

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias Médicas

EL ETHAMBUTOL EN EL RETRATAMIENTO DE LA  
TUBERCULOSIS

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

MARIO HECTOR QUIROZ CABALLEROS

En el Acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Febrero de 1967.

## I N T R O D U C C I O N.

El presente trabajo de tesis surgió de una invitación del Dr. Fausto Aguilar Rodríguez para colaborar con él, en su carácter de Investigador, en la evaluación clínica de una nueva droga anti-tuberculosa denominada Ethambutol.

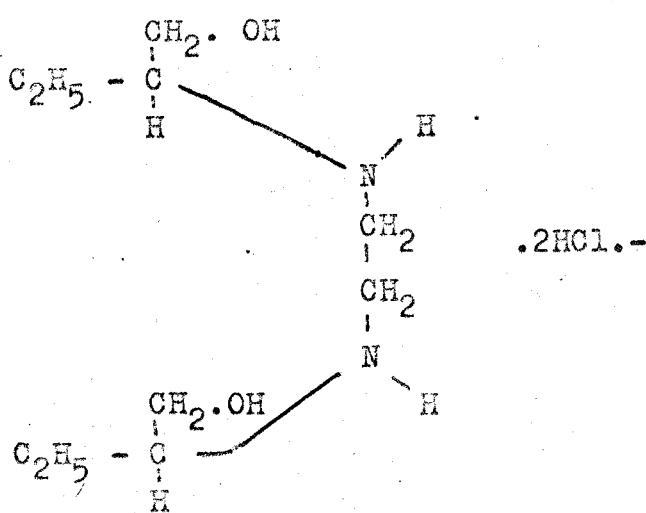
Aquí se expone la naturaleza y experiencia previa con el citado medicamento; los requisitos empleados para la selección del grupo de pacientes que fueron objeto del estudio; los métodos y exámenes practicados y finalmente se analizan los resultados al cabo de un tiempo de estudio que osciló entre seis y doce meses.

Varios de los Pacientes objeto del estudio, se encontraban en etapa irrecuperable de la enfermedad y la razón de seleccionarlos fué para observar la acción de la droga sobre su carácter bacilífero, así como para evaluar el posible surgimiento de resistencia bacilar.

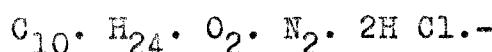
Dejamos patentizado nuestro agradecimiento hacia el personal Profesional y Técnico del Sanatorio Anti-tuberculoso San Vicente, pues sin su decidida y eficaz colaboración no hubiera sido posible la realización de éste estudio.

El Ethambutol, también conocido como Myambuthol, es una nueva droga con actividad terapeútica contra gérmenes del género *Mycobacterium*.

Su obtención se realiza sintéticamente. Desde el punto de vista Químico se trata del "Isómero dextrógiro del dihidrocloruro de 2, 2' (etilénodiamino) di-l- butanol", cuya fórmula desarrollada es la siguiente:



Su fórmula molecular es la siguiente:



### BACTERIOLOGIA

#### ACTIVIDAD IN-VITRO.

El Ethambutol es efectivo contra el desarrollo de microorganismos del género *Mycobacterium*, mientras que es inactivo contra otras bacterias, hongos, virus y parásitos.

Los estudios efectuados in-vitro indican que en con-

centraciones de 1 a 5 microgramos por mililitro inhibió el desarrollo de diferentes cepas de las especies del género *Mycobacterium*:

*Mycobacterium phlei.*  
*M. smegmatis.*  
*M. fortuitum.*  
*M. bovis.*  
*M. avium.*  
*M. kansai* (foto y escoto-cromógenas)  
*M. aquae* (tipos I, II y III).  
*M. pellagrino.*  
*M. ranei.*  
*M. tuberculosis.*

El bacilo *M. thamnopneos* se encontró resistente a menos de 50 microgramos por mililitros, de Ethambutol. Así mismo se descubrió que el Ethambutol es tan efectivo contra cepas resistentes a una o varias drogas antituberculosas (Isoniazida, Estreptomicina, PAS, Ethionamida, Kanamicina, Cicloserina y Viomicina) como lo es contra cepas sensibles a esas drogas. No se han observado casos de resistencia cruzada.

Estudios realizados tanto in-vitro como in-vivo para determinar el aparecimiento de resistencia bacteriana al Ethambutol han demostrado que éste ha sido mínimo.

En administración combinada con Isoniazida el aparecimiento de bacterias isoniazida-resistentes ha sido claramente reducido.-

MODO DE ACCION.-

Para determinar el modo de acción del Ethambutol se usaron cepas de *Mycobacterium smegmatis* (cepa 607) y de *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37 Rv.).-

Cultivos en proliferación fueron inhibidos con Ethambutol en concentraciones de 1 microgramo por mililitro, mientras no se observó efecto significativo sobre la supervivencia de bacilos No-proliferantes aún a concentración de 1,000 microgramos/ml. (lo que se puso en evidencia por su respiración endógena y la abundante toma de Oxígeno en presencia de glicerina).

Tanto microorganismos en proliferación como No-proliferantes y los de una cepa resistente fijaron con rapidez y en el mismo grado el Ethambutol marcado con "C<sup>14</sup>", por lo cual la falta de acción no puede atribuirse a fracaso de los microorganismos en tomar mayor cantidad de la droga.

Se ha propuesto que el mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de metabolitos necesarios para la multiplicación bacilar. La depleción de esos metabolitos (o metabolito) resultaría en la detención de la proliferación, deterioro metabólico y daño o pérdida de la viabilidad.-

Estudios con el microscopio electrónico en la estructura de *M. smegmatis* después de diez horas de exposición al Ethambutol demostraron que ya no contenía substancias que en bacilos de control estaban estrechamente asociadas con la división celular. No se observaron cambios sobresalientes en otras estructuras celulares.

Investigaciones con determinaciones químicas y con Isótopos han demostrado que el Ethambutol inhibe la síntesis del ácido Ribonucleico en mayor grado que al ácido Desoxiri-

bonucleico en *M. smegmatis*, por lo que el efecto primario en impedir la multiplicación bacilar parece ser la inhibición de la síntesis del ácido ribonucleico.-

ESTUDIOS IN-VIVO.

FARMACOLOGÍA ANIMAL.

Eficacia y Tolerancia en Ratones.

El análisis de los resultados del tratamiento de infecciones tuberculosas en Ratones ha demostrado que el Ethambutol es superior a doce drogas antituberculosas, con excepción de la Isoniazida. En una infección con una cepa de *M. tuberculosis* en ratones, se encontró cuatro veces más activo que la Estreptomicina. Se encontró así mismo ser activo contra infecciones Isoniazida-resistentes y Estreptomicino-resistentes.

La combinación con Isoniazida fué más efectiva durante el tratamiento que cualquiera de las dos drogas en forma individual. La dosis terapéutica óptima fluctúa entre 25-50 mgs./kg/día.-

Ratones infectados con *M. tuberculosis* (cepa H37 Rv) fueron tratados con Ethambutol obteniéndose los resultados siguientes:

ADMINISTRACION SUB-CUTANEA

Dosis sub-cutánea mgs/kg/día	Supervivencia en el 30º día post- infección	
	VIVOS/TOTAL	% SUPERVIVENCIA
1,600	TOXICO	
800	5/5	100 %
400	5/5	100 %
200	10/10	100 %
100	10/10	100 %
50	10/10	100 %
25	7/10	70 %
12	2/10	20 %
6	0/10	0 %

ADMINISTRACION ORAL

DOSIS ORAL mgs / kg / día	Supervivencia al 30 día post- infección.	
	Vivos/Total	% Supervivencia
6,400	MAXIMO	TOLERADO
3,200	19/20	90 %
1,600	20/20	100 %
800	19/20	95 %
400	20/20	100 %
200	20/20	100 %
100	20/20	100 %
50	14/20	70 %
25	0/20	0 %

También se efectuaron inoculaciones intracorneales con *M. tuberculosis* (variedad bovi s) y con la administración de Ethambutol (sub-cutáneo y oral) no se encontraron lesiones macroscópicas, las que sí se presentaron al suspender el tratamiento.-

EFICACIA Y TOLERANCIA EN CONEJILLOS DE INDIAS. →

La dosis óptima se encontró entre 50 y 100 mgs/ animal/día por vías sub-cutánea y oral. Administrado oralmente a dosis de 100 mgs/kg/día a veinte conejillos de Indias, empezando el 32 día después de la inoculación y continuando durante 60 días, las lesiones tuvieron regresión marcada y los animales no sacrificados se consideraron curados (Recuperados).-

La administración de Ethambutol solo a dosis de 100 mgs/animal/día fué de beneficio marcado. En contraste: Conejillos de Indias infectados por vía intraperitoneal con *M. tuberculosis* (cepa H37 Rv) que sirvieron de control, tuvieron

ron lesiones tuberculosas extensas en los pulmones, Hígado y Bazo, con necrosis de ganglios linfáticos y masas caseosas en el epiplón.-

En administración subcutánea a dosis de 50 mgs/animal/día inhibió el desarrollo de lesiones cuando se administró en forma precóz y llevó a la casi regresión de las lesiones cuando ya estaban establecidas.-

De diez animales tratados con 25 mgs/animal/día, todos presentaron folículos necróticos en ganglios linfáticos y epiplón. En nueve no se observaron lesiones pulmonares. En siete no se observaron lesiones en el bazo y solo dos tuvieron hígado normal.

La asociación con Isoniazida demostró ser de mayor beneficio que el Ethambutol solo a la misma dosis.

Durante la administración diaria subcutánea de 12.5, 25, y 50 mgs/animal no se observaron signos clínicos de toxicidad y exámenes histológicos de los riñones no revelaron anomalía.

#### EFICACIA Y TOLERANCIA EN MONOS.

El Ethambutol tuvo acción benéfica en tuberculosis pulmonar establecida en monos. En dosis de 100mgs/ kg / día, tuvo efectos comparables a los mejores obtenidos con Isoniazida a 10 mgs/kg/día.

Fué bien tolerado a dosis tan altas como 200 mgs/kg/día y las dosis que provocaron reacciones tóxicas serias, fueron ocho veces mayores que aquellas que provocan máximo beneficio terapéutico en régimen de una sola droga.

Cuando el Ethambutol se administró a dosis de 12.5 mgs/kg/día en asociación con Isoniazida, bloqueó el aparecimiento de bacilos Isoniazida-resistentes y curó las lesiones pulmonares.

Cuando una dosis de 12.5 a 25 mgs/kg/día de Ethambutol se combinaron con 1 mg./kg de isoniazida los resultados finales fueron superiores a los obtenidos con ambas medicamentos solos.

FACTORES QUE AFECTAN LA POTENCIA DE LA DROGA.

I.- Vía de administración:

Dosis únicas diarias administradas a ratones tuberculosos fueron tan efectivas por vía oral como por vía subcutánea. En Conejillos de Indias los efectos terapeúticos fueron más pronunciados por vía subcutánea a dosis similares.

II.- Frecuencia de las dosis:

La eficacia del Ethambutol fué igual administrandolo continuamente (método de la droga-dieta) que en dosis diaria única. Así también el efecto fué el mismo cuando se daba el doble de la dosis diaria en días alternos.

III.- Administración concomitante de otras drogas antituberculosas:

Se ha administrado en forma concomitante con otras drogas antituberculosas (I.N.H., PAS, Estreptomicina) no existiendo antagonismo.- La asociación con Isoniazida proporciona mayor beneficio terapeútico que si se administraran solas.

ABSORCION.

Experiencias en animales demuestran que el Ethambutol por vía oral se absorbe con rapidez, llegando ala máxima concentración en el plasma en una a cuatro horas y sosteniéndose niveles efectivos por un mínimo de ocho horas. Como una ilustración se presenta un cuadro de experiencias en monos, donde se aprecian los niveles séricos de Ethambutol de acuerdo con la dosis y el tiempo transcurrido después de la administración oral.

