

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS*

FRANS C. GOBLE, Sc. D.

Director de Quimioterapia, Departamento de Investigaciones, CIBA Pharmaceutical Products Inc., Summit, New Jersey, Estados Unidos

Convendría probablemente advertir desde el primer momento que el título del presente artículo es en cierto modo inexacto, ya que no se ha encontrado todavía un tratamiento definitivo, ni un medicamento de gran eficacia para combatir la enfermedad de Chagas. Se ha observado que varios tipos de compuestos de carácter sintético y antibiótico resultan activos contra las formas sanguíneas de la enfermedad en animales, y algunos de estos compuestos seleccionados se han ensayado en la clínica, donde se ha visto que tenían efectos saludables en casos agudos, aunque a menudo es difícil evaluar la eficacia de un producto en esta fase, ya que en muchos individuos hay una tendencia natural a mejorar.

No se ha encontrado, sin embargo, ninguna droga de esa clase capaz de ejercer un efecto terapéutico sobre las formas tisulares de *S. cruzi*, que pueden residir en sitios intracelulares durante muchos años y causar alteraciones patológicas progresivas, tanto en las células que invaden, como en los tejidos vecinos que pueden ser afectados por sus subproductos tóxicos. En tanto no se encuentre un específico que pueda llegar a estas formas intracelulares y atacarlas, no se dispondrá de una droga verdaderamente curativa. Mientras tanto, lo mejor que cabe esperar del empleo de compuestos que atacan las formas sanguíneas en la fase aguda, es evitar la diseminación del parásito, lo cual permitirá al paciente mantenerse en equilibrio con la enfermedad, si bien hay que reconocer que la infección críptica crónica puede persistir en los tejidos.

A continuación examinaremos pues, los diversos grupos de compuestos cuya actividad contra las formas sanguíneas de *S. cruzi* en infecciones experimentales se ha

considerado suficientemente para que se ensayen clínicamente. Tales compuestos pueden ser útiles en el control de la fase parasitémica de la enfermedad aguda y ofrecer posibilidades de evitar algunas de las graves consecuencias de las repetidas e incontinentes emisiones de parásitos a la sangre y el establecimiento de focos, cada vez en mayor número, en los tejidos. No se enumerará la cantidad de compuestos que han sido ensayados en el laboratorio y que no mostraron actividad, ni tampoco los productos que se utilizan en la clínica para otras enfermedades y que han sido probados en la enfermedad de Chagas sin ningún éxito.

Se sabe desde hace mucho tiempo que las drogas que han resultado útiles en el tratamiento de otras infecciones de hemoflagelados (leishmaniasis y tripanosomiasis africana), no poseen ninguna actividad contra la enfermedad de Chagas experimental. Estos productos han sido enumerados en varios estudios (1-4) y no necesitan ser examinados ahora en detalle. Los compuesto que en estudios de laboratorio presentaron suficiente interés para ser objeto de ensayo clínico en el hombre pertenecen a seis distintos grupos químicos.

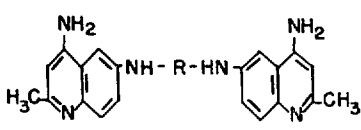
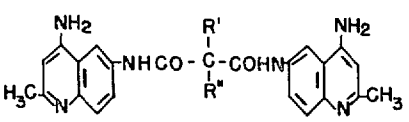
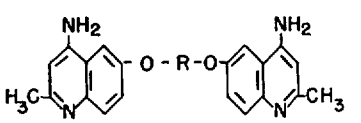




- 1) bisquinaldinas
- 2) arsenicales trivalentes
- 3) fenantridinas
- 4) 6-metoxi-8-aminoquinolinas
- 5) nitrofurazonas
- 6) ribofuranosilpurinas

Estos productos se enumeran por orden cronológico del descubrimiento de su actividad contra la enfermedad de Chagas experimental, y a continuación se examinan en relación con los estudios tanto de laboratorio como clínicos.

El primer compuesto importante por su

* Manuscrito recibido en febrero de 1961.

