

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL



Uso de Kanamicina en el control de mastitis en un establo lechero

Por:

Felipe De Jesús Martínez González

MEMORIAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón Coahuila,

Diciembre 2021.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Uso de Kanamicina en el control de mastitis en un estable lechero

Por:


Felipe de Jesús Martínez González


MEMORIAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL


Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

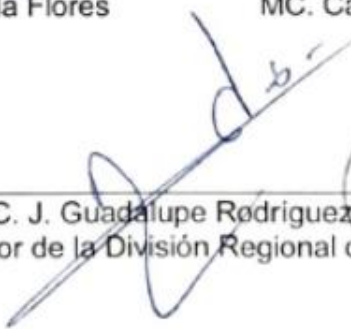
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:


Dr. Silvestre Moreno Avalos
Asesor Principal


IZ. Héctor Manuel Estrada Flores
Coasesor


MC. Carlos Raúl Rascón Díaz
Coasesor


MC. J. Guadalupe Rodríguez Martínez
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Diciembre, 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

Uso de Kanamicina en el control de mastitis en un establo lechero

Por:

Felipe de Jesús Martínez González

MEMORIAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA



Dr. Silvestre Moreno Avalos
Presidente



MC. Carlos Raúl Rascón Díaz
Vocal

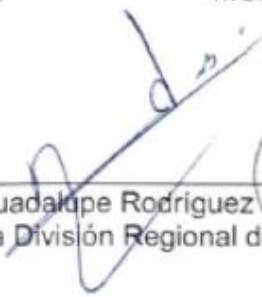
Aprobada por:



IZ. Héctor Manuel Estrada Flores
Vocal



MC. Gerardo Arellano Rodríguez
Vocal Suplente



MC. J. Guadalupe Rodríguez Martínez
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Diciembre, 2021

AGRADECIMIENTOS

A dios y a mi padre por estar con migo en cada etapa de mi vida.

DEDICATORIAS

A mi esposa e hijos por ser mi motivación de vida.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIAS	ii
RESUMEN	iv
I.- INTRODUCCIÓN	1
II.- ORIGEN DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS	2
III.- ESTRUCTURA GENERAL DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS	3
IV.- PROPIEDADES GENERALES DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS	3
V.- ASPECTOS GENERALES KANAMICINA	4
5.1.- Farmacocinética.....	4
5.2.- Farmacodinamia	5
5.3.- Efectos Adversos	5
VI. CASO CLÍNICO DONDE SE ADMINISTRO KANAMICINA	6
6.1.- Desarrollo	6
6.2.- Resultados	7
6.3.- Conclusión	8
VII.- LITERATURA CITADA	9

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 División sistémica de cada cuarto mamario	7
Figura 2 Diferencias del perfil farmacéutico entre cefalexina y kanamicina	8

RESUMEN

Durante el periodo de la pasantía de la carrera de medicina veterinaria he laborado en una empresa farmacéutica veterinaria donde distribuimos, creamos nuevas alternativas y contamos con una amplia gama de productos diferenciados e innovadores que permiten satisfacer necesidades específicas de nuestros clientes en cada una de las regiones en las que estamos, utilizados para la ganadería lechera y de carne, avicultura, porcicultura, caprinos, ovinos y equinos.

Kanamicina MDKR 10% es un producto elaborado y distribuido por la empresa en donde actualmente trabajo, indicado en el tratamiento de infecciones provocadas por gérmenes sensibles a la Kanamicina: *Staphilococcus aureus*, *Proteus*, *Escherechia Coli*, *Shigellas*, *Mycobacterium*, etc. Eficaz en el tratamiento de la mastitis, septicemias, nefritis, neumonías, enteritis, actinobacilosis, etc.

La mastitis es uno de los problemas más recurrentes en la producción lechera es por ello que en esta revisión se hablara de una alternativa de tratamiento.