Dosis Diaria mgs/kg.	Microgramos de EMB. por ml. de suero					
	Horas después de la dosis oral					
	L	2	4	8	24	
25	1.9	1.9	1.1	0.6	0.0	
50	2.6	3.4	2.5	1.3	0.0	
100	6.6	7.0	5.5	2.6	0.0	
200	9.3	12.6	11.0	6.1	1.1	
400	12.0	21.4	18.9	12.0	2.0	
800	41.5	51.5	77.5	46.8	5.9	
1,200	67.5	76.5	131.5	91.0	17.2	
1,600	69.8	98.2	131.0	126.0	15.8	

#### METABOLISMO.

Estudios en ratas, perros y en humanos sobre el metabolismo del Ethambutol marcado con "C<sup>14</sup>" demostraron absorción rápida y casi cuantitativa.

De acuerdo con la dosis un 80 a 90 % se excreta como droga sin cambio y el restante 10 a 20 % se transforma en el cuerpo en dos metabolitos microbiológicamente inactivos.

#### EXCRECIÓN.-

Se estudió en animales y en el hombre, usando Ethambutol marcado con "C<sup>14</sup>".- A niveles terapéuticos no hay acumulación y la mayoría de la droga se excreta en las primeras 24 horas. La excreción por la vía urinaria representa un 98 % del total de la dosis administrada.

#### ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD EN ANIMALES.

##### I.- Toxicidad en Ratones.-

La dosis media letal para ratas y ratones se encontró en:

- a) Vía oral . . . . . 6,200- 12,000 mgs/kg.
- b) Subcutáneo é intraperitoneal: 800 a 2,000 mgs/kg.
- c) Endovenosa . . . . . : 200 a 400 mgs/kg.

No se encontró contraindicación para el uso simultáneo con Isoniazida y PAS. La letalidad de estas combinaciones fué igual que para las drogas usadas en forma individual.

La toxicidad para la asociación con Estreptomicina fué mayor que lo observado para ambos compuestos solos.

### III.- TOXICIDAD EN PERROS.-

Se efectuaron estudios sobre la toxicidad, utilizando perros que se dividieron en varios grupos a quienes se administraron dosis de Ethambutol de 25, 50, 100, 200, 400, 800 y 1,600 mgs/kg/día durante 265 días ( un año )

A todos los perros se les practicaron exámenes clínicos exhaustivos, que incluyeron: evaluación de su estado general, alimentación, ingesta de agua, excreción de heces y orina, temperatura, peso corporal, examen de reflejos oculares y exámenes oftalmoscópico y Neurológico. Los exámenes de laboratorio incluyeron: electrocardiograma, hematocrito, hemoglobina, recuento de eritrocitos y leucocitos, fórmula leucocitaria, glucosa sanguínea, nitrógeno de urea, bilirrubinas séricas, fosfatasa alcalina, transaminasas glutámica oxalacética y pirúvica, dosificaciones de sodio, cloro y potasio; retención de bromosulfonftaleína y concentración de la droga en sangre y orina.

Los estudios urinarios incluyeron: pH, glucosa, proteína, sangre, bilirrubina, análisis microscópico del sedimento urinario y determinación de la osmolaridad de la orina.

Se efectuaron exámenes macroscópicos y microscópicos

en órganos y tejidos de autopsia, con muestras especiales del sistema nervioso central y de los ojos.

Dosis hasta 200 mgs/kg/día durante un año no ocasionaron alteraciones patológicas en ninguna de las pruebas y exámenes efectuados, excepto para el Septum lúcidum, donde se observó diferentes grados de despigmentación dependiendo de la dosis recibida y del tiempo durante el cual se administró.

A pesar de las dificultades para el examen, la visión no pareció ser afectada en los animales con despigmentación completa del septum lúcidum.- Se observó que estos fenómenos fueron reversibles a los pocos días de la suspensión de la droga.

Dosis de 400 mgs/kg/día o más de Ethambutol determinaron alteraciones en las funciones hepática y renal y en la conducción de impulsos a través del miocardio. Se observó también pérdida de peso corporal.

Los estudios de autopsia condujeron a la conclusión de que se produjeron alteraciones morfológicas atribuibles al tratamiento, en el corazón empezando a 200 mgs/kg , y en los ojos ( Septum lúcidum ), empezando a 100 mgs/kg (reflejos septales reducidos, palidez del disco óptico).

Las muertes ocurridas durante el estudio fueron en los perros del grupo que recibían 800 y 1,600 mgs/kg/día y uno del grupo de 100 mgs/kg. La causa probable fué fallo miocárdico.

No se encontró ninguno de los hallazgos en los grupos de 25 y 50 mgs/kg/ día.

#### III.- TOXICIDAD EN MONOS.

A grupos de dos monos cada uno se les administró Ethambutol en dosis de 0, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1,200, y 1,600 mgs/kg/día durante seis meses.

Se les practicaron exámenes clínicos iguales que los descritos para los perros. Uno de los monos que recibía 400 mgs/kg/día, falleció en el 164 día de medicación (5 y 1/2 meses) habiendo presentado malestar general, anorexia y caquexia consecutiva, con aumento al doble en los niveles séricos de la fosfatasa alcalina. Los hallazgos de autopsia no fueron sobresalientes. El otro mono de este grupo sobrevivió los seis meses, habiendo presentado el aumento al doble de la fosfatasa alcalina en el suero.

No se observaron signos tóxicos en uno de los tres monos que recibieron 800 mgs/kg/día. En los otros dos monos se presentó ataxia y disminución del sentido táctil.

Un mono que recibía 1,200 mgs/kg presentó disminución del sentido táctil, ataxia y dificultad respiratoria después de 67 días de tratamiento los que se intensificaron hasta la muerte ocurrida el día 129 (cuatro meses).- También presentó un discutible menoscabo de la visión.

En el grupo de 1,600 mgs/kg uno de los monos presentó disminución del sentido del tacto , ataxia y disminución de la visión después de 70 días de medicación y falleció en el día 81.- El otro mono tuvo severa náusea en el día 21, ataxia y disminución del sentido del tacto al día 27 con lenta pero segura intensificación hasta la muerte (día 145).-

Los exámenes histopatológicos de las viscerales abdominales y torácicas no demostraron anomalías. Sí se encontraron lesiones neuroanatómicas en el cerebro y médula espinal en los monos que recibieron 1,200 mgs/ kg y 1,600 mgs/kg, consistentes en edema de la vaina de mielina de las fibras piramidales de la médula baja, cambios degenerativos y masiva proliferación glial en el núcleo olivar inferior. Destrucción y necrosis con fuerte invasión celular en el quiasma y tracto óptico. Lesión menos pronunciada se encontró en el núcleo rojo.

FARMACOLOGIA CLINICA.

El Ethambutol se ha empleado previamente en varios cientos de Pacientes, y según la información disponible se ha observado: mejoría clínica, conversión del esputo hacia negatividad y mejoría radiológica.-

No se encontraron signos de toxicidad en los exámenes de laboratorio. La aceptación por parte de los Pacientes ha sido buena. No se han observado señales de incompatibilidad en la combinación con otras drogas antituberculosas, sino más bien un efecto terapeútico aditivo.

Se encontró una disminución (reversible) de la agudeza visual en los Pacientes que han recibido el Ethambutol que oscila, mas o menos, en 10% de los casos.-

— 00 —

El ETHAMBUTOL, ha sido desarrollado y experimentado por los Laboratorios CYANAMID INTERNATIONAL. En Guatemala nos fué proporcionado por los Laboratorios LEDERLE.-

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene por objeto:

A.- Determinar la eficacia terapeútica del Ethambutol, en un grupo de Pacientes con tuberculosis pulmonar y extra-pulmonar activa, tomando como puntos de apreciación:

- 1.- Resultados clínicos.
- 2.- Resultados Bacteriológicos.
- 3.- Resultados radiológicos.

B.- Determinación de posibles efectos tóxicos sobre:

- 1.- Sangre.
- 2.- Función renal.
- 3.- Función Hepática.
- 4.- Aparato Visual.
- 5.- Otros.-

C.- Posible aparición de resistencia Bacilar.

MATERIAL Y METODOS.

El Ethambutol fué empleado en un grupo de Pacientes con tuberculosis pulmonar activa, moderada y Avanzada, ( dos con asociaciones óseas ) que se encontraban en las condiciones siguientes:

- 1.- Con prolongado tratamiento antituberculoso previo.
- 2.- Con baciloscopía persistentemente positiva para el *Mycobacterium tuberculosis*.
- 3.- Pacientes que no habían respondido al tratamiento con drogas primarias y secundarias antituberculosas.
- 4.- Sin mejoría, o inclusive empeoramiento radiológico.

La droga fué administrada en una sola dosis diaria, por vía oral, a razón de 25 mgs/kg/día durante los primeros dos meses y luego se disminuyó la dosis a partir del tercer mes a 15 mgs/kg/día.

Se administró en compañía de la Isoniazida ( 300 mgs dosis-desayuno ) y de una tercera droga ( PAS, Cicloserina, Ethionamida ). Algunos de los Pacientes recibieron durante algún tiempo el PAS é Isoniazida en forma de Isobenzacil y de Dipasic.

Periodicamente ( de acuerdo con las posibilidades del Sanatorio ) se les practicaron exámenes de control consistentes en:

- 1.- Evaluación Clínica.
- 2.- Determinación de la agudeza visual.
- 3.- Rx. de Tórax.
- 4.- Exámen de Sangre ( Recuento y fórmula, Hemoglobina, Hematocrito, Eritrosedimentación y conteo de globulos rojos ).

- 5.- Exámen de orina.
- 6.- Química Sanguínea (Urea, ácido úrico, N.N.P.)
- 7.- Dosificación de Bilirrubina.
- 8.- Transaminasas glutámicas Oxalacética y Pirúvica.
- 9.- Estudio Bacteriológico para Bacilo de Koch:
  - a) Baciloscopía directa.
  - b) Cultivo.
  - c) Resistencia In-vitro para el Ethambutol  
é Isoniazida.

El medicamento fué administrado durante seis a doce meses; y nos fué proporcionado en comprimidos de 100 y 400 miligramos.-

A continuación se expone en forma resumida cada uno de los casos que fueron sometidos a retratamiento durante la presente experiencia. Es de hacer notar que al pie de cada uno de los casos se encuentra un cuadro, en donde se analiza el tratamiento previo durante 24 meses, y el tratamiento durante el estudio.

En el referido cuadro se expone así mismo la bacilos copía, directa y en cultivo; la sensibilidad a las drogas, el tipo de drogas usadas, los resultados radiológicos y la toxicidad observada. Cada uno de los espacios verticales corresponde a un mes de tratamiento.-

Se expone también los estudios de laboratorio clínico practicados en forma periódica.-

CASO NUMERO: Uno.-

Edad: 22 años, sexo femenino, raza blanca;  
Ocho años de haberse diagnosticado la enfermedad.

Clínicamente: Tos y expectoración en poca cantidad, anorexia. Previamente ( 5 años antes ) se le había practicado " Lobectomía inferior izquierda ".-

CLASIFICACION: Moderada Activa.

#### TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . .	350 gr. ( R ).
I.N.H. . . . .	325 gr.
PAS. . . . .	2,500 gr.
Dipasic . . . . .	162 gr.

#### RESULTADOS CLINICOS.

Déficit de peso, mejoría de la tos y de la expectoración. Anorexia marcada, cefalea.

En el curso del 4o. y 5o. mes de tratamiento presentó expectoración hemoptoica.

