

UNIVERSIDAD MOTOLINIA

INCORPORADA

A LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

TESIS

que presenta

GLORIA EUGENIA RAMÍREZ L. CORDERO A.

*para su examen profesional de
Químico Farmacéutico Biólogo*

México, D. F.

1965



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1965

TESIS

GLORIA EUGENIA RAMIREZ L. CORDERO A.

12811

ESTUDIO COMPARATIVO

DE LA KANAMICINA
CON OTROS ANTIBIOTICOS
DE AMPLIO ESPECTRO

12611

A mis padres

Y a mis hermanos

Homenaje póstumo a

Don Manuel Santander Salas y

Don Manuel Cordero Alcántara

A la madre Lupita, en agradecimiento por su estímulo

A la maestra Margarita Zamudio, por sus orientaciones

A los señores miembros del jurado:

Ing. Canales Valverde

Ing. Illescas Frisbie

Q. F. B. Lilia Márquez

En recuerdo de sus consejos y enseñanzas

GRACIAS

A todos mis maestros desde párbulos

*A Juanita Ramírez Magos y Martha Sánchez Toral.
por su apoyo y amistad justa.*

Gloria Eugenia

- I INTRODUCCIÓN E HISTORIA.
- II CONSTITUCIÓN QUÍMICA.
- III RELACIÓN ENTRE SU CONSTITUCIÓN QUÍMICA Y SU FARMACODINAMIA.
- IV IDENTIFICACIÓN Y TOXICIDAD.
- V PARTE EXPERIMENTAL: RELACIÓN DE SUS EFECTOS BACTERICIDAS COMPARATIVAMENTE CON:
ESTREPTOMICINA
ERITROMICINA
TETRACICLINAS
Y CLORAMFENICOL.
- VI RESULTADOS.
- VII BIBLIOGRAFÍA.

I INTRODUCCION E
H I S T O R I A

"GUTTA CAVAT LEPIDEM NON BIS SED
SEAPE CADENDO"

INTRODUCCIÓN. Salud. Bien sabido es que ella es un estado de bienestar físico, intelectual y moral, no sólo la ausencia de enfermedad o invalidez.

La humanidad a través de los siglos ha luchado por erradicar las enfermedades que más la hostilizan.

Antes de Cristo, tanto en el viejo continente como en el Americano se buscó incansablemente: los naturalistas encontraron que existían plantas y animales antagónicos que se destruían mutuamente y así conocieron sin saber el uso de los antibióticos.

Este preciado don, la salud, encontró uno de muchos y quizá el más valioso de sus defensores, EL ANTIBIOTICO; así, el descubrimiento de ellos abrió un ancho camino de investigaciones que empezaron con el eminente investigador Alejandro Fleming. Aplicando sus estudios y siguiendo por la investigación pura, continuaron su labor nuevos científicos.

Durante los años han logrado que casi en una década se hayan descubierto más de cincuenta productos, que en manos de médicos, veterinarios y odontólogos hagan el milagro de liberar casi en su totalidad a los seres vivos de algunos de los padecimientos más comunes.

Durante la mayor parte del tiempo dedicado a mis estudios de química, farmacia y biología encaminados a servir, me han llamado la atención los antibióticos y en particular he querido estudiar la Kanamicina porque con ella se han logrado curaciones notables; en este breve pero cuidadoso estudio expongo algunos datos de interés general sobre este antibiótico

Cuando me propuse conocer la naturaleza, aplicaciones y efectos del nuevo producto no sólo pense en datos generales sino adentrarme más en su estudio, en su constitución química, sus beneficios y maleficios; hacer un estudio comparativo de sus efectos bactericidas con otros medicamentos ya bien conocidos como lo son la Estreptomicina, las Tetraciclina, la Eritromicina y el Cloramfenicol y obtener en la parte experimental del antibiótico las conclusiones y resultados que en mi concepto deben de considerarse.

Por lo tanto, quiero ser la gota que horada la piedra cayendo no un par de veces sino muchas; de la misma manera trato de hacer un esfuerzo que me permita, después de múltiples intentos, vencer las dificultades que se me presentaron durante el periodo escolar y después de él, hasta alcanzar la meta propuesta que me lleve a obtener mi anhelado Título Profesional.

HISTORIA. Japón 1957. En el Instituto Nacional de la Salud de Tokio. HAMAO UMEZAWA y sus colaboradores hacían estudios intensos y exhaustivos de los antibióticos conocidos y por conocer derivados de los ACTINOMYCETOS, ya que son relativamente bajos en toxicidad e inhiben el crecimiento de MYCOBACTERIUM TUBERCULOSO "in vitro" con marcada protección o efectos terapéuticos sobre tuberculosis experimental en ratones y cuyos.

Describieron ESTREPTOMICINA, BIOMICINA y NEOMICINA. La PIRIDOMICINA descubierta por ellos mismos en 1953 inhibió el Mycobacterium tuberculoso "in vitro" pero no "in vivo" cosa que era indispensable para lanzarla a la curación de la enfermedad.

Siguieron sus investigaciones sobre los antibióticos básicos solubles en agua, sugiriendo que éstos exhibirían efectos inhibitorios "in vivo" como se espera de los efectos "in vitro", no solamente con bacterias GRAMPOSITIVAS y GRAMNEGATIVAS, sino también con Mycobacterium tuberculoso.

Sus estudios demostraron que la mayoría de los antibióticos básicos solubles en agua y producidos por Actinomycetos exhibían toxicidad retardada y su aislamiento en forma de cristales puros era difícil.

Se siguió trabajando, ya que el ideal era encontrar un antibiótico hidrosoluble capaz de actuar sobre gérmenes grampositivos, gramnegativos y Mycobacterium tuberculoso que fuera fácil de aislar y que su toxicidad fuera, dentro de lo posible, baja; encontrando que algunos microorganismos presentaban una parcial o completa resistencia a los antibióticos, pero no con Estreptomicina observada frecuentemente. Siguieron investigando la toxicidad retardada en los antibióticos solubles y básicos que no la habían presentado hallando a

PLEOMICINA, KANAMICINA y ALBOVERTICILINA, que fueron descubiertas y estudiadas sucesivamente. Encontrando que de ellas, la KANAMICINA presentaba mejores condiciones. Se hicieron comparaciones de la DOSIS LETAL (DL₅₀) en ratones por inyecciones intravenosas, viendo que:

1° La KANAMICINA tuvo la menor toxicidad en ratones;

2° La KANAMICINA y la Pleomicina poseyeron un mayor espectro antibacterial que la Alboverticilina, y por último,

3° Que se pudieren producir suficientes cantidades de KANAMICINA y Alboverticilina en los tanques de cultivo.

Tuvieron éxito para purificar la KANAMICINA, cristalizarla y poder observar sus propiedades Físicas, Químicas, Bacteriológicas y Farmacológicas, resultando de gran utilidad para la Quimioterapia de varias infecciones bacterianas en seres humanos.

DESCRIPCIÓN.² Las cepas que se encontraron fueron de hongos parasitarios, cuyo micelio se dispone en forma radiada de filamentos finos terminados en maza en la periferia. Se desarrollaron en medio de agar, presentándose usualmente desde incoloros hasta débilmente amarillentos y sus micelios aéreos fueron desde el blanco hasta el amarillo; un pigmento café oscuro soluble no se produjo en medios orgánicos.

Estas cepas fueron asignadas a una nueva especie STREPTOMYCES KANAMYCETICUS.

Otra razón por la que Umezawa siguió estudiando estas cepas fue su rareza entre las que producían antibióticos básicos hidrosolubles.

PRODUCCIÓN.³ Fue hecha en grandes tanques de cultivo en la planta piloto, usando el nombre abreviado de Cepa K-2J para su identificación; se utilizó como uno de los medios de cultivo la composición siguiente:

1.2 %	de almidón
0.5 %	de glucosa
1.2 %	de harina de frijol de soya
0.3 %	de peptona
0.05 %	de KCl
0.05 %	de MgSO ₄ · 7H ₂ O
0.1 %	de K ₂ HPO ₄
0.3 %	de NaCl
0.3 %	de CaCO ₃

(ajustando a un pH de 7).

(Después de 78 horas la producción alcanzó un máximo de 273 microgramos por mililitro).

AISLAMIENTO.¹ La cepa K-2] fue aislada tomando en cuenta las propiedades óptimas de cada uno de los tanques que fueron preparados de muestras de la tierra recogida en la prefectura de Nagano, que rindió cultivo en forma de caldo en fermentación que fue filtrado en una columna de resina (del tipo del ácido carboxílico o fosfórico) cambiadora de cationes, filtración que permitió la absorción del elemento provisto de actividad antibacteriana contra de *MICROCOCCUS PYOGENES* variedad *AUREUS*, *ESCHERICHIA COLI*, y *Mycobacterium tuberculosis*.

EXTRACCIÓN.² Se hizo por Elusión o sea la liberación de la substancia del medio sólido que la ha absorbido en este caso, la resina. Haciéndose también por un proceso muy parecido denominado Levigación, que consiste en seleccionar las partículas finas de la substancia reducida a polvo por porfirización, por medio de su propiedad de permanecer en suspensión en el agua. Fue hecha con ayuda del ácido clorhídrico, que es neutralizado y reabsorbido; después una segunda levigación o elusión con ayuda de amoníaco titulado, acidulando la base libre de Kanamicina con ácido sulfúrico y ajustando a un pH de 8 a 8.2.

CRISTALIZACIÓN.³ La cristalización del sulfato de Kanamicina en solución obtenida en la extracción se hizo al adicionar un volumen igual de metanol, también llamado alcohol metílico.

Estudiando los cristales de sulfato de Kanamicina establecieron sus propiedades y los mejores métodos para su elaboración en general.

PURIFICACIÓN.⁴ Fue hecha por la repetición de los procesos del cambio de cationes dando base libre de Kanamicina y el sulfato hidroclorehidrico más purificado. Cristalizaciones repetidas dieron cristales más puros.

PROPIEDADES FÍSICAS.⁵ La Kanamicina se presenta bajo forma de polvo blanco cristalino sin olor, soluble en agua a más de un 25% a un pH de 7.

Insoluble en alcoholes comunes y solventes no polares, acetona y éter, acetato etílico y en bencina.

Observando la solubilidad del sulfato cristalino (básico) con relación a la del sulfato amorfo (ácido) en 50% de solución acuosa de metanol, en relación con sus pH, se encontró: que cuando se disolvieron en agua, fue el ácido menos soluble, por lo que el pro-

cedimiento para la preparación del sulfato fue establecida⁹ para el cristalino básico.

Es un compuesto estable entre pH 2 y 11 en las condiciones normales de esterilización, manifestando menos de 10 por ciento de pérdida después de ella, en solución acuosa, por 1 hora a 120° C. y entre un pH de 6 y 8 a la temperatura de ebullición durante 30 minutos.

En solución acuosa es muy estable a un pH de 7.8 a 8.2, independientemente de la duración y modo de conservación.¹⁰

El pH de una solución acuosa de sulfato cristalizado de Kanamicina puede, sin embargo, ser influenciado por la concentración;¹¹ una solución conteniendo 10 mg. de Sulfato de Kanamicina en cada mililitro su pH es entre 6.5 y 8.0.

Se encontró que la Kanamicina base es fuertemente dextrógira:

$[\alpha]_D^{25} +146$ (c. 1. N 10 H₂SO₄).¹²

No da espectro de absorción ultravioleta característica.¹³

II CONSTITUCION QUIMICA

PROPIEDADES QUÍMICAS: Ya obtenida la base libre de Kanamicina, así como el sulfato básico, se procedió a hacer su análisis químico para precisar su constitución química y sus propiedades.

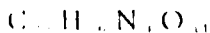
Las investigaciones revelaron que la Kanamicina reacciona positivamente en los casos de:

reacción de Molisch
reacción de Ninhidrina
reacción de Elson Morgan

y reacciona negativamente a las pruebas de:

reducción de azúcares
reacción de Sakaguchi
prueba de Maltol

Por la determinación de Nitrogeno por el método de Van Slyke⁵ se demostró la presencia de cuatro grupos de aminas primarias, así como también por la formación de un tetra-N-acetato y formación de bases de Schiff (aldehído benzóico + aminas primarias → bases de Schiff insolubles). Todas estas reacciones condujeron a la formulación de la Kanamicina como:



Su peso molecular es de 484.50

Su fórmula porcentual es:

C	—	44.62 %
H	—	49. %
N	—	11.56 %
O	—	36.33 %

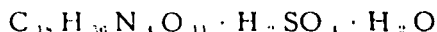
Por lo tanto su fórmula bruta o condensada fue aceptada como:



y en la forma de sulfato como:



También puede existir como monohidrato del cual el agua es separada con gran dificultad:



Para poder precisar la fórmula desarrollada se siguió haciendo análisis llevando la Kanamicina base a la Cromatografía en papel azul S & S (Schliecher y Schuell), 580 o papel Whatman número 1; revelando que las impurezas interferían marcadamente, por lo que se trató de eliminarlas.

Se encontró que existían dos tipos de Kanamicina, KANAMICINA simplemente o KANAMICINA A y KANAMICINA B; llevándolas a analizar demostraron al espectro infrarrojo que ambas Kanamicinas son similares, cada una es típica de un compuesto Polihidroxi y Poliamino y que no hay dobles ligaduras entre carbón y carbón o Carboxilo, evidenciándose por la doble banda de absorción. Las dos Kanamicinas fueron separadas por el método de Peterson que usa como solvente a una mezcla de n-butanol-agua al 2' y un sistema de ácido p-toluen sulfónico. Se observó que la Kanamicina tiene un R_f de cerca de 0.35 y la Kanamicina B tiene un R_f de cerca de 0.6.