La presente revisión de literatura describe las características y propiedades de un fármaco comercializado para el uso en la producción lechera.

Palabras clave: Aminoglucósidos, Antibiótico, Kanamicina, *Streptomyces kanamyceticus*, Mastitis.

I.- INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son un amplio grupo de sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, y originan su destrucción. La era de los agentes antimicrobianos se inicia a principios de 1929, cuando Alexander Fleming demostró que la penicilina podía convertirse en una sustancia quimioterapéuticamente efectiva, seguido de este acontecimiento surge la “Edad de oro” de los antibióticos, donde las investigaciones se centraron fundamentalmente alrededor de las sustancias antibacterianas de origen microbiano denominadas antibióticos. Desde el primer ensayo clínico que se hizo el 12 de enero de 1941, los avances de la terapia antimicrobiana no han cesado debido a la introducción de nuevas moléculas, con menos efectos secundarios, mejor tolerancia y comodidad de posología, nuevas formas de prescripción, indicaciones y continuo cambio de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos. (Sánchez, *et al.*, 2004)

Actualmente se dispone de una amplia gama de agentes antimicrobianos sistémicos, dentro de la clasificación en familias, los antibióticos se dividen en: macrólidos, descubiertos por Gardner y Chain en 1942 al descubrir la espiramicina primer antibiótico de este grupo, los aminoglucósidos aparecen a finales de 1940, a los cuales pertenece la kanamicina, la tetraciclina descubierta en el año de 1950, los betalactámicos desarrollados en la década de 1970 y las quinolonas apareciendo a finales de 1980 (Sánchez, *et al.*, 2004; Palma, *et al.*, 2005).

II.- ORIGEN DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son medicamentos antibióticos que han sido utilizados por más de 40 años, son sustancias producidas por actinomicetos (bacterias) *Streptomyces ssp.* y *Mycromonospora ssp.* Su origen comienza en el año de 1944, al descubrir una sustancia con capacidad antibiótica, denominada estreptomicina, aislada a partir de cultivos de *Streptomyces griseus*, por Waksman y colaboradores, conocido como el primer aminoglucósido y también fue el primer antibiótico con actividad antituberculosa disponible frente *Mycobacterium tuberculosis*. Unos años después fue aislado un nuevo aminoglucósido, la neomicina (1949), pero su gran potencial toxico favoreció que otro aminoglucósido la kanamicina (1957), se convirtiera en el antibiótico de elección hasta el descubrimiento más tarde de la gentamicina (1963) y la tobramicina. A partir de esta fecha, se han obtenido un número importante de compuestos de esta familia, ya sea por síntesis de origen natural (kanamicina, gentamicina y tobramicina) o por modificaciones químicas de los compuestos originales con el fin de mejorar sus propiedades (dibekacina, amikacina, netilmicina y arbekacina) (Pardo, *et al.*, 2002; Rodríguez-Álvarez, 2002; Mella, *et al.*, 2004).

Los aminoglucósidos constituyeron verdaderos avances en el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gram negativos, de manera que dichos antimicrobianos se convirtieron en el tratamiento habitual de estas infecciones (Palomino y Pachón, 2003).

III.- ESTRUCTURA GENERAL DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Su estructura química se compone de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Por lo tanto su denominación correcta sería “aminoglucosidos aminociclitoles” (Palomino y Pachón, 2003).

IV.- PROPIEDADES GENERALES DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son sustancias de carácter básico, con peso molecular entre 445 y 600 Da, se presentan como polvos blancos o amarillentos, inodoros, estables en solución y medio ambiente, no se alteran por congelamiento ni por calentamiento a 100 °C por más de cuatro horas o a cambios de pH (2 a 14), poseen un pKa entre 7.5 y 8, la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos es favorecida en medios con pH alcalino y reducida en medios con pH ácido, prácticamente insolubles en alcohol y éter, pero muy fácilmente solubles en agua, esto se debe a la naturaleza policatiónica que poseen, de acuerdo con las características de sulfato de kanamicina (1:8) en agua, se formula una base emulsionada (emulgel) debido a que de esta forma el principio activo no está totalmente disuelto en la base y es liberado con mayor facilidad, la propiedad de solubilidad en agua, hace una excelente absorción, facilitando su penetración.