Número de meses:	TRATAMIENTO PREVIO:												Trat. con Ethambutol													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2				
Bacteriología.																										
Directo	-				+			+		-										+	-		-	-	-	
Cultivo	-		+								+									+	-		-	-	-	
Sensibilidad.																										
Estreptomic.														R												
INH																										
PAS																										
Ethambutol																										
Drogas																										
Estreptomic.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X														
PAS																										
INH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X														
Ethambutol																										
Dipasic.															X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Isobenzacil.																										
Radio-																										
logía.	Peor														X											
Sin cambio																										
Mejorado	X																									
Toxidad:																										

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Uno.-

SANGRE:	IX-65	III-66	V-66	VIII-66	
Leucocitos	8,850	7,500	8,300	6,800	
Segmentados	70	76	71	53	
Gayados	6	5	3	4	
Linfocitos	21	17	22	31	
Monocitos	1	2	2	2	
Basófilos	0	0	0	0	
Eosinófilos	2	0	2	10	
Globulos Rojos	4.750	4.300	3.820	3.400	
Hemoglobina	12.5	13.5	13.5	12	
Hematocrito	40	37	40	35	
Sedimentación	87	27	35	9	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	23	-	-	25	
Acido Urico	3.5	3	4.3	4	
N. N.. P.	-	19	30	-	
Bilirubina Tot.	0.7	0.5	0.6	0.6	
Transaminasas					
Oxalacética	40	50	40	51	
Pirúvica	64	69	51	56	
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	
Glucosa	0	0	0	0	
Glob. Rojos	0	0	0	0	
Glob. Blancos	2-4	4	0	2-3	
Cilindros	0	0	0	0	

CASO NUMERO : Dos.-

Edad: 36 años, sexo femenino, raza mestiza  
Cuatro años de haberse diagnost. TBC.

Previamente se le aplicó Pneumoperitoneo durante 16 meses, y se le continuó durante la presente experiencia.

Clínicamente: Tos, disnea y dolor de pecho moderados-aseveros. Expectoración de tipo mucopurulento y hemoptoico.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.-

TRATAMIENTO PREVIO:

Estreptomicina . . .	150 gr. ( R )
I.N.H. . . . .	100 gr.
PAS . . . . .	2,800 gr.
Cicloserina . . . .	210 gr.
Dipasic . . . .	126 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Mejoría de la tos; persistencia de la expectoración hemoptoica en forma periódica.

Disnea persistente.

Número de meses:	TRATAMIENTO PREVIO:												Trat. con Ethambutol												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	
Pacterio logia.	Directo	+	+	+			+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Cultivo																								
Sensibi- lidad.	Estreptomic.				R																				
	INH																				S				S
	PAS																								
	Ethambutol																				S	S	S	S	S
Drogas	Estreptomic.	X	X																						
	PAS	X	X																						
	INH		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X													
	Ethambutol																								
	Cicloserina.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X													
	Dipasic.																								
Radio- logia.	Peor																								
	Sin cambio	X	X																						
	Mejorado																								
	Toxicidad:																								

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Dos.

SANGRE:	IX-65	XII-65	V-66	VIII-66	
Leucocitos	11,500	8,000	9,200	9,000	
Segmentados	67	76	75	72	
Cayados	3	2	6	2	
Linfocitos	25	20	15	25	
Monocitos	4	2	4	1	
Basófilos	0	0	0	0	
Eosinófilos	1	0	0	0	
Globulos Rojos	4.400	3.850	4.200	4.190	
Hemoglobina	12.5	13.0	14	14	
Hematocrito	40	38	38	40	
Sedimentación	80	18	6	3	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	22	-	-	37	
Acido Urico	3.2	2.2	4.8	4.2	
N. N.. P.	-	32	39	-	
Bilirrubina Tot.	0.5	0.6	0.7	0.7	
Transaminasas					
Oxalacética	46	32	35	48	
Pirúvica	60	45	60	52	
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	
Glucosa	0	0	0	0	
Glob. Rojos	0	0	0	0	
Glob. Blancos	0	0	0	0	
Cilindros	0	0	1-2	0	

CASO NUMERO: Tres.-

Edad: 53 años de edad. Sexo femenino, raza mestiza, tres años de haberse diagnosticado la enfermedad.

Clínicamente: Desnutrición, anorexia, tos moderada, expectoración poca.

Durante el tratamiento con Ethambutol se le practicó Pneumoperitoneo.

Clasificación: Muy Avanzada Active.

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . 125 gr. ( R )

I.N.H. . . . . 200 gr.

PAS. . . . . 1,800 gr.

Dipasic . . . . 72 gr.

Resultados Clínicos.

Persistencia del déficit de peso, tos moderada.

		TRATAMIENTO PREVIO:																			Trat. con Ethambutol																
Número	de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2				
Bacteriol. ología.	Directo	-		+		+		+				+		++	+		+	+		+		-	+		-												
	Cultivo	+			+																	+		-	-	-	+										
Sensibili- lidad.	Estreptomic.							R																													
	INH																																		S		
	PAS																																				
	Ethambutol																																		S		
Drogas	Estreptomic.	X	X	X	X	X	X	X																													
	PAS								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	INH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
	Ethambutol																																				
	Dipasic.																																				
Radio- ología.	Peor	X																																			
	Sin cambio																																				
	Mejorado																																				
Toxidad:																																					

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Tres

SANGRE:	IX- 65	III-66	V-66	VIII-66	
Leucocitos	14,500	6,800	8,000	9,100	
Segmentados	78	66	87	79	
Cayados	8	2	0	6	
Linfocitos	9	26	11	12	
Monocitos	4	2	2	3	
Basófilos	0	0	0	0	
Eosinófilos	1	4	0	0	
Globulos Rojos	3.830	3.500	3.470	3.280	
Hemoglobina	11.5	14	11	11.5	
Hematocrito	30	32	30	30	
Sedimentación	122	115	68	57	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	23	-	-	21	
Acido Urico	3.2	2.4	3.8	4.8	
N. N.. P.	-	31	30	-	
Bilirubina Tot.	0.7	0.6	0.7	0.7	
Transaminasas					
Oxalacética	41	49	30	51	
Pirúvica	55	65	55	59	
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	
Glucosa	0	0	Vestig.	0	
Glob. Rojos	0	0	0	0	
Glob. Blancos	L+2	3	1-4	2-4	
Cilindros	0	0	0	0	

CASO NUMERO: Cuatro.-

36 años, sexo femenino, raza mestiza; cuatro años de haberse diagnosticado la TBC. Neuritis en forma de parálisis facial y dolores en las extremidades.

Clínicamente: tos y expectoración moderadas. Buen estado general.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.-

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . 200 gr. ( R )  
I.N.H. . . . . 345 gr. ( R )  
PAS. . . . . 1,200 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

El primer mes de tratamiento con EMB. experimentó sueño, decaimiento y mareo. Persistieron trastornos neuríticos (que ya existían previamente). Aumento de peso, mejoría

de la tos y expectoración.-

Número	de meses:	TRATAMIENTO AMBULATORIO												TRATAMIENTO PREVIO:												Trat. con Ethambutol												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2					
Factorio- logia.	Directo																																					
	Cultivo																																					
Sensibi- lidad.	Estreptomic.																																					
	INH																																					
	PAS																																					
	Ethambutol																																					
Drogas	Estreptomic.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
	PAS																																					
	INH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
	Ethambutol																																					
Radio- logia.	Peor																																					
	Sin cambio																																					
	Mejorado																																					
	Toxidad:																																					

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Cuatro.-

SANGRE:	II-66	V-66	VIII-66		
Leucocitos	7,500	6,800	9,900		
Segmentados	67	63	59		
Cayados	2	2	3		
Linfocitos	30	26	35		
Monocitos	0	5	3		
Basófilos	0	0	0		
Eosinófilos	1	4	1		
Globulos Rojos	4.110	4.110	3.680		
Hemoglobina	13	13	13		
Hematocrito	39	40	35		
Sedimentación	82	10			
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	27		
Acido Urico	3.2	4	(6)		
N. N.. P.	22	28	-		
Bilirubina Tot.	0.5	0.5	-		
Transaminasas					
Oxalacética	40	53	34		
Pirúvica	46	40	52		
ORINA:					
Proteína	0	0			
Glucosa	0	0			
Glob. Rojos	0	0			
Glob. Blancos	3-4	0			
Cilindros	0	0			

Edad: 37 años, sexo femenino, raza mestiza;  
Cinco años de haberse diagnosticado la enfermedad.

Clinicamente: tos severa, expectoración - mucopurulenta, disnea de esfuerzos moderados, sudores nocturnos, anorexia.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.

## TRATAMIENTO PRVIO.

**Estreptomicina** . . . . . 335 gr. ( R )  
**I.N.H.** . . . . . 235 gr. ( R )  
**Dipasic** . . . . . 72 gr.

## Resultados Clínicos.

Ligero aumento de peso, mejoría de la tos y expectoración. Disminución de la agudeza visual, que apareció al quinto mes de trat. Ojo izquierdo ( 20/20 → 20/70 )

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Cinco.-

SANGRE:	IX-65	XII-65	III-66	V-66	VIII-66
Leucocitos	6,150	6,900	5,700	5,800	8,100
Segmentados	67	73	62	56	57
Cayados	0	3	4	3	3
Linfocitos	23	23	25	33	34
Monocitos	3	1	8	6	3
Basófilos	0	0	0	0	0
Eosinófilos	4	0	1	2	3
Globulos Rojos	3.950	3.760	4.170	3.530	3.420
Hemoglobina	11.5	11.5	12.5	11	12
Hematocrito	32	37	38	33	32
Sedimentación	106	90	47	110	57
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	22	-	-	-	32
Acido Urico	3.4	2.4	2	3.8	4.4
N. N.. P.	-	22	24	40	-
Bilirubina Tot.	0.7	0.7	0.5	0.6	0.5
Transaminasas					
Oxalacética	38	40	76	53	40
Pirúvica	60	49	90	62	51
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0	0
Glob. Rojos	0	0	0	0	0
Glob. Blancos	0	4-5	0	3-4	1-3
Cilindros	0	0	0	0	0

CASO NUMERO: Seis.

Edad: 30 años, sexo femenino, raza China, Siete años de haberse diagnosticado la enfermedad. Previamente se le habían practicado dos operaciones: Segmentectomía superior izquierda (VIII-60) y Toracoplastia izquierda ( 1964 ).

Clinicamente: Asintomática.

Clasificación: Moderada Activa.

#### TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . .	145 gr. ( R ).
I.N.H. . . . .	295 gr. ( R ).
Isobenzacil . . .	3,600 gr.

#### RESULTADOS CLINICOS.

Ya gozaba de buen estado general y continuó gozando de él.-

TRATAMIENTO PREVIO:														Trat. con Ethambutol														
Número	de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2					
Pacteriolología.	Directo	++		-	-			+	++		-	-		+++		-	-	+	-	+								
	Cultivo					+	+			+					+	++		+	-	+								
Sensibilidad.	Estreptomic.																										R	
	INH																										S	
	PAS																										S	
	Ethambutol																											
Drogas	Estreptomic.											X	X	X	X	X	X	X	X									
	PAS																											
	INH											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	Ethambutol																											
	Isobenzacil.	X	X	X	X	X	X	X	X	X																		
	Dipasic.										X																	
Radio-	Peor																											
logía.	Sin cambio		X								X			X						X	X	X	X	X	X	X	X	
	Mejorado																											
Toxicidad:																												

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Seis.-

SANGRE:	XII-65	IV-66	V-66	VI-66	VII-66
Leucocitos	5,000	6,800	5,300	6,900	5,000
Segmentados	69	54	71	75	71
Granulosos	5	4	2	1	7
Linfocitos	24	36	23	19	18
Monocitos	1	4	3	5	4
Basófilos	0	0	1	0	0
Eosinófilos	1	2	0	0	0
Globulos Rojos	4.600	4.400	4.960	4.850	4.380
Hemoglobina	15	14.5	15	15.5	15
Hematocrito	46	41	45	41	40
Sedimentación	14	10	6	5	7
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	-	24	31
Acido Urico	3.2	3.8	4.8	4.0	3
N. N.. P.	-	24	35	-	-
Bilirubina Tot.	0.7	0.6	0.6	0.6	0.5
Transaminasas					
Oxalacética	40	44	40	40	36
Pirúvica	55	72	65	60	53
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0	0
Glob. Rojos	0	0	0	0	0
Glob. Blancos	0	6-8	0	2	1-4
Cilindros	0	0	0	0	0

CASO NUMERO: Siete.-

Edad: 30 años, sexo femenino, raza mestiza,  
9 años de haberse diagnosticado la enfermedad.- Enferm. concomitantes: artritis reumatoidea, desnutrición severa.

