio que definan la actividad de estos agentes (8).

Siendo las fluoroquinolonas, antimicrobianos de uso frecuente en nuestro medio, el objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la CMI y CMB de Ciprofloxacina y determinar las características de las cepas uropatógenas con relación a estos importantes parámetros microbiológicos.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio transversal, prospectivo y descriptivo, en el que se evaluó la relación entre la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y Concentración Mínima Bactericida (CMB) de cepas

bacterianas provenientes de cultivos de orina de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los meses de diciembre de 2002 a febrero de 2003.

Se utilizó Ciprofloxacina, donada por Laboratorios Farminindustria, de: Lote N° 010418, Fecha de expiración: Abril 2004, Potencia: 94.783 %.

Para la determinación de la CMI se realizaron diluciones seriadas a la mitad en caldo Mueller Hinton (MH). Se emplearon dos controles: el primero fue el control positivo (caldo MH al que se añadió la suspensión bacteriana) y el segundo fue el control negativo (caldo MH sin antimicrobiano y sin suspensión bacteriana). Se emplearon las siguientes diluciones de antimicrobiano: 0,00012, 0,00024, 0,00048, 0,0009, 0,0019, 0,0039, 0,0078, 0,0156, 0,03125, 0,062, 0,125, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, 16,0, 32, 64,0, 128, 256, 512, 1 024 $\mu\text{g/mL}$.

La CMI fue interpretada como la concentración de antimicrobiano, contenida en el tubo de la serie que inhibió el crecimiento visible de la bacteria, para lo cual fue necesario comparar cada uno de los tubos con los controles positivo y negativo.

La susceptibilidad de las Enterobacterias a la Ciprofloxacina se interpreta como (10):

Sensible :	$\text{CMI} \leq 1 \mu\text{g/mL}$
Indeterminado:	$\text{CMI} = 2 \mu\text{g/mL}$
Resistente:	$\text{CMI} \geq 4 \mu\text{g/mL}$

Se determinó además la concentración de antimicrobiano que inhibía al 90% de las cepas bacterianas (CMI_{90}), y la concentración de antimicrobiano que inhibía al 50 % de las cepas bacterianas (CMI_{50}).

Para determinar la CMB se extrajeron 100 μL de los tubos en los cuales no se observó crecimiento visible de la bacteria (inhibición de crecimiento); esta suspensión fue inoculada en placas Petri debidamente rotuladas con la concentración correspondiente, añadiéndose luego agar MH a 45 °C aproximadamente. Se utilizó como control positivo agar MH con 100 μL de inóculo sin antimicrobiano, y como control negativo, agar MH sin inóculo y sin antimicrobiano. Las placas se dejaron incubar durante 24 horas a 35 °C.

La lectura de los resultados se realizó en aquellas placas donde el antimicrobiano fue capaz de eliminar completamente el desarrollo bacteriano o que eliminó al 99,9% de bacterias, comparándolo con el control positivo.

Se determinó además la concentración de antimicrobiano que eliminó al 90% de las cepas bacterianas (CMB_{90}) y la concentración que eliminó al 50 % de las cepas bacterianas (CMB_{50}).

Análisis Estadístico:

Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS versión 12.0 Se utilizó estadística descriptiva: media, frecuencia, moda, valores máximos y mínimos y se realizó el test de ANOVA para evaluar las diferencias entre los valores promedio obtenidos entre la CMI y CMB del total de cepas aisladas.

RESULTADOS

Durante el periodo diciembre 2002 a marzo del 2003, se recolectaron 132 cepas. De estas, 95 cepas (72,0%) provenían de pacientes de consultorio externo y 37 (28,0%) de pacientes hospitalizados.

Al evaluar la susceptibilidad mediante la

Concentración Mínima Inhibitoria, encontramos una resistencia a Ciprofloxacina de 56% en el total de cepas aisladas en el estudio. Asimismo observamos que las cepas provenientes de los pacientes hospitalizados presentaron mayor proporción de cepas resistentes a Ciprofloxacina que las provenientes de los pacientes de consultorio externo (73% vs 49%) como se muestra en la tabla N°1.

