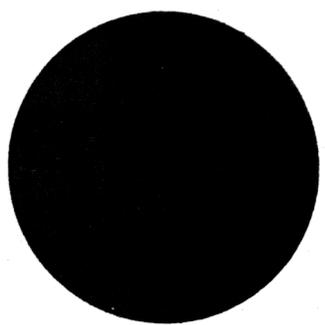


LF
61528
KAN



**EL NUEVO ANTIBIOTICO
BACTERICIDA DE AMPLIO ESPEC-
TRO CONTRA GRAN VARIEDAD
DE MICROORGANISMOS, INCLUSO
ESTAFILOCOCOS, RESISTENTES
A LOS DEMAS ANTIBIOTICOS**

**BIBLIOTECA
UNIVERSITARIA
FARMACIA
MADRID**

KANAMICINA

Lefa

LABORATORIOS ESPAÑOLAS DE FARMACOLOGIA APLICADA

LEFA

Director Dr. M. Jáuregui, Médico y Farmacéutico

Agentes exclusivos para España de

MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. - TOKIO - JAPON



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5311267674

R

KANAMICINA LEFA

Descubierta en 1955 en el Instituto de Higiene de Tokio por el profesor Umezawa y sus colaboradores.

Es producida por una nueva especie de *Streptomyces* (*S. Kanamyceticus*) y se ha podido obtener en cantidades industriales gracias a los técnicos de la Meiji Seika Kaisha, de Tokio.

三

Bactericida contra gran número de gérmenes Gram positivos, Gram negativos y ácido-alcohol resistentes (*Mycobacterium tuberculosis*).

El único antibiótico activo contra microbios resistentes al cloramfenicol, penicilina, estreptomina, eritromicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, oleandomicina y novobiocina solos o asociados entre sí.

Los más rebeldes *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, y *Shigella* son sensibles a la Kanamicina.

De gran estabilidad en soluciones acuosas.

Muy bien tolerada. Con las dosis habituales no presenta toxicidad inmediata, tardía ni crónica.

La Kanamicina proporciona muy frecuentemente buenos resultados en las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, y *Proteus vulgaris* que hasta el presente no habían respondido a ningún antibiótico.

九

Abundante literatura sobre la Kanamicina existe en todos los países científicamente más adelantados. En 1958 se celebró en Nueva York un symposium internacional sobre este antibiótico y en 1959 otro en Tokio.

La fórmula química de la Kanamicina ha sido ya totalmente dilucidada.

KANAMICINA LEFA

La Kanamicina es un antibiótico básico hidrosoluble descubierto en 1955 por el doctor Umezawa y sus colaboradores del Instituto Nacional de Higiene del Japón.

Se obtiene a partir del caldo de cultivo de una nueva especie de *Streptomyces* (*St. Kanamyceticus*) aislado del suelo de un terreno de la provincia japonesa de Naganó.

La Kanamicina es activa tanto "in vitro" como "in vivo" contra las bacterias Gram positivas y Gram negativas así como las ácido-resistentes (*Mycobacterium tuberculosis*). Inhibe fuertemente el crecimiento de estos microorganismos y ejerce un poderoso efecto protector contra las infecciones producidas por ellos. Los experimentos llevados a cabo en muy diversos animales demostraron su mínima toxicidad, tanto aguda como crónica.

Actualmente en todos los países del mundo puede disponerse del Sulfato de Kanamicina gracias a los trabajos de investigación y fabricación llevados a cabo desde el descubrimiento de este antibiótico, que hace época, por los técnicos de los Laboratorios de la Meiji Seika Kaisha quienes confirmaron sus notables efectos terapéuticos en minuciosos estudios clínicos llevados a cabo en cientos de enfermos.

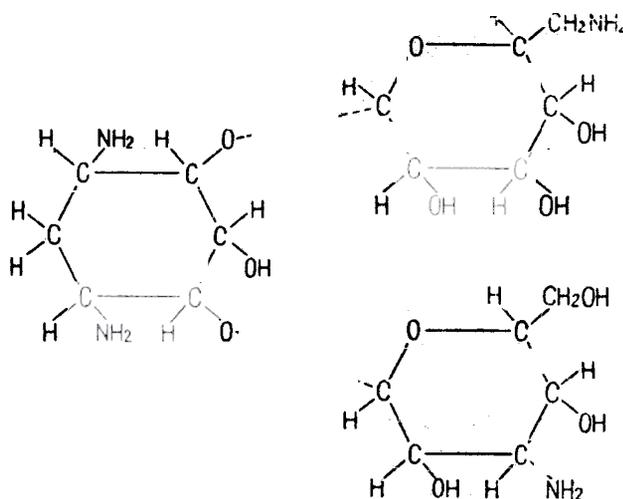
La Kanamicina Lefa está constituida por el Sulfato de Kanamicina, fabricado en el Japón por los Laboratorios Meiji, y su actividad viene expresada en gramos de la base.