Clínicamente: Fiebre persistente, Tos, disnea y anorexia. Deformidades articulares.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina	249 gr. ( R ).
I.N.H.	525 gr.
PAS	9,840 gr.
Dipasic	288 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Progresiva desmejoría del estado general, pérdida de peso, períodos de fiebre, tos y disnea. Decaimiento general.

TRATAMIENTO PREVIO:															Trat. con Ethambutol											
Número de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2				
Pacifero logia.	Directo						-	-																		
	Cultivo																									
Sensibili- lidad.	Estreptomic. R																									
	INH																									
	PAS																									
	Ethambutol																									
Drogas	Estreptomic.																									
	PAS																									
	INH																									
	Ethambutol																									
	Dipasic.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Isobenzacil.																									
Radio- logia.	Peor																									
	Sin cambio	X																								
	Mejorado																									
Toxidad:																										

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Siete.-

SANGRE:	IX-65	V-66	VIII-66	
Leucocitos	10,900	6,000	5,700	
Segmentados	76	88	59	
Cayados	4	3	2	
Linfocitos	17	(5)	27	
Monocitos	3	2	6	
Basófilos	0	0	0	
Eosinófilos	0	2	6	
Globulos Rojos	3.460	3.600	3.000	
Hemoglobina	10.5	11	10	
Hematocrito	32	30	27	
Sedimentación	87	47	29	
QUIMICA SANGUINEA				
Urea	22	-	-	19
Acido Urico	3.8	2	4	4.1
N. N.. P.	-	22	32	-
Bilirubina Tot.	0.8	0.6	0.5	0.6
Transaminasas				
Oxalacética	35	58	35	45
Pirúvica	60	80	60	52
ORINA:				
Proteína	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	
Glob. Rojos	0	0	0	
Glob. Blancos	0	8	0	
Cilindros	0	0	0	

CASO NUMERO: Ocho.

Edad: 51 años, sexo femenino, raza mestiza; once años de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades concomitantes: Cor Pulmonale, Insuficiencia Respiratoria.

Clínicamente: Fiebre persistente, disnea, tos y expectoración.

Pneumoperitoneo durante 3 años.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.-

#### TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . .	200 gr. (R)
I.N.H. . . . .	200 gr.
Dipasic . . . . .	72 gr.
Cicloserina . . . .	45 gr.
Isobenzacil . . . .	720 gr.

#### RESULTADOS CLINICOS.

Persistencia de la fiebre, tos, disnea y dolor de pecho. Dismunución de la agudeza visual ( 20/50 → 20/100 )

TRATAMIENTO PREVIO:														Trat. con Ethambutol													
Número	de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2				
Bacteriol. ología.	Directo	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	
	Cultivo					-	-			+				+	-	+	-	+	-	+	-	+	-				
Sensibili- lidad.	Estreptomic.											R															
	INH																										
	PAS																										
	Ethambutol																										
Drogas	Estreptomic.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			Cicloserina:	X	X	X	X	X	X	X	X					
	PAS																										
	INH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Ethambutol																										
	Dipasic.														X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Isobenzacil																										
Radio- ología.	Pecr																										
	Sin cambio																										
	Mejorado																										
	Toxidad:																										

130-

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Ocho.-

SANGRE:	X-65	XII-65	III-66	V-66	VIII-66
Leucocitos	10,200	9,900	7,100	8,900	8,000
Segmentados	80	79	76	82	83
Cayados	7	2	1	3	4
Linfocitos	11	17	18	9	12
Monocitos	2	2	1	6	2
Basófilos	0	0	0	0	0
Eosinófilos	0	0	4	0	0
Globulos Rojos	3.860	4.390	4.300	3.980	4.000
Hemoglobina	12	13.5	14.0	12.5	13
Hematocrito	39	40	40	41	-
Sedimentación	48	35	29	10	4
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	-	-	34
Acido Urico	-	4.8	2	4.2	4.9
N. N.. P.	50	35	30	28	-
Bilirubina Tot.	0.6	0.7	0.5	0.6	-
Transaminasas					
Oxalacética	61	46	62	59	36
Pirúvica	89	30	76	58	46
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	-	0
Glob. Rojos	0	1-2	9	0	0
Glob. Blancos	3	3-5	5	4	4-8
Cilindros	0	0	0	0	0

CASO NUMERO: Nueve.-

Edad: 50 años, sexo femenino, raza mestiza. Siete años de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades concomitantes: Bocio Simple.

Clínicamente: Alzas febris 38 gr. C.  
Tos y Expectoración moderadas.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.

#### TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . . .	255 gr. ( R ).
I.N.H. . . . .	125 gr.
PAS. . . . .	1,200 gr.
Dipasic . . . . .	171 gr.
Isobenzacil . . . . .	

#### RESULTADOS CLINICOS.

Moderado aumento de peso, persistencia de la tos y expectoración. Ligera disminución de la agudeza visual. (20/20----> 20/40).-

TRATAMIENTO PREVIO:														Trat. con Ethambutol											
Número de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2			
	Directo	+	+	+								+	+		+++	-	-	-	-	-					
Factorío logia.	Cultivo											-													
Sensibili- lidad.	Estreptomic. R																								
	INH																								
	PAS																								
	Ethambutol																								
Drogas	Estreptomic.																								
	PAS																								
	INH	X	X	X	X	X	X																		
	Ethambutol																								
	Dipasic																								
	Isobenzacil.																								
Radio- logia.	Peor																								
	Sin cambio	X																							
	Mejorado																								
Toxidad:																									

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Nueve.-

SANGRE:	IX-65	12-65	III-66	V-66	VIII-66
Leucocitos	13,850	6.000	9,000	10,300	7,800
Segmentados	66	63	75	6354	54
Cayados	3	2	2	2	7
Linfocitos	18	33	19	29	33
Monocitos	11	2	4	4	5
Basófilos	0	0	0	1	0
Eosinófilos	2	0	0	1	1
Globulos Rojos	4.280	3.680	4.030	3.980	4.350
Hemoglobina	12.5	12.5	13.5	12.5	13.5
Hematocrito	38	37	38m	35	38
Sedimentación	95	-	71	53	7
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	35	-	-	-	28
Acido Urico	3.9	0.5	2	4	4.4
N. N.. P.	-	4	24	30	-
Bilirrubina Tot.	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6
Transaminasas	40	48	66	57	37
Oxalacética	40	48	80	56	49
Pirúvica	64	32			
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0	Vestig.-
Glob. Rojos	1-2	0	0	0	0
Glob. Blancos	2-3	4-5	4	0	1-4
Cilindros	0	0	0	0	0

**CASO NÚMERO:** Diez.-

**Edad:** 15 años, sexo femenino, raza mestiza; Cinco años de haberse diagnosticado la enfermedad.

**Clínicamente:** tos y expectoración moderadas.

**Clasificación:** muy Avanzada, activa.

## **TRATAMIENTO PREVIO.**

Estreptomicina . . .	83 gr. ( R )
I.N.H. . . . .	325 gr.
Ethionamida . . .	185 gr.
Isobenzacil . . .	1,000 gr.
PAS. . . . .	1,000 gr.
Cicloserina. . . .	30 gr.

## RESULTADOS CLINICOS.

Mejoría de la tos y expectoración. Disminución agudeza visual ( 20/30 → 20/70 ).-

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Diez.-

SANGRE:	I-66	III-66	IV-66	VII-66	IX-66
Leucocitos	7,600	7,500	18,400	6,800	7,450
Segmentados	54	62	64	45	59
Cayados	3	4	12	3	2
Linfocitos	37	24	18	45	26
Monocitos	4	3	3	5	3
Basófilos	0	0	0	0	2
Eosinófilos	2	8	3	2	8
Globulos Rojos	4.210	4.300	3.620	3.530	4.000
Hemoglobina	13.5	13	11.5	11.5	15
Hematocrito	38	39	34	37	36
Sedimentación	4	12	50	-	1
<hr/>					
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	-	20	26
Acido Urico	4.4	-	2.1	4.2	4
N. N.. P.	16	-	25	-	-
Bilirrubina Tot.	0.6	-	0.5	0.7	-
Transaminasas					
Oxalacética	40	-	42	40	40
Pirúvica	61	-	70	50	55
<hr/>					
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0	0
Glob. Rojos	0	0	0	0	0
Glob. Blancos	0	0	7	1-4	0
Cilindros	0	0	0	0	0

CASO NUMERO: Once.-

Edad: 45 años, sexo femenino, raza mestiza; Nueve años de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades concomitantes:- Desnutrición. Previamente recibió aplicaciones de Pneumoperitoneo por dos años. Clínicamente: tos, expectoración, anorexia, y alzas febris.

Clasificación: Muy Avanzadas Activa.

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . .	175 gr. ( R )
I.N.H. . . . .	300 gr.
PAS. . . . .	11,940 gr.
Reazida . . . . .	200 gr.
Dipasic . . . . .	900 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Persistencia de la fiebre, períodos de expectoración Hemoptica, mejoría de la tos, Déficit de peso. Disminuc. Agud. Vis.(20/30→20/70)

Número de meses:	TRATAMIENTO PREVIO:																								Trat. con Ethambutol																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2															
Fácteriología.	Directo	-					-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
	Cultivo	+					-			-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Sensibilidad.	Estreptomic. R																																														
	INH																																														
	PAS																																														
	Ethambutol																																														
Drogas	Estreptomic.																																														
	PAS																																														
	INH																																														
	Ethambutol																																														
	Dipasic.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Radio-	Peor																																														
logía.	Sin cambio	X						X	X		X			X			X			X			X			X			X			X		X		X		X		X		X		X			
	Mejorado																																														
Toxicidad:																																															

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Once.-

SANGRE:	IX-65	XII-65	II-66	V-66	VIII-66
Leucocitos	7,000	7,000	7,600	7,000	9,400
Segmentados	82	67	72	62	71
Cayados	6	1	-	4	8
Linfocitos	10	22	21	28	20
Monocitos	2	5	0	6	1
Basófilos	0	0	1	0	0
Eosinófilos	0	5	6	0	0
Globulos Rojos	3.340	3.370	3.160	3.890	2.960
Hemoglobina	11	11.5	11	11	10
Hematocrito	31	32	28	30	27
Sedimentación	116	107	92	83	66
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	19	-	-	-	31
Acido Urico	3.6	3	3	4.4	4.2
N. N.. P.	-	24	21	20	-
Bilirrubina Tot.	0.6	0.7	0.5	0.5	0.6
Transaminasas					
Oxalacética	41	31	28	30	51
Pirúvica	60	40	38	50	59
ORINA:					
Proteína	0	0	-	0	0
Glucosa	0	0	-	0	0
Glob. Rojos	0	0	-	0	0
Glob. Blancos	0	6-8	-	2-3	2-4
Cilindros	0	0	-	0	0

**CASO NUMERO:** Doce.-

Edad: 37 años, sexo femenino, raza mestiza; siete años de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades concomitantes Gastritis crónica.

Clínicamente: tos moderada, expectoración.

**Clasificación:** Muy Avanzada. Activa.

## **TRATAMIENTO PREVIO**

Estreptomicina . . . 150 gr. ( R )

I.N.H. . . . . 175 ge. ( R )

Dipasic . . . . . 477 gr.

