

ESTUDIO PRELIMINAR DE LA VIOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR *

DR. FERNANDÒ RÉBORA
Académico de número

LA VIOMICINA ¹ FUÉ DESCUBIERTA por Bertz y Mold, al ensayar distintos tipos de estreptomiceus desde el punto de vista de su antagonismo para el Mycobacterium Tuberculosis. Se le obtuvo de cultivos aireados, sumergidos, de una variedad de estreptomiceus denominado Estreptomiceus Pruniceus, por los Laboratorios Pfizer y del Estreptomiceus Floridae por los Laboratorios Parke Davis. Sin embargo, debe hacerse notar, que las substancias obtenidas de estas dos variedades de Estreptomiceus, aun cuando se considera que son muy semejantes, no se ha demostrado que sean idénticas.

La Viomicina es una base orgánica fuerte que forma sales neutras. El sulfato y el fosfato de Viomicina han sido preparados en forma cristalina. El sulfato de Viomicina, que es la sal más comúnmente empleada, es muy estable, se descompone a los 280° C, es muy soluble en agua e insoluble en los solventes orgánicos. Las soluciones acuosas del sulfato de Viomicina son moderadamente estables a un pH de 5 a 6 y a la temperatura ambiente. A 100° C el promedio de duración de tales soluciones es aproximadamente

* Leído el 16 de mayo de 1956.

de unas doce horas. Los hidrolisados ácidos y básicos de Viomicina son biológicamente inactivos.

ACTIVIDAD DE LA VIOMICINA

La Viomicina ha demostrado su actividad tanto contra los bacilos resistentes a la estreptomycin, como contra los sensibles. Se ha comprobado su acción francamente inhibitoria, in vitro, contra el *Mycobacterium Tuberculosis* ATCC607, *Mycobacterium Tuberculosis Hominis* H37 Rv y el *Streptomyces Resistente* R 37Rv R₁ y menor actividad contra el *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Micrococcus Piogenus* var. aureus *Shigella Sonnei*, *Candida Albicans*, *Trichophyton Gypseus*, *Bacillus Subtilis*, *Brucella suis*, *Salmonella Schottmuller*, *Streptococcus Viridans*, *Tricomonas Foetus*. Fuera de lo anteriormente señalado demostró poca actividad sobre hongos, levaduras, protozoarios y virus.

Su capacidad antibacteriana aumenta a medida que su pH sube de 7.1 a 8.4, oscilando este aumento de actividad de 2 a 25 veces.

Comparando la tendencia a la aparición de la drogoresistencia in vitro entre la estreptomycin y la Viomicina, del *Mycobacterium Tuberculosis* H 37 Rv y *Mycobacterium Tuberculosis* ATCC607, no se encontraron diferencias substanciales. Las variedades resistentes H37 Rv R₁ y ATCC607 R₁, fueron tan sensibles a la Viomicina como las no resistentes.

In vitro, la tendencia a la aparición de la Viomicinoreistencia al *Mycobacterium Tuberculosis* ATCC607, fué más lenta que con la estreptomycin, según Ehrlich y Robert M. Smith.² Estudiando la acción in vivo, Youmans y Anne Stewart Youmans³ demostraron que en animales infectados por vía subcutánea e intravenosa, la Viomicina tiene efectos protectores semejantes a los de la estreptomycin. Los mismos resultados fueron obtenidos por Stenken y Wolinski,⁴ quienes además demostraron que iguales efectos se obtienen empleando dosis de 40 mg kilo peso, como de 10 mg.

Alfred G. Karlson y Joseph Gainer⁵ demostraron igualmente su acción in vivo encontrando una capacidad protectora de la Viomicina, semejante a la de la estreptomycin. Además, usando estas dos drogas conjuntamente no observaron ningún beneficio, pero tampoco ningún antagonismo.

TOXICIDAD

S. V. Pian, Halley y Reilly⁶ al estudiar su toxicidad, concluyen que ésta es pequeña, ya que la dosis letal de 50 en las ratas, cuando se aplicó intravenosa o subcutáneamente fué de 241 mgs. y de 1,381 grs. kilo peso,

respectivamente. Cuando se les aplicó subcutáneamente a los ratones, inyecciones de 50 a 100 mgs. por períodos de 6 semanas o por períodos de 5 meses a los perros, no observaron fenómenos tóxicos.

Haciendo un balance de su toxicidad en los seres humanos, Charles Werner, Ralph Tomsett, Muschenhein y McDermott,^{8 9} llegaron a las siguientes conclusiones: en general la Viomicina es bien tolerada, pero da manifestaciones de toxicidad entre las cuales pueden señalarse irritabilidad renal en todos los pacientes, trastornos vestibulares en el 20 a 25%, sordera en el 25% y alteraciones electrolíticas entre las cuales, además de la hipofosfatemia y de la hipocloremia, las más importantes son la hipocalcemia y la hipocalcemia.

