



Revista EDUCATECONCIENCIA.
Volumen 25, No.26
E-ISSN: 2683-2836
ISSN: 2007-6347
Periodo: enero- marzo 2020
Tepic, Nayarit. México
Pp. 92-110
Doi: <https://doi.org/10.58299/edu.v25i26.300>

Recibido: 16 de octubre del 2019
Aprobado: 11 de marzo del 2020
Publicado: 20 de marzo del 2020

Comparación *in-vitro* de la actividad antimicrobiana de diversas marcas de comprimidos de ciprofloxacino disponibles para dispensación en el Mercado Farmacéutico Mexicano

In-vitro comparison of the antimicrobial activity of various brands of Ciprofloxacin tablets available for dispensation in the Mexican Pharmaceutical Market

Tomas Mario Avalos Ruvalcaba

Universidad Autónoma de Nayarit, México.
tomas.avalos@uan.edu.mx

Jorge Rafael Figueroa Morales

Universidad Autónoma de Nayarit, México.
jorge.figueroa@uan.edu.mx

Nayelly Fernanda Camargo González

Universidad Autónoma de Nayarit, México.
nayelly.cam@gmail.com

Regina Carrillo Villalobos

Universidad Autónoma de Nayarit, México.
regi_carvi29@hotmail.com

Comparación *in-vitro* de la actividad antimicrobiana de diversas marcas de comprimidos de Ciprofloxacino disponibles para dispensación en el Mercado Farmacéutico Mexicano

In-vitro comparison of the antimicrobial activity of various brands of Ciprofloxacin tablets available for dispensation in the Mexican Pharmaceutical Market

Tomas Mario Avalos Ruvalcaba
Universidad Autónoma de Nayarit, México.
tomas.avalos@uan.edu.mx

Jorge Rafael Figueroa Morales
Universidad Autónoma de Nayarit, México.
jorge.figueroa@uan.edu.mx

Nayelly Fernanda Camargo González
Universidad Autónoma de Nayarit, México.
nayelly.cam@gmail.com

Regina Carrillo Villalobos
Universidad Autónoma de Nayarit, México.
regi_carvi29@hotmail.com

Resumen

Con el fin de conocer las potenciales diferencias terapéuticas de un mismo antibiótico bajo diferentes marcas, se evaluó la sensibilidad bacteriana en comprimidos de ciprofloxacino para comparar la capacidad antimicrobiana entre un medicamento de patente y cuatro genéricos. Mediante monoantibiogramas por difusión en disco-placa y las siguientes cepas: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella typhimurium*, se determinó la actividad a una concentración de ciprofloxacino de 2.5 µg/ml de acuerdo a la concentración que alcanza el antimicrobiano en sangre en comprimidos de 500 mg. Se analizaron los diámetros del halo de inhibición en caja, no encontrando diferencia significativa en la capacidad de inhibición del crecimiento bacteriano entre los medicamentos de patente y genéricos.

Palabras clave: ciprofloxacino, comparación genéricos, patente.

Abstract

In order to know the potential therapeutic differences of the same antibiotic under different brands, bacterial sensitivity in ciprofloxacin tablets was evaluated to compare the antimicrobial capacity between one patent and four generic medications. Using monoantibiograms by diffusion in disk-plate and the following strains: *Staphylococcus*

aureus, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *Salmonella typhimurium*, the antimicrobial activity was determined at concentrations of ciprofloxacin of 2.5 µg /ml according to the concentration which reaches the antimicrobial in blood in tablets of 500 mg. The diameters of the inhibition halo in the box were analyzed, finding no significant difference in the capacity for inhibition of bacterial growth between the patent and generic drugs.

Keywords: ciprofloxacin comparison, patent and generic.

Introducción

La disparidad entre el entorno social cambiante y el estancamiento de la economía actual, hacen imperativo optimizar y llevar a la máxima expresión de eficiencia la utilización de medicamentos tanto en el entorno privado como en el público, evitando en lo posible el uso irracional de los mismos pero garantizando la eficacia de los medicamentos y su asequibilidad, logrando con ello disponibilidad de tratamientos efectivos para la población y los padecimientos que le aquejan, demostrando que estos son eficaces mediante normas y pruebas establecidas y aprobadas por los gobiernos. En ese sentido se extiende una gama de posibilidades respecto a la compra, venta y dispensación de principios activos para consumo dentro del mercado farmacéutico mexicano, de acuerdo a las posibilidades económicas de diversos sectores de la población, la alternativa de manera obvia, mas no evidente tanto para los prescriptores de salud y menos aún para los pacientes o consumidores son los medicamentos genéricos. Esta situación provoca la visualización de los medicamentos de patente como una alternativa de mayor confiabilidad aparente respecto de su eficacia, pero con la salvedad de tener un costo más elevado (Exebio, 2004; Procuraduría Federal del Consumidor, 2018).