Del total de bacterias aisladas en el estudio la CMI_{90} fue 128 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI_{50} 8 $\mu\text{g/mL}$. Las cepas provenientes de pacientes hospitalizados presentaron una CMI_{90} mayor que las provenientes de pacientes de consultorios externos (256 $\mu\text{g/mL}$ vs 128 $\mu\text{g/mL}$), la diferencia se acrecienta en la CMI_{50} donde existen tres diluciones de diferencia entre las cepas de pacientes de consultorio externo y las cepas de pacientes hospitalizados (8 $\mu\text{g/mL}$ vs 64 $\mu\text{g/mL}$), como se detalla en la tabla N°2.

La CMB_{90} del total de bacterias aisladas en el estudio fue de 1024 $\mu\text{g/mL}$ y la CMB_{50} de 16 $\mu\text{g/mL}$. Las cepas provenientes de pacientes hospitalizados tuvieron una CMB_{90} de 1024 $\mu\text{g/mL}$ y una CMB_{50} de 256 $\mu\text{g/mL}$, mientras que en cepas de pacientes de consultorio externo la CMB_{90} fue de 512 $\mu\text{g/mL}$ y la CMB_{50} fue de 8 $\mu\text{g/mL}$. Estos resultados son detallados en la tabla N° 2.

Tabla N° 1. Susceptibilidad antimicrobiana frente a Ciprofloxacina de uropatógenos aislados de pacientes de consultorio externo y hospitalizado, determinada mediante CMI

Origen de cepas	Cepas Sensibles CMI= 1 $\mu\text{g/mL}$	%	Cepas Intermedias CMI = 2 $\mu\text{g/mL}$	%	Cepas Resistentes CMI = 4 $\mu\text{g/mL}$	%	Total de cepas
Pacientes de Consultorio Externo	44	46,3	4	4.2	47	49,4	95
Pacientes Hospitalizados	10	27	0	0	27	73	37
Total	54	41	4	3.0	74	56	132

Tabla N° 2. Actividad antimicrobiana de ciprofloxacina de acuerdo al origen de las cepas aisladas.

Tipo de Cepa	Rango de CIP ($\mu\text{g/mL}$)	CMI_{90} ($\mu\text{g/mL}$)	CMI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	CMB_{90} ($\mu\text{g/mL}$)	CMB_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Pacientes del Consultorio Externo	0.00012 - 512	128	8	512	8
Pacientes Hospitalizados	0.00024 - 1024	256	64	1024	256
Total	0.00012 - 1024	128	8	1024	16

Al evaluar las diferencias mediante el Test de Anova, entre los valores promedio de la CMI y CMB del total de cepas aisladas, se encontró una diferencia altamente significativa ($p < 0,0001$).

En la tabla N° 2 se comparan los rangos de antimicrobiano empleados para las cepas de pacientes hospitalizados y de pacientes de consultorio externo, además las CMI_{90} y CMI_{50} así como la CMB_{90} y CMB_{50} .

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran un incremento en los niveles de resistencia a Ciprofloxacina con relación a algunos años atrás. En nuestro medio antes de 1990 la resistencia a fluoroquinolonas entre las enterobacterias era rara (menor del 1%) (11), significativamente menores a los niveles de resistencia encontrados en nuestro estudio.

La diferencia se acrecienta cuando realizamos el análisis de resultados de susceptibilidad a antimicrobianos mediante el método considerado como "*gold standard*". Así en un estudio realizado por Miyahira y col. en 1988 (12), en uropatógenos aislados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, se encontró una CMI entre 0,008 y 0,016 $\mu\text{g/mL}$, 8000 veces menor que el CMI_{90} encontrado en nuestro estudio (128 $\mu\text{g/mL}$). Estos resultados ratifican el notable incremento en nuestro medio, de la resistencia a Ciprofloxacina, durante las dos últimas décadas.

La explicación de estos hallazgos responde al aumento desmedido en el uso de fluoroquinolonas en los últimos años, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad, lo cual ha incrementado la presión selectiva, favoreciendo la selección, adaptación y diseminación de los mecanismos de resistencia al antimicrobiano (13).