Estas propiedades fisicoquímicas son muy importantes clínicamente porque condicionan el peculiar comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de este grupo de antibióticos (Pardo, *et al.*, 2002; Rodríguez-Álvarez, 2002; Palomino y Pachón, 2003; Palma, *et al.*, 2005).

V.- ASPECTOS GENERALES KANAMICINA

La kanamicina es un antibiótico aminoglucósido obtenido por primera vez en 1957, a partir del aislamiento de *Streptomyces kanamyceticus*, y que se utiliza en forma de sulfato. La kanamicina está constituida por kanamina A y en menor parte por B. El espectro antimicrobiano de kanamicina comprende bacilos aerobios gram negativos fundamentalmente y algunos cocos gram positivos, entre los más importantes están: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella* y *Salmonella*. Es también activo contra algunas cepas resistentes a gentamicina, esto se debe a su fácil sustitución y posición de los nitrógenos, lo que protege contra el ataque de enzimas bacterianas inactivantes para gentamicina. Los microorganismos anaerobios son resistentes a la kanamicina y a los demás aminoglucósidos (Cardozo, *et al.*, 2000; Rodríguez- Álvarez, 2002; Padilla, *et al.*, 2011).

5.1.- Farmacocinética

El perfil cinético de kanamicina es similar a otros aminoglucósidos. Se administra por vía parenteral (intramuscular o endovenosa) donde se absorbe completa y rápidamente, ya que los niveles de concentración en suero son muy pequeños cuando se administra por vía oral debido a su baja biodisponibilidad y al bajo carácter polar de las moléculas que no permiten el pasaje o lo hacen con dificultad a través de los lípidos y las membranas celulares. La unión a proteínas es muy baja. No pasa la barrera hematoencefálica, y meninges, por lo tanto, no alcanzan concentraciones terapéuticamente útiles en el LCR, similar situación se presenta en el líquido prostático y su penetración en el parénquima pulmonar también parece ser reducida, sin embargo si atraviesa placenta y la endolinfa

(causa de ototoxicidad) (Cardozo, *et al.*, 2000; Mella, *et al.*, 2004; Sánchez, *et al.*, 2004; Aliño, *et al.*, 2007).

5.2.- Farmacodinamia

La kanamicina es bactericida, es decir, produce la muerte de la bacteria, ya que su mecanismo fundamental de este fármaco es la inhibición de la síntesis proteica en la célula bacteriana, para esto debe alcanzar el citoplasma bacteriano para poder ejercer su acción a nivel ribosomal. A través de difusión, atraviesa la membrana externa por poros formados por proteínas porinas, luego realiza el pasaje de la membrana celular por un mecanismo activo oxígeno dependiente, ingresando al citoplasma bacteriano provocando alteraciones de su funcionamiento, se unen a polisomas e inhiben la síntesis bacteriana. El sitio de acción es la subunidad ribosómica 30s, éstas constituyen el sitio de unión del ARNt al ribosoma donde la kanamicina provoca una alteración en la unión codón-anticodón y lectura errónea del código genético, con producción de una proteína anómala, la cual unida a las alteraciones de la membrana producen la muerte bacteriana (Sánchez, *et al.*, 2004; Padilla, *et al.*, 2011).