## (CLINICAMENTE) RESULTADOS CLINICOS.

Aumento de peso, persistencia de gastritis. Mejoría de la tos.- Desaparición de cavidades (radiológicamente). Disminución agudeza visual ( 20/25 → 20/40 ).

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Doce.-

SANGRE:	IX-65	III-66	V-66	VIII-66	
Leucocitos	7,500	6,500	7,000	7,300	
Segmentados	67	79	72	68	
Cayados	1	2	2	6	
Linfocitos	21	13	20	24	
Monocitos	5	5	6	2	
Basófilos	0	0	0	0	
Eosinófilos	6	1	0	0	
Globulos Rojos	3.400	3.650	4.190	3.450	
Hemoglobina	12.5	12.5	13.5	12.5	
Hematocrito	35	35	37	35	
Sedimentación	51	21	10	15	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	30	-	-	36	
Acido Urico	3.7	2	3.9	4.2	
N. N.. P.	-	20	30	-	
Bilirubina Tot.	0.8	0.5	0.7	0.7	
Transaminasas					
Oxalacética	40	60	35	39	
Pirúvica	59	60	50	50	
ORINA:					
Proteína	0	-	0	0	
Glucosa	0	-	0	0	
Glob. Rojos	0	-	0	0	
Glob. Blancos	4-6	-	Abund.	0	
Cilindros	0	-	0	0	

**CASO NUMERO:** Trece.-

Edad: 34 años, sexo femenino, raza mestiza. Cuatro años de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades concomitantes Mal de Pott; desnutrición.

Clínicamente: Tos, disnea severa, fiebre, dolor de espalda, anorexia, mal estado general, perdida de energía.

Con Corset de yeso.

**Clasificación: Muy Avanzada Activa.-**

## **TRATAMIENTO PREVIO.**

Estreptomicina . . . . 25 gr (R).-

I.N.H. . . . . 400 gr.

PAS. . . . . 2,340 gr.

## RESULTADOS CLINICOS.

La Pte. toleró mal la medicación, quejándose de anorexia, palpitaciones, dolor de pecho, parestesias, decaimiento; por lo que rechazó la medicación. Falleció más tarde. —

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Trece.-

SANGRE:	IX-65					
Leucocitos	11,300					
Segmentados	76					
Cayados	5					
Linfocitos	17					
Monocitos	2					
Basófilos	0					
Eosinófilos	0					
Globulos Rojos	4.140					
Hemoglobina	12.5					
Hematocrito	33					
Sedimentación	105					
QUÍMICA SANGUINEA						
Urea	36					
Acido Urico	4					
N. N.. P.	—					
Bilirrubina Tot.	0.6					
Transaminasas						
Oxalacética	60					
Pirúvica	92					
ORINA:						
Proteína	0					
Glucosa	0					
Glob. Rojos	0					
Glob. Blancos	1-3+) /					
Cilindros	0					

**CASO NUMERO:** Catorce.-

Cincuentaicuatro años de edad, masculino, mestizo, seis años de haberse diagnosticado su enfermedad; como enfermedades comitantes: alcoholismo y desnutrición.

Clínicamente: tos severa, expectoración - tipo purulento en cantidad moderada. Anorexia.

A los cuatro meses de iniciar Re-tratamiento se le diagnosticó: C.A. esofágico.

**Clasificación: Muy Avanzada Activa.-**

## TRATAMIENTO PREVIO.-

Esteptomicina: 75 Gr. (Inefectividad, R.)

I.N.H. . . . 195 gr.

PAS. . . . . 3,120 gr.

Dipasic . . . 117 gr.

### Resultados Clínicos.-

Durante los primeros 3 meses de Trat. ligero aumento de peso y mejoría de la tos. Presentó C.A. esofágico, habiendo fallecido durante Toracotomía.

TRATAMIENTO PREVIO:															Trat. con Ethambutol											
Número	de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2			
Factorío	Directo	+	+	+														+	+		-					
logía.	Cultivo																	-		+	+		---			
Sensibi-	Estreptomic.	R																								
lidad.	INH																									
	PAS																									
	Ethambutol																					S				
Drogas	Estreptomic.	R																								
	PAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	INH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	Ethambutol																									
	Dipasic.																		X	X	X	X	X	X	X	
Radio-	Peor																		X	X						
logía.	Sin cambio	X		X		X		X											X							
	Mejorado																			X						
	Toxidad:																			X	X					

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Catorce.-

SANGRE:	I-66	IV-66	VI-66	VI-66	
Leucocitos	5,800	8,750	6,000	10,300	
Segmentados	46	72	76	50	
Cayados	5	-	-	2	
Linfocitos	18	20	19	28	
Monocitos	4	7	3	8	
Basófilos	1	-	0	0	
Eosinófilos	6	1	2	12	
Globulos Rojos	3.500	3.260	3.800	3.150	
Hemoglobina	12.5	10.5	13	9	
Hematocrito	33	30	36	30	
Sedimentación	15	6			
QUIMICA SANGUINEA					
Urea			30		
Acido Urico	5	2.1			
N. N.. P.	80	28			
Bilirrubina Tot.	0.66	0.4			
Transaminasas					
Oxalacética	31	27			
Pirúvica	42	70			
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	
Glucosa	0	0	0	0	
Glob. Rojos	NO	0	0	0	
Glob. Blancos	NO	3	6-10	1-4	
Cilindros	0	0	0	0	

**CASO NUMERO:** Quince.-

Edad: 46 años, sexo masculino, raza mestiza. Nueve años de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades concomitantes: la alcoholismo, cor pulmonale. Previamente se le había practicado Plombaje(lucitaje) izquierdo (Feb. 1962).

**Clínicamente:** Disnea, dolor torácico, tos y expectoración.

**Clasificación: Muy Avanzada Activa.-**

## **TRATAMIENTO PREVIO.**

Estreptomicina . . . .	250 gr. ( R )
I.N.H. . . . .	475 gr ( R )
PAS. . . . .	14,900 gr.
Dipasic . . . . .	250 gr.

## RESULTADOS CLINICOS.

Progresivo agravamiento de la disnea con marcada insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca y fallecimiento.

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Quince.-

SANGRE:	XI-65	I-66	III-66	V-66	VII-66
Leucocitos	8,300	6,000	8,900	8,500	7,600
Segmentados	68	73	71	-	78
Gayados	3	7	2	-	2
Linfocitos	18	18	20	-	19
Monocitos	5	2	7	-	1
Basófilos	0	0	0	-	0
Eosinófilos	6	0	0	-	0
Globulos Rojos	3.400	3.850	3.410	4.000	4.300
Hemoglobina	10.5	11	12.5	12	12
Hematocrito	35	33	33	39	41
Sedimentación	27	-	-	-	1
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	-	-	26
Acido Urico	4.6	5	-	3.2	(5)
N. N.. P.	35	36	20	35	-
Bilirubina Tot.	0.6	-	0.6	0.6	0.7
Transaminasas					
Oxalacética	30	26	69	40	-
Pirúvica	50	55	90	64	-
ORINA:					
Proteína	0	0	+	0	0
Glucosa	0	0	-	0	0
Glob. Rojos	0	0	-	0	0
Glob. Blancos	0	0	-	0	0
Cilindros	0	0	-	0	0

**CASO NUMERO:** Diez y seis.-

Edad: 53 años, sexo masculino, raza mestiza  
Dos años de haberse diagnosticado la enfermedad.

Clínicamente: sudores nocturnos, disnea, tos y expectoración moderados. Fibrosis pulmonar.

**Clasificación:** Muy Avanzada Activa.

## **TRATAMIENTO PREVIO**

Estreptomicina . . .	50 gr. (R)
I.N.H. . . . .	75 gr.
PAS. . . . .	1,200 gr.
Dipasic . . . .	198 gr.

## RESULTADOS CLINICOS.

Sin cambios clínicos.

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Diecisiete.-

SANGRE:	I-66	I-66	V-66	VII-66	
Leucocitos	7,150	7,100	8,500	7,800	
Segmentados	62	76	63	52	
Cayados	4		8	3	
Linfocitos	24	21	31	24	
Monocitos	8	3	2	6	
Basófilos	0	0	0	0	
Eosinófilos	0	8	6	15	
Globulos Rojos	3.660	3.680	4.350	3.780	
Hemoglobina	10	12	14.5	13	
Hematocrito	38	33	40	37	
Sedimentación	120	78	10	1	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea				28	
Acido Urico	4	5	2.8	5.4	
N. N.. P.	27	25	16		
Bilirrubina Tot.	0.6	0.5	0.7	0.6	
Transaminasas					
Oxalacética	34	29	54	41	
Pirúvica	55	37	46	60	
ORINA:					
Proteína	0	0	0		
Glucosa	0	0	0		
Glob. Rojos	0	0	0		
Glob. Blancos	0	0	0		
Cilindros	0	0	0		

CASO NUMERO: Diez y siete.-

Edad: 49 años, sexo masculino, raza mestiza. Tres meses de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades concomitantes: Hipertensión arterial.

Clínicamente: tos, expectoración, anorexia Decaimiento.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.-

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . 45 gr. ( R )  
Dipasic . . . . . 60 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Mejoría de la sintomatología clínica.

Número de meses:	TRATAMIENTO PREVIO:												Trat. con Ethambutol												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2			
Período logia.	Directo																								
	Cultivo																								
Sensibili- lidad.	Estreptomic.																								
	INH																								
	PAS																								
	Ethambutol																								
Drogas	Estreptomic.																								
	PAS																								
	INH																								
	Ethambutol																								
	Dipasic.																								
	Cicloserina.																								
Radio- logia.	Peor																								
	Sin cambio																								
	Mejorado																								
Toxidad:																									

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Diez y siete.-

SANGRE:	XI-65	II-66	IV-66	VII-66	IX-66
Leucocitos	8,600	8,800	11,000	9,000	7,300
Segmentados	70	71	55	66	73
Gayados	4	4	2	7	4
Linfocitos	25	20	37	21	20
Monocitos	1	5	4	6	3
Basófilos	0	0	0	0	0
Eosinófilos	0	0	2	0	0
Globulos Rojos	3.170	3.670	3.920	4.000	4.160
Hemoglobina	10	12.5	12.5	14	14.5
Hematocrito	31	34	38	38	42
Sedimentación	40	50	3	10	1
QUÍMICA SANGUÍNEA					
Urea	-	-	-	24	30
Acido Urico	-	3.5	3.6	4.5	5
N. N.. P.	35	28.5	29	-	-
Bilirubina Tot.	0.7	0.4	0.7	0.8	0.7
Transaminasas					
Oxalacética	30	40	26	39	55
Pirúvica	46	45	72	55	40
ORINA:					
Proteína	0	0	0	-	0
Glucosa	0	0	0	-	0
Glob. Rojos	0	0	0	-	0
Glob. Blancos	1-3	2-3	4	-	0
Cilindros	0	0	0	-	0

CASO NUMERO: Diez y ocho.-

Edad: 32 años, sexo masculino, raza mestiza. Cuatro años de haberse diagnosticado la enfermedad.

Previamente se le había practicado: Lobectomía S. I. ( Dic. 1962 ) y Toracoplastia Izquierda ( Abril 1964 )

**Clasificación:** Muy Avanzada Activa.

## **TRATAMIENTO PREVIO.**

Estreptomicina . . . .	250 gr. ( R )
I.N.H. . . . .	505 gr.
PAS. . . . .	5,340 gr.
Cicloserina . . . .	15 gr.