FIG. 1.—Estructura de las bisquinaldinas

DERIVADOS DE ACIDOS DICARBOXILICOS CON CADENA RECTA		DERIVADOS DE ACIDOS DICARBOXILICOS CON CADENAS LATERALES		
				
R	COMP. NO.	R'	R''	COMP. NO.
=C=O	I	-CH ₃	-CH ₃	II
-COCH ₂ CO-	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	12
-CO(CH ₂) ₃ CO-	5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	13
-CO(CH ₂) ₄ CO-	6	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	13A
-CO(CH ₂) ₅ CO-	7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	22
-CO(CH ₂) ₇ CO-	9	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	23
-CO(CH ₂) ₈ CO-	10	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	23A
DERIVADOS DE POLIMETILENGLICOLIOS 		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	33
		-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	33A
		-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	33B
		-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ - 	35A
		-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ - 	37A
-CH ₂ CH ₂ -	102	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	44
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	104	-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	77

actividad contra la enfermedad de Chagas fue la bisquinaldina Bayer (compuesto 33B en la Fig. 1). En 1937, Mazza, Cossio y Zuccardi (5) publicaron sus observaciones sobre el empleo de este producto en el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda. Si bien el descubrimiento de este compuesto se debió, indudablemente, a experimentos con animales (probablemente ratones) en los laboratorios I.G. Farben, no se publi-

caron los detalles hasta 1941, cuando Mazza (6) examinó algunos de sus experimentos en perros, armadillos y ratones. En aquella fecha, Mazza (7) citó la afirmación, hecha por el fabricante del producto, de que la droga, en los experimentos con animales, no poseía actividad contra las formas intracelulares y que presentaba un índice quimioterapéutico de 1:50 respecto de las formas sanguíneas. En 1943, Fulton (8) publicó

un informe más detallado sobre la acción del producto en los ratones, y en él señaló que no poseía actividad profiláctica y que no resultaba eficaz *per os*, y que, por otro lado, la medicación intravenosa no resultaba satisfactoria.

Mazza y sus colaboradores (9) utilizaron por primera vez Bayer 7602 en una solución al 3%, administrada por vía intramuscular, diariamente o cada tres días. Para los niños se recomendó una dosis total de 100 mg./Kg., y para los adultos una dosis total de 30 a 60 mg./Kg. Mazza, y Basso y Basso (10) utilizaron más adelante el producto británico correspondiente (M 3024), administrando una dosis inicial de 7-12 mg./Kg., una segunda dosis doble, de cinco a siete días después, con dosis sucesivas a los mismos intervalos. Mazza y sus colegas (9, 11-13) señalaron especialmente que el compuesto debe ser administrado por vía intramuscular, e informaron de los buenos resultados obtenidos en la mejoría de los síntomas de la forma aguda de la enfermedad, aunque la xenodiagnosis continuaba siendo positiva después de un tratamiento, lo que indica que no se había obtenido una curación completa. Bocca Tourres (14) hizo observaciones similares. Cardoso y Rosenfeld (15) comunicaron que el compuesto no mejoró la enfermedad.

Como no se sabía qué compuestos ni cuántos con ellos relacionados se habían hecho en la búsqueda del Bayer 7602, Pratt y Archer (16) emprendieron la síntesis de los 23 compuestos indicados en la Fig. 1,

que fueron probados y evaluados como tripanocidas. Como resultado de las investigaciones llevadas a cabo en ratones y perros (17-19), se llegó a la conclusión de que el Bayer 7602 (compuesto 33B) era, desde luego, el mejor de la serie en cuanto a actividad terapéutica, y que ninguno de los demás compuestos ofrecía ninguna ventaja especial en cuanto a toxicidad, siendo los compuestos activos sumamente similares a este respecto (20). Si bien Mazza y Paterson (21) habían notificado graves efectos secundarios en pacientes que recibieron Bayer 7602 por vía intravenosa, se volvió a investigar la posibilidad de que el compuesto pudiera utilizarse por esa vía, por cuanto tampoco eran convenientes las severas reacciones tisulares provocadas por el compuesto al ser administrado por vía intramuscular. Los experimentos en perros confirmaron la experiencia de Fulton en ratones; los resultados terapéuticos fueron insatisfactorios (19).