En el presente estudio, también se encontró que las mayores cifras de resistencia a Ciprofloxacina se dan a nivel de cepas de pacientes hospitalizados en comparación con las cepas de pacientes de consultorio externo; esto se explicaría por la adquisición de infecciones con cepas resistentes en el ambiente hospitalario o pacientes que presentan factores predisponentes de infección adquirida en el hospital: manipulación urológica, sonda vesical, tratamiento antibiótico previo.

La CIM que inhibió 90 y 50 % de las cepas de consultorio externo fue de 128 $\mu\text{g/mL}$ y 8 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente, en ambos casos el antimicrobiano se encuentra dentro de los rangos de resistencia para

el tipo de bacterias aisladas (Resistentes: $CMI > 4 \mu\text{g/mL}$). Cuando realizamos el mismo análisis para cepas de pacientes hospitalizados el 90 y 50% de las cepas fue inhibida por la concentración de 256 $\mu\text{g/mL}$ y 64 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente por tanto con estos resultados se observa que en pacientes hospitalizados las concentraciones del antimicrobiano tienen que ser más altas para inhibir al germen aislado.

Con respecto a la Concentración Mínima Bactericida se encontró que el 90 % de las cepas de consultorio externo fue eliminado por 512 $\mu\text{g/mL}$, concentración bastante elevada y muy lejana de los valores de susceptibilidad. El 50% de las mismas presentó una CMB más baja (8 $\mu\text{g/mL}$). En las cepas de pacientes hospitalizados estos valores se incrementan notablemente (CMB_{90} 1024 $\mu\text{g/mL}$ y CMB_{50} de 256 $\mu\text{g/mL}$). Considerando que Ciprofloxacina alcanza concentraciones máximas a nivel de orina de 400 - 500 $\mu\text{g/mL}$ (17), nuestros resultados muestran que el antimicrobiano solo alcanzaría niveles bacteriostáticos; ya que las concentraciones máximas alcanzadas por el antimicrobiano en un paciente que recibe Ciprofloxacina son menores que la CMB_{90} (1024 y 512 $\mu\text{g/mL}$ en pacientes hospitalizados y de consultorio externo respectivamente).

Estos resultados indican que para causar efecto bactericida sobre la población bacteriana aislada, se requieren concentraciones elevadas de antimicrobiano al menos en cepas de pacientes hospitalizados.

La literatura indica que las fluoroquinolonas en general son rápidamente bactericidas de 1 a 4 veces el valor de la CMI (6,14,18). Sin embargo nuestros resultados muestran que Ciprofloxacina tiene efecto bactericida todavía a dosis más elevadas que los valores obtenidos en la CMI. Incluso se encontró que en una de las cepas aisladas de pacientes hospitalizados, la CMB excedió en 6 diluciones el valor de la CMI, en tal sentido podemos catalogar a esta cepa como TOLERANTE, ya que el cociente CMB/CMI es > 32 . La tolerancia implica que el microorganismo es capaz de evadir la acción letal del agente antimicrobiano (8).

La elevada diferencia encontrada entre CMI y CMB podría responder entre otras razones a que las fluoroquinolonas al actuar específicamente sobre el DNA, son rápidamente bactericidas y activas a bajas concentraciones, pero a concentraciones tan altas, el efecto bactericida disminuye como resultado probablemente de una inhibición de la síntesis del RNA; síntesis necesaria para lograr un efecto bactericida (18,19,20,21,22). Algunos autores sostienen que este efecto hace que las fluoroquinolonas sean

considerablemente menos eficaces a concentraciones mucho mayores que su concentración mínima inhibitoria (CMI), tal como se encontró en este estudio (20).

La implicancia clínica de este hallazgo radica en que si consideramos a la población evaluada como inmunosuprimida, su tratamiento debería estar basado en antimicrobianos y dosis que tengan efecto bactericida y no solo bacteriostático a fin de evitar tratamientos fallidos en ausencia de una respuesta inmune eficiente que contribuya a la erradicación de la infección. En tal sentido el uso de este antimicrobiano en poblaciones inmunosuprimidas, debería estar restringida a los casos en que esté demostrada su sensibilidad *in vitro*.

Los resultados del presente estudio brindan información importante sobre el antimicrobiano y sus características en nuestro medio, permitiendo dilucidar parámetros no evaluados anteriormente, dejando algunos aspectos pendientes de investigación tales como el comportamiento del antimicrobiano frente a cepas de otras muestras clínicas, comportamiento frente a bacterias Gram positivas y estudios en pacientes neutropénicos.