## Resultados Clínicos.

### Mejoría del estado general.

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Diez y ocho.-

SANGRE:	II-66	V-66	VII-66		
Leucocitos	9,800	9,900	7,000		
Segmentados	82	75	50		
Cayados	1	1	6		
Linfocitos	11	14	38		
Monocitos	4	2	4		
Basófilos	1	1	0		
Eosinófilos	1	7	2		
Globulos Rojos	4.540	4.950	4.600		
Hemoglobina	16	17.5	16		
Hematocrito	42	48	45		
Sedimentación	32	3	4		
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	37		
Acido Urico	4.2	4	4.6		
N. N.: P.	30	26	-		
Bilirrubina Tot.	0.5	0.7	0.8		
Transaminasas					
Oxalacética	37	48	40		
Pirúvica	40	48	60		
ORINA:					
Proteína	0	-	-		
Glucosa	0	-	-		
Glob. Rojos	0	-	-		
Glob. Blancos	0	-	-		
Cilindros	0	-	-		

CASO NUMERO: Díz y nueve.-

Edad: 14 años, sexo masculino, raza mestiza. Un año de haberse diagnosticado la enfermedad. Enfermedades Concomitantes: Tuberculosis Extrapulmonar en Columna vertebral y huesos de extremidades.

Clínicamente: Fiebre persistente, supuración ósea, tos y expectoración; mal estado general.

Clasificación: muy Avanzada Activa.

#### TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . . .	10 gr. ( R )
I.N.H. . . . .	62 gr.
PAS. . . . .	276 gr.
Dipasic. . . . .	36 gr.

#### RESULTADOS CLINICOS.

Baja la fiebre, desaparece la supuración ósea, aumento de peso; marcada mejoría de la tos y expectoración.

TRATAMIENTO PREVIO:													Trat. con Ethambutol															
Número	de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2					
Facteriología.	Directo													++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Cultivo													+		++	+	+	+									
Sensibilidad.	Estreptomic.														R													
	INH																											
	PAS																											
	Ethambutol																											
Drogas	Estreptomic.														XX	R												
	PAS														XX													
	INH														XX	XX	XX	XX	XX									
	Ethambutol																											
	Dipasic.																											
Radio-logía.	Peor														X	X												
	Sin cambio																											
	Mejorado																											
Toxidad:																												

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Diez y nueve.-

SANGRE:	VI-65	II-66	IV-66	VII-66	
Leucocitos	10,900	9,600	11,800	8,600	
Segmentados	79	62	52	72	
Cayados	5	4	2	3	
Linfocitos	10	30	28	12	
Monocitos	10	4	6	10	
Basófilos	0	0	0	0	
Eosinófilos	0	0	6	3	
Globulos Rojos	3.100	3.660	3.480	3.570	
Hemoglobina	9	11.5	11.5	11.5	
Hematocrito	28	34	32	37	
Sedimentación	-	33	23	40	
QUÍMICA SANGUINEA					
Urea	17	-	-	22	
Acido Urico	-	2.4	3.6	4.2	
N. N.. P.	-	24	29	-	
Bilirrubina Tot.	-	0.7	0.4	0.5	
Transaminasas					
Oxalacética	-	29	24	48	
Pirúvica	-	42	66	42	
ORINA:					
Proteína	0	-	0	0	
Glucosa	0	-	0	0	
Glob. Rojos	0	-	0	0	
Glob. Blancos	0	-	3	1-4	
Cilindros	0	-	0	0	

CASO NUMERO: Veinte.-

Edad: 32 años, sexo masculino, raza mestiza. Cuatro años de haberse diagnosticado la enfermedad.

Clínicamente: tos y expectoración en cantidad moderadas.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . . .	75 gr. ( R ).
I.N.H. . . . .	25 gr.
PAS. . . . .	3,000 gr.
Dipasic . . . . .	130 gr.
Isobenzacil . . . . .	2,160 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Mejoría de la tos y expectoración.

		TRATAMIENTO PREVIO:																		Trat. con Ethambutol																		
Número	de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2					
Factorío	Directo	+	+	+				+	+			+									+	-	+	-														
logia.	Cultivo																				+	+	+	+	-													
Sensibi-	Estreptomic. R																																					
lidad.	INH																																					
	PAS																																					
	Ethambutol																																					
Drogas	Estreptomic. R																																					
	PAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																											
	INH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																											
	Ethambutol																																					
	Dipasic.											X	X	X	X	X	X	X	X	X																		
	Isobenzacil.																																					
Radio-	Peor																																					
logía.	Sin cambio	X										X	X	X	X	X	X	X	X	X																		
	Mejorado																																					
	Toxidad:																																					

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Veinte.-

SANGRE:	XII-65			VI-66	
Leucocitos	5,900			10,000	
Segmentados	54			57	
Cayados	3			3	
Linfocitos	35			25	
Monocitos	3			10	
Basófilos	0			0	
Eosinófilos	5			0	
Globulos Rojos	4.350			5.040	
Hemoglobina	12			15	
Hematocrito	43			48	
Sedimentación	18			5	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-			-	
Acido Urico	3.8			2.8	
N. N.. P.	30			25	
Bilirrubina Tot.	0.6			0.8	
Transaminasas					
Oxalacética	45			50	
Pirúvica	30			65	
ORINA:					
Proteína	0			0	
Glucosa	0			0	
Glob. Rojos	0			0	
Glob. Blancos	0			0	
Cilindros	0			0	

CASO NUMERO: Veinte y uno.

Edad: 15 años, sexo masculino, raza mestiza; Tres años de haberse diagnosticado la enfermedad.

Clínicamente: tos y expectoración en cantidad moderada.

Clasificación: Moderada Activa.-

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . . . 50 gr. ( R )  
I.N.H. . . . . 93 gr.  
Isobenzacil . . . . 2,040 gr.  
Dipasic . . . . . 36 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Ligero aumento de peso, mejoría de la tos

Número de meses:	Pacterio- logia.	TRATAMIENTO PREVIO:																		Trat. con Ethambutol																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2								
	Directo			-	-					-	-																														
	Cultivo	-	-	-	+					-	-																														
	Estreptomic.						R																																		
	INH																																								
	PAS																																								
	Ethambutol																																								
	Drogas	Estreptomic.	X	X	X	X	X																																		
		PAS																																							
		INH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
		Ethambutol																																							
		Isobenzacil.																																							
		Dipasic.																																							
		Peor																																							
	Radio- logía.	Sin cambio																																							
		Mejorado																																							
	Toxicidad:																																								

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Veintiuno.-

SANGRE:	II-66	IV-66	VII-66	XI-66	
Leucocitos	5,900	6,500	7,000	5,300	
Segmentados	67	59	69	54	
Cayados	1	1	3	1	
Linfocitos	30	32	23	33	
Monocitos	2	6	4	7	
Basófilos	0	0	0	0	
Eosinófilos	0	2	0	5	
Globulos Rojos	4.080	3.950	4.870	4.360	
Hemoglobina	13.5	14	14.5	15	
Hematocrito	37	38	40	45	
Sedimentación	7	37	3	6	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	27	-	19	29	
Acido Urico	4.8	3	5.2	5.3	
N. N.. P.	40	37	-	-	
Bilirubina Tot.	0.6	0.5	0.6	0.7	
Transaminasas					
Oxalacética	42	28	55	55	
Pirúvica	52	48	39	80	
ORINA:					
Proteína	Vestig.	0	0	0	
Glucosa	0	0	0	0	
Glob. Rojos	0	0	0	0	
Glob. Blancos	0	2	1-2	0	
Cilindros	0	0	0	0	

CASO NUMERO: Veintidós.-

Edad: 22 años, sexo masculino, raza mestiza. Previamente se le había practicado Pneumoperitoneo durante 20 meses, Pneumotórax derecho durante 10 meses y sección de adherencias pleurales derechas (VI-65).

Clínicamente: tos, anorexia, déficit de peso.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.

#### TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . . .	165 gr.
I.N.H. . . . .	317 gr.
PAS . . . . .	2,340 gr.
Cicloserina . . . . .	240 gr.
Isobenzacil . . . . .	2,160 gr.

#### RESULTADOS CLINICOS.

Mejoría de la tos y del estado general.

Aumento de peso.

Número de meses:	Factorío logia.	TRATAMIENTO PREVIO:												Trat. con Ethambutol											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2		
	Directo	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Cultivo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Estreptomic.																								
	INH																								
	PAS																								
	Ethambutol																								
	Estreptomic.																								
	PAS																								
	INH																								
	Ethambutol																								
	Isobenzacil	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	Dipasic.																								
	Peor																								
	Sin cambio	x																							
	Mejorado																								
	Toxidad:																								

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Veintidós.-

SANGRE:	XI-65	XII-65	II-66	IV-66	VI-66
Leucocitos	8,500	7,900	6,500	9,000	7,800
Segmentados	63	64	67	52	46
Cayados	2	5	4	2	3
Linfocitos	30	17	25	42	45
Monocitos	3	5	3	3	4
Basófilos	0	0	0	0	0
Eosinófilos	2	9	1	1	2
Globulos Rojos	4.300	4.380	4.250	4.000	4.920
Hemoglobina	13	14.5	16	15	16
Hematocrito	41	44	41	40	50
Sedimentación	20	12	1	5	2
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	-	-	25
Acido Urico	3.2	-	5	3.6	5.2
N. N.. P.	36	-	27	30	-
Bilirubina Tot.	0.6	-	0.5	0.5	0.6
Transaminasas					
Oxalacética	30	+ -	38	52	45
Pirúvica	25	-	42	70	58
ORINA:					
Proteína	0	-	0	0	0
Glucosa	0	-	0	+	-
Glob. Rojos	0	-	0	0	-
Glob. Blancos	0	-	0	2-4	0
Cilindros	0	-	0	0	-

CASO NUMERO: Veintitrés.-

Edad: 31 años, sexo masculino, raza mestiza. Un año de haberse diagnosticado la enfermedad.

Clínicamente: tos, expectoración de tipo hemoptoico. Intolerancia a la estreptomicina.

Clasificación: Muy Avanzada Activa.-

TRATAMIENTO PREVIO.

Estreptomicina . . . 40 gr. ( R )  
I.N.H. . . . . 75 gr.  
PAS. . . . . 1,600 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Sin cambios clínicos.

Número de meses:	Periodo	logia.	TRATAMIENTO PREVIO:												Trat. con Ethambutol												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2			
	Directo														+	++	++	--	--	-							
	Cultivo																										
	estreptomic.																										
	INH																										
	PAS																										
	Ethambutol																										
	Estreptomic.																										
	PAS																										
	INH																										
	Ethambutol																										
	Peor																										
	Sin cambio																										
	Mejorado																										
	Toxidad:																										

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Veintitrés.-

SANGRE:	II-66	VI-66	VII-66	IX-66	
Leucocitos	11,700	8,300	-	9,700	
Segmentados	75	71	-	79	
Gayados	6	7	-	3	
Linfocitos	15	17	-	12	
Monocitos	3	5	-	5	
Basófilos	0	0	-	0	
Eosinófilos	1	0	-	1	
Globulos Rojos	4.070	4.180	-	4.180	
Hemoglobina	15	13.5	-	14	
Hematocrito	39	40	-	40	
Sedimentación	76	15	-	21	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	25	-	
Acido Urico	3.6	5	4.4	-	
N. N.. P.	21	32	-	-	
Bilirubina Tot.	0.5	0.5	0.6	-	
Transaminasas					
Oxalacética	42	36	39	80	
Pirúvica	64	45	60	60	
ORINA:					
Proteína	0	0	0	-	
Glucosa	0	0	0	-	
Glob. Rojos	0	0	0	-	
Glob. Blancos	0	0	3-4	-	
Cilindros	0	0	0	-	

TRATAMIENTO PREVIO:

Edad: 32 años, sexo masculino, raza mestiza. Nueve años de haberse diagnosticado la enfermedad. Previamente se le había practicado Pneumoperitoneo durante un año.

Clinicamente: Tos y expectoración en cantidad moderadas.

Clasificación: Moderada Activa.

Estreptomicina . . . . .	140 gr. ( R ).
I.N.H. . . . .	232 gr.
Dipasic . . . . .	216 gr.
Reazida . . . . .	150 gr.