PROPIEDADES QUIMICAS Y FISICAS

El sulfato de Kanamicina es un polvo blanco cristalino, higroscópico y muy soluble en el agua.



El pH de las soluciones acuosas al 5 por ciento es de 6.0-7.5. Su fórmula química es $C_{18} H_{36} N_4 O_{11} \cdot H_2 SO_4 \cdot H_2 O$ y está formada por desoxiestreptamina (6-deoxi-6-amino-d-glucosa) y otra aminohexotosa (Kanosamina).



ACCION FARMACOLOGICA

La LD₅₀ de la Kanamicina intravenosa en ratones, ratas y conejos es 200 a 300 mg. por Kg. de peso de ani-

mal y la intraperitoneal y subcutánea en los ratones, de 1.700 mg. por Kg.

La Kanamicina está exenta de toxicidad tardía o crónica. Los ratones toleran diariamente 400 mg. por Kg. durante 30 días por vía subcutánea y 355 mg. por Kg. durante 6 semanas.

La inyección subcutánea de fuertes dosis diarias (subcutáneas o intramusculares) durante 3 meses, en perros, no produjo perturbaciones en las funciones hepatorenal y hematopoyética, ni tampoco acciones secundarias.

Tampoco se observaron efectos nocivos en monos que durante 50 días, recibieron dosis cotidianas de 200 mg. por Kg. de peso.

ABSORCION Y EXCRECION

Administrada por vía intramuscular la Kanamicina alcanza su máximo nivel sanguíneo al cabo de una hora, se distribuye en varios órganos y se elimina aproximadamente el 50 por 100 en la orina de las 24 horas, como puede verse por la siguiente gráfica:

DISTRIBUCION de la Kanamicina en conejos tras inyección de 37,5 mg./Kg. a las dos, cinco y veinticuatro horas.

	Después de 2 horas	A las 5 horas	A las 24 horas
Sangre	24,0 mcg/ml.	2.3 mcg/ml.	— mcg/ml.
Orina	6,300.0 "	1,014.0 "	354.0 "
Riñón	67,2 mcg/Gm.	33.6 mcg/Gm.	30,9 mcg/Gm.
Bazo	9.3 "	8.4 "	2.1 "
Hígado	2.3 "	2.0 "	—
Bilis	7.5 mcg/ml.	6.9 mcg/ml.	4.8 mcg/ml.
Corazón	3.9 mcg/Gm.	1.8 mcg/Gm.	— mcg/Gm.
Pulmón	23.7 "	5.6 "	— "
Ovario	3.8 "	—	— "

ESTABILIDAD

La Kanamicina es sumamente estable, tanto en forma de cristales como de polvo amorfo o de solución acuosa, hasta el extremo de no perder actividad cuando se calienta a 100° centígrados durante una hora. Por consiguiente, no es necesario conservarla en la refrigeradora.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La Kanamicina se muestra como un poderoso inhibidor de los efectos de gran variedad de organismos, tanto Gram-positivos, como Gram-negativos, así como de bacterias ácido-resistentes (*Mycobacterium tuberculosis*), pero es menos activa frente a muchas cepas de estreptococos.

La Kanamicina no presenta resistencia cruzada con otros antibióticos frecuentemente usados en terapéutica. Los estafilococos, *Escherichia coli* y *Shigella*, que se han hecho resistentes para otros antibióticos, son sensibles a la Kanamicina. También responden favorablemente a la Kanamicina el *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la estreptomina, PAS e Hidrazida del ácido isonico-tínico.

Igualmente ejerce frecuentemente un efecto favorable en las infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa* y al *Proteus vulgaris*, que hasta ahora habían sido rebeldes a todos los tratamientos.