Dada la dicotomía respecto a la adquisición de un medicamento de alto o bajo costo (un medicamento de patente o genérico), independientemente del conocimiento de la normatividad actual vigente en el país, particularizado a la NOM-177 (SSA, 1998) que pide comprobar la intercambiabilidad y equivalencia terapéutica de los medicamentos por medio de pruebas autorizadas, se hace necesario desde el entorno científico-colectivo

social, tratar de dilucidar la eficacia de algunos medicamentos para poder ser llevados al terreno de la efectividad fáctica dentro del marco de la creciente resistencia bacteriana mundial. Es decir, la progresiva necesidad de adquirir medicamentos de bajo costo con garantía de eficacia, hace necesario cualquier esfuerzo por cristalizar resultados que abonen al conocimiento de su acción terapéutica homogénea sin importar el laboratorio de origen de los mismos. Por tal motivo en este trabajo se estudió el efecto antibacteriano del antibiótico fluroquinolónico ciprofloxacino, buscando detectar diferencias en su efecto que pudieran relacionarse con el laboratorio productor. (SSA, 2018; Palma-Aguirre, 2005).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, este grupo farmacológico es utilizado como primera línea de defensa para las infecciones de vías urinarias a nivel mundial, se considera que en más de la mitad de los países este tratamiento es ineficaz o existe resistencia a diferentes patógenos, sobre todo a la *Escherichia coli* (Chan, 2010).

Si bien, el amplio espectro bacteriano que maneja este antibiótico es considerable, tanto para bacterias gram positivas como negativas, es importante recalcar y considerar que el uso indiscriminado del mismo ha llevado a presentar resistencia bacteriana sobre algunas cepas de microorganismos susceptibles (Franco-Ospina *et al.*, 2012).

En los anuarios de morbilidad de la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud, en el país las tres principales causas de enfermedad hasta el han sido las infecciones respiratorias agudas, seguido de las infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas, así como en tercer lugar las infecciones de vías urinarias, situación que genera el uso de fármacos antimicrobianos como principal alternativa terapéutica ante el panorama presente (Dirección General de Epidemiología., 2018).

En este sentido, la finalidad de este trabajo fue evaluar si existe diferencia para inhibir el crecimiento bacteriano entre distintas marcas comerciales de ciprofloxacino a partir de los diámetros de inhibición de crecimiento bacteriano medido en milímetros. Se evaluó una muestra de cinco productos de comprimidos de Ciprofloxacino de los cuales uno es de patente (*PiSA*) y los cuatro restantes genéricos (*Goldpharma*, *Best*, *Hormona*, *Ultra*) en presentación de 500 mg disponibles en el mercado mexicano través de pruebas

de susceptibilidad de Kirby-Bauer a diversas cepas bacterianas reportadas como sensibles con el uso de este fármaco.

Marco Teórico

De acuerdo a la ficha técnica del antibiótico presentada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, el clorhidrato de ciprofloxacino, cuya fórmula estructural se muestra en la figura 1, es una sustancia antibacteriana de amplio espectro y de administración por vía oral, sintetizada en el año de 1981. Pertenece al grupo terapéutico de las fluoroquinolonas, con las que comparte la mayoría de sus propiedades y aplicaciones en medicina (ANMAT, 2019).

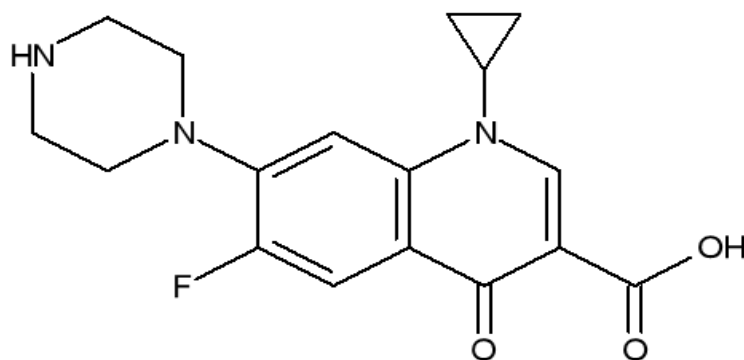


Figura 1. Representación estructural de la molécula de ciprofloxacino. (ANMAT, 2019)

El blanco específico de las quinolonas centra su acción en interferir la síntesis del ADN de la bacteria, conduciendo a muerte mediante la fragmentación cromosómica. Penetran la pared celular a través de porinas, inhibiendo directamente la replicación bacteriana al interactuar con dos enzimas; ADN girasa (proteína tetramérica compuesta por dos pares de subunidades A y B, codificadas por los genes GyrA y GyrB) y topoisomerasa IV (proteína tetramérica compuesta por dos pares de subunidades A y B, codificados por los genes ParC y ParE), las cuales son necesarias para realizar el superenrollamiento del ADN (Instituto Químico Biológico, 2012).

Específicamente, la enzima ADN girasa es el blanco primario en bacterias gramnegativas, mientras que la topoisomerasa IV es en bacterias grampositivas. Algunas quinolonas con espectro de actividad y potencia mejorada, parecen tener como blanco ambas enzimas (Thomson, 2013).