RESULTADOS CLINICOS.

Sin cambios clínicos.

TRATAMIENTO PREVIO:														Trat. con Ethambutol											
Número de meses:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2			
Pacifero	Directo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
logia.	Cultivo																								
Sensibi-	Estreptomic. R																								
lidad.	INH																								
	PAS																								
	Ethambutol																								
Drogas	Estreptomic. R																								
	PAS																								
	INH																								
	Ethambutol																								
	Dipasic.	X	X	X	X	X	X																		
	Reazida.							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radio-	Peor																								
logia.	Sin cambio	X	X																						
	Mejorado																								
Toxicidad:																									

ESTUDIOS SOBRE TOXICIDAD

CASO NUMERO: Veinticuatro.-

SANGRE:	II-66	IV-66	VII-66	IX-66	
Leucocitos	8,000	6,000	7,000	5,000	
Segmentados	70	58	67	39	
Cayados	4	2	6	5	
Linfocitos	26	34	24	42	
Monocitos	4	6	3	4	
Basófilos	0	0	0	2	
Eosinófilos	0	0	0	8	
Globulos Rojos	4.490	4.280	4.480	4.460	
Hemoglobina	13.5	16	15	14.5	
Hematocrito	40	40	47	46	
Sedimentación	10	3	5	-	
QUIMICA SANGUINEA					
Urea	-	-	33	40	
Acido Urico	4	3.7	4.6	4.6	
N. N.. P.	31	28	-	-	
Bilirrubina Tot.	0.5	0.7	0.7	0.7	
Transaminasas					
Oxalacética	35	20	41	50	
Pirúvica	46	62	55	55	
ORINA:					
Proteína	0	0	0	0	
Glucosa	0	0	0	0	
Glob. Rojos	0	0	0	0	
Glob. Blancos	0	2	0	2-4	
Cilindros	0	0	1-2	0	

DISCUSION Y RESULTADOS

En el presente trabajo fueron sometidos a retratamiento antituberculoso con triple droga , veinticuatro pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar activa.

DISTRIBUCION POR SEXO.

Sexo masculino . . . . : 11 casos.-  
Sexo femenino . . . . : 13 casos.-

DISTRIBUCION POR EDADES.

14 a 20 años . . . . : 3 casos.  
21 a 25 años . . . . : 2 "  
26 a 30 años . . . . : 2 "  
31 a 35 años . . . . : 5 "  
36 a 40 años . . . . : 4 "  
41 a 45 años . . . . : 1 "  
46 a 50 años . . . . : 3 "  
51 a 55 años . . . . : 4 " .-

DISTRIBUCION POR RAZA.

Raza Mestiza . . . . : 23 casos.  
Raza China . . . . : 1 caso.-

TRATAMIENTO QUIRURGICO PREVIO.

Resección . . . . : 3 Ptes.  
Toracoplastia . . . . : 2 "  
Plombaje . . . . : 1 "  
Sección adherencias  
pleurales . . . . : 1 "  
( NOTA: a dos Ptes. primero se les practicó resección y  
luego toracoplastia )

Es necesario hacer notar las siguientes circunstancias:

- 1) De los 24 casos de retratamiento, veinte estaban clasificados como "muy Avanzados activos" y cuatro como "Moderados Activos". Dos presentaban además Tuberculosis extrapulmonar (en columna vertebral y otros huesos).-
- 2) Veintitrés eran resistentes a la estreptomicina y cinco a la Isoniazida.-
- 3) Veintidós de los Pacientes tenían baciloscopía positiva para B.K. (Directo y Cultivo: 19 casos; Solo Cultivo: 3 casos). Dos casos ya eran Negativos.-
- 4) Radiologicamente, la mayoría de los pacientes presentaban imágenes irreversibles y muchos de ellos considerados como Irrecuperables.-
- 5) Es de hacer notar el largo tiempo que tenían de padecer la enfermedad, ya que el 75% tenían entre 4 y 10 años (tal como se aprecia en el cuadro siguiente)

Menos de Un año . . . . .	:	1 casos.
1 a 2 años . . . . .	:	2 "
2 a 3 años . . . . .	:	1 "
3 a 4 años. . . . .	:	2 "
4 a 5 años . . . . .	:	5 "
5 a 6 años . . . . .	:	2 "
6 a 7 años . . . . .	:	2 "
7 a 8 años . . . . .	:	4 "      ... 75%.
8 a 9 años . . . . .	:	0 "
9 a 10 años . . . . .	:	4 "
10 a 11 años . . . . .	:	1 "      K,

- 6) Habían recibido gran cantidad de Medicamentos (como se deja apuntado en el tratamiento previo de cada caso).

Es evidente que en estas condiciones la eficacia del Ethambutol fué sometida a una prueba muy difícil, pues a

pesar de la gran cantidad de Medicamentos y otros tipos de tratamiento (Cirugía y colapso-terapia), la enfermedad progresaba y persistía la positividad para el Bacilo de Koch ( 91 % de los casos ).-

Con el presente Tratamiento obtuvimos los Resultados Siguientes:

RESULTADOS BACTERIOLOGICOS.

- I.- Dos casos ya eran NEGATIVOS al iniciar el Retratamiento, y continuaron NEGATIVOS ( Casos 10 y 21) lo que representa un 8.3%.-
- II.- En once de los casos ( 1, 4, 9, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, y 22 ) 49 % se logró NEGATIVIDAD tanto en estudios DIRECTOS como en CULTIVOS.-
- III.- En dos casos más ( 8 % ), casos 23 y 24, se logró NEGATIVIDAD persistente en estudios directos ( pero no disponemos de cultivos ).
- IV.- Un caso ( No. 15 ) se convirtió en pausibacilar; y otro que ya lo era ( 11 ), persistió en esta forma ( total: 8.3 % ).-
- V.- Cinco de los casos ( 3, 5, 6, 7, y 8 ) o sea el 21 % se habían negativizado inicialmente pero luego se volvieron otra vez POSITIVOS.
- VI.- Un caso ( No. 2 ) persistió POSITIVO y otro ( No. 13 ) falleció antes de dos meses de tratamiento, siendo POSITIVO ( Total: 8.3 % ).-

EN RESUMEN: Sumando los casos de los grupos uno, dos y

tres, durante el estudio se logró una NEGATIVIDAD de:

62.4 %

Un 8.3 % más, se logró mantener como PAUCIBACILAR lo que suma un:

71 %

de buenos resultados Bacteriológicos. En el restante 29 % de los casos ( grupos 5 y 6 ) NO se lograron resultados Bacteriológicos satisfactorios.

#### RESULTADOS CLINICOS.

Para evaluar los resultados clínicos se tomó en cuenta: el estado general, la mayoría de los síntomas ( tos, expectoración, fiebre, etc. ), aumento de peso, actividad, etc. De acuerdo con esto se observó:

- 1.- Un Paciente ( caso 6 ) gozaba de buén estado general y durante el estudio continuó gozando de él.
- 2.- En ocho de los casos 33 % observamos mejoría, habiendo ganado peso y mejorado el apetito. Uno de los Pacientes de este grupo ( caso 19 ) que presentaba además tuberculosis ósea en la columna vertebral y en huesos de las extremidades, dejó de supurar en el curso del tercer mes de Retratamiento.
- 3.- Once Pacientes ( 46 % ) permanecieron sin cambio.-
- 4.- Un Paciente ( caso 7 ) tuvo progresiva desmejoría del estado general, con persistencia de la fiebre, pérdida de peso, tos, etc. Durante el tratamiento presentó

además una dermatomicosis generalizada.

5.- Fallecieron tres Pacientes 12.5 %. Un caso ( No. 13 ) falleció recién-iniciado el tratamiento, a causa de la infección tuberculosa, siendo positivo. El segundo caso ( No. 15 ) falleció por grave insuficiencia respiratoria y cardíaca ( Cor Pulmonale ), después de diez meses de retratamiento, persistiendo POSITIVIDAD en cultivos. El tercer caso ( No. 14 ), había respondido bien al retratamiento, pero presentó un cancer esofágico habiendo fallecido durante toracotomía exploradora.

#### RESULTADOS RADIOLOGICOS.

Como ya se dejó explicado, veinte de los Pacientes incluidos en el presente estudio estan clasificados como portadores de tuberculosis pulmonar bilateral muy avanzada activa y solamente cuatro tienen tuberculosis moderada, por lo tanto la acción del Ethambutol sobre las lesiones radiológicas fué de muy difícil apreciación debido a la destrucción pulmonar y la organización de las lesiones originando fibrosis masivas, retracciones y deformaciones.

En todo caso sí pudimos observar que el estado radiológico de los Pacientes al final de la presente experiencia fué prácticamente el mismo que al inicio de ella, lo que demuestra que NO hubo empeoramiento radiológico.

ESTUDIOS PARA DETERMINAR POSIBLE APARECIMIENTO DE RE-

SISTENCIA BACILAR AL ETHAMBUTOL.-

Cada vez que se practicó un estudio Bacteriológico de control se sembraron tubos para determinar la sensibilidad del Bacilo de Koch al Ethambutol.

No encontramos ningún caso de resistencia In-vitro al Ethambutol.

Los 22 casos que tenían baciloscopía POSITIVA al iniciar el Retratamiento fueron sensibles al Ethambutol y los que persistieron POSITIVOS continuaron siendo sensibles a él, en todos los controles efectuados.

DETERMINACION DE POSIBLE TOXICIDAD.

En los exámenes de Laboratorio practicados periódicamente NO encontramos señales de toxicidad.

I.- SANGRE--

- 1.- Leucocitos: el 100% permaneció en límites Normales.
- 2.- Fórmula Leucocitaria: el 100% en límites Normales.
- 3.- Recuento de Globulos Rojos: 83% sin haberse afectado; 17% sufrió ligero descenso, atribuible a causas concomitantes (anorexia, desnutrición, cancer).
- 4.- Hemoglobina: en 95% de los casos No se alteró ( un 20% de ellos la aumentó). El restante 5% disminuyó ( Cancer esofágico concomitante ).-
- 5.- Hematocrito: en tres Pacientes ( 12.5% ) hubo ligero descenso, atribuible a las mismas causas que

el descenso de eritrocitos). Los restantes casos sin alteración (mejor aún: un 20% lo aumentaron).-

### II.- ERITROSEDIMENTACION.

La velocidad de sedimentación, como un índice de actividad de la infección tuberculosa, demostró resultados satisfactorios: en 18 Pacientes (75%) bajó en forma marcada, llegando a límites NORMALES en 14 de ellos (58%)

En 5 casos (21%), ya se encontraba en límites normales y permaneció NORMAL.-

### III.- FUNCION RENAL.

- 1.- EXAMEN DE ORINA: se practicaron investigaciones en la orina para proteína, glucosa, globulos rojos, globulos blancos y cilindros. Todos los controles efectuados fueron NORMALES.
- 2.- UREA SANGUINEA: Todas las dosificaciones efectuadas fueron encontradas en límites NORMALES.
- 3.- ACIDO URICO: Observamos ligero aumento en varios casos, entre 4-5 mgs %, (Normal: 1-3 mgs %) pero ninguno tuvo aumento marcado.-
- 4.- N.N.P. : Todos los casos en límites NORMALES.-

### IV.- FUNCION HEPATICA.-

- 1.- BILIRRUBINAS; todos en límites NORMALES.
- 2.- TRANSAMINASAS GLUTAMICA-OXALACETICA Y PIRUVICA: permanecieron en límites NORMALES en todos los exámenes de control.-

TOXICIDAD VISUAL.

En siete de los casos sometidos a Retratamiento con Ethambutol observamos una Moderada disminución de la Agudeza Visual, lo que representa un 29% de los casos estudiados.-

S U M A R I O.

Se expone la naturaleza del Ethambutol, así como los estudios previos efectuados sobre sus propiedades bacteriológicas, tanto In-vitro como In-vivo. Su modo de acción.