CONCENTRACION INHIBIDORA MINIMA

ORGANISMOS	mcg / cm. c.
<i>Aerobacter aerógenes</i>	
<i>Alcaligenes faecalis</i>	
<i>Bacillus anthracis</i>	1.1
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> PCI 213	
<i>Bacillus circulants</i> ATCC 9961	
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	
<i>Brucella bronchiseptica</i>	
<i>Candida albicans</i> n.º 520	> 1000.0
<i>Clostridium welchii</i>	> 200.0
<i>Corynebacterium xerosis</i>	
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	11.2
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	
<i>Gaffkya tetrágena</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356	
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 4646	
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> 209P	
<i>Mycobacterium</i> sp. n.º 607	0.31
<i>Neisseria</i> sp.	
<i>Proteus</i> sp. n.º 28017	

ORGANISMOS	mcg/cm. c.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62.5
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 4432	1.6
<i>Salmonella gallinarum</i>	
<i>Salmonella paratyphi</i> A.	
<i>Salmonella paratyphi</i> B.	6.25
<i>Salmonella pullorum</i>	
<i>Salmonella schottmuelleri</i>	
<i>Salmonella typhosa</i>	
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 10054	
<i>Serratia marcescens</i> (U. of Wisc.)	
<i>Serratia marcescens</i> (Yale)	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i>	1.6
<i>Shigella paradysenteriae</i>	1.6
<i>Shigella sonnei</i>	3.1
<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC 1077	
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ATCC 9926	3.1
<i>Streptococcus faecalis</i> PCI 1305	31.3
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 9811	100.0
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	
<i>Streptococcus sanguis</i> ATCC 1056	
<i>Vibrio comma</i>	0.8

INDICACIONES

INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

En las tonsilitis, traqueitis, bronquitis, pneumonitis, bronconeumonía, abscesos de pulmón, pleuritis, empiema y bronquiectasias producidas por *Staphylococcus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* y *Pseudomonas*.

INFECCIONES URINARIAS

En las pielitis agudas, en las cistitis agudas y crónicas, en la gonorrea y en otras varias afecciones urinarias la Kanamicina ha producido gran número de curas o de notables mejorías en infecciones ocasionadas no sólo por *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Aerobacter aerógenes* sino incluso por *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa* intratables con otros antibióticos. En el caso de la gonorrea los exámenes microscópicos y los cultivos resultaron negativos en gonococos al cabo de 3 ó 24 horas de una sola inyección de 1 gramo de Kanamicina. Generalmente los síntomas subjetivos se mejoran a las 6 horas. Todos los casos curaron totalmente con un total de 1 a 6 gramos.

En la tuberculosis renal, cística, epididimal y prostática la Kanamicina sola o asociada al PAS hizo desaparecer la sintomatología subjetiva paralelamente a una gran mejoría de los exámenes cistoscópicos y urinarios.

También se ha utilizado con resultados favorables como profiláctico de las infecciones post-operatorias.

INFECCIONES SUPURADAS

En los forúnculos, abscesos, carbunco, linfadenitis, mastitis, heridas infectadas, osteomielitis, sífilis latente, etc., los resultados obtenidos con la Kanamicina fueron calificados de excelentes (23 %), de eficaces (48,7 %) y de ineficaces en el 23 % de los casos.

La Kanamicina se mostró muy eficaz en 13 de 15 casos en los que se vió que el agente causal era el estafilococo. También produjo notables efectos en caries de las costillas de tipo actinomicótico y tuberculoso en asociación con estafilococias resistentes. No obstante la Kanamicina se mostró ineficaz frente a un ántrax dorsal producido por *Streptococcus hemolyticus*.

SEPTICEMIA

En la septicemia producida por estafilococcus aureus, Proteus, Pseudomonas, E. Coli, A. aerógenes y otros organismos Gram negativos el número de resultados satisfactorios fué igual al de casos negativos.

ENDÓCARDITIS BACTERIANA

En un caso de endocarditis de la tricúspide con múltiples infartos sépticos en los pulmones producido por *Staphylococcus aureus hemolyticus* que había recibido 24 millones de unidades de penicilina y más de 2 gramos de eritromicina siguiendo la enfermedad un curso muy grave, se inició la terapéutica con Kanamicina en dosis diarias de 0,5 gm. durante dos días, luego de un gramo durante 5 semanas, y finalmente de 0,5 gm. durante dos semanas. Un pronto descenso de temperatura se produjo al cuarto día y por radioscopia se pudo apreciar finalmente la resolución de los infartos sépticos. Este verda-

dero triunfo terapéutico se mantuvo después en exámenes ulteriores.

SALMENOLOSIS, SHIGELOSIS Y OTRAS INFECCIONES

Respondieron favorablemente a la Kanamicina.

COMA HEPATICO

En el 55 % de los casos de enfermedades hepáticas graves asociadas con síntomas neurológicos, la administración por vía oral de 12 gramos divididos en cuatro dosis iguales produjo satisfactorios resultados. El único efecto desagradable observado fué el de diarreas en la tercera parte de los casos.