De acuerdo a los mecanismos de acción que tiene este antibiótico, es de resaltar que la resistencia a este antibiótico es cada vez mayor, mediada principalmente por la transmisión de plásmidos, mismos que pueden definirse como material genético que codifica para mecanismos celulares y moleculares que evaden o nulifican la acción de un agente antibacteriano o sustancia dañina para la bacteria. Estos plásmidos tienen la capacidad de transmitirse en diferentes entornos incluso entre géneros deferentes de bacterias, otorgando resistencia cada vez más amplia a diversas sustancias. Es precisamente este tipo de resistencia la que a nivel sanitario genera mayor preocupación pues las cepas ambientales tienen integrados y codificados en su genoma una gran cantidad de mecanismos de resistencia que son duplicados ya en divisiones posteriores, perpetuando así los mecanismos (Gómez-Álvarez *et al* 2010; Rodríguez-Martínez, 2005).

El ciprofloxacino se usa como tratamiento contra diversas infecciones bacterianas, por ejemplo: Infecciones del tracto gastrointestinal (que se manifiestan con diarrea, dolor estomacal y/o vómitos), infecciones de las vías urinarias (como cistitis o pielonefritis), infecciones de las vías respiratorias como la neumonía, la otitis media y la faringitis, infecciones de la piel, los tejidos blandos e infecciones de los huesos y las articulaciones (Carrillo-Alduenda *et al.*2018).

El ciprofloxacino está disponible para su venta al público en comprimidos de 250 mg y 500 mg, la dosis dependerá del tipo de infección y gravedad de la misma, decidida por el médico tratante (Carrillo-Alduenda *et al*, 2018).

Metodología

Cepas utilizadas

Los aislamientos bacterianos utilizados provienen del cepario perteneciente al laboratorio de Microbiología del área de la salud de la Universidad Autónoma de Nayarit, que a su vez tienen origen en aislados clínicos validados en su identidad mediante pruebas bioquímicas. Todos los cultivos bacterianos son mantenidos utilizando la técnica de resiembra de lote semilla, en la que se asegura la viabilidad y actividad metabólica óptima de las cepas (Forbes, Sahm, Weissfeld, 2007; Koneman *et al.*, 2012; Michael y Madigan, 2015). De acuerdo a la ficha técnica del fármaco, los géneros y especies elegidos para este estudio son sensibles al antibiótico, por lo que han sido elegidas para hacer las comparaciones correspondientes. Los géneros y especies elegidas para este estudio son las siguientes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Thomson, 2013).

Cada una de estas cepas fueron tomadas de cajas de agar previamente incubadas y listas para tomar con el asa, muestras bacterianas metabólicamente activas.

A los resultados obtenidos se les realizó un análisis de varianza con el objetivo de encontrar diferencias entre las medias de cada fármaco por laboratorio productor sobre su acción en las cinco cepas con un nivel de significancia del .05, así como un análisis de dispersión de datos en las medidas de halos de inhibición.

Materiales y Reactivos

Todos los medios de cultivo utilizados en este estudio son de la marca *Bioxon*[®], con número de catálogo 211670 para el caldo soya tripticaseína y 211667 para el agar Mueller Hinton.

Caldo soya tripticaseína en tubos con 10ml. Se agregaron hasta su disolución total, 15 gramos del medio en 500 ml de agua purificada, calentando a 100 °C durante un minuto para posteriormente vaciar en tubos de 16 x 150 mm con tapón de baquelita, seguido de esterilización a 121°C por 15 minutos en autoclave.

Solución salina 0.9% estéril. Se utilizó la solución salina marca *PiSA*[®]. Se vaciaron 9 ml en tubos de 16 x 150 mm con tapón de baquelita para su posterior esterilización a 121°C durante 15 minutos en autoclave.

Agar Müeller-Hinton. Se suspendieron 38 g por litro de agua purificada en un matraz Erlenmeyer con leve agitación y calentamiento hasta su total disolución, esterilizando en autoclave por 15 minutos a 121°C para posteriormente vaciar 20 ml por caja de Petri. Las cajas utilizadas son las previamente estériles de tipo desechable de poliestireno con medidas de 100x15 mm, marca *Interlux*[®].

Sensidiscos Oxoid[®], Thermoscientific[®], no. de catálogo CT0998B. Estos fueron impregnados con la solución previamente preparada con agua estéril a una concentración de 2.5 µg/ml del antibiótico.

Etalon 0.5 McFarland. Este reactivo es utilizado para establecer un estándar de turbidez respecto a la cantidad de bacterias o unidades formadoras de colonias (UFC) presentes en el caldo de soya tripticaseína. Con fines de referencia, la absorbancia a 625 nm del estándar debe ser 0,08 a 0,10. Para su elaboración, se prepara una solución al 1% de cloruro de bario anhidro (BaCl₂), así como una solución al 1% de ácido sulfúrico (H₂SO₄). Ambas soluciones utilizando agua destilada. Posteriormente se mezclan 0.05 ml de la solución de BaCl₂ y 9.95 ml de la solución de H₂SO₄ en un tubo limpio de vidrio con tapón de baquelita. La reacción que ocurre es la siguiente: BaCl₂ + H₂SO₄ -> BaSO₄ + 2 HCL.