La eficacia y tolerancia en Ratones, Conejillos de Indias y monos. Su absorción, Metabolismo y excreción. Los estudios sobre toxicidad en animales ( Ratones, Perros y Monos ).

El objetivo del presente estudio es determinar: 1.- Eficacia terapeútica del Ethambutol; 2.- Toxicidad; 3.- Aparecimiento de resistencia bacilar.

El Ethambutol se usó en un grupo de 24 Pacientes, con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar activas, hospitalizados en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente, durante un tiempo de 6 a 12 meses.

Se expone en forma gráfica é individual, el tratamiento previo durante 24 meses y el retratamiento con el Ethambutol ( Retratamiento con triple droga) comparando con la bacteriología, sensibilidad a las drogas, resultados radiológicos y toxicidad.

Se presentan también los exámenes de laboratorio que sirvieron para evaluar la probable toxicidad sobre: sangre y funciones hepática y renal.

. Finalmente se discute y analizan los resultados obtenidos.-

I.- C O N S I D E R A C I O N E S.

- 1.- Investigaciones previas han demostrado que el Ethambutol es una nueva droga, sintética, con actividad terapeútica contra gérmenes del género Mycobacterium, mientras que es inactiva contra otras bacterias, hongos, virus y parásitos.
- 2.- Actúa sobre bacilos en proliferación, mientras que NO se observa efecto significativo sobre bacilos No-proliferantes aún a grandes concentraciones.
- 3.- Se absorbe con rapidez por la vía oral, pudiéndose administrar en dosis diaria única.
- 4.- Se puede administrar en forma concomitante con otras drogas antituberculosas.
- 5.- La asociación con la Isoniazida proporciona mayor beneficio terapeútico que si se administraran solos.
- 6.- Estudios en ratones demostraron que la toxicidad para la asociación con la Estreptomicina es mayor que lo observado para ambos compuestos solos.
- 7.- Estudios previos en ratones demostraron así mismo que el Ethambutol es superior a doce drogas antituberculosas con excepción de la Isoniazida.
- 8.- Se encontró también ser activo contra infecciones Isoniazida-resistentes y Estreptomicina-resistentes.
- 9.- El uso clínico previo ha demostrado: mejoría clínica, conversión del esputo hacia negatividad y mejoría radiológica.

10.- En los Pacientes que han recibido el Ethambutol Previamente a este estudio, se observó una disminución reversible de la agudeza visual que oscila alrededor de un 10% de los casos.-

11.- Durante la presente experiencia, 6 a 12 meses, se sometieron a retratamiento con triple droga, Ethambutol, Isoniazida y otra droga (PAS, Cicloserina, Ethionamida) a 24 Pacientes con tuberculosis activa, en dosis de 25 mgs/kg/día durante dos meses y luego se disminuyó a 15 mgs/kg/día utilizando la vía oral en dosis diaria única.

## II.- CONCLUSIONES.

1.- A PESAR QUE:

- a) El 83% de los Pacientes estaban clasificados como "Muy Avanzados Activos".
- b) el 91% de ellos tenían baciloscopía POSITIVA persistente.
- c) el 96% resistentes a la Estreptomicina y el 21% a la Isoniazida.
- d) Radiológicamente, la mayoría de los Pacientes presentaban imágenes irreversibles y muchos de ellos estaban considerados como irrecuperables.

A pesar de todo esto, observamos los siguientes resultados:

2.- Se obtuvo una NEGATIVIDAD en estudios Bacteriológicos del 62% de los casos, y si agregamos un 8% más de casos

convertidos en PAUSIBACILARES, obtenemos un 71% de buenos resultados bacteriológicos.

3.- El 37% tuvieron moderada mejoría clínica; el 46% permanecieron sin cambio. La mortalidad observada fué de 12.5% (Un Paciente falleció por C.A. esofágico).

4.- Los 22 casos que tenían baciloscopía POSITIVA al iniciar el retratamiento fueron sensibles al Ethambutol y los que persistieron positivos continuaron siendo sensibles a él, en todos los controles efectuados.

5.- No encontramos señales de toxicidad en pruebas de laboratorio que incluyeron:

Recuento de Leucocitos.  
Fórmula leucocitaria.  
Recuento de Globulos Rojos.  
Hemoglobina.  
Hematocrito.  
Exámen de orina.  
Urea sanguínea.  
Acido Urico.  
N.N.P.  
Dosisificación de Bilirrubinas.  
Transaminasas Glutámica-oxalacética y Pirú vica.

6.- Radiológicamente: NO observamos mayores cambios Radiológicos debido a la naturaleza irreversible de las lesiones, tal como hicimos notar en la parte correspondiente a las consideraciones.

7.- La velocidad de Sedimentación Sanguínea, como un índice de actividad de la infección tuberculosa, demostró resultados satisfactorios:

En 75% de los Pacientes ( 18 casos ) bajó en forma marcada, llegando a límites normales en 58% ( 14 casos ) En 21% (5 casos) ya se encontraba en límites normales y persistió NORMAL.-

8.- Toxicidad Visual: Observamos una moderada disminución de la agudeza visual en 7 Pacientes, lo que representa el 29% de los casos.-

C O M E N T A R I O

Basados en las anteriores conclusiones, creemos que el Ethambutol es una nueva arma terapeútica contra la tuberculosis, especialmente para aquellos casos con Bacilo de Koch resistente a las drogas primarias.

Por habernos limitado al estudio de casos de retra tamiento, no podemos juzgar de su efectividad en casos de tratamiento antituberculoso incial, pero es de esperar que, si responden los casos considerados como muy avanzados, seguramente tienen que responder los casos más favorables.-

— 0 —  
0

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Carretero B., M. Impresiones previas sobre resultados obtenidos con Ethambutol. Sevilla (s. f.) 1. P. (mimeografiado).
- 2.- Cicero Sabido, Raúl, et al Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis. México (s. f.) fotocopia.
- 3.- Davey, Marjorie E. "A Preliminary Report on the use - of Ethambutol in the treatment of infections due to - "anonymous" mycobacteria". The medical Journal of Australia, 1,966, 1: 789 (May 7).
- 4.- Donomae, Imasato, et al. Results of the 5th Ethambutol Clinical conference. Japón, (s. f.) 10 p. (file no. 3296) fotocopia.
- 5.- Gyselen, A. Ethambutol in the treatment of 28 patients with chronic pulmonary tuberculosis. Belgium (s. f.) 5 p. (fotocopia).
- 6.- Herrera Malmstein, L., F. Borrás Cuesta y C. Herrera - Carvajal. "El Ethabutol nueva droga antituberculosa" Revista Médica de Valparaíso, 18 (1-2): 19-26, 1,965.
- 7.- Julien, W. Report on Ethambutol France, (s. f.). 17 p. (fotocopia)
- 8.- Monteiro, J. Gouveia. A new program of treatment of pulmonary tuberculosis short-term results, Coimbra Médi- ca, 13 (6):795-804, 1966.

9.- Organization Panamericana de la Salud. Normas para el diagnóstico y clasificación de la tuberculosis.

10.- Pilheu, Jorge A., et al. Ethambutol en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Revista Asociación Médica Argentina, 80 (9): 432-437. 1,966

11.- Place, Virgil A. "Ethambutol Administration during pregnancy: a case report". The Journal of New Drugs, Julio-Agosto 1,964. pp. 206-208.

12.- Pyle, Marjorie M., et al. A four-year clinical investigation of Ethambutol in initial and re-treatment cases of tuberculosis; efficacy, toxicity, and bacterial resistance, Am. Rev. Resp. Dis., 93: 428-441. 1,966.

13.- Shimamoto, K. The action of Ethambutol on the circulation system. Japón. Kyoto University School of Medicine. (s. f.) 12 p.

14.- Soejima, R. Results of a secondary antituberculosis agent, especially on Ethambutol. Kumamoto, School of Medicine, 1,965 20 p. (File No. 3401).

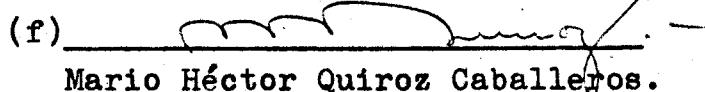
15.- U. S. American Cyanamid Company. Ethambutol 1,966 365 p. (clinical Summary No. 2). Confidential.

16.- Wilson, T. M., Constance M. Hesling and L. B. Hunt. "Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis". Clin. Trials J. 3:361-367, 1,966.

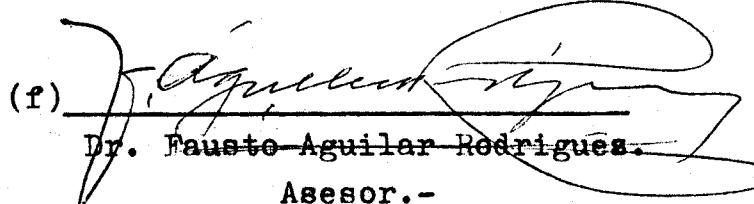
17.- Yada, Moriyasu. Effect on fetuses and young animals  
when Ethambutol was administered to pregnant mice.

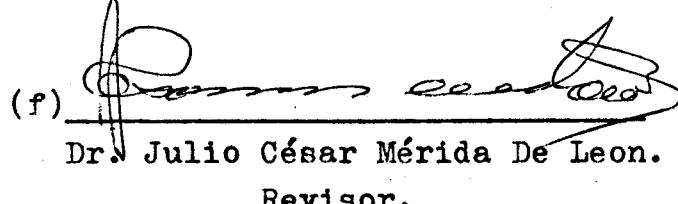
Japón, Kioto University, School of Medicine (s.f.)  
15 p. (File No. 3422).

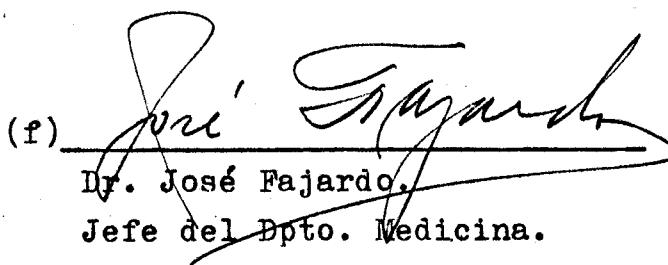
18.- Yamamura, Hideki and Osamu Tanaka. Effect of Ethambu-  
tol on rabbit fetuses. Japón, Kyoto University Medi-  
cal School (s. f.) 13 p. (File No. 3424).

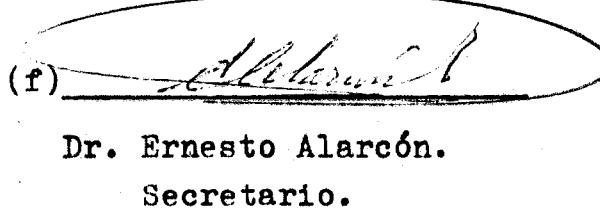
(f)   
Mario Héctor Quiroz Caballeros.

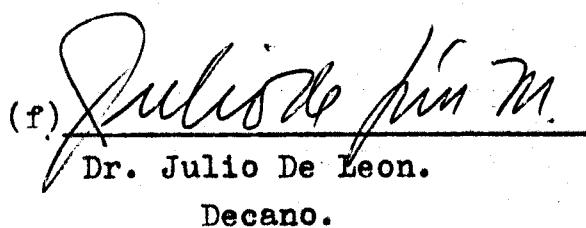
Vo. Bo.

(f)   
Dr. Fausto Aguilar Rodrigues.  
Asesor.-

(f)   
Dr. Julio César Mérida De Leon.  
Revisor.

(f)   
Dr. José Fajardo,  
Jefe del Dpto. Medicina.

(f)   
Dr. Ernesto Alarcón.  
Secretario.

(f)   
Dr. Julio De Leon.  
Decano.