Se pone en evidencia la necesidad de implementar monitoreos periódicos de la susceptibilidad a los antimicrobianos de uso común en nuestro medio, empleando métodos cuantitativos como la Concentración Mínima Inhibitoria y Concentración Mínima Bactericida para los casos en que esté indicado.

Agradecimiento:

Al Dr. Humberto Guerra Allison por su apoyo en la revisión del presente artículo.

Correspondencia:

Jesús Tamariz Ortiz
Facultad de Medicina Alberto Hurtado
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Av. Honorio Delgado 430
San Martín de Porres
Lima Perú

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooton M, Stam WE. Management of acute uncomplicated urinary tract infections in adults. *Med Clin North Am* 1991; 75: 339-357.
2. Caballer E, Vega S. Estudio Microbiológico del Paciente Inmunocomprometido. Laboratorio Clínico del C.H.M. República de Panamá. Junio 2000 <http://www.monografias.com/trabajos5/estmicro/estmicro.html> Revisado el 07 de abril de 2004.
3. Miyahira J. Infección Urinaria. *Rev Med Hered* 1994; 5(2):97-104.
4. Molejón M. Actualización en Quinolonas. *Electron J Biomed* 2003; 1(3):1-12.
5. Symposium 3 ¿Se necesitan nuevas quinolonas? www.seq.es/seq/0214-3429/16/suppl1/49.pdf Revisado el 10 de abril de 2004.
6. Alós J. Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2003; 21(5):261-268.
7. Andrews MJ. Determination of Minimum Inhibitory Concentration. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(Suppl 31): 5-16.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobials. 1999; M 26-A.
9. Isenberg DH. Tests To Assess Bactericidal Activity. *Antimicrobial Susceptibility Testing Clinical Microbiology Procedures Handbook*. ASM, Washington 1999; 5(16): 1-14.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC Testing, Twelfth Informational Supplement. (NCCLS) 2002; M100-S 12; Vol 22(1).
11. Mendoza L. Infección Urinaria por *Escherichia Coli* Resistente a Ciprofloxacina. Tesis de Bachiller en Medicina, Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia ;1998 .
12. Miyahira J, Bernardo F, Bonilla J, Núñez, Situ O, Torres C. Eficacia de la Ciprofloxacina en el tratamiento de pacientes con Infección de Tracto Urinario. Ciprofloxacina: La nueva era de los antibióticos 1988;69-74
13. Sánchez JM, Guillán C. Sensibilidad Microbiana de *Escherichia coli* en Infecciones Urinarias extrahospitalarias. *Actas Urol Esp* 2003;27(10):783-787.
14. Eliopoulos GM, Gardella A. In vitro Activity of Ciprofloxacin, a New Carboxyquinoline Antimicrobial. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25(3):331-335.
15. Barry AL, Jones RN, Thornberry C. Antibacterial Activities of Ciprofloxacin, Norfloxacin, Oxolinic Acid,

- Cinoxacin, and Nalidixic Acid. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25(5):633-637.
16. Fass R. In Vitro Activity of Ciprofloxacin(Bay o 9867). Antimicrob Agents Chemother 1983; 24(4):568-574.
17. Velasco A, Lorenzo P. Farmacología . 16 ed. España. Interamericana Mc Graw – Hill; 1993. P: 901-912.
18. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents. Clin Microbiol Rev 1989; 2(4):378-424.
19. Hooper DC, Wolfson JS. The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28(4):581- 586.
20. Otero JL, Mestorino N, Errecalde JO. Enrofloxacin: Una Fluoroquinolona de uso Exclusivo en Veterinaria . Analecta Veterinaria 2001; 21(1):31-41.
21. Hooper DC, Wolfson JS. Mechanisms of Action of and Resistance to Ciprofloxacin. The Am J of Med 1987; 82(Suppl. 4A):12-20.
22. Dudley M. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Antibiotics with Special Reference to the Fluoroquinolone. Am J Med 1991; 91(Suppl. 6A):45S-50S.

Recibido: 26/09/04
Aceptado para publicación: 16/02/05