El BaSO₄ resuspendido en agitación previa con vórtex, medido en el espectrofotómetro es aproximadamente igual a 150 millones de UFC por mililitro (Adegbolagun, *et al.* 2007).

Estándar de turbidez para preparación del inóculo

La densidad correcta del estándar de turbidez se verificó usando un espectrofotómetro con una celda de 1 cm de paso de luz con una cubeta de calibración para determinar la absorbancia. La absorbancia a 625 nm fue 0,08 a 0,10 para el estándar de 0,5 McFarland. Este valor fue la referencia para ajustar los valores de absorbancia y con ello, la

población bacteriana de cada uno de los cultivos utilizados en este estudio, por lo que cada una de las cepas fue utilizada para la siembra una vez que en mismas condiciones del estándar, su absorbancia medida se encontró en ese rango de valores (Adegbolagun *et al.* 2007).

Diluciones de antibiótico

Se disolvió el comprimido de 500 mg en 10 ml de agua destilada formando la solución madre. A partir de esa solución se tomó una alícuota de 10 μ l y se colocaron en un volumen de 10 ml de agua destilada logrando una concentración de 50 μ g/ml, misma que fue utilizada para impregnar los sensidiscos. Este procedimiento se realizó en los 5 medicamentos utilizados en el estudio.

La concentración utilizada en los sensidiscos para este estudio corresponde a la C_{max} obtenida en sangre cuando es ingerida una dosis de 500 mg, por lo que en las cajas de Petri con el medio de cultivo se dejaron en contacto el fármaco y la bacteria en condiciones comparables a la práctica clínica (Thomson, 2013).

Método de difusión disco-placa

El método utilizado es el denominado *Kirby-Bauer*, en el que se verifica la capacidad directa de inhibición de crecimiento bacteriano en presencia de un agente en particular, mismo que se encuentra impregnado a concentraciones determinadas en sensidiscos elaborados de papel filtro. Se tomaron de cada cepa con un asa, de 3 a 5 colonias bien aisladas con morfología parecida de su caja con agar de cultivo, para transferir las colonias a un tubo con 10 ml de caldo soya tripticaseína. Este caldo se incubó a 37° C hasta alcanzar la turbidez del estándar de 0.5 McFarland (usualmente 2 a 6 horas, para resultar en una suspensión que contiene aproximadamente 1 a 2 x 10⁸ UFC/mL) dejando reposar 15 minutos la suspensión del inóculo (Malbrán, 2012).

Se sumergió una torunda de algodón en el tubo y rotó varias veces presionando firmemente contra la pared interna del tubo sobre el nivel de líquido para inocular una placa de agar Müeller-Hinton por rayado con la torunda sobre toda la superficie. Este proceso se

repetió rayando dos o más veces, rotando la placa aproximadamente 60° cada vez sin omitir los bordes del agar.

En cada caja, se colocó el sensidisco impregnado del antibiótico sobre la superficie del agar, presionándolo sobre la misma para asegurar el contacto del antibiótico con las bacterias. Después de 15 minutos, se invirtieron las cajas de Petri para incubar a 37°C por 24 horas. Una vez transcurrido ese periodo, se procedió a medir el diámetro de inhibición de crecimiento bacteriano con ayuda de un medidor de diámetro de regla graduada (Adegbolagun *et al*, 2007).

Todas las determinaciones se hicieron por triplicado, expresando en los resultados los valores promedio de cada determinación.

La interpretación visual de los resultados es representada en la figura 2, la cual está basada en los estándares establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), que establece la resistencia o sensibilidad a un antimicrobiano de acuerdo a los valores obtenidos que marcan a los 20 mm de diámetro como la referencia para considerar a una cepa sensible o resistente de acuerdo al siguiente criterio: si el diámetro es igual o menor a 14 mm, la cepa será resistente, su resistencia podrá ser intermedia si el halo de inhibición tiene un diámetro de 14 a 20 mm, mientras que la cepa será sensible si el diámetro es igual o mayor a 20 mm. (Wayne, 2018).

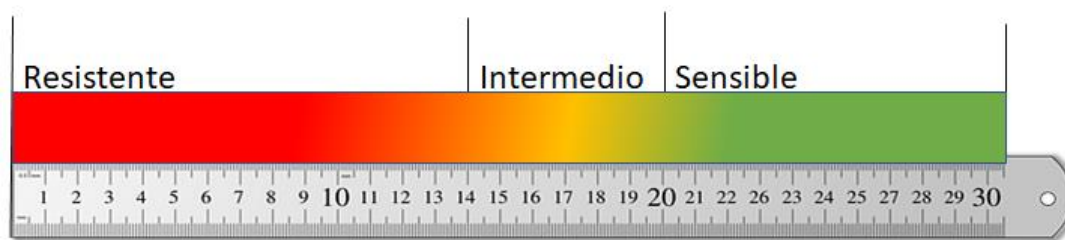


Figura 2: Criterios de sensibilidad y resistencia según diámetro de inhibición. (Elaboración propia)

Resultados

A continuación, se muestran en la tabla 1 los promedios de diámetros de inhibición en cada una de las cajas de cultivo, así como la interpretación respecto a los valores obtenidos.