INFECCIONES INFANTILES

La Kanamicina produjo resultados satisfactorios en el tratamiento de enfermedades pediátricas que podemos resumir así: 70 % de tonsilitis aguda; 62 % de faringitis, 59 % de escarlatina, 69 % de bronquitis aguda, 73 % de bronconeumonías, 100 % de impétigo y forunculosis, 80 % de enteritis aguda, 68 % de dispepsias agudas y 66 % de infecciones secundarias.

TUBERCULOSIS PULMONAR

Interesantes y profundos estudios han sido realizados bajo la dirección del Profesor Donomae por el Comité de Quimioterapia de la Tuberculosis del Ministerio de Educación del Japón en la Facultad de Medicina de la Universidad de Osaka, desde Septiembre de 1957 habiendo estudiado detalladamente 128 enfermos. La Kanamicina se muestra casi igual que la estreptomycin. Tiene gran

eficacia en enfermos resistentes a la hidrazida, estreptomina y PAS. Con dosis adecuadas los efectos tóxicos se presentan rara vez. Es conveniente al igual que con la estreptomina la asociación con PAS. También es particularmente útil en enfermos alérgicos a la estreptomina.

MODO DE EMPLEO Y POSOLOGIA

El polvo de un vial de KANAMICINA LEFA se disuelve en los 4 c.c. del disolvente de la ampolla que se acompaña en cada envase. Un centímetro cúbico de esta solución equivale a 0,250 gramos, y dos centímetros cúbicos a 0,500 gramos, lo que permite una fácil dosificación.

Se practica siempre inyección intramuscular en el cuadrante supero-externo del glúteo.

EN LA TUBERCULOSIS

Inyección de 1 gramo un día si y otro no (3 gramos por semana). Esta medicación conviene asociarla, como norma general, con 10 gramos diarios de PAS (Benzo-Pas Lefa).

EN LAS INFECCIONES AGUDAS

Adultos: 1 a 2 gms. diarios repartidos en dos o cuatro dosis iguales. Niños: 30 a 50 mg. por Kg. de peso, dividiendo la dosis en dos o cuatro al día.

EN LAS INFECCIONES GONOCOCICAS AGUDAS

Inyección de una dosis diaria de 1 gm. de 1 a 4 días con-

secutivos. Los síntomas subjetivos mejoran considerablemente después de 6 horas y el examen bacteriano se hace negativo por observación microscópica y en los cultivos, 3 a 24 horas después de iniciada la medicación.

INFECCIONES RESPIRATORIAS, URINARIAS E INFECCIONES SUPURADAS

Se inyecta 1 ó 2 gms. diarios en una o dos veces, hasta que el médico lo considere necesario.

INFECCIONES INTESTINALES, TALES COMO DISENTERIA Y DIARREA AGUDA

Se inyecta de 0,5 a 1 gm. dos veces al día (cada 12 horas). En muchos casos los síntomas clínicos mejoran dentro de los 2 ó 7 días.

INTERVENCIONES QUIRURGICAS

La instilación intraperitoneal de 0,5 gm. de Kanamicina disueltos en 20 c.c. antes de cerrar el campo operatorio proporciona excelentes resultados en las peritonitis causadas por la rotura o gangrena de órganos abdominales infectados. En estas operaciones conviene, antes de intervenir, inyectar intravenosamente antibióticos de amplio espectro.

PRECAUCIONES

La Kanamicina produce pocas reacciones secundarias. Raramente se ha observado diarrea, dolor local, cefalalgia, somnolencia y signos de irritación renal, que desaparecen rápidamente suspendiendo la medicación. Más importantes son los signos de disfunción del octavo par craneal (zumbidos de oído, vértigo y sordera) que se han

observado en algunos pocos pacientes. Esto ha ocurrido, sobre todo, en enfermos de más de 45 años que habían recibido 18 o más gramos de Kanamicina, pero la frecuencia de la aparición es extremadamente baja si la dosis se mantiene por debajo de 6 gms. a la semana. De todas formas, la Kanamicina parece tener menor toxicidad que la estreptomina para el nervio auditivo. No obstante, en los enfermos renales la Kanamicina debe emplearse con gran cuidado.

PRESENTACION DE LA KANAMICINA LEFA

Cada envase contiene un vial de Sulfato de Kanamicina equivalente a 1 gm. de Kanamicina base y una ampolla de 4 c.c. de disolvente estéril apirógeno.