Sin embargo, recientemente Mayer, Jones y asociados,¹⁰ usándola a la dosis 2 grs. dos veces por semana, no encontraron trastornos metabólicos ni renales. Comprobaron que la droga-resistencia aparecía después de los 60 a 70 días de tratamiento.

RESULTADOS CLINICOS

Estudiando el efecto clínico en 23 pacientes de tuberculosis, Schafeld, Garthwaite y Amberson,⁷ llegan a las siguientes conclusiones: la droga es efectiva en el tratamiento de la tuberculosis, probablemente menos que la estreptomycinina y la isoniacida. Como las anteriores tiene acción sobre las formas exudativas recientes y menor o ninguna sobre las formas fibrosas o crónicas, por lo cual consideran que su lugar está en el tratamiento de las formas resistentes a las drogas anteriores.

En su corta experiencia, observaron buenos resultados en el tratamiento de las fistulas tuberculosas. Finalmente consideran que es una droga tóxica, aun cuando no en forma prohibitiva.

Addock, Davey y asociados¹² estudiaron el efecto de la droga en doce pacientes con formas exudativas recientes o con brotes postoperatorios y resistentes a la estreptomycinina, habiendo encontrado que era efectiva en estos casos, considerando a la droga como remedio salvador en 3 de sus pacientes, aun cuando convencidos de que sus efectos son menores que los de la estreptomycinina. En su estudio, observaron igualmente, que el resultado final era semejante tanto en los regímenes de aplicación diaria de la droga, como en los interrumpidos. Como manifestaciones tóxicas señalan albuminuria y cilindruria, disminución de la agudeza auditiva, manifestaciones alérgicas como urticaria, erupciones eritematosas y máculo-papulosas. No encontraron modificaciones en el balance electrolítico ni hepatotoxicidad.

Finalmente, Hackey, King y Marshall ¹¹ llegan a resultados semejantes, encontrando que si bien la asociación estreptomícina y P. A. S. es superior a la de la Viomicina y P. A. S., sin embargo, para ellos los efectos benéficos de la Viomicina son indudables. Igualmente observaron que se obtienen efectos terapéuticos semejantes empleando la Viomicina en dosis diaria, que a la dosis de dos gramos dos veces por semana; que la viomicino-resistencia no aparece en forma considerable en pacientes tratados por seis meses y que a esta dosis y por este tiempo, los fenómenos tóxicos son de poca cuantía, de tal manera que de los fenómenos tóxicos señalados, sólo los zumbidos y una disminución de la agudeza auditiva, en pequeño grado y poco frecuente, es lo que encontraron en sus 35 pacientes.

EXPERIENCIA PERSONAL

En el Sanatorio de Huipulco procedimos a estudiar la droga en 14 pacientes. Se les administró la dosis de 2 grs. tres veces por semana.

La cantidad administrada queda ilustrada en el cuadro adjunto:

0 a 30 gm.	31 a 60 gm.	Más de 60 gm.
6	5	3

De los catorce pacientes, 11 fueron mujeres y 3 hombres.

Los resultados obtenidos tanto desde el punto de vista radiológico, bacilosκόpico, clínico y de toxicidad, aparecen ilustrados en el siguiente cuadro:

	Mejoría Radiológica		Baciloscop.	Mejoría clínica			Toxicidad		
	+ ++	+++	Neg. Pos.	+ ++	+++		Al Ren	Ict	VIII Par
Exudativas Rec.:	4	1	3	4		4	2	0	0
Exudativas Crón.:	1			1	1		0	0	0
Mixtas:	7	2	1	3	4	2	2	0	0
Con caverna:	9								3
Fístulas:	1					1	0	0	0
Peritonitis Tub.:	1				1		0	0	0

De los catorce pacientes sólo 9 tenían cavernas durante el tratamiento, pues aún cuando a 8 se les sujetó a resección, en cuatro se aplicó para combatir un brote postoperatorio y uno era de peritonitis tuberculosa.

Como puede verse por el cuadro adjunto, los mejores resultados se obtuvieron en los brotes postoperatorios recientes, pues en los 4 casos tratados en todos ellos se obtuvo negativización y franca mejoría clínica y radiológica.

En la fístula bronquial el resultado fué favorable, lo mismo que en la peritonitis tuberculosa. En dos casos hubo reacciones alérgicas de tipo urticariano que obligaron a suspender el tratamiento desde su principio, por lo cual no se toman en cuenta para justipreciar el resultado clínico, radiológico de laboratorio. De los 14 casos estudiados, en 3 hubo ictericia que clínicamente no debe imputarse a la droga, pues los 3 se presentaron en la misma sala y coincidió con un brote epidémico de hepatitis de virus.

PROYECCIONES:

Caso 1. J.C.: 1) simple: caverna del lóbulo superior derecho con brote en el segmento superior del lóbulo inferior izquierdo. 2) Tomografía antes de la operación en la que se aprecia el brote izquierdo y la caverna derecha. 3) Tomografía después de la operación en la que es menos aparente dicho brote. 4) Placa simple que ilustra lo anterior y en la que se ve también, buena reexpansión del pulmón remanente derecho. La enferma está negativa y en buen estado general desde hace un año.