Tabla 1.

Medidas en mm del diámetro de los halos de inhibición por laboratorio

Microorganismos	LABORATORIOS PRODUCTORES Y DIÁMETROS DE INHIBICIÓN EN mm.					
	Goldpharma	Best	PiSA*	Hormona	Ultra	Valor promedio
<i>Escherichia coli</i>	22	22	20	21	23	21.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	13	2.6
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	14	14	9	14	18	13.8
<i>Proteus mirabilis</i>	8	24	24	26	25	21.4
<i>Salmonella typhimurium</i>	22	26	24	26	28	25.2

- = Inhibición negativa, el crecimiento no fue afectado por la presencia del antibacteriano.

* = El medicamento de laboratorios PiSA es el considerado “de patente” o “referencia”.

De acuerdo al tratamiento estadístico de los datos obtenidos, este fue realizado con el programa Minitab® versión 17, logrando establecer en el análisis de varianza mostrado en la figura 3, que la acción del fármaco aplicado a las cinco cepas no muestra diferencias significativas por laboratorio productor, ya que la p obtenida es de 0.743 a un α de 0.05, por lo que no existe evidencia suficiente para concluir que existe diferencia entre las medias.

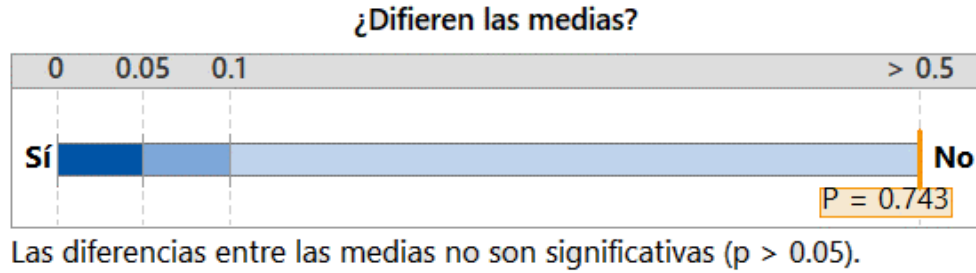


Figura 3. Análisis de diferencias de medias entre laboratorio productor.

Haciendo una comparación de los rangos de medidas de halos de inhibición por laboratorio productor y sus medias tal y como se muestra en la figura 4, los intervalos indican que las medias no difieren significativamente, por lo que la acción del fármaco será prácticamente igual independientemente del laboratorio fabricante.