Hirviendo por 15 minutos con ácido clorhídrico 4 normal (4N), la Kanamicina se hidrolizó en tres materiales Ninhidrin positivos que pudieron ser separados sobre papel Whatman núm. 52 con n-butanol-ácido acético-agua, en la proporción de 4:1:5 respectivamente, dando valores de R_f 0.02, R_f 0.06 y R_f 0.10, donde los materiales más rápidos en movimiento dan pruebas positivas de reducción sugiriendo la presencia en la Kanamicina de 2 aminoazúcares glucocídicos unidos a una base hidroxilada. Para poder comprobar esto se analizó la Kanamicina completa tres veces, para en cada una de ellas

analizar cada uno de los tres grupos por separado para identificar todas sus propiedades individuales.

Cada uno de los materiales R_i fueron estudiados separándolos por cromatografía.

I. El grupo $-R_i$ 0.02— fue obtenido en estado cristalino por hidrólisis con ácido clorhídrico 6N por 15 minutos a 100° C., se concentró y precipitó con alcohol y se recrystalizó con alcohol-agua.

Se observó que era ópticamente inactivo.

Demostro ser un Dihidrocloruro de un alcohol dibásico $-C_{12}H_{17}N_2O \cdot 2HCl-$; estaba caracterizado como una base libre de pentaacetato; di-N-acetato y di-hidrobromuro que se encontró por comparación de su espectro infrarrojo idéntico a la sal 1, 3 diamino, 4, 5, 6 tri-hidroxiciclohexano (2-dioxestreptameva), aislada de la Neomicina.

II. El grupo $-R_i$ 0.06— fue cristalizado fraccionalmente de su hidrolizado.¹⁰

Presentó una rotación de $[\alpha]_D^{25} = 23.0 \rightarrow 50.1$ después de 21 horas ($c=1$, H_2O).

Se obtuvo como un hidrocloreuro que se formuló $-C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl-$ caracterizado como el N-acetil y Pentaacetil derivados; presentó las propiedades de una aminoexosa. La aminoexosa y sus derivados N-acetil, consumieron ambos 4 moléculas de peryodato, rindieron 3 moléculas de ácido fórmico, no formaldehído. Con pruebas de desaminación y de reacetilación llegaron a la conclusión de que el grupo R_i 0.06 es una 6-amino-6-dioxi-D-glucosa (6-D-glucosamina), verificándose con la auténtica por punto de fusión y con rayos infrarrojos.¹¹

III. La tercera parte de la Kanamicina, la parte $-R_i$ 0.10— se aisló de los cromatógrafos de cambio de cationes en la forma de hidrocloreuro amorfo y por cristalización fraccionada. Se logró el derivado N-acetil.

Presentó rotación de $[\alpha]_D^{25} = 30.5 \rightarrow 53.0$ después de 4 horas ($c=1.0$, H_2O), m. p. 199-202.

Se le caracterizó como el derivado pentaacetato de una exosa-monaminada $-C_{12}H_{17}NO_2-$; el N-acetil derivado consumió rápidamente una molécula de peryodato con la liberación simultánea de una molécula de ácido fórmico, frente a un testigo. Volumétricamente se estableció una estructura aldo-exosa;¹² así se demostró al hacer el experimento paralelamente con N-acetil-2-glucosamina que los valores

eran muy similares, estableciendo una estructura de cadena recta de una aldexosamina.

Se siguió tratando el N-acetil con peryodato, se llevó a cromatografía en papel la reacción hidrolizada de la mezcla de la Dioxiestreptamina y la exosamina que habían sobrevivido a la oxidación del peryodato, pero la 6-glucosamina había sido destruida.

Resultando en la Kanamicina la presencia de:

1 3-amino-3-dioxi-aldexopiranosu glucosídica encadenada a:

2 Dioxiestreptamina la cual se esperaba sobreviviera al peryodato.

Se deaminó el derivado α -acetilado crudo de la exosamina de R_f 0.10, se reacetiló y produjo una D-glucopiranosu pentaacetato pudiendo demostrar que por la no inversión en carbonos 2 ó 4 este producto es:

3 3-amino-3-dioxi-D-glucosa (3-D-glucosamina), comprobado ante testigo auténtico.

En resumen, la base de Kanamicina fue hidrolizada en condiciones moderadas (2 horas hirviendo con ácido clorhídrico 2N), los productos se separaron por cromatografía en papel, fueron levigados separadamente, hidrolizados y recromatografiados produciendo:

----- Dioxiestreptamina

----- 3-glucosamina, del material de movimiento más rápido.

----- Dioxiestreptamina y

----- 6-glucosamina, del material más lento,

probando de esta manera que ambas exosaminas están glucosídicamente encadenadas a la Dioxiestreptamina.

La substitución está hecha en las posiciones 4 y 6 como se demostró al observar que la base de Kanamicina en solución con un pH de 4 a 5 al adicionarle peryodato de sodio rápidamente consumió 6 moléculas de él. La cromatografía en papel del hidrolizado de la reacción-mixtura comprobó la presencia de Dioxiestreptamina y la completa ausencia de 6-Glucosamina y de 3-Glucosamina, por lo que la sobrevivencia de la Dioxiestreptamina bajo esas condiciones de reacción lo evidenció.

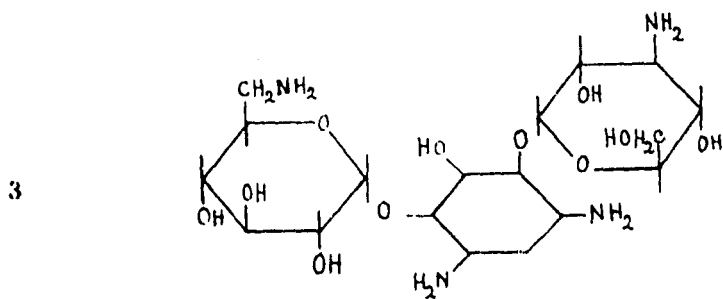
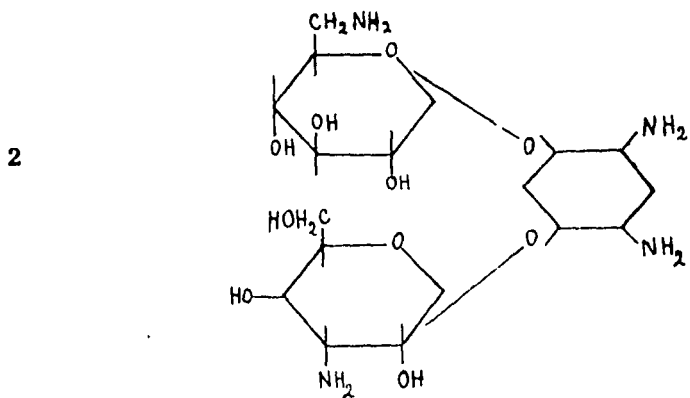
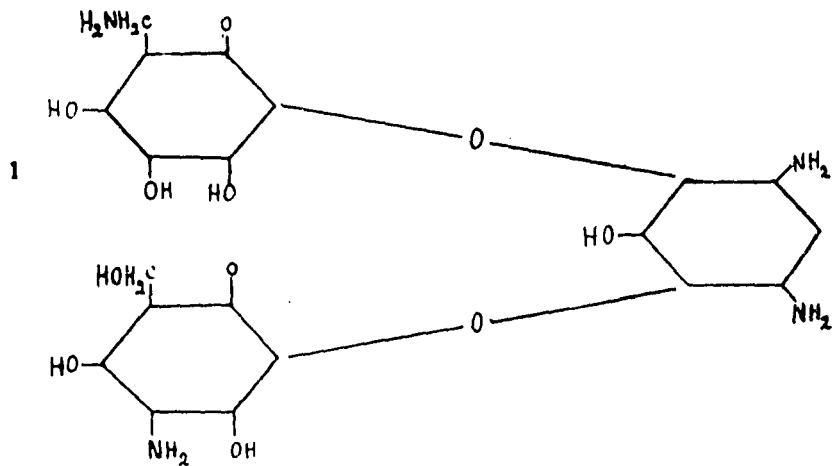
Debe tenerse en cuenta que aunque la Dioxiestreptamina es una mesoforma (transconfiguración),¹⁷ las posiciones 4 y 6 son equivalentes estereoquímicamente.

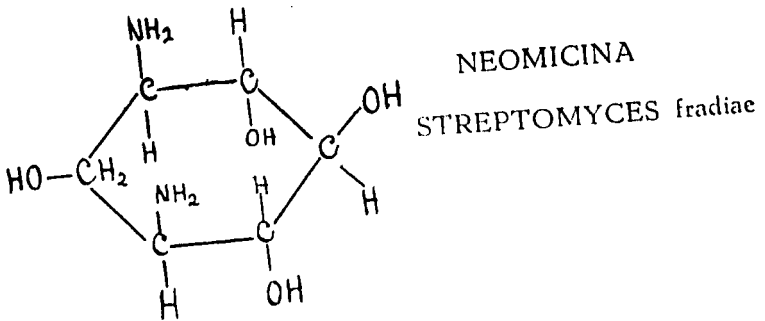
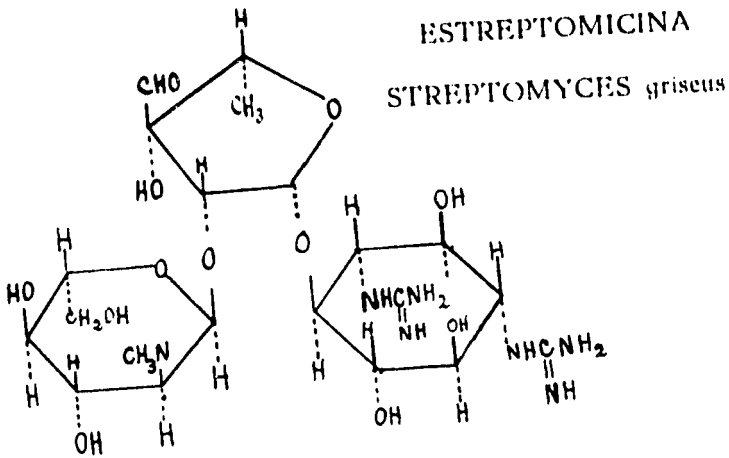
Se cree que los eslabones glucosídicos son de configuración alfa por la presencia en el espectro infrarrojo (de la base de Kanami-

cina), de bandas en 838 cm^{-1} y 823 cm^{-1} asignados a lazos α -glucosídicos.¹⁴

Tomando en cuenta todos los datos se concluye que la fórmula desarrollada se puede presentar como en $\longrightarrow 1$, en $\longrightarrow 2$, o en $\longrightarrow 3$.

Podemos observar por comparación que la constitución química es próxima a la Neomicina y recuerda también a la Estreptomina.





III RELACION ENTRE LA CONSTITUCION QUIMICA Y SU ACCION FARMACODI- NAMICA

Tomando en cuenta que Farmacodinamia proviene de los vocablos griegos —Farmaco— droga y de —Dinamia— fuerza, nos ponemos en conocimiento que la Farmacodinamia de una droga; es el estudio de su acción en el organismo.

Ya que este tema requiere no un capítulo de una obra sino una obra en sí, me limitaré a dar generalidades; también me obliga a ello la falta de conocimiento de esta relación, pues se ha estudiado muy poco este mecanismo y los que lo han hecho no se han puesto de acuerdo.

La Kanamicina es una droga de tipo antibiótico y la palabra antibiótico viene de la ley natural de los organismos para defender, conservar y perpetuar su especie. Durante su vida tienen que hacer desaparecer a otros que les sean nocivos o simplemente que impidan su desarrollo libre; lo hacen en cualquier forma, ya sea atacando a los de su misma especie o de especies diferentes.

Se puede usar, como en la Bacterioterapia, la introducción del agente antibiótico viviente al organismo y éste actúa dentro de él, impidiendo con su crecimiento y población que el germen nocivo y a la vez su enemigo, no se reproduzca y muera.

MECANISMOS

- Los mecanismos de antibiosis varían enormemente pudiendo ser:
- por ingestión directa.
 - por producción de metabolitos de desecho que alteren el medio de crecimiento por producir
 - cambios de pH

—— cambio en la composición química del medio
—— alteraciones en la presión osmótica y en
—— la tensión superficial haciendo el medio
impropio para la vida bacteriana.

—— por metabolizar sustancias indispensables para su subsistencia provocando una disminución en la reproducción y finalmente la muerte.

—— existen causas indeterminadas, que impiden el desarrollo de los gérmenes patógenos.

—— o inhiben los efectos perjudiciales de las toxinas que ellos elaboran.

—— por producir sustancias que por su constitución especial paralicen, inhiban o maten al germen nocivo, y aún

—— evitando la reproducción y hacer sobrevenir la muerte.

QUIMIOTERAPIA

La química ha logrado que se use, no el germen vivo, sino la sustancia antibiótica en sí.

Por una serie de procesos difíciles de enumerar en la pequeñez de este trabajo, se han logrado avances maravillosos permitiendo la Antibiosis directa sin los riesgos de reacciones secundarias por la administración de gérmenes vivos inhibidos o no, aunque sin lograr todavía eliminar ciertos efectos tóxicos.

Cuando hay una infección en un organismo, no siempre basta el proceso de defensa natural que contrarreste la infección, hay que por necesidad administrar drogas antibióticas, pudiendo hacerlo por cualquier vía.