Poco después de la introducción del Bayer 7602, I. G. Farben sintetizó ciertos compuestos arsenicales (Fig. 2). Estos se denominaron Bayer 9736 y Bayer 10557, este último llamado más recientemente "Spirotrypan". Según Wagner y Schultz (22), fueron sintetizados por primera vez en 1938. Mazza, Basso y Basso (23) informan de que el Bayer 9736 es menos eficaz que el Bayer 7602. Romaña (24) estudió el "Spirotrypan" en cobayos y utilizó el producto en unos 150 pacientes que se encontraban en la fase aguda de las enfermedad de Chagas.

FIG. 2.—Estructura de los compuestos arsenicales Bayer 9736 y 10557

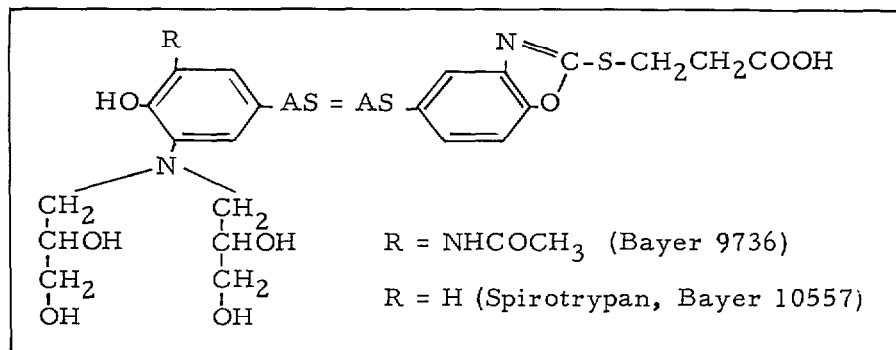
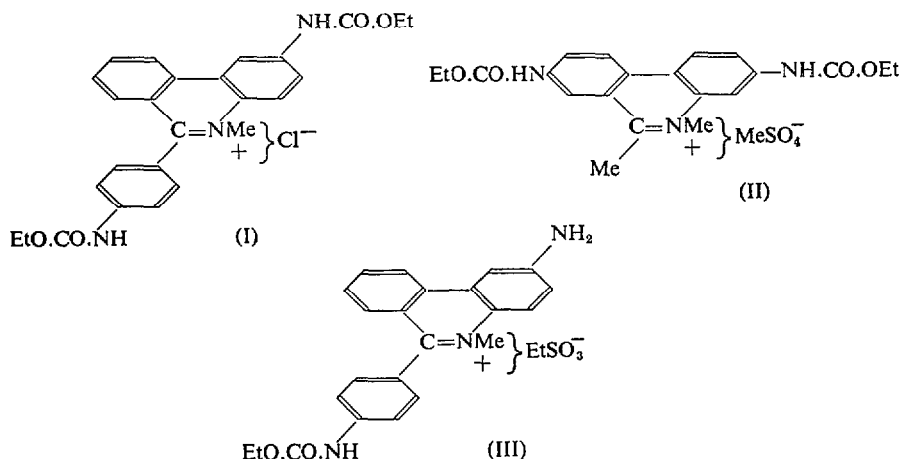


FIG. 3.—Estructura de varios compuestos fenantridínicos



Si bien se observó actividad contra las formas sanguíneas de *S. cruzi*, Romaña consideró que la toxicidad impedía el empleo del producto en dosis eficaces, y en todo los casos, con una sola excepción, la xenodiagnosis siguió siendo positiva después del tratamiento.

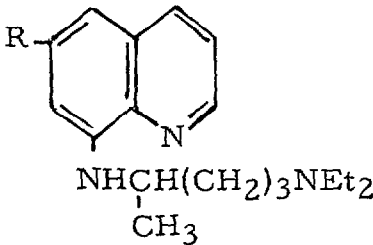
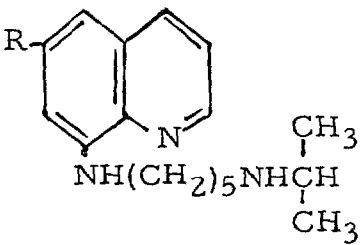
Otro de los arsenicales trivalentes ensayados en la enfermedad de Chagas en ratones y ratas fue el butarsen, que es un ácido butírico derivado del fenilarsenóxido. Johnson (25) observó que este compuesto causaba la desaparición temporal de los parásitos de la sangre de las ratas, aunque no se logró la curación de la enfermedad. Davey y Scott informaron de que en los ratones la enfermedad no experimentaba ningún efecto (26). En los estudios clínicos sólo se notó un efecto temporal contra las formas sanguíneas (24, 27).