5.3.- Efectos Adversos

Estos antibióticos inducen ototoxicidad y nefrotoxicidad, que se producen debido a las características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los aminoglucósidos, que son: su rápido transporte, su gran acumulación y su retención durante periodos prolongados, a pesar de la comprobada toxicidad de los aminoglucósidos, estos continúan empleándose frecuentemente en la clínica por su alta efectividad bactericida. La ototoxicidad se debe a que la vida media de la kanamicina como los demás aminoglucósidos es cinco veces mayor en los líquidos óticos (endolinfa y perilinfa) que en plasma, el daño causado es permanente ya que provoca la muerte por apoptosis de las células ciliadas en el

órgano de Corti, lo que conduce a la pérdida de neuronas en el ganglio espiral, la kanamicina en especial provoca disminución de las áreas de la estría vascular y el órgano de Corti, manifestándose con pérdida de la audición. En cuanto a la nefrotoxicidad el 10-25% de los pacientes durante el tratamiento la padecen, afectando primariamente los túbulos proximales y posteriormente los glomérulos y la vasculatura renal (Rodríguez, *et al.*, 2010; Rodríguez-Salguero, *et al.*, 2010; González, *et al.*, 2012; Salgueiro, 2015).

VI. CASO CLÍNICO DONDE SE ADMINISTRO KANAMICINA

6.1.- Desarrollo

Cuatro vacas Holstein sanas y en lactancia con tamaño y conformación de ubres similares, en producción de leche y los 4 cuartos funcionales fueron seleccionadas. Cada cuarto mamario de cada vaca recibió una aplicación de una suspensión intramamaria de 200 mg de cefalexina y 133 mg de kanamicina (como monosulfato). Cada inyector contenía 10 ml (12g) y fue administrado vía orificio del pezón después de ser ordeñados completamente. Cada cuarto mamario fue sistemáticamente dividido en cuatro niveles (figura N° 1) con el objeto de definir cuatro niveles de toma de muestra, desde la base de la ubre hasta el abdomen (cada franja era de 6 cm aproximadamente). Las muestras de tejido fueron tomadas a las 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración de la suspensión intramamaria. Por razones éticas, sólo un cuarto de 2 vacas fue muestreado a las 1, 4, 8 y 12 horas, mientras las otras dos vacas fueron muestreadas a las 2, 6 y 10 horas después del tratamiento. Una pistola de biopsia descartable, con un peso de 16 g y una aguja de 20 cm, fue utilizada luego de hacer una pequeña incisión con un escalpelo en la piel (5 mm). Antes de cada muestra, se aplicó anestesia local vía epidural con lidocaína, provocando una sedación de corta acción. En cada hora en que se tomaron las muestras, las biopsias fueron tomadas en 2 vacas desde los 4 niveles de cada cuarto. Las respectivas concentraciones de cefalexina y kanamicina fueron determinadas en

las muestras de tejido mamario por el método de acoplamiento cromatografía líquida a espectrometría de masas (LC-MS) (Goby, 2012).

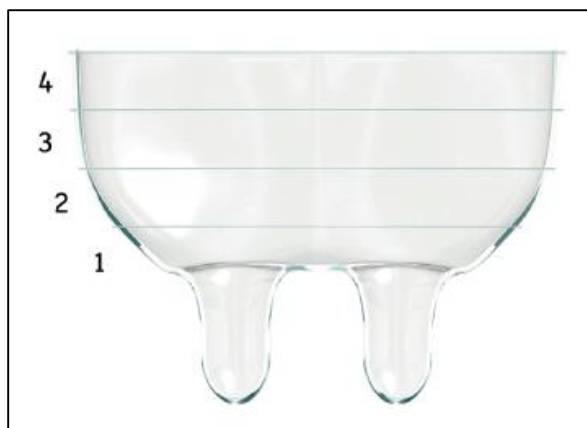


Figura 1 División sistémica de cada cuarto mamario

6.2.- Resultados

Tanto la cefalexina como la kanamicina fueron detectadas en cada nivel de la ubre a cada hora de muestreo (Figura 2). Las dos drogas mostraron, asimismo, diferencias en el perfil farmacocinético.