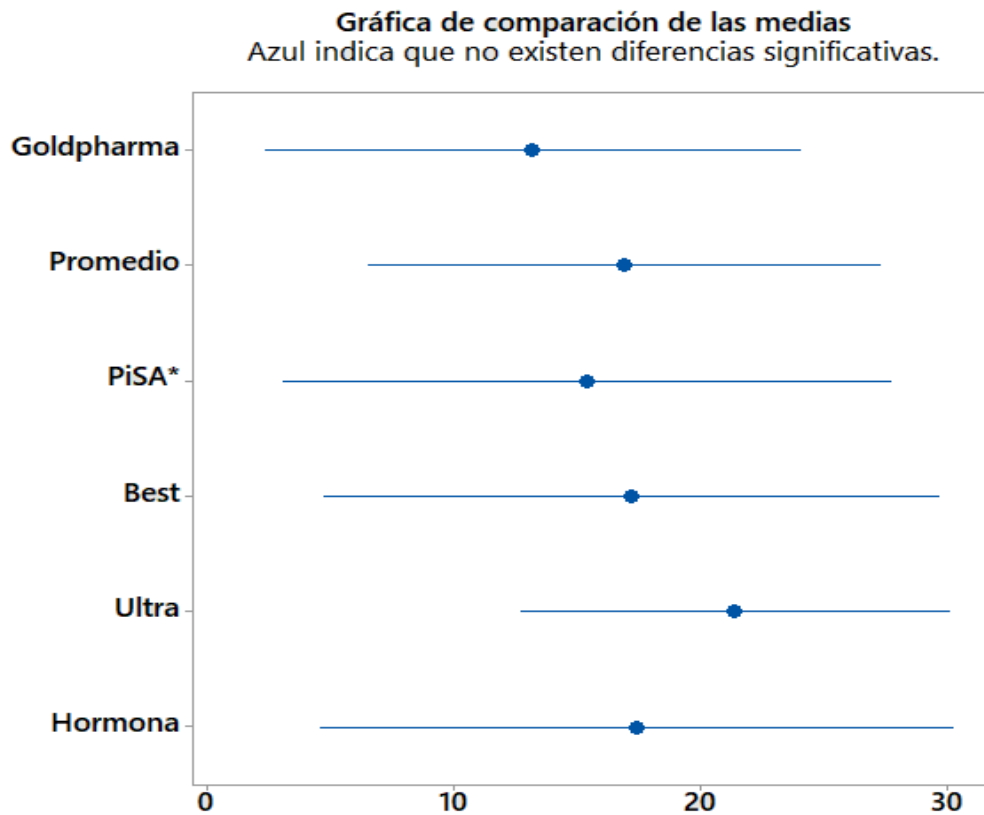


Figura 4. Comparación de medias por laboratorio productor.

De acuerdo a la dispersión de datos por cepa expuesta al antibiótico mostrada en la figura 5, sólo se detectaron dos valores alejados de una distribución homogénea en *Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis* para los antibióticos producidos por *Ultra* y *Goldpharma* respectivamente. Esta variación pudo deberse al tamaño del inóculo, temperatura de incubación o adhesión de los sensibilizadores al medio de cultivo; situaciones propias que pueden presentarse en esta técnica y mismas que sugieren, a fin de evitar variaciones importantes, el trabajo por triplicado de las muestras.

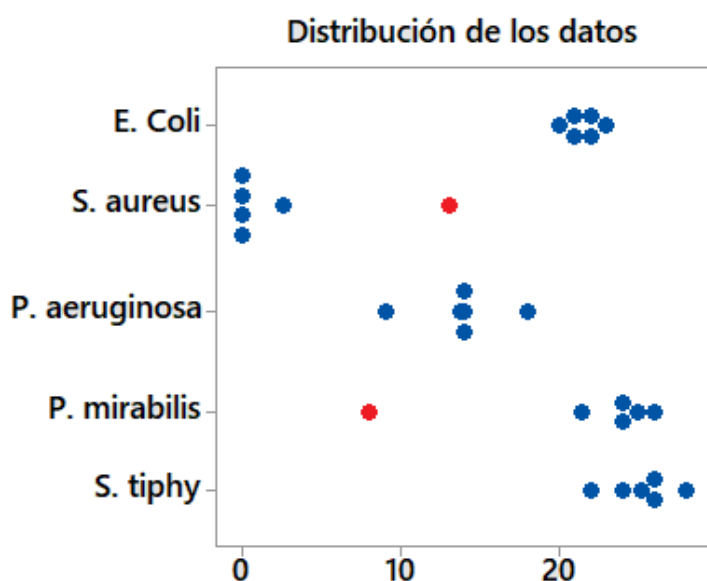


Figura 5. Distribución de datos por bacteria expuesta a los cinco antibióticos.

Según los resultados obtenidos, en los cinco productos determinados no existen diferencias cualitativas apreciables, salvo en el caso de la cepa de *Proteus mirabilis*, en la que podemos observar un diámetro mucho menor para el medicamento fabricado por los laboratorios *Goldpharma*, que sitúan a la cepa como sensible a diferencia de los otros laboratorios. Si tomamos en cuenta los valores obtenidos para la cepa de *Staphylococcus aureus*, podremos darnos cuenta que aunque existe un halo de inhibición para el caso del medicamento fabricado por los laboratorios *Ultra*, el resultado sigue interpretándose igual, dentro de la categoría de sensible aun siendo un valor limítrofe. Las diferencias de estos

datos pueden ser explicadas a partir del hecho de ser estos resultados valores promedios de las tres determinaciones hechas a cada uno de los antibióticos por medicamento.

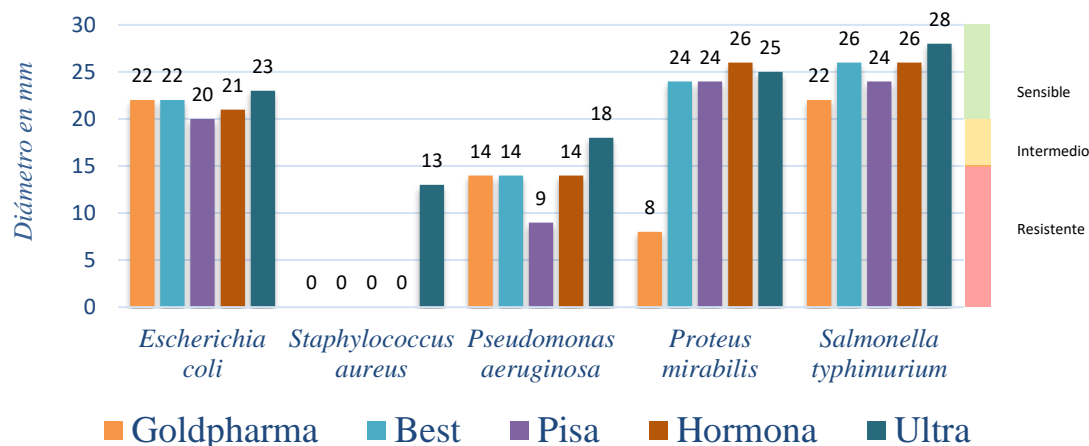


Figura 6. Medidas del diámetro de los halos de inhibición obtenidos.

Al verificar la representación gráfica de los resultados, así como la guía de colores para las categorías por medidas de los halos de inhibición situada a la derecha de los valores, es posible ver que sólo es detectable una diferencia de resultados, que mencionan a la formulación de los laboratorios *Ultra* con resistencia intermedia de *Pseudomonas aeruginosa* respecto a las formulaciones restantes.

Tabla 2.

Criterios de interpretación de resultados

Microorganismos	Criterios de interpretación de resultados de acuerdo a la medida del halo de inhibición por laboratorio productor				
	Goldpharma	Best	PiSA	Hormona	Ultra
<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S	S
<i>Staphylococcus aureus</i>	R	R	R	R	R
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	R	R	R	R	I
<i>Proteus mirabilis</i>	R	S	S	S	S
<i>Salmonella typhimurium</i>	S	S	S	S	S

Sensible (S), Intermedio (I) y Resistente (R) de acuerdo al diámetro presentado en cada laboratorio productor para cada bacteria, la interpretación mostrada es de acuerdo a las medidas obtenidas. (Malbrán, 2012, Wayne, 2018)

En los resultados expresados en la tabla 2 se observa que *Proteus mirabilis*, presentan sensibilidad a las diferentes formulaciones de antibiótico a excepción del elaborado por *Goldpharma*, en el que se reporta resistencia al tener un halo de inhibición de 8 mm.

Sin embargo, en los resultados en las cepas de *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* y *Staphylococcus aureus* se presenta misma sensibilidad frente al antibiótico en todas las formulaciones tanto de tipo genérico como patente.

En la cepa de *Staphylococcus aureus*, los resultados obtenidos en las pruebas de sensibilidad para las marcas *Goldpharma*, *Best*, *PiSA* y *Hormona* no presentaron la

formación de halos de inhibición, sólo en la marca *Ultra* fue visible una leve inhibición, pero sigue expresándose como resistente al mismo, pues la medida del diámetro es ≤ 14 mm.

Pseudomonas aeruginosa mostró en los medicamentos de los laboratorios *Best*, *Hormona* e incluso *PiSA* que es marca del medicamento considerado de patente, resistencia evidente al tener halos de inhibición menores a 14 mm. Por otra parte, la marca *Ultra* mostró una sensibilidad intermedia.

Discusión

El ciprofloxacino es un antibiótico que ha mostrado su actividad tanto *in vitro* como en infecciones clínicas en bacterias aeróbicas Gram-positivas y negativas. Sin embargo, como se observa en los resultados, el único laboratorio que mostró diferencias en la capacidad inhibitoria en el crecimiento de las bacterias estudiadas fue *Ultra* siendo un medicamento genérico, pero cabe destacar que la inhibición se presentó en el mismo rango de sensibilidad, verificable por el diámetro de su halo y en una sola cepa. Esta diferencia mostrada pudo deberse al tamaño del inóculo, la temperatura de siembra o la adhesión del sensidisco al medio de cultivo (Malbrán, 2012).

En cuanto al resto de las formulaciones y cepas, es fácilmente visible que prácticamente todos los medicamentos, independientemente de su laboratorio productor, tienen eficacia similar *in vitro*, por lo que potencialmente no habrá diferencia clínicamente apreciable si el paciente adquiere el medicamento de patente o los genéricos de mismo principio activo, concentración y dosis para el tratamiento de un padecimiento infeccioso en el que el ciprofloxacino sea indicado, al menos en las utilizadas en este estudio. Anteriormente se han publicado trabajos que sólo comparan los perfiles de disolución y parámetros biofarmacéuticos y con ello, se asume su bioequivalencia. Sin embargo, la actividad antimicrobiana no fue comparada por lo que este trabajo aporta evidencia útil para complementar la información previamente conocida (Martínez *et al.* 2010, Franco-Ospina *et al.* 2012)

Con una metodología similar, se han publicado otros trabajos de investigación para comparar la actividad antimicrobiana de diversas opciones disponibles en el mercado, entre

los cuales, destaca uno que compara genéricos de penicilina G benzatínica respecto a uno de patente, sin embargo los resultados favorecen a una formulación genérica observando diferencias apreciables en los diámetros de inhibición. No obstante, la comparación de diversas marcas de Ciprofloxacino no había sido abordada aun siendo un fármaco frecuentemente prescrito en nuestro país (Moreno-Pérez, Ramírez-Durán, Karam-Calderon, Castillo-Sanchez, 2017).

Por otra parte, es importante que a partir de los resultados obtenidos en el análisis de susceptibilidad ante el antibiótico de los distintos laboratorios se dejen atrás especulaciones sobre la seguridad de los medicamentos genéricos, pues como se observó no presentan diferencia alguna en cuanto a la eficacia pero si en el precio, y al ser estos más baratos que su equivalente original o conocido como medicamento de patente, la sociedad los juzga como inefectivos o falsos. Un medicamento genérico posee la misma concentración, dosificación y principio activo que su par original o de patente, además su uso está aprobado por instituciones regulatorias que realizan pruebas de bioequivalencia para asegurar que el medicamento cumple con la calidad, seguridad y eficacia requerida teniendo como base importante la normatividad correspondiente (NOM-177-SSA1-2013).

Conclusiones

Como se mencionó en la discusión y apoyados en los resultados, puede concluirse que las observaciones de este estudio resaltan que el medicamento considerado de patente, producido por laboratorios *PiSA* no mostró mayor capacidad de inhibición de crecimiento bacteriano que sus pares en versión genérica, por otra parte el medicamento de laboratorios *Best* de la farmacia Similares, mostró una capacidad de inhibición de crecimiento parecida a las marcas genéricas y la conocida como marca de patente, lo cual nos indica potencialmente que en caso de una infección, la elección del ciprofloxacino para su tratamiento, en el caso de los estudiados en este trabajo de investigación, no influirá en el resultado clínico.

Un dato importante a considerar en esta investigación y bajo esta metodología, es que estas marcas del antibiótico ciprofloxacino no tienen la capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano de *Staphylococcus aureus*, por lo que no debería ser prescrito si el paciente presentara una infección por este agente causal.

Referencias

- Adegbolagun, O., Olalade, O., Osumah, S. (2007). Comparative evaluation of the biopharmaceutical and chemical equivalence of some commercially available brands of ciprofloxacin hydrochloride tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), 737- 45.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). (2019). Monografía - CIPROFLOXACINO, CLORHIDRATO DE. Recuperado de http://www.anmat.gov.ar/fna/monografias/mp/ciprofloxacino_clorhidrato_web.doc
- Carrillo-Alduenda J.L., Flores-Murrieta F.J. y Rodríguez-Alcocer A.N. (2018). Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas. *Medicina Interna de México*, 34, 89-105.
- Chan, M. (2010). The pharmaceutical scene in 2008–2009. En *Essential Medicines and Pharmaceutical Policies* (Ed.). *Essential Medicines Biennial Report 2008–2009*. (p. 1-12). Suiza: WHO-EDM.
- Dirección General de Epidemiología. (2018). Anuario de Morbilidad 1984 -2018. Secretaría de Salud. Recuperado de <http://187.191.75.115/anuario/html/anuarios.html>
- Exebio, L.M. (2004). Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de américa latina. *Acta bioethica*, 10 (2), 247-259.
- Forbes B., Sahn D., Weissfeld A. (2007) *Diagnóstico microbiológico*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Franco-Ospina, L. A., Matiz-Melo, G.E., y Pájaro-Bolívar, I.B. (2012). Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. *Revista de Salud Pública*, 14(4), 695-709. Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642012000400013&lng=en&tlng=es.
- Gómez-Álvarez C., Leal-Castro A., Pérez de-González M., Navarrete-Jiménez M. (2010). Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*, 53 (1), 27-34.

- Instituto Químico Biológico. (2012). Vademécum - ciprofloxacino, Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica. Recuperado de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c057.htm>
- Koneman, E.W., Allen, S.D. y Winn, W. (2012). Koneman. Diagnóstico Microbiológico Texto Y Atlas En Color. México: Editorial Médica Panamericana.
- Malbrán, C.G. (2012). Método de determinación de sensibilidad antimicrobiana por dilución. Servicio Antimicrobianos - INEI – ANLIS. Recuperado de <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/04-DETERMINACION-DE-LA-SENSIBILIDAD-METODO-DE-DILUCION-2012.pdf>
- Martínez M.E., Camacho I.A., Gracia Y.A., Gracia S.L. (2010). Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 41 (4),43-49.
- Michael, T. y Madigan, J. M. (2015). Brock biología de los microorganismos. Madrid, España: Pearson Prentice Hall.
- Moreno-Pérez P., Ramírez-Durán N., Karam-Calderon M.A., Castillo-Sanchez Y. (2017). Comparación de la efectividad de antibióticos genéricos de penicilina G benzatínica in vitro contra dos cepas de *Staphylococcus aureus*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 48 (2),83-88.
- Secretaria de salud (SSA).(1998) Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Ciudad de México, México: Diario oficial de la federación.
- Palma-Aguirre J.A. (2005). ¿Es lo mismo un original que una copia? . Revista Médica IMSS, 4, 277.
- Procuraduría Federal del Consumidor. (2018). Medicamentos Genéricos. Revista del Consumidor. Recuperado de <http://revistadelconsumidor.profeco.gob.mx/articulo/1530221321080A>
- Rodríguez-Martínez, J. M. (2005). Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 23, 49.
- Thomson. (2013). Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM S.A. Recuperado de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6
- Wayne, P.A. (2018). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing M100-S22. Pennsylvania: CLSI.