Hasta al cabo de diez años después del descubrimiento del Bayer 7602 no se encontró otro grupo de sustancias no metálicas que poseyeran actividad contra la enfermedad de Chagas experimental. En 1946, Browning, Calver, Leckie y Walls (28) informaron de dos compuestos de fenantridina que resultaban activos contra esta infección (Fig. 3) y que sirvieron de estímulo para un extenso trabajo de síntesis en este campo (29).

Aunque se sintetizó un gran número de compuestos afines (30) y varios de ellos

mostraron actividad al ser administrados durante el período de incubación, sólo unos pocos surtieron efecto contra las infecciones ya establecidas. La sal de metobromuro de carbidio mostró actividad contra las formas intracelulares del parásito en cultivos de tejidos (31), pero la síntesis de este compuesto suponía un gran número de pasos. Se decidió buscar un compuesto que pudiera ser preparado más fácilmente, y el etanosulfonato de carbidio (32) fue el producto que finalmente se ensayó clínicamente (33). Este compuesto parece compartir ciertas características del Bayer 7602. Entre ellas la falta de actividad profiláctica, la producción de necrosis grave en la infección intramuscular y una excreción más bien rápida, a la que puede deberse la menor actividad al administrarla por vía intravenosa en comparación con la intramuscular o subcutánea. De Barros y Nogueira (33) señalaron, sin embargo, que la droga no era tóxica al nivel en que ellos la utilizaron (1 mg./Kg.), que después de la segunda tanda de tratamiento los parásitos desaparecían completamente de la sangre periférica y que se observaba una asombrosa reducción de la zona cardíaca. Amato Neto (34) informó sobre el tratamiento con esa droga de 2 niños en la fase aguda de la enfermedad. Este investigador confirmó la no toxicidad del producto (después de una elevada dosis de 2 mg./Kg.), pero informa de que la xeno-

FIG. 4.—Estructuras de los compuestos Pamaquina y Pentaquina y ciertos derivados (metoxi-amino-quinolinas)

FORMULA	R=	ACTIVIDAD
	<p>H₃CO-</p> <p>HO-</p>	<p>+++</p> <p>-</p>
	<p>H₃CO-</p> <p>HO-</p>	<p>++++</p> <p>-</p>

diagnosis siguió siendo positiva después del tratamiento. Por esto consideró que no podía afirmar con seguridad la eficacia del producto, sobre la base de estos dos pacientes.

Aunque la pamaquina (parte superior de la Fig. 4) se conoce desde hace más de 20 años, y otros productos antimaláricos como la quinina y la atebrina habían sido ya ensayados, hasta 1949 no se dio a conocer la actividad de las 6-metoxi-8-aminoquinolinas en la enfermedad de Chagas experimental. Estos estudios, iniciados en ratones (35-37) fueron continuados en perros (15, 38). Aunque no hay una razón clara para suponer un paralelismo de la actividad contra la malaria y contra la enfermedad de Chagas, se señaló, como hecho digno de mención, que las 6-metoxi-8-aminoquinolinas más activas contra el *S. cruzi* representan el tipo más activo de plasmocidas, y que de los seis compuestos más activos contra la enfermedad de Chagas, había tres

que habían sido objeto de amplias investigaciones como drogas antimaláricas: pentaquina (en la parte inferior de la Fig. 4), isopentaquina (el 1-metil-4-isopropilaminobutilamino análogo de la pentaquina) y la primaquina (el compuesto de 1-metil-4-aminobutilamino).

Más de 30 compuestos de este tipo han sido estudiados en animales de experimentación (4, 19, 37) y se ha encontrado que los compuestos que mostraron una actividad más aproximada a la de la pentaquina y de la