La cefalexina expresó una excelente capacidad para moverse rápidamente desde la leche de las cisternas al tejido glandular y luego al torrente sanguíneo. El pico de concentración fue alcanzado relativamente rápido en cada nivel dentro de las 2 horas y la cefalexina desapareció completamente de la ubre dentro de las 24 hs. La cefalexina se difundió uniformemente a través de los tejidos con concentración tisular decreciendo levemente a medida que se incrementaba la distancia vertical desde la base de la ubre. Observaciones similares se obtuvieron con la kanamicina, la cual asimismo mostró una más lenta tasa de absorción con altas concentraciones de droga más allá de 24 horas después de la administración. La concentración en el tejido mamario de ambas drogas medida en este experimento fue consistente y dentro de los rangos de concentración reportados previamente en leche. La concentración de droga detectada en las muestras de tejido mamario excedió la concentración inhibitoria mínima (MIC 90) de los patógenos mayores de mastitis. Adecuadas concentraciones de cefalexina

y kanamicina fueron alcanzadas en el tejido glandular mamario permitiendo que la sinergia entre ambas drogas tuviera lugar. La interacción sinérgica entre cefalexina y kanamicina fue reportada en medio Mueller - Hilton y en leche, resultando en una rápida y mejorada acción bactericida contra los patógenos mayores de mastitis.

Bradley *et al.*, (2009) reportó que la administración intramamaria de la combinación cefalexina: kanamicina fue efectiva en curar las infecciones intramamarias provocadas por estreptococos, estafilococos y coliformes. Por otra parte, esta combinación fue tan eficiente como cefalosporinas de 4° generación y significativamente superior a las de 3° generación (Goby, 2012).

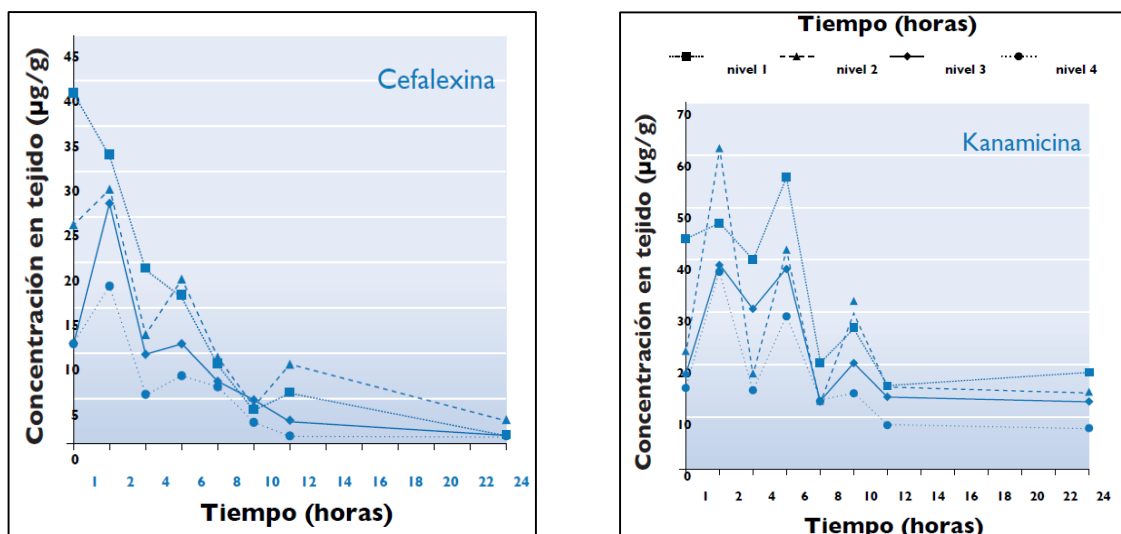


Figura 2 Diferencias del perfil farmacéutico entre cefalexina y kanamicina

6.3.- Conclusión

Esta investigación demostró que se obtienen altas concentraciones de los dos ingredientes activos en el tejido glandular mamario durante largos períodos de tiempo transformando a la combinación cefalexina: kanamicina en una excelente opción para el tratamiento de las infecciones intramamarias, incluso cuando los patógenos están localizados en tejidos glandulares profundo (Goby, 2012).