Caso 2. L.M.H. 1) Simple Fibrotórax tuberculoso izquierdo, sin lesiones aparentes derechas. 2) Tomografía que completa a la anterior. 3) Brote derecho después de un intento de neumonectomía izquierda, que no pudo realizarse. 4) Limpieza radiológica después de 60 gr. de Viomicina. 5) Plástia. Enferma negativa y en buen estado general desde hace 18 meses.

Caso 3. C.R. Esta enferma resistente clínica y al laboratorio a la D.H.E. fué tratada con 35 gr. de Viomicina. 1) Lesiones mixtas, apicales, bilaterales, predominantemente exudativas. 2) Disminución notable de dichas sombras.

Caso 4. O.S. 1) Forma mixta bilateral con gran caverna del lóbulo superior izquierdo, lesiones exudativas derechas y gruesas calcificaciones. 2) Después de lobectomía superior izquierda se exageran las lesiones derechas. 3) Después de 51 gr. de Viomicina, mejoran las lesiones, aún cuando sin desaparecer totalmente, pues no pudo continuarse el tratamiento por no tener más Viomicina.

Caso 5. G.R. 1) Caverna del lóbulo superior derecho con lesiones exudativas discretas basales izquierdas, a pesar de un tratamiento grande con D.H.E., P.A.S. e I.N.H. 2) Después de lobectomía superior derecha se exacerban las lesiones basales izquierdas y persiste positiva al bacilo de Koch. 3) Después de 60 grs. de Viomicina, se negativiza, aún cuando la regresión radiológica fué discreta.

Caso 6. E.G. 1) Ligero brote izquierdo y enferma positiva, después

de lobectomía superior izquierda, 2) Después de 55 grs. de Viomicina se limpia el lado izquierdo y se hace negativa.

REFERENCIAS

- 1 *Vyomicin a New Antibiotic Against Mycobacteria*. Finlay, Hobby, Hodhsteien y asociados. The American Review of Tuberculosis. Enero 1951. Vol. 63, No. 1, pág. 1.
- 2 *Antimicrobial Activity of Streptomyces Floridae and Vyomicin*. John Ehrlich. Robert M. Smith y asociados. The American Review of Tuberculosis, Vol. 63, No. 1, pág. 7.
- 3 *The effect of Vyomicin in vitro and in vivo on Mycobacterium Tuberculosis*. Youmans y Youmans. American Review of Tuberculosis. Vol. 63, No. 1, pág. 25.
- 4 *Vyomicin in Experimental Tuberculosis*. Stenken y Wolinsky. American Review of Tuberculosis. Vol. 63, No. 1, pág. 30.
- 5 *The effect of Vyomicin in Tuberculosis of Guinea pigs, including in vitro effects against Tubercle Bacilli Resistant to certain drugs*. Karlson y Gainer. American Review of Tuberculosis. Vol. 63, No. 1, pág. 36.
- 6 *Vyomicin*. S. V. Pian, Halley y Reilly. American Review of Tuberculosis. Vol. 63, No. 1, pág. 44.
- 7 *Vyomicin Therapy in human tuberculosis*. Schalfeld, Garthwaite y Amberson. American Review of Tuberculosis. Vol. 69, No. 4, pág. 520.
- 8 *The toxicity of Vyomicin in humans*. Wörner, Tompssett, Muschenheim y McDermott. American Review of Tuberculosis. Vol. 63, No. 1, pág. 49.
- 9 *Transaction of National Tuberculosis Association 1951*. pág. 160.
- 10 *Effects of Vyomicin on Renal Function*. Mayer, Jones, Ford, Jenkins y Mills. American Review of Tuberculosis. Vol. 68-4. pág. 541.
- 11 *Clinical Observations of Vyomicin Sulphate in the treatment of Tuberculosis*. Hackey, King, Marshall, Haiden y Payne. Disease of the Chest. Vol. XXIV-6, pág. 591.

RESUMEN

- 1) La Viomicina es una droga útil en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.
- 2) Se ha revelado como efectiva en pacientes resistentes a la estreptomina.
- 3) Su toxicidad a las dosis señaladas es prácticamente nula.
- 4) Su efecto no es tan espectacular como el de la estreptomina o el de la isoniacida.
- 5) Probablemente su modesta actividad se debe a la calidad de los casos seleccionados para ensayarse, pero si se emplea en casos vírgenes a todo tratamiento, su efecto puede ser equiparable al de la estreptomina.

SUMMARY

1. Viomicine in the treatment of pulmonary is a usefull drog.
2. It has revealed itself as effective in patients who offer resitance to streptomine.
3. The dosis insofar as toxicity is practically null.
4. Its effect is not so spectacular as that of isoniacide or of streptomine.
5. Probably its modest activity is due to the quality of the cases selected for tests, but if it is used in cases that have not been submitted to previous treatment, its effects may be compared to those of streptomine.