La actividad de un antibiótico puede ser:

BACTERICIDA O BACTERIOSTÁTICA

BACTERICIDA. Las drogas bactericidas actúan directamente destruyendo la bacteria. Agentes que matan (*BACTERIA* y *CAEDERE*, matar).

BACTERIOSTÁTICA. Estas drogas actúan sobre el desarrollo de las bacterias, impidiéndolo (*BACTERIA* y *STATIS*, detención), favoreciendo así la defensa del huésped contra la afección.

A la Kanamicina, antibiótico en cuestión, se le considera como una droga dotada de una acción notablemente —BACTERICIDA— y para algunos autores también se le considera —BACTERIOSTÁTICA— por su acción contra las células en estado de proliferación.

Después de demostrar su constitución química se trató de llegar a la esencia de su farmacodinamia.

Sabiendo de la existencia de un grupo Dioxiestreptamina y 2 glucosamina, se buscó y se sigue buscando incansablemente cual es el grupo o los grupos a los que se debe su acción antibiótica.

En su acción —bactericida— se ha llegado a pensar en un mecanismo por cambio osmótico, que provoca la muerte casi inmediata del microorganismo infectante o por otra causa hasta ahora desconocida.

Su acción —bacteriostática— es debida a que la célula en estado de proliferación tiene la constitución química protectora incompleta.

En la acción bacteriostática se observó que requería "in vitro" la presencia de nitrógeno haciéndola más activa (a la Kanamicina), deduciendo que si un importante constituyente en el medio está ausente no se reproducirían las células.

En general: provoca rompimiento por el cambio osmótico, hace daño a la membrana por su debilidad química (proceso enzimático), rompe el Acido Ribonucleico por pérdida de 2 hidrógenos, y por el ataque al Desoxi ribonucleico, liberando sus productos formativos (nucleoprotidos) e impidiendo el intercambio mutuo.

Se supone que algunos de estos cambios se deben a la facilidad de la Kanamicina en formar sales con los ácidos.

También se cree que interfiere en ciertos sistemas enzimáticos necesarios para el crecimiento y reproducción del agente infeccioso.

DEDUCCIONES

Observando los posibles mecanismos farmacodinámicos se ha visto que la acción bactericida es reducida en medios de huevo, sin poder precisar hasta ahora el por qué. Se cree que la Kanamicina es absorbida en la fosfoproteína de la yema del huevo así como en un medio de cerebro molido.

Se hizo poniendo en un tubo de ensayo Kanamicina y cerebro molido, se mezclaron perfectamente, se dejó precipitar y se analizó el

líquido sobrenadante y se observó que la Kanamicina no se encontraba en él; había sido absorbida.

Esta absorción fue considerada la causa de la toxicidad en el riñón y sistemas vestibular y acústico para los antibióticos hidrosolubles básicos por sus propiedades fisicoquímicas similares. Se cree que esta absorción era debida a que se realizaban cambios de cationes con las sustancias que se usaron en su levigación (metanol y ácido clorhídrico).

Se redujo a lo mínimo este fenómeno para mayor utilidad de los antibióticos.

Se demostró también que la adición al medio, de cloruros o fosfatos, protegían a las células de la acción de la Kanamicina; la naturaleza de esta protección aún no está aclarada.

Se observó este fenómeno al determinar el cuanteo de células viables después del contacto con Kanamicina.

En vista de esta acción se presentó la cuestión de si su adición al medio de dilución de la Kanamicina protegería a las células de un choque osmótico en contra de ella.

Se hicieron pruebas con suero fisiológico y con agua, usando como germen de prueba *E. coli*, dando como resultado que se puede diluir con agua o suero solo en concentraciones bajas, mientras que en concentraciones más altas mueren al diluirse con agua, siendo protegidos al diluirse con suero, dando como diluyente específico el agua.

FARMACOLOGÍA. Ya constituida la fórmula química y la relación entre su constitución y su farmacodinamia, se hicieron los estudios de aplicación pertinentes.

----- Administración
----- Absorción
----- Difusión
----- Tolerancia y
----- Eliminación, experimentando primero en
animales como:

----- ratas, ratones,
----- conejos, cuervos,
----- perros, gatos,
----- gallinas y por último en el hombre.

ADMINISTRACIÓN. Se usa con más frecuencia la Kanamicina A o Kanamicina simplemente, que la Kanamicina B, por ser menos tóxica.

El sulfato de Kanamicina se compone de Kanamicina A en 90% y de Kanamicina B en 10%, es la sal de que disponemos y la que se usa con más provecho.

Se administra por diferentes vías, de acuerdo con los fines que se persiguen, en dosis muy variables, dependiendo de la edad, si son adultos o niños; así como de la gravedad, siendo:

Intramuscularmente, ----- adultos de 1 a 2 gramos en 24 horas divididos en dos o cuatro dosis de 7.5 mg. por kilo de peso corporal, a intervalos de doce horas, no más de 2 g. al día

niños de 15 a 30 miligramos por kilo en 24 horas, también administradas en dosis cada 6 o 12 horas

Intravenosamente, solo en casos muy graves, apremiantes, de 15 a 30 miligramos diarios, ya se trate de niños o adultos, aunque depende

de la enfermedad. No debe sin embargo de pasar de 15 miligramos en enfermos de edad avanzada, se puede administrar en soluciones de 1 a 250 y aun al 1 por ml (5%).

Oralmente, se usa poco y en la misma posología o a juicio del medico, para la terapia de las infecciones intestinales en dosis de 1 g. cada 6 a 8 horas (3 a 6 g. diarios).

Localmente, se administra a dosis variables entre 2.5 miligramos por mililitro o a 30 miligramos por gramo pudiendo usarse sin limites considerables en forma de pomadas o lociones.

Intraperitonealmente, casi siempre después de operaciones, en unos 500 miligramos en solución al 2.5% (25 mg/ml.) o 0.25% (3.5 mg/ml.) en suero fisiológico o suero glucosado.

Intrapleuralmente, puede ser instilada directamente a la pleura en dosis alrededor de 15 miligramos por kilo por dia en solución de 2.5 mg/ml. en suero fisiológico.

Subcutáneamente, casi sin uso en el hombre, fue estudiada muy someramente

Por transfusiones, siendo en dosis iguales a las usadas en la vena para uso pre y postoperatorio en concentración de 0.25% (2.5 mg/ml.) a razón de 3 a 4 mililitros por minuto.

Por inhalaciones o aerosol, en soluciones de cloruro de sodio al 0.25% en ciertas infecciones respiratorias en dosis de 15 miligramos por kilo por dia.

Por vía intraespinal e intraventricular, en dosis de 2.5 miligramos por mililitro por dia para atacar algunos casos de meningitis.

Por instilación intracavitaria, administrada en dosis de 2.5 miligramos por mililitro procurando no administrar más de 5 ml.

ABSORCIÓN. Esta y en general todos los estudios farmacológicos se completaron y comprobaren haciendo controles de laboratorio como:

- Sangre: venosa y cardiaca.
- Orina: obtenida por sondee directo o sin él.
- Líquido cefalorraquídeo: por punción directa o por cateterización a la Cisterna Magna.
- Químicas sanguíneas
- Funcion hepática
- Bilis: por canalización del ducto biliar.
- Funcion renal
- Analisis microscopicos "post mortem".

Con esta ayuda se pudo observar que al administrar —oralmente— la Kanamicina, se absorbe poco, siendo insuficiente su absorción por la barrera intestinal quedando casi la totalidad en el yeyuno e íleon, es activada en el colon y es expulsada por las heces fecales.

Esta peculiaridad es de recomendar,¹ como antiséptico intestinal.

—Intramuscularmente— (conejo y perro), se encontró que es la forma más apropiada para su administración ya que su absorción es más rápida por proporcionar concentraciones máximas en un tiempo mínimo, puede ser dosificada a los 15 minutos en la sangre y en su concentración máxima al cabo de una hora; está aún presente en una concentración útil a la doceava hora y disminuye hasta ser insuficiente a las 24 horas. Por esto, para mantener una concentración sanguínea² suficiente equivalente a la CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (C.M.I.) para los gérmenes sensibles, se necesita practicar una inyección intramuscular de 0.50 g. cada 12 horas.

Esta posología permite que jamás descienda abajo de la C.M.I., obteniendo dos veces en 24 horas concentraciones bactericidas.

—Intravenosamente— fue estudiada en conejos, ratas y ratones;³ la absorción es inmediata con concentraciones sostenidas en igual forma que las inyecciones intramusculares para sus dosis respectivas (20 mg k ±).

DIFUSIÓN. La difusión de la Kanamicina es satisfactoria en el conjunto de los tejidos y aparatos: produce niveles elevados en el suero, alcanza bien el líquido pleural y ascítico, con dificultad a la bilis (hígado), saliva y líquido espinal, pulmón, riñón, peritoneo y bazo, las cápsulas suprarrenales, huesos, líquidos sinoviales, miocardio y encéfalo. La flora fecal bacteriana se afecta poco, por vía oral da concentraciones altas en las heces.

No pasa la barrera cerebral en tanto no haya infección en las meninges.

Es de notar que en el cerebro y músculos la absorción es prácticamente nula.

En el líquido cefalorraquídeo fue estudiada particularmente⁴ en perros, notando la presencia de Kanamicina en el después de un lapso de 3 horas en una tarifa importante, ligeramente inferior a la tarifa sanguínea.

Aunque algunas veces se encuentra en el hígado y en los músculos estrados en una tarifa comparable a la de la sangre, se observó que se acumula de manera notable en el riñón.

Es posible obtener concentraciones satisfactorias en la bilis.

DIFUSION DE LA KANAMICINA POR VIA INTRAMUSCULAR
NIVELES EN MCG. ML.

Suero sanguíneo	0.5 a 112
Líquido espinal (meninges normales)	
trazas	a 0.5
Saliva	0.6
Exudado pleural	1.3 a 5.5
Ascitis	1.3 a 2.1
Secreción bronquial	0.1
Heces (oral)	110.

TOLERANCIA. Fue estudiada en ratones y ratas.⁵ se hicieron pruebas con el hidrocloreuro amorfo, fue tolerada por poco tiempo, muriendo a una dosis mayor (172.5 mg/K). Se siguió con el sulfato cristalino que se disolvió en agua, se inyectó sin ajuste de pH (intravenosamente), tolerando una dosis alta (415 mg/K), si el pH era ajustado a 7 con ácido sulfúrico, toleraban menos (207 mg/K), muriendo a una dosis igual a (415 mg K), por lo que se saca en conclusión que el ajuste de pH a la solución de sulfato de Kanamicina influencia a la tolerancia y la dosis letal por inyección intravenosa.

En general la Kanamicina es bien tolerada, en la mucosa gástrica oralmente, no entraña habitualmente ni cefaleas, disturbios gastrointestinales, cardiovasculares o hematológicos, ni hepáticos: las inyecciones son en conjunto bien soportadas localmente, aunque en muy raros casos y en poca intensidad pueden ser dolorosas.

El conjunto de los autores reconoce que el uso de la Kanamicina en un tratamiento de poca duración no aparece ninguna alteración notable de las funciones renales y coqueares, viendo que en estos casos la tolerancia a la Kanamicina es tan buena en el niño como en el adulto y el anciano.

En cambio en el transcurso de un —tratamiento largo— se pueden presentar fenómenos de intolerancia diversa pudiendo aparecer como:
— Irritación renal con cilinduria, albuminuria, más raramente hematuria y aumento de la urea sanguínea

— Ataque del oído por cruceano con disminución de la agudeza auditiva por ataque colear

—Las reacciones ototóxicas son menos frecuentes en enfermos bien hidratados.

—Aunque muy raramente se presentan fenómenos vestibulares.

Estos signos de intolerancia son sobre todo achacables a personas de edad, enfermos atacados de infecciones crónicas, o que se necesitan tratamientos prolongados (como tuberculosis pulmonar).

Se recomienda no usarla en enfermos con insuficiencia renal crónica.

Si no actúa en los primeros ocho días el cuadro clínico deberá reevaluarse.

ELIMINACIÓN. El exceso de Kanamicina es expulsado en una pequeña parte por las heces fecales siendo ampliamente eliminada por la orina, después de cualquier tipo de administración (oral, intramuscular, intravenosa), en 24 horas se elimina del 79 al 80% de la dosis total que se haya administrado, expulsada durante las 6 primeras horas.

Se encontró que la eliminación se hace por filtración glomerular llegando a esta conclusión al utilizar una substancia que bloquea la excreción tubular, que no modifica prácticamente la medida de la eliminación de la Kanamicina.

El mecanismo de excreción renal de la Kanamicina se estudió en la gallina, ya que esta posee circulación renal porta, la transfusión de una droga por una pierna llega primero al parénquima tubular renal del mismo lado de la pierna antes de llegar a la vena cava; por lo tanto si el material inyectado es excretado por células tubulares mayor cantidad aparecerá en la orina del lado inyectado que del otro lado. Sabiendo que la orina es recogida independientemente de cada uréter, si fuese glomerular las concentraciones del material excretado deben de ser iguales, esto es lo que sucede, por lo que se demuestra que la excreción es glomerular. (Se inyectó a dos gallinas 100 microgramos por minuto de sulfato de Kanamicina.)

IV IDENTIFICACION Y TOXICIDAD DE LA DROGA

IDENTIFICACIÓN. La identificación de cualquier droga se debe de llevar a cabo:

- física.
- química y
- biológicamente, para verificar su autenticidad y pureza.

FÍSICAMENTE. Debe verse que sea un polvo blanco cristalino, que no presente olor alguno y con un sabor ligeramente amargo.

Debe comprobarse su solubilidad en el agua y la insolubilidad en alcohol, acetona y bencina.

Su peso molecular debe ser de 582.60 (sulfato de Kanamicina).

Que al llevarla a la absorción del espectro infrarrojo, en dispersión en petrolato líquido dé una máxima igual a la que da una preparación similar de referencia estándar de sulfato de Kanamicina U. S. P. Deben ser longitudes de onda máximos e iguales.

QUÍMICAMENTE. Se deben disolver 10 miligramos de sulfato de Kanamicina en 1 ml. de agua destilada y se le añade 1 ml. de solución de HIDRATO DE TRIQUETOHIDRINDENO al 1 por 500 en alcohol butílico normal, añadiendo luego 0.5 ml. de PIRIDINA, calentando a baño de vapor du ante 5 minutos y añadir por último 10 ml. de agua; esta reacción nos debe producir un vivo color —PÚRPURA— o morado, siempre y cuando el sulfato de Kanamicina sea puro.

Se considera que es una reacción específica de las aminas, por lo que se le puede suponer incompleta.

También se debe efectuar la prueba de identificación de los sulfatos, debiendo de producirse un precipitado blanco insoluble en los ácidos clorhídrico y nítrico con la solución reactivo (S. R.) de cloruro de BARIO pudiendo hacerse también con S. R. de ACETATO DE PLOMO formando un precipitado blanco soluble en solución de acetato de amonio.

Tratándose con 40% de ácido sulfúrico durante 1 hora y 20 (100 minutos) a 100 C., se obtiene un producto similar al furfural al llevarlo al espectro ultravioleta.

Una identificación que se puede considerar colorimétrica, pero incompleta, es la que da la Kanamicina con la GLICOCOLA que produce un color —AZUL— que es visible aun en soluciones al 1 por 1000.

BIOLÓGICAMENTE. La eficacia terapéutica de cualquier antibiótico debe demostrarse así. En la Kanamicina se debe probar su efecto inhibitorio sobre los microorganismos, antes de ponerla a la venta.

Una reducción en la actividad antimicrobiana puede revelar también cambios que todavía no se pueden poner de manifiesto químicamente.

Para usos prácticos en su valoración biológica se lleva a cabo la técnica según la farmacopea.

El sulfato de Kanamicina debe contener una cantidad de Kanamicina A equivalente a no menos de 75% y no más del 5% de Kanamicina B, ambas calculadas en una base anhidra; debe verificarse según la farmacopea y bajo prueba de límite de Kanamicina B.

Debe contener no menos de 90% y no más de 115% de la cantidad de Kanamicina marcada.

El sulfato de Kanamicina destinado a uso medicinal debe ser estéril y responder favorablemente a la prueba de pirógenos. (Inyectables.)

Control biológico, límite de Kanamicina B, esterilidad, pirógenos y todos los demás controles, deben llevarse a cabo según las indicaciones de la farmacopea de los Estados Unidos más reciente.

TOXICIDAD. Existen en la Kanamicina como en toda droga dos tipos de toxicidad.

- Toxicidad aguda y
- Toxicidad crónica

TOXICIDAD AGUDA. La toxicidad aguda es medida por la dosis letal (DL₅₀), en animales de laboratorio, principalmente en ratones, encontrando:

- Por vía oral 10,000 mg/K.
- Por vía intravenosa 316 mg/K.
- Por vía intraperitoneal 1679 mg/K.
- Por vía intramuscular 1657 mg/K.
- Por vía subcutánea 1648 mg/K.

Dando como ya se dijo una dosis terapéutica para el hombre de 15 a 30 miligramos por kilo, con un margen de seguridad considerable, de 50 a 100 veces la dosis utilizada.

Esta dosis no se debe de sostener innecesariamente.

TOXICIDAD CRÓNICA. Estudiada también en animales de laboratorio. Descrito ya en tolerancia, la toxicidad crónica de la droga consiste en:

—Ataque al octavo par craneano, con hipoacusia y a veces des-arreglos vestibulares, precedida por zumbidos o mareos.

—Ataque renal que se manifiesta por alteraciones del sedimento urinario, con hematuria microscópica, albuminuria, cilindruria, retención nitrogenada a veces con elevación de la creatinina y urea moderadas, presentándose oliguria con mayor frecuencia.

Está asociada con la rápida excreción de la droga por filtración glomerular y la reabsorción selectiva del agua (pero no de Kanamicina), en los túbulos.

Como se ve esta toxicidad evoca a la de otros antibióticos básicos hidrosolubles y con fórmulas parecidas a la de la Kanamicina (Neomicina, Estreptomicina y Dihidroestreptomicina).

Sin embargo es inferior a la de los antibióticos similares y sólo se manifiesta en el hombre después de un lapso muy largo de tiempo y se observa claramente que los signos de toxicidad renal desaparecen o parecen desaparecer al poco tiempo de suspender la medicación y puede no ser una indicación para suspender la terapéutica con la Kanamicina si el paciente responde al tratamiento; de ser posible se controlará al enfermo con el audiograma, antes y durante el tratamiento.

La sordera sufrida puede ser irreversible o transitoria, unilateral o bilateral.

Se observó en pacientes ambulatorios en los que se usó Kanamicina en tratamientos cortos (5 a 7 días, excepcionalmente 15 a 20), en dosis moderadas (un gramo al día o sea de 13 a 16 mg/Kg, en individuos de complexión media), que nunca aparecieron signos tóxicos renales y los auditivos no son apreciables en la vida normal, considerándolos nulos. Si se hacían estudios audiométricos era apreciada una alteración mínima, notando que los sonidos que se pierden son los de mayor frecuencia.

Se debe procurar siempre fraccionar las dosis diarias para evitar las curvas elevadas de concentraciones sanguíneas y para poner fin a los efectos acumulativos eventuales en la sangre. Puede ser que las relaciones con las altas concentraciones sean debidas a una insuficiencia del riñón.

En los casos de irritación renal no se han visto aparecer ni albuminuria ni modificaciones de la función en sí; pero si por algún imprevisto (tiempo), apareciera oliguria y aumento del Nitrógeno Ureico sanguíneo se debe suspender la terapéutica para evitar un coma hepático o nefrítico.

No se observa ninguna alteración hepática ni hematopoyética en tratamientos bien controlados, apareciendo eosinofilia por un mal control.

La Kanamicina por comparación es menos nefrotóxica que los antibióticos parecidos a ella.

Ha habido casos muy raros de sensibilización a la droga, manifestados por urticarias o exantemas, fiebre medicamentosa, dolores de cabeza y parestesias (anomalía de la percepción de las sensaciones), diarreas y estomatitis, rash, prurito y rash maculopapular.

Conclusión: predispone francamente a los accidentes tóxicos el haber usado anteriormente Estreptomina, Dihidroestreptomina y Neomicina.

El aplicarla en pacientes con disfunción renal en donde la excreción se retarda y cuando estos están mal hidratados.

Méjrobo. Se encontro que la Kanamicina efectua según las especies animales un tropismo particular; para evaluar sus efectos en ellos se comparo con drogas de parentesco cercano.

Demostrando con ello que la Kanamicina se puede seguir administrando por más tiempo que las demás, por ser menos tóxica.

Se pudo comprobar que en les —ratos— no producía ningún efecto tóxico, siendo en comparación con Neomicina, Estreptomina y Dihidroestreptomina mayor el margen de seguridad.

En las —ratas— se demostraron cambios en las células renales sobre todo en los machos, degenerando y llegando hasta necrosis. El ataque al oído que se presentó en las adiestradas fue de menor intensidad por comparación con los demás antibióticos al tener necesidad de aumentar el sonido al cual estaban enseñadas a escuchar, siendo menor el aumento en intensidad de volumen estimulante en el grupo tratado con Kanamicina.

En los —conejos— no se observó esclerosis ni afecciones en la vena, sin embargo, si se aplicaban los antibióticos aprisa había muerte, aparentemente por paro respiratorio; fueron en general poco afectados por los antibióticos.

Los —gatos— fueron los más afectados, con pérdida muy marcada del equilibrio y habilidad para enderezarse, al sacrificarlos por necesidad por ya no poder caminar sin dar traspies, sus riñones mostraron desde simples manchas hasta necrosis, ocurriendo esto más temprano con los otros antibióticos que con la Kanamicina.

A los —perros— se les afectó menos el equilibrio, aunque éstos tuvieron ataques renales preponderantes, observando en general que fueron menos afectados. Les fue administrada por mas tiempo la Kanamicina en comparación con los demás antibióticos.

Como se pudo leer durante las encuestas con los animales y en comparación se sacó en conclusión que en el hombre actuaría con comodidades para el tratante y el tratado advirtiendole que se debe de hidratar abundantemente.

**V PARTE EXPERIMENTAL
RELACION DE SUS EFECTOS
BACTERICIDA COMPARATI-
VAMENTE CON:**

**ESTREPTOMICINA
TETRACICLINAS
ERITROMICINA Y
CLORAMFENICOL**

PARTE EXPERIMENTAL. Para llevar a cabo la parte experimental se siguió parte de la técnica de pruebas y valoraciones biológicas de antibióticos.

Se buscó la técnica de valoración de cada uno de los antibióticos en estudio y se obtuvieron cepas de las bacterias más usuales (COLIFORMES Y COCOS), para su estudio comparativo:

MATERIAL.

<i>Antibióticos</i>	<i>Microorganismos</i>
Kanamicina	ESCHERICHIA
Estreptomina	AEROBACTER
Tetraciclina	KLEBSIELLA
Eritromicina	PARACOLON
Cloramfenicol	ESTREPTOCOCO
	ESTAFILOCOCO

MEDIOS DE CULTIVO

Agar-sangre, agar con hormonas, agar-peptona-caseína, agar-peptona, caldo peptonado, caldo con hormonas.

APARATOS Y CRISTALERÍA

Autoclave, potenciómetro, balanza, estufa.

Cajas petri, matraces de uno y medio litro, asa de platino, cilindros de acero inoxidable, pinzas, discos de papel filtro, papel filtro, papel manila y de estraza, frascos de Roux, perlas de vidrio,

embudos, matraces aforados de 100 y de 1000, tubos de ensaye, gradillas, cesto de alambre, algodón.

REACTIVOS Y SUBSTANCIAS

Acido clorhidrico normal, hidróxido de potasio normal, ácido fosfórico, amortiguadores de fosfato, hidróxido de sodio al 10%, corazón o carne magra de vaca o ternera, peptona, gelatina, cloruro de sodio, un huevo, sangre desfibrinada o citratada, digerido pancreático de caseina, extracto de levadura, extracto de carne, dextrosa, agar, fosfato dibásico de potasio, bifosfato de potasio, agua cuanta sea suficiente.

TÉCNICA DE LOS MEDIOS

Se procedió en primer término a preparar los medios:

	Agar Peptona Caseina (g)	Agar con Peptona (g)	Caldo de Peptona (g)
Peptona	6.0	6.0	6.0
Digerido pancreático de caseina	4.0	—	—
Extracto de levadura (Biosate)	3.0 8.0	3.0 —	1.5 —
Extracto de carne	1.5	1.5	1.5
Dextrosa	1.0	—	1.0
Agar	15.0	15.0	—
Cloruro de Sodio	—	—	3.5
Fosfato Dibásico de Potasio	—	—	3.68
Bifosfato de Potasio	—	—	1.32
pH. final	6.55 ± .05	6.55 ± .05	7.0 ± .05

Se disolvieron los ingredientes en suficiente agua purificada para obtener 1000 ml y se ajustaron los pH tanto con ácido clorhidrico como con potasa normales para dar después de la esterilización que fue a 121° C. durante 30 minutos; el pH indicado para cada uno: sólo cuando se preparó el medio para la Estreptomicina se dio un pH final de 7.9 con un 0.05 más o menos de diferencia.

Como se permiten ligeras modificaciones a los ingredientes individuales, si el medio resultante posee propiedades que favorezcan el crecimiento en debida forma, tuve que substituir el Digerido pancreático de caseína y el extracto de Levadura con un producto elaborado llamado BIOSATE que tiene ambos en proporción similar; como se observa, sólo fue en la preparación del Agar-Peptona-Caseína.

CALDO CON HORMONAS

Corazón de vaca picado	500 g
Peptona	10 g
Gelatina	10 g
Cloruro de Sodio	5 g
Huevo batido	1
Agua c. b. p.	1000 ml

Se mezcla y se calienta entre unos 65° ó 70° C, se da reacción alcalina al tornasol con solución de sosa al 10% y se mantiene una hora a fuego lento reponiendo el agua evaporada, se deja asentar, se decanta o sifonea y se ajusta a un pH de 7.6; se esteriliza.

AGAR CON HORMONAS

A cada litro de caldo con hormonas se le añaden 15 g. de agar, se mezcla bien y se hierve ajustando el pH a 7.6 y se esteriliza; si fuese necesario se clarifica esterilizando en una probeta de porcelana y dejando reposar de un día a otro en la autoclave; se decanta.

Ya perfectamente claro se pica, derrite, distribuye y esteriliza nuevamente.

AGAR CON SANGRE

Al agar con hormonas derretido y a 45° ó 50° C, se le añaden por cada 100 ml de 5 a 10 ml de sangre citratada estéril, se mezcla perfectamente bien y se llenan tubos para inclinar y cajas petri.

DISCOS DE VALORACIÓN

Usé discos de papel WHATMAN núm. 2 estériles de 6.5 mm. de diámetro y los impregné con la solución de cada uno de los antibióticos conforme a la técnica.

CILINDROS. Usé cilindros de acero inoxidable de 6 mm. de diámetro (luz) y 1 cm. de longitud.

CAJAS PETRI. Las cajas petri que usé fueron las de uso común, pero coloqué en su tapa un disco de papel filtro bien ajustado para recoger en él las gotas de la condensación.

AMORTIGUADORES

Preparé los amortiguadores como lo indica el método y ajusté sus pH con el Potenciómetro.

AMORTIGUADOR DE FOSFATO 0.1 M. de pH 4.5; disolvi 13.61 g. de fosfato de potasio monobásico en unos 750 ml. de agua purificada y ajusté el pH a 4.5 ± 0.1 por la adición de hidróxido de potasio 0.1 N. y diluí al aforo de 1000 con agua purificada.

AMORTIGUADOR DE FOSFATO 0.05 M. de pH 6.0; disolvi 1.36 g. de fosfato dibásico de potasio y 5.44 g. de fosfato monobásico de potasio en 75 ml. aproximadamente de agua purificada y aforé a 1000.

AMORTIGUADOR DE FOSFATO al 1% de pH 6.0; disolvi 2.0 de fosfato dibásico de potasio y 8.0 g. de fosfato monobásico de potasio en 75 ml. de agua purificada para aforar a 1000 ml.

AMORTIGUADOR DE FOSFATO 0.1 M. con pH 7.9; disolvi 17.42 g. de fosfato dibásico de potasio en 750 ml. de agua purificada y ajusté el pH a 7.9 por la adición de ácido fosfórico, añadiendo agua hasta aforar.

Para hacer un control biológico que sirva de base para poder enviar la droga al mercado se necesita hacer una referencia con un tipo U. S. P. (Unidad de Tipo de Referencia), en esta valoración no fue necesaria.

MÉTODO GENERAL

PLACAS DE VALORACIÓN. Usé cajas petri con el medio agar-peptonacaseína uniformemente distribuidos; puse aproximadamente de 21 a 25 ml. en cada una y se colocaron en ella los 5 discos comparativos para cada uno de los antibióticos.

PREPARACIONES POR VALORAR. Preparé soluciones de cada uno de los antibióticos según cada monografía, e impregné con ellas cada uno de los discos por colocar en comparación.

KANAMICINA. Disolvi una cantidad de sulfato de Kanamicina, pesada exactamente, en suficiente cantidad de agua destilada esterilizada

para obtener una solución que contenga por cada mililitro el equivalente a 200 mcg. y diluí 1 ml. de esta solución en 100 de amortiguador de fosfato 0.1 M. de pH 7.9 para obtener la preparación de valoración que contenga el equivalente a 2 mcg. de Kanamicina por mililitro. (Un miligramo de sulfato de Kanamicina equivale a 800 microgramos de Kanamicina base.)

ESTREPTOMICINA. Disolví una cantidad adecuada de sulfato de estreptomicina pesada con exactitud, en amortiguador de fosfato de 0.5 M de pH 6.0 para hacer una solución que contenga 1.0 mg./ml.

TETRACICLINAS. Disolví una cantidad adecuada de clortetraciclina en agua purificada estéril para dar una concentración de 1 mg./ml.

ERITROMICINA. Disolví una cantidad adecuada de eritromicina pesada con exactitud, en suficiente metanol para dar una concentración de 10 mg./ml. y disolví posteriormente con amortiguador de fosfato 0.1 M. pH 7.9 para dar una concentración de 1 mg./ml.

CLORAMFENICOL. Disolví una cantidad adecuada de cloramfenicol pesado exactamente en amortiguador de fosfato al 1% de pH 6.0 estéril e hice una solución que contenía 1 mg/ml.

INOCULO

Usé cepas separadas para cada uno de los microorganismos habiendo sido mantenidos previamente en tubo inclinado de agar-peptona-caseína y sembrada en agar reciente una vez a la semana.

Se sembraron abundantemente en estria, en tubo inclinado y se incubaron de 26° a 37°C. para el día siguiente.

Recogí la siembra con caldo peptonado y usé la suspensión para inocular la superficie de un frasco de Roux (uno para cada uno), de 300 ml. de agar-peptona-caseína e incubé de 26° a 37°C., durante 24 horas.

Hice nuevamente una suspensión y sembré en cajas petri con agar-peptona-caseína y en cajas con agar-sangre e inmediatamente puse los discos impregnados de la solución madre (los tomé con unas pinzas flameadas), y con una ligerísima sacudida y pasada por el borde del tubo quité el exceso. Los coloqué separados convenientemente (5 en cada caja, uno por antibiótico) e incubé a 37°C. durante 24 horas.

Después examiné para observar las zonas de inhibición para dar a conocer la susceptibilidad de los microorganismos a cada uno de los antibióticos.

INTERPRETACIÓN

Según la zona de inhibición se interpretó como:

———— sensible	x
———— poco sensible	xx
———— moderadamente sensible	xxx
———— muy sensible	xxxx
———— resistente	—

Para no hacer más tediosa esta prueba se procuró simplificar a lo mínimo, dando sólo resultados por cruces en vez de microgramos por mililitros.

Se hizo otra prueba también comparativa con cilindros de acero inoxidable y con diluciones medias.

Kanamicina	2.0 mcg ml. en amortiguador de fosfato 0.1 M de pH 7.9	
Estreptomicina	1.0 mcg ml. en amortiguador de fosfato 0.1 M de pH 7.9	
Tetraciclina	20 mcg ml. en amortiguador de fosfato al 1% de pH 6.0	
Eritromicina	1.0 mcg ml. en amortiguador de fosfato 0.1 M de pH 7.9	
Cloramfenicol	50 mcg ml. en amortiguador de fosfato al 1% de pH 6.0	

Sacando en conclusión: que la Kanamicina es un antibiótico que ejerce marcada influencia inhibitoria sobre las cepas que presentan resistencia o sensibilidad parcial en comparación con los antibióticos mencionados.

VI RESULTADOS

RESULTADOS — CUADROS

Se observa que la Kanamicina es muy activa a las bacterias resistentes o como ya se dijo parcialmente sensibles a los otros antibióticos, en particular *ESCHERICHIAS*, *AEROBACTER* aerogenes, *KLEBSIELLA* pneumoniae y *PARACOLON*; su acción sobre el *MYCROCOCCLUS* pyogenes es mayor comparando con el *SIREPTOCOCO*.

Cuando se fracasa con los antibióticos en comparación, es el antibiótico que tiene más posibilidades por su acción sobre estos gérmenes, desde luego contando con los grampositivos y los gramnegativos resistentes.

RESULTADOS

	Kanam.	Estrep.	Tetra.	Eritro.	Cloram.
ESCHERICHIA	XXX	X	XX	--	XX
AEROBACTER	XXX	X	XX	--	XX
KLEBSIELLA	XXX	X	XX	--	XX
PARACOLON	XXX	X	XX	--	XX

PRIMERA PRUEBA AGAR-PEPTONA-CASEINA

	Kanam.	Estrep.	Tetra.	Eritro.	Cloram.
ESCHERICHIA	XXXX	X	XX	---	XXX
AEROBACTER	XXX	X	XX	X	XX
KLEBSIELLA	XXX	X	XX	---	XX
PARACOLON	XXX	XX	XX	---	XX

SEGUNDA PRUEBA
 AGAR-SANGRE

	Kanam.	Estrep.	Tetra.	Eritro.	Cloram.
ESTAFILOCOCO					
Micrococcus pyogenes	xxxx		x	xxx	xx
ESTREPTOCOCO					
Streptococcus pyogenes	xxx	x	xxx	xxx	xx

PRIMERA PRUEBA
 AGAR-PEPTONA-CASEINA

	Kanam.	Estrep.	Tetra.	Eritro.	Cloram.
ESTAFILOCOCO					
Micrococcus pyogenes	xxx	-	x	xxx	xx
ESTREPTOCOCO					
Streptococcus pyogenes	xx	x	xx	xx	xx

SEGUNDA PRUEBA
AGAR-SANGRE

RESISTENCIA

RESISTENCIA ADQUIRIDA. Se ha observado la resistencia bacteriana *in vitro* a la Kanamicina que se desarrolla según dos modos:

—Una resistencia de tipo PENICILINA para los gérmenes atrás de las *Mycobacteria*, es decir, una resistencia lenta en aparecer, progresiva y procediendo por etapas.

—Una resistencia de tipo ESTREPTOMICINA para las *Mycobacteria* y gérmenes en general, repentina o sea después de la primera exposición.

Estos fenómenos de resistencia fueron estudiados igualmente "in vivo" para las cepas microbianas aisladas de enfermos; este fenómeno fue estudiado en bacilos tuberculosos, antes y después del tratamiento de duración variable.

RESISTENCIA CRUZADA. A veces un germen vuelto resistente después de la exposición de un solo biótico "in vitro" o "in vivo" puede mostrarse resistente con relación a otros antibióticos por lo que se creyó que este hecho puede producirse también para la Kanamicina.

Entre las drogas antibacterianas conocidas para uso sistemático antibacteriano, se consideró a la Kanamicina relacionada más cercanamente a la estreptomycinina, por lo que se estudiaron las relaciones de sus resistencias cruzadas.

Para empezar, se usó como organismo de prueba una cepa resistente a estreptomycinina de *Escherichia coli*, fue sensible a la Kanamicina sacando en conclusión que si las cepas resistentes a la Kanamicina son también resistentes a la Estreptomycinina; el inverso no es posible.

Estas pruebas se hicieron sobre un medio de agar.

Las cepas de prueba fueron aumentando su resistencia a la Kanamicina por transferencias sucesivas, se observó claramente que fue más lenta en aparecer que a la Estreptomycinina.

En esta forma, por lo menos en *E. coli*, se observó una relación de resistencia cruzada en una sola dirección.

Del mismo modo se quiso observar en los bacilos tuberculosos, usando en este caso el *Mycobacterium* 607, fueron hechas pruebas en medio de caldo de glicerol, se encontraron resistentes a la estreptomina, creciendo en el medio que la contenía y tratados con Kanamicina fueron inhibidos por ella (0.65 mcg/ml.).

Sin embargo se encontró que bacilos tuberculosos resistentes a la Biomicina son insensibles a la Kanamicina pero las cepas resistentes a la Kanamicina son inhibidas en su crecimiento por la Biomicina.

Al llevar a la práctica la curación de una infección, parecía pues lógico a la hora de un tratamiento antituberculoso prescribir al enfermo Estreptomina, Kanamicina y darle al último la Biomicina, para evitarle los inconvenientes de una eventual resistencia cruzada.

Esta prescripción no es aconsejable porque después de una inyección de Estreptomina, una de Kanamicina aparecería una lesión auditiva. Puede suceder también después de la Dihidroestreptomina y de la Neomicina.

En contra, se puede usar después de ellos la Kanamicina sólo y únicamente en los casos de peligro de muerte, cuando los otros antibióticos no han actuado.

Las cepas de estafilococos aisladas de fuentes clínicas y resistentes a algunos de los antibióticos comúnmente usados, no mostraron ninguna relación de resistencia cruzada cuando la Kanamicina se comparó con:

- Penicilina, Tetraciclinas
- Cloramfenicol, Eritromicina
- Noboviocina y Oleandemicina.
- La Estreptomina la mostró en una sola

dirección, en algunos casos.

En conclusión se observa que hubo resistencia cruzada en una dirección con la *E. coli* frente a Estreptomina.

No la hubo con Estreptomina en el caso del *Mycobacterium* 607, aunque la hubo con la Biomicina.

La hubo completa con la Neomicina.

Se cree que el desarrollo, de la resistencia "in vitro" por diluciones seriadas es dependiente de las condiciones experimentales: según los diferentes métodos.

Generalmente, mientras con menos frecuencia se transferían los organismos, menos transferencias se necesitaban para desarrollar la resistencia, esto es verdad, en Estreptomicina y Kanamicina.

Para probar la sensibilidad de organismos aislados de especies clínicas se usaron discos de prueba que según el autor tienen muchas ventajas a pesar de que su uso y exactitud han sido criticados severamente.

El autor hizo una valuación preliminar de la prueba de discos para la Kanamicina.

Tanto los métodos de dilución en placas como en tubos seriados se usaron para determinar el mínimo de concentraciones inhibitorias con resultados prácticamente iguales.

La mayoría de los organismos aislados de especies clínicas fueron estafilococos (casi todos fueron coagulasa positivos).

Se usaron como medios de cultivo placas de agar-sangre-soya (la mayoría de las veces se observó que el medio de cultivo provocaba cambios), por triplicado, haciendo sembrados parejos con una pequeña cantidad de un cultivo hecho en agar durante 18 horas, recogiendo con una asa de platino.

A pesar de que la zona es considerada con un criterio arbitrario para evaluar la sensibilidad, se piensa que la selección cuidadosa de una concentración escogida en un disco, es útil para determinar si un organismo es resistente dependiendo de si hay zona o no hay zona de inhibición.

Se usaron discos; variaron desde 1 microgramo por mililitro.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

También llamado actividad antimicrobiana

GRAM POSITIVOS		GRAM NEGATIVOS	
<i>Actinomyces bovis</i>		<i>Aerobacter aerogenes</i>	2.8
<i>Bacillus anthracis</i>	1.1	<i>Brucella abortus</i>	
<i>B. subtilis</i>	0.25	<i>Brucella melitensis</i>	
<i>Clostridium septicum</i>		<i>Brucella suis</i>	
<i>Clostridium tetani</i>		<i>Eberthella typhosa</i>	
<i>Clostridium welchii</i>	200.0	<i>Escherichia coli</i>	15.6
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		<i>Esch. acidilactici</i>	
<i>C. pseudodiphtheriae</i>		<i>Esch. communior</i>	
<i>C. xerosis</i>	1.4	<i>Hemophilus ducreyi</i>	
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	11.2	<i>Hemophilus influenzae</i>	
<i>Staphylococcus albus</i>		<i>H. parainfluenzae</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Hemophilus pertussis</i>	
<i>Streptococcus fecalis</i>	31.3	<i>Klebsiella ozaenae</i>	
<i>Streptococcus equi</i>		<i>K. pneumoniae</i>	1.0
<i>Streptococcus hemolyticus</i>		<i>K. rhinoscleromatis</i>	
<i>Streptococcus salivarius</i>		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Streptococcus viridans</i>		<i>N. intracellularis</i>	
		<i>Pasteurella lepisepctica</i>	
		<i>Past. pestis</i>	
		<i>Past. tularensis</i>	
		<i>Proteus vulgaris</i>	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62.5
		<i>Salmonella aertrycke</i>	
		<i>Salmonella enteritidis</i>	1.6
		<i>S. paratyphi</i>	
		<i>S. chottmülleri</i>	12.5
		<i>S. suipestifer</i>	
		<i>S. typhi murium</i>	
		<i>Shigella paradysenteriae</i>	1.6
		<i>Vibrio comma</i>	0.8
ACIDO RESISTENTE			
<i>MYCOBACTERIUM tuberculosis</i>			

ESPECTRO GENERAL ANTIBACTERIANO DE LA KANAMICINA

(Concentraciones mínimas inhibitorias)

MICROORGANISMOS	mcg/ml.
Aerobacter aerogenes	2.8
Alcaligenes faecalis	3.1
Bacillus anthracis	1.1
Bacillus cereus	3.1
Bacillus cereus var. mycoides PCI 213	3.1
Bacillus circulans ATCC 9961	1.25
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.25
Brucella bronchiseptica	3.1
Candida albicans núm. 520	1.000.0
Clostridium welchii	200.0
Cornebacterium xerosis	1.4
Diplococcus pneumoniae	11.2
Escherichia coli ATCC 8739	15.6
Gaffkya tetragene	1.25
Klebsiella pneumoniae	1.0
Lactobacillus acidophilus ATCC 4326	25.0
Lactobacillus casei ATCC 4646	50.0
Micrococcus pyogenes var. aureus 209 P	0.25
Mycobacterium sp núm. 607	0.31
Neisseria sp	2.5
Proteus sp núm. 28017	15.6
Pseudomona aeruginosa	62.5
Salmonella enteritidis ATCC 4432	1.6
Salmonella gallinarum	1.6
Salmonella paratyphi A	1.6
Salmonella paratyphi B	6.25
Salmonella pullorum	0.8
Salmonella schottmülleri	12.5
Salmonella typhosa	3.9
Sarcina lutea ATCC 10054	3.9
Serratia marcescens	3.1
Serratia marcescens (yale)	6.25
Shigella dysenteriae	1.6
Shigella paradysenteriae	1.6
Shigella sonnei	3.1
Streptococcus agalactiae ATCC 1077	25.0
Streptococcus dysgalatae ATCC 9926	3.1
Streptococcus faecalis PCI 1305	31.3
Streptococcus mitis ATCC 9811	100.0
Streptococcus pyogenes C-203	50.0
Streptococcus sanguis ATCC 1056	50.0
Vibrio comma	0.8

ESPECIFICIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS EN COMPARACIÓN

Kanamicina	Estreptomina	Tetraciclina	Eritromicina
ESTAFILOCOCO epidémico de hospital	MYCOBACTERIUM tuberculoso	HEMOPHILUS influenza	ESTAFILOCOCO dorado
ESCHERICHIAS resistentes	HEMOPHILUS influenza	HEMOPHILUS pertussis	CORYNEBACTERIUM diphtheriae
AEROBACTER	PASTEURELLAS	HEMOPHILUS ducreyi	ENTEROCOCOS
KLEBSIELLA PARACOLON	ENTEROCOCCUS	RICKETTSIAS	
MYCOBACTERIUM tuberculoso		GONOCOCO	
		BRUCELLA	
Cloramfenicol		SHIGELLA	
SALMONELLA typhi (fiebre tifoidea)		AMIBAS histolíticas	
Salmonellas		GRANULOMAS venéreo e inguinal	
		PASTEURELLAS	

EN CLINICA PARA APLICARLA SE TOMA ESTE CUADRO PARA DAR
LOS ANTIBIOTICOS DE ELECCION

MICROORGANISMOS AISLADOS

ANTIBIOTICOS DE ELECCION

	Kana.	Esrtep.	Tetr.	Erit.	Clor.
D. NEUMONIAE (Neumococo)			X	X	X
STREPTOCOCCUS PYOGENES (Estreptococo (hemolítico))			X	X	X
MICROCOCCUS PYOGENES VAR. AUREUS (Estafilococo ordinario dorado)			X	X	X
STAPHYLOCOCCUS EPIDEMICO DE HOSPITAL	X		X	X	X
CLOSTRIDIAS (Gangrena gaseosa)			X	X	X
CORINEBACTERIUM DIPHTHERIAE (Bacilo difterico)			X	X	
NEISSERIA MENINGITIDIS (Meningococo)			X	X	X
NEISSERIA GONORRHOEAL (Gonococo)			X	X	X
HEMOPHILUS INFLUENZAE		X	X	X	X
HEMOPHILUS PERTUSSIS (Tosferina)			X	X	X
HEMOPHILUS DUCREYI (Chancro blando)			X		X
ESCHERICHIA COLI (Sistematicas)	X		X		X
ESCHERICHIA COLI (Enterol)	X		X		X
AEROBACTER KLEBSIELLA-PARA- COLON	X	X	X		X
SHIGELLAS	X	X	X		X
SALMONELLAS					X
SALMONELLA TYPHI (Fiebre tifoidea)					X
RICKETTSIAS (Tifo, fiebre Q, fiebre de las montañas rocosas)			X		X
BRUCELLAS (Brucelosis)		X	X		
PROTEUS	X			X	X
TREPONEMA PALIDUM				X	X
PASTURELLAS (Peste y tularemia)		X	X	X	X
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSO	X	X	X		

Es el antibiótico que combate a los agentes patógenos sin exigir al organismo el esfuerzo que agota al enfermo, economizando ante todo las defensas naturales.

Ofreció efectos protectores y terapéuticos en infecciones neumocóccicas y tífoidicas en ratones.

Lleándola al hombre ofreció, como se observa claramente, una protección y curación en todo muy aceptable.

Se encontró que en las infecciones ya sea con carácter endémico o epidémico es segura en el ataque.

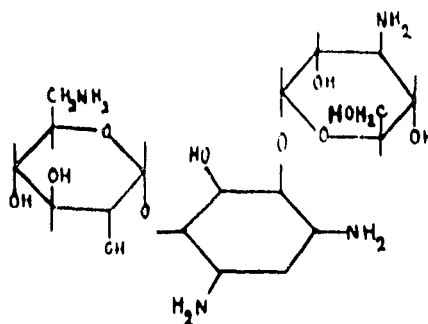
Se puede considerar que en general es el antibiótico más apropiado en comparación, sin dejar por supuesto de usarse los demás.

Pongo aquí esquemáticamente comparaciones generales de cada uno de los antibióticos en estudio (ver cuadro).

KANAMICINA

P. M. 00150

$C_{15}H_{22}N_2O_6$



Pólvo blanco cristalino modesto y ligeramente amargo. Soluble en agua, insoluble en alcohol, acetona y éter.

Ventajas de 6 a 8 h. am. de 12 h. en.

DOSES

Intramuscular: 1 a 2 g. 2-3 horas, adultos; 15 a 30 mg. K. 12 h. en niños.

Oralmente: 1 a 2 g. 6 u. B. h.

Suero sanguíneo: 0.5 a 112.

Líquido espinal (con mueres normales): trazas a 0.5.

Saliva: 1.3 a 3.3.

Acetato (propionato): 1.1 a 2.1.

Serumum: 0.1.

Heces: 0.01 a 110.

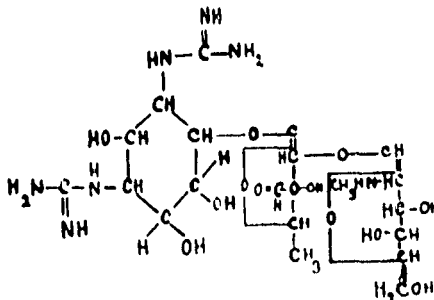
Inalante: 25 mg/ml a 30 mg/día.

2.5 mg/ml en un inhalador en un caso para un tratamiento pleural, transuretral, acústico, inhalaciones, intratecal, intraventricular.

ESTREPTOMICINA

P. M. 50158

$C_{14}H_{20}N_4O_{12}$



Gránulos o polvo de color blanco o ligeramente rosado o parduzco, es inodoro y de sabor amargo, es higroscópico pero no es afectado por el aire o luz.

Soluble en agua, insoluble en alcohol, éter y cloroformo.

1 a 2 gramos diarios, adultos.

50 mg. K. día, niños a intervalos de 8 horas.

No se difunde oralmente.

A alcanza la mayoría de los tejidos y líquidos orgánicos incluso el espinal, cuando se aplica intramuscularmente.

TETRACICLINAS

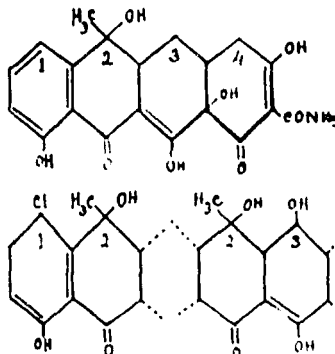
Clortetraciclina
Streptomyces aureofaciens

Oxitetraciclina
Streptomyces tinnovus

Tetraciclina pura y dimetil clortetraciclina, por fermentación del *Streptomyces aureofaciens*.

Tetraciclina piridinometil.

Tetraciclina



En general; son polvos cristalinos ligeramente amarillentos son casi inodoros y tienen sabor amargo.

Ligeramente solubles en agua, en la proporción 1:75 y en alcohol, 1:500; son solubles en soluciones alcalinas, son prácticamente insolubles en acetona, cloroformo y éter.

Intramuscular: venoso y oral: Clortetraciclina, Oxitetraciclina y tetraciclina puras de 1 a 2 g. día.

Oralmente: Dimetil Clortetraciclina, de 600 a 1600 mg. diarios.

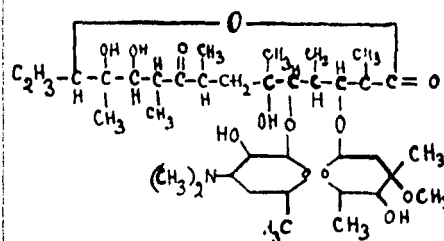
Tetraciclina piridinometil 350 mg./12 horas.

Difunden rápidamente las tetraciclina en general; en tejidos, sangre, líquido espinal; variando según el grupo químico característico.

ERITROMICINA

P. M. 73395

$C_{14}H_{22}NO_6$



Cristales o polvos blancos suavemente amarillentos, son prácticamente inodoros y ligeramente higroscópicos.

Solubles en agua, en la proporción de 1 a 1000, solubles en alcohol, cloroformo y éter.

Oralmente: de 1 a 2 gramos.

Venosa en dosis de 1 a 3 gramos día, en venoclisis lenta.

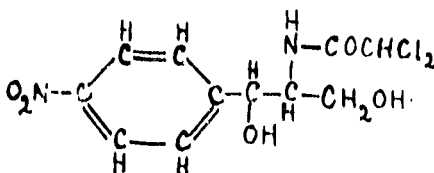
Muscularmente: 100 mg./2 ml.

Se difunde favorablemente y en relación con su grupo radical característico. (Propionil Eritromicina, hemiquetal de Eritromicina, el hemiquetal de propionato de Er, y el acetato de hemiquetal de Eritromicina.)

CLORAMFENICOL

P. M.

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$



Finos cristales aciculares o láminas alargadas blancas de sabor francamente amargo.

Soluble en alcohol, propilalcohol y acetona etc.

En agua solo en 1:1000.

2 a 3 gramos diarios.

En dosis de uso específico 1 g. diarios durante 11 días.

Absorbe en el intestino y alcanza rápidamente todos los tejidos y líquidos incluso el espinal.

Síntesis por su sencillez.

SPECTRO ANTIBACTERIANO		SPECTRO ANTIBACTERIANO EN CONCENTRACIONES MINIMAS INHIBITORIAS		ASOCIACIONES		RESISTENCIAS CRUZADAS		INDICACIONES CLINICAS		TOXICIDAD		ESTABILIDAD				
GERMINES SENSIBLES GRAM POSITIVOS GRAM NEGATIVOS M. TUBERCULOSO INTERMEDIO	<i>D. pneumoniae</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	Sulfonamidas Penicilina Tetraciclinas Isoniasida y PAS (Antituberculosa)	Las tiene solo frente a Neomicina y Estreptomicina (E solo) Sobre el bacilo tuberculoso tiene resistencia cruzada con la Anomicina	Infecciones sistémicas. Infecciones otolaringológicas. Infecciones bajas respiratorias. Broncomononias del lactante prematuro. Meningitis purulentas. Infecciones urinarias. Fiebres tifoides. Diarreas infecciosas de los prematuros, recién nacidos y lactantes portadores de quistes amebianos. Curugía de vientre cuando hay peritonitis consecutiva a perforación intestinal por tifosia. Tuerculosis. Anthrax aguda. Osteomielitis hematógenas agudas. Flora banal y patógena del intestino.	Ataca al octavo par craneano involucrando las funciones auditivas y vestibulares relacionado con el alusio demostrado en los altos niveles séricos y con su duración. -Predispone a los accidentes de la edad y el uso de otros antibióticos. Se evita con hidratar bien al enfermo controlar la audición con el audiograma -Neurotoxicidad y pocas reacciones alérgicas. Se deben restringir estos preparados por la aparición de la Kanamicina.	Muy estable pH de 3.5 a 7.5 frascos de bien cerrados						
	<i>Escherichia coli</i>	1.3	333	1.3	333											
	<i>Aerobacter aerogenes</i>	1.0	100	1.0	100											
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.4	100	0.4	100											
	<i>Salmonella</i>	37	333	37	333											
	<i>Shigella</i>	12	100	12	100											
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37	100	37	100											
	<i>Proteus</i>	37	100	37	100											
	<i>Hemophilus influenzae</i>	0.39		0.39												
	<i>Brucella</i>	5.0		5.0												
	<i>M. tuberculosis</i>	2.0	10	2.0	10											
	GRAM POSITIVOS GRAM NEGATIVOS M. TUBERCULOSO AMPLIO	<i>Diphococcus pneumoniae</i>	1.5	1.5	3.0						3.0	Triacetiloleandomicina, Novobiosina y Kanamicina, en menor grado la Neomicina y Polmixina	Casi no se presentan resistencias cruzadas, pero en cambio, si hay resistencia pura en Aerobacter, Klebsiella, Paracolon, etc.	Tifo y fiebre de las montañas, problemas infecciosos respiratorios, tseferina, fiebre de Malta, disenterias, meningitis, etc.	-Presentan mayor estabilidad en ácidos, siendo más estables otras dependiendo de sus radicales.	
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.2	0.2	0.2						0.2					
		<i>Bacillus anthracis</i>	3.0	3.0	3.0						3.0					
		<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0.7	0.3	0.3						0.3					
<i>Neisseria meningitidis</i>		3.0	3.0	3.0	3.0											
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		1.5	1.5	1.5	1.5											
<i>Hemophilus influenzae</i>		0.4	0.7	0.3	0.3											
<i>Hemophilus pertussis</i>		3.0	3.0	3.0	3.0											
<i>Clostridium (perfringens, sporogenes)</i>		0.3	0.3	0.3	0.3											
<i>Clostridium tetani</i>		0.3	0.3	0.3	0.3											
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		6.0	6.0	3.0	3.0											
<i>Hemophilus ducreyi</i>		1.0	1.0	1.0	1.0											
<i>Treponema pallidum</i>		1.0	1.0	1.0	1.0											
<i>Brucella</i>		3.0	3.0	3.0	3.0											
<i>Pasteurellas</i>		0.1	0.1	0.1	0.1											
<i>Brucella bronchiseptica</i>	0.3	0.3	3.0	3.0												
<i>Listeria monocytogenes</i>	1.5	1.5	1.5	1.5												
GRAM POSITIVOS GRAM NEGATIVOS COCCOS VIRUS DE MOLECULA GRANDE -INTERMEDIO-	<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupos A-G)	0.01	0.1			-Con Sulfonamidas, Penicilina, Cloramfenicol y Tetraciclinas	-Con varias cepas de <i>Micrococcus pyogenes</i> frente a Oleandomicina, Triacetiloleandomicina y Spiramicina.	-Endocarditis bacterianas, pielonefritis, epidemias de hospital o cuando las pruebas de sensibilidad muestran que es activa.	-Poco tóxicas, con algunos síntomas gástricos e intestinal (náuseas, vómitos, diarreas, agranulocitosis y super infecciones por gérmenes resistentes. -La inyección intramuscular es muy irritante.	-Dependiendo los radicales característicos.						
	<i>Streptococcus viridans</i>	0.05	0.1													
	<i>Streptococcus faecalis</i>	0.15	1.0													
	<i>Streptococcus mitis</i>	0.01														
	<i>D. pneumoniae</i>	0.0009	0.03													
	<i>Micrococcus pyogenes var. aureus</i>	0.05	1.00													
	<i>C. diphtheriae</i>	0.001	0.02													
	<i>Neisseria meningitidis</i>	0.3	5.0													
	<i>Hemophilus influenzae</i>	1.2	1.5													
	<i>Hemophilus pertussis</i>	0.31														
	<i>Clostridias</i>	0.08	5.0													
	<i>Pasteurellas</i>	0.007	12.0													
	<i>Listeria monocitigena</i>	0.1	0.3													
	GRAM POSITIVOS GRAM NEGATIVOS Y EN SALMONELAS AMPLIO	<i>D. pneumoniae</i>	2.3									Triacetiloleandomicina, Neomicina, Kanamicina, Polmixina, Sulfonamidas, Estreptomina y Tetraciclinas, etc.	Resistencia bacterianas. Casi sin resistencias cruzadas.	Específica de la fiebre tifóidea, diarreas infecciosas, peritonitis, etc.	Ocasional anemia aplásicas, aunque da raras oportunidades de descubrir la con tiempo. En niños ha ocasionado la muerte.	-Estable en condiciones neutroderadamente
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	1.1	20												
<i>Streptococcus faecalis</i>		6.0														
<i>Micrococcus pyogenes var. aureus</i>		6.0	100													
<i>Clostridium botulinum</i>		12.5														
<i>Neisseria catarrhalis</i>		0.39														
<i>Hemophilus influenzae</i>		0.6														
<i>Escherichia coli</i>		12.0	5													
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1.7	50													
<i>Aerobacter aerogenes</i>		3.0	50													
<i>Shigella</i>		3.0	5													
<i>Salmonella</i>		3.0	5													
<i>Salmonella typhi</i>		1.6														
<i>Pasteurella multocida</i>		0.4														
<i>Brucella bronchiseptica</i>		6.0														
<i>Proteus</i>	3.0	50														
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100.0															
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6.2															

	UNIT	MCG	MI.
penicilinas	10	100	
tetraciclinas	10	100	
ampicilinas	10	100	
cloranfenicol	10	100	
estreptomicina	10	100	
gentamicina	10	100	
kanamicina	10	100	
neomicina	10	100	
paralomicina	10	100	
colistina	10	100	
clindamicina	10	100	
clotrimazol	10	100	
fluconazol	10	100	
voriconazol	10	100	
isotretinoina	10	100	
retinoides	10	100	
ácido salicílico	10	100	
ácido acetilsalicílico	10	100	
ácido paracetamolico	10	100	
ácido mefenámico	10	100	
ácido nimesulico	10	100	
ácido valproico	10	100	
ácido etacrinaico	10	100	
ácido fenilbutirico	10	100	
ácido fenilacetico	10	100	
ácido salicílico	10	100	
ácido acetilsalicílico	10	100	
ácido paracetamolico	10	100	
ácido mefenámico	10	100	
ácido nimesulico	10	100	
ácido valproico	10	100	
ácido etacrinaico	10	100	
ácido fenilbutirico	10	100	
ácido fenilacetico	10	100	

... (text describing antibiotic usage and resistance trends in the Americas during the 1960s-1970s)

... (text discussing the impact of antibiotic resistance on clinical practice and public health)

... (text providing a summary of the findings and conclusions of the study)

	UNIT	MCG	MI.
penicilinas	10	100	
tetraciclinas	10	100	
ampicilinas	10	100	
cloranfenicol	10	100	
estreptomicina	10	100	
gentamicina	10	100	
kanamicina	10	100	
neomicina	10	100	
paralomicina	10	100	
colistina	10	100	
clindamicina	10	100	
clotrimazol	10	100	
fluconazol	10	100	
voriconazol	10	100	
isotretinoina	10	100	
retinoides	10	100	
ácido salicílico	10	100	
ácido acetilsalicílico	10	100	
ácido paracetamolico	10	100	
ácido mefenámico	10	100	
ácido nimesulico	10	100	
ácido valproico	10	100	
ácido etacrinaico	10	100	
ácido fenilbutirico	10	100	
ácido fenilacetico	10	100	

Sulfonamidas
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Penicilinas
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Tetraciclinas
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ampicilinas
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Cloranfenicol
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Estreptomicina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Gentamicina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Kanamicina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Neomicina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Paralomicina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Colistina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Clindamicina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Clotrimazol
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Fluconazol
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Voriconazol
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Isotretinoina
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Retinoides
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido salicílico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido acetilsalicílico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido paracetamolico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido mefenámico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido nimesulico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido valproico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido etacrinaico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido fenilbutirico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

Ácido fenilacetico
 Sin resistencia en las zonas estudiadas.

... (text describing antibiotic usage and resistance trends in the Americas during the 1960s-1970s)

... (text discussing the impact of antibiotic resistance on clinical practice and public health)

	UNIT	MCG	MI.
penicilinas	10	100	
tetraciclinas	10	100	
ampicilinas	10	100	
cloranfenicol	10	100	
estreptomicina	10	100	
gentamicina	10	100	
kanamicina	10	100	
neomicina	10	100	
paralomicina	10	100	
colistina	10	100	
clindamicina	10	100	
clotrimazol	10	100	
fluconazol	10	100	
voriconazol	10	100	
isotretinoina	10	100	
retinoides	10	100	
ácido salicílico	10	100	
ácido acetilsalicílico	10	100	
ácido paracetamolico	10	100	
ácido mefenámico	10	100	
ácido nimesulico	10	100	
ácido valproico	10	100	
ácido etacrinaico	10	100	
ácido fenilbutirico	10	100	
ácido fenilacetico	10	100	

Fractobacterias
 Con resistencia en las zonas estudiadas.

Con Sulfonamidas
 Penicilinas, Cloranfenicol y Tetraciclinas.

Con varias cepas de
 Mycobacterium tuberculosis frente a Penicilina, Fractobacterias y Sulfonamidas.

... (text describing antibiotic usage and resistance trends in the Americas during the 1960s-1970s)

... (text discussing the impact of antibiotic resistance on clinical practice and public health)

	UNIT	MCG	MI.
penicilinas	10	100	
tetraciclinas	10	100	
ampicilinas	10	100	
cloranfenicol	10	100	
estreptomicina	10	100	
gentamicina	10	100	
kanamicina	10	100	
neomicina	10	100	
paralomicina	10	100	
colistina	10	100	
clindamicina	10	100	
clotrimazol	10	100	
fluconazol	10	100	
voriconazol	10	100	
isotretinoina	10	100	
retinoides	10	100	
ácido salicílico	10	100	
ácido acetilsalicílico	10	100	
ácido paracetamolico	10	100	
ácido mefenámico	10	100	
ácido nimesulico	10	100	
ácido valproico	10	100	
ácido etacrinaico	10	100	
ácido fenilbutirico	10	100	
ácido fenilacetico	10	100	

Fractobacterias
 Resistencias múltiples. Casi sin resistencias cruzadas.

Específicas de la fiebre tifoidea, diarreas infecciosas, peritonitis, etc.

... (text describing antibiotic usage and resistance trends in the Americas during the 1960s-1970s)

... (text discussing the impact of antibiotic resistance on clinical practice and public health)

	UNIT	MCG	MI.
penicilinas	10	100	
tetraciclinas	10	100	
ampicilinas	10	100	
cloranfenicol	10	100	
estreptomicina	10	100	
gentamicina	10	100	
kanamicina	10	100	
neomicina	10	100	
paralomicina	10	100	
colistina	10	100	
clindamicina	10	100	
clotrimazol	10	100	
fluconazol	10	100	
voriconazol	10	100	
isotretinoina	10	100	
retinoides	10	100	
ácido salicílico	10	100	
ácido acetilsalicílico	10	100	
ácido paracetamolico	10	100	
ácido mefenámico	10	100	
ácido nimesulico	10	100	
ácido valproico	10	100	
ácido etacrinaico	10	100	
ácido fenilbutirico	10	100	
ácido fenilacetico	10	100	

Fractobacterias
 Resistencias múltiples. Casi sin resistencias cruzadas.

Específicas de la fiebre tifoidea, diarreas infecciosas, peritonitis, etc.

... (text describing antibiotic usage and resistance trends in the Americas during the 1960s-1970s)

... (text discussing the impact of antibiotic resistance on clinical practice and public health)

ASOCIACIONES. Cuando se han observado fracasos sola, se ha asociado, aunque las conclusiones de ellas llevaria a problemas y discusiones acaloradas, por pensarse en antagonismos, sólo prefirieron indicar que la Kanamicina es compatible con la Penicilina, usándola en contra de infecciones mixtas.

La Penicilina Kanamicina se utiliza en padecimientos bronconeumónicos graves del prematuro y recién nacido; peritonitis, y bacteremias.

Pero la Kanamicina se puede combinar con las tetraciclinas no existiendo entre ambas ningún fenómeno de antagonismo.

La Tetraciclina Kanamicina se prescribe en infecciones graves por gérmenes resistentes, bacteremias, peritonitis y bronconeumonias.

Esta combinación es de gran utilidad en las infecciones urinarias refractarias.

La combinación de Kanamicina con el Cloramfenicol está indicada en el tratamiento de algunos padecimientos infecciosos con localización intestinal que se acompañen o no de diarreas; se pueden usar las combinaciones en tratamientos pre y postoperatorios.

La Kanamicina Cloramfenicol, se emplea en padecimientos graves (pielonefritis, bacteremias o bronconeumonias rebeldes a todo tipo de antibióticos, peritonitis por perforación, etc).

VII BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA POR CAPITULOS

CAPITULO 1º	PAGINA 2º	SUMERACION GENERAL	DATOS BIBLIOGRAFICOS
1-1	23	1	HAMAO UMEZAWA NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, Tokio, Japan.
1-2	24	2	UMEZAWA H., M. UEDA, K. MAEDA, K. YAGISHITA, S. KONDO, Y. OKAMI, K. UTAHARA, Y. OSATO, K. NIITA, & T. TAKEUCHI 1957. Production and isolation of new antibiotics, Kanamicin. <i>J. Antibiotics Japan, Ser. A, 10:181.</i>
1-3	24	3	MAEDA K., M. UEDA, K. YAGISHITA, S. KAWAGI, S. KONDO, M. MURASE, T. TAKEUCHI, Y. OKAMI & H. UMEZAWA, 1957. Studies on Kanamicin. <i>J. Antibiotics Japan, Ser. A, 10:223.</i>
1-4	25	4	UMEZAWA H., M. UEDA, K. MAEDA, K. YAGISHITA, S. KONDO, Y. OKAMI, K. UTAHARA, Y. OSATO, K. NIITA & T. TAKEUCHI 1957. Production and isolation of a new antibiotics, Kanamicin. <i>J. Antibiotics Japan, Ser. A, 10:181.</i>
1-5	25	5	MAEDA K., M. UEDA, K. YAGISHITA, S. KAWAGI, S. KONDO, M. MURASE, T. TAKEUCHI, Y. OKAMI & H. UMEZAWA, 1957. Studies on Kanamicin. <i>J. Antibiotics Japan, Ser. A, 10:223.</i>
1-6	25	6	DOCTER MAURICE PELLE ANCIEN. <i>Extene Dess Hospitaux de Paris, 1960.</i>
1-7	25	7	El mismo que el seis.
1-8	25	8	El mismo que seis y siete.
1-9	26	9	El mismo que el dos.
1-10	26	10	BELLEAU, O. F. Et al antibiotics. <i>Ann, 1950:59.</i>
1-11	26	11	El mismo que el dos.
1-12	26	12	M. L. CHICK, O. R. FAHREN, D. L. JOHNSON, F. M. PASTERNAK, H. SCHMIDT & L. R. HOOVER Research Division Bristol Laboratories Inc, SPRINGFIELD, N. Y.
1-13	26	13	En el al anterior.

CAPITULO 1	PAGINA 2	NUMERACION GENERAL	DATOS BIBLIOGRAFICOS
H-1	29	14	M. J. GROS, O. B. FARDING, D. L. JOHNSON, F. M. PAULERMITH, H. SCHMITZ, & I. R. HOOPER, 27 a 29 N.Y. A of S, 1958.
H-2	29	15	TAKEUCHI, T., T. HIKIJI, K. NITTA, S. YAMAZAKI, S. ABE, H. TAKAYAMA & H. UMEZAWA, 1957. Biological studies on Kanamicin. <i>J. Antibiotics Japan, Ser. A, 10:107</i> .
H-3	29	16	El mismo que el seis.
H-4	29	17	El mismo que el catorce.
H-5	29	18	El mismo que el dos.
H-6	29	19	El mismo que el tres.
H-7	30	20	SCHMITZ H., O. B. FARDING, F. A. O'HEERON, M. A. ROUSCHIE & I. R. HOOPER, 1958. Kanamicin III, Kanamicina B, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 80:2911.
H-8	30	21	KUEHL, F. JR., M. N. BISHOP & K. FOLKERS, 1951 Streptomycis Antibiotics XXIII 1, 3-diamino 1, 5, 6-Trihydroxiciclohexane from Neomycin A. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 73:881.
H-9	31	22	GROS M. J., O. B. FARDING, D. L. JOHNSON, H. SCHMITZ, D. F. WHITEHEAD, I. R. HOOPER & R. U. LEMUEX, 1958. Kanamicin II, The hexosamina units. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 80:2342.
H-10	31	23	PETERSON D. H. & L. M. REINECKE 1950. A paper chromatographic technique and its application to the study of new antibiotics. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 72.
H-11	31	24	OHLE H. & L. VON VARCHA 1928. Ueber die Acetonverbindungen und ihre Umwandlungsprodukte IX Umwandlung der Monoacetonoglucose. <i>Ber deut Chem. Ges</i> 61:1203.
H-12	31	25	GROS M. J., O. B. FARDING, D. L. JOHNSON, D. F. WHITEHEAD, I. R. HOOPER & R. V. LEMUEX 1958. Kanamicin IV, The structure of Kanamicin. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 80:4115.
H-13	32	26	DYER J. R., 1954. The chemistry of Neomicine. Ph. D. thesis Univ. III KUEHL, F. JR.; M. N. BISHOP & K. FOLKERS, 1951. Streptomycis antibiotics XXIII 1, 3-diamino-1, 5, 6-Trihydroxicyclohexane from Neomicina A. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 80:2342.
H-14	33	27	BARKER S. A., E. J. BOURN, M. STACLY & D. H. WHILLIX 1954. Infrared spectra of carbohydrates. I. Some derivatives of D-glucopyranose. <i>J. Chem. Soc.</i> : 471.
III		28	ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES Volumen 56, Vol. 2, pag. 17 a 100. The Basic and Clinical Research of The New Antibiotic Kanamicin; by MAX-

			WELL, FINLAND (Conference Chairman), R. B. ARONSON, A. BALTCH, S. H. BERGER, L. B. BERMAN, S. BLAU, J. F. BOWEN, P. A. BUNN, E. A. CAMPBELL, T. C. CHALMERS, I. COHN, JR., G. O. CRISP, M. J. CROOK, G. A. CROOK, F. G. DAVIES, H. L. DICKINSON, I. DONOMAE, A. H. DUBRE, W. W. FALCON, O. B. FARDING, S. M. FINEGOLD, C. J. FISHER, A. GOUREVITCH, P. H. GREY, L. B. GUZE, T. HASHIMOTO, R. D. HERROLD, W. L. HEWITT, R. H. LUGH, I. R. HOOPER, N. N. HUANG, J. B. HUFTALEN, G. A. HUNT, T. ICHIKAWA, D. L. JOHNSON, I. M. JONES, K. KANAI, N. B. KANOF, N. KARABATSOS, S. KATZ, C. R. KLEEMAN, V. KNIGHT, G. M. KODIA, O. KRAJNYAK, C. M. KUNIN, J. LEIN, J. LEIN, C. H. MAN, M. H. MANWELL, J. H. McCLEMENT, V. MONTALBINE, O. T. MONZON, A. J. MOSES, E. S. NASH, D. E. NAIMANN, F. M. PALERMITI, R. V. PLATON, A. PRIGOT, T. A. PUGLISI, A. D. RUSSETTI JR., E. A. RILEY, J. R. ROGIN, V. Z. ROSSOMANO, A. RUIZ SANCHEZ, F. RUIZ SANCHEZ, A. M. RUTENBERG, A. SARRIA, N. SATO, K. SEIBSIEDEN, H. SCHMIT, E. B. SCHWEINBERG, B. A. SHIDLOVSKY, D. G. SIMONSON, A. W. STAFFA, W. SELENKEN JR., H. TAKAHASHI, W. G. THURMAN, J. R. THURSTON, W. H. TIMBERLAKE, D. E. TISCH, J. M. TYNDA, H. UMESAWA, P. F. WEHRLE, H. D. WEINSTEIN, H. WELCH, A. WHITE, K. J. R. WILCHMA, M. E. WINFIELD, G. K. WOMACK, K. W. WRIGHT, W. W. WRIGHT, K. YANAGISAWA, E. M. YOW & MD. YOW.
III		29	NOCIONES DE TERAFETICA Y FARMACODINAMIA POR EL CORONEL MEDICO CRUJANO DEMETRIO MAYORAL PARDO, Tercera edición.
III		30	Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, L. Cardenal, séptima, Salvat editores.
III		31	BIOCHIM. Biophys. Acta, 55:787-9 14 mayo 62, FINEGOLD D. S., DAVIS B. D.: Paradoxical effects of Streptomycos, Kanamycin and Neomycin on Escherichia coli ribonucleic acid.
III-1	41	32	Según Welch, White y Gourevitch.
III-2	41	33	YANAGISAWA, K., K. KANAI & E. TACHIBANA, 1957, Studies on Kanamycin, a new antibiotics against tubercle bacillus, II. J. Antibiotics Japan, Ser. I, 10:330.
III-5	41	34	El mismo que el treinta y uno.
III-3	41	35	MORIKAWA Y., 1958, Bacteriological studies on Kanamycin II Inhibition of bactericidal effect of Kanamycin by egg yolk J. Antibiotics Japan, Ser. I, In press.

CAPITULO 1°	PAGINA	NUMERACION GENERAL	PAIS BIBLIOGRAFICO
III-1	42	36	GOURBATCH, A., G. A. HUNG & J. LEIN 1958. Antibacterial activity of Kanamycin Antibiotics & Chemotherapy, 3:149-159.
			WAKSMAN, S. A. (Ed) 1958. Neomycin Its Nature and Practical Application. <i>Wil-</i> <i>lison & Wilkins</i> Baltimore, Md.
			DAVIS, B. D. & E. S. MINGIOLI. 1950. Mu- tants of <i>Escherichia coli</i> requiring methio- nion or vitamin B ₁₂ . <i>J. Bacteriol.</i> 60:17-28.
			THOFFERS, H. F. 1956. Some inadequacies of culture transfer datadas indices of drug resistance rates. <i>Antibiotics & Chemothe-</i> <i>rapy</i> 6:692-701.
			NORTONOR, J. H. 1957. The proportion of tetracycline resistant mutants in bacillus megatheriumcultures. <i>J. Gen. Phys.</i> 41: 131-141.
III-1	45	37	LURIA, S. E. & M. DELBRUCK. 1943. Muta- tions of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. <i>Genetics</i> , 28:491-511.
III-2	45	38	Cohn. Antiséptico intestinal extraído de la REVUE MEDICALE FRANCAISE N° 6, Junio 1959.
III-3	45	39	Bunn. Concentraciones sanguíneas de Kana- micina extraída de la REVUE MEDICALE FRANCAISE N° 6, junio de 1959.
III-4	45	40	Welch. Concentraciones urinarias de Kana- micina en el hombre; extraído de la RE- VUE MEDICALE FRANCAISE N° 6, junio de 1959.
III-5	46	41	Tisch. Concentraciones de Kanamicina en el líquido cefalorraquídeo.
III-6	46	42	Umezawa y otros.
III-7	47	43	Riley, Hirsch; Ancien externe dess Hospi- taux de Paris 1960. Doctor Maurice Petit.
III-8	47	44	Boger. Eliminación Glomerular de Kanami- cina en el hombre. Doctor Maurice Petit. Ancien externe dess Hospitaux de Paris. 1960.
			Sperber modificado por Rannick y otros.
III		45	INDEX MICK Edición 20 Pág. 587
III		46	FARMACOPIA DE LOS ESTADOS UNIDOS N° XVI.
III		47	ADVISORY COMMITTEE ON PHARMACOLOGY U. S. N° XVI.
III		48	PHARMACOLOGICAL STUDIES WITH KANAMICIN By D. E. Tisch, J. B. Hultalen, & H. L. Dickinson. Research Division, Bristol La- boratories Inc., SYRACUSE, N. Y.
III		49	UMEZAWA Y COLABORADORES. <i>J. Antibiotics</i> <i>Japan.</i>
V		50	Igual que el cuarenta y seis.
V		51	FARMACOPIA DE LOS E.E. U.U. N° XV.
V		52	FARMACOPIA DE LOS E.E. U.U. N° XIV.

CAPITULO 1°	PAGINA 2°	PAGINA NUMERACION GENERAL	DATOS BIBLIOGRAFICOS
VI		53	STENSKEN, GOURVITICH
VI		54	WRIGHT
VI		55	STENSKEN
VI		56	WILLIAM E. CLAPPER, Lovelace Clinical Al- buquerque, Nuevo México.
VI		57	La Kanamicina en urología por A. Vigneron.
		58	KANAMICINA, Meiji Seika Kaisha Ltd. 8, 2- Chome Kyobashi Chud Ku, Tokio, Japan.
		59	NEW AND NONPOTENTIAL DRUGS 1962, Evalua- ter by J. M. I. Council on Drugs.
		60	THE DISPENSARY OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 1960, Edición Osol-Parrar-Pratt.
		61	Literatura para Médicos de cada uno de los antibióticos.
		62	THE ABSORPTION AND EXCRETION OF KANA- MYCIN IN HUMAN BEINGS, G. A. Cronk, MD.; D. E. Nauman, MD.
		63	A CRITICAL CLINICAL EVALUATION OF KANA- MYCIN IN SEVERE INFECTIONS, C. James Duke, Sol Katz, Robert E. Donohoe, and Joseph Febocko.
		64	KANAMYCIN, Sydney M. Finegold, MD., Los Angeles.
		65	UN NOUVEL ANTI-BIOTIQUE, LA KANAMYCI- NE, ETUDE EXPERIMENTALE "IN VITRO", G. Andrieu, J. Monnier et R. Bourse.
		66	QUIMICA ORGANICA, Fieser y Fieser.
		67	QUIMICA ORGANICA, Donald J. Cram, Geor- ge S. Hammond.
		68	TRATADO DE QUIMICA ORGANICA, Prof. Dr. Pablo Karrer.
		69	MÉTODOS DE LABORATORIO CLINICO, W. E. Bray.
		70	MÉTODOS DE LABORATORIO, Kolmer, Spaulding, Robinson.
		71	APPLETON'S NEW SPANISH DICTIONARY.