VII.- LITERATURA CITADA

- 1) Aliño, S. M; López, E. J; Navarro, F. R; Duperval, M. P. 2007. Aminoglucósidos: mirada actual desde su historia. Rev Cubana Pediatr. 79 (2).
- 2) Cardozo, M. G; Valenzuela, A. N; Labrousse, J. O; Pérez, G. M. R; García, C, R; García, O. H. 2000. Farmacocinética de kanamicina suministrada por vía intramuscular en bovinos. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas.
- 3) Cardozo, M. G; Labrousse, J. O; Valenzuela, A. N; García O. H. 2000. Farmacocinética de kanamicina en bovinos por vía intravenosa. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas.
- 4) Goby, L. 2012. Distribución en el tejido mamario de cefalexina y kanamicina luego de la administración intramamaria en vacas lactantes. National Mastitis Council, 51st ANNUAL MEETING: 22-24 pp.
- 5) González, N. L; Rodríguez, S. S; García del Barco, H. D; Matos, T. M; Santos, F. E; Plasencia, F. C. 2012. Phycocyanin accelerates recovery of renal tissue damaged by kanamycin overdose in rodents. Acta Microscopica. 21 (3): 147-154.
- 6) Mella, M. S; Sepúlveda, A. M; González, R. G; Bellot, T. H; Domínguez, Y. M; Zemelman, Z. R. *et al.* 2004. Aminoglucósidos-aminociclítol: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. Rev Chil Infect. 21 (4): 330-338.
- 7) Padilla, D. M. C; Castrillón, R. L. E; Palma, R. A; Pech, O. L. G. 2011. Kanamicina: una alternativa terapéutica para pacientes con actinomicetomas. Dermatología Rev Mex. 55 (3): 112-118.
- 8) Palma, R. A; Hernández. L. A; Mejía, B. I; Castrillón, R. L; Padilla, D. C; Cejudo, U. B. L. 2005. Control de calidad de un lote de emulgel con kanamicina, utilizado como un auxiliar en el tratamiento de micetomas por *Actinomadura madurae*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 36 (2): 16-25.

- 9) Palomino, J; Pachón, J. 2003. Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 21 (2): 105-115.
- 10) Pardo, M. G; Rodríguez, M. F; Blanch, S. J. J; Martínez, A. E. 2002. ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS. *Medicine.* 8 (65): 3470-3479.
- 11) Rodríguez- Álvarez, M. 2002. Aminoglucósidos. *Enf Infec y MICRO.* 22 (1): 20-30.
- 12) Rodríguez, S; García, B. D; Coro, R. M; Gaya, J. A; Harvey, Y; Matos, M. *et al.* 2010. Efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglucósidos. *Revista CENIC.* 41: 1-9.
- 13) Rodríguez-Salgueiro, S; Leyva-Pantoja, E; Coro-Antich, R. M; Ancheta-Niebla, O; Valdés-Prieto, T; Harvey-Pedroso, Y. *et al.* 2010. Morfometría de la estría vascular y el órgano de Corti ante el daño por Kanamicina. *Revista CENIC.* 41 (3): 173-177.
- 14) Salgueiro, R. S. 2015. Desarrollo de biomodelos de toxicidad coclear y renal simultánea inducida por kanamicina para evaluar candidatos citoprotectores. *Revista CENIC.* 46 (3): 305-309.
- 15) Sánchez, S. L; Sáenz, A. E; Pancorbo, M. J; Lanchipa, Y. P; Zerraga del Carpio, R. 2004. Antibióticos sistémicos en dermatología. *DERMATOLOGÍA PERUANA.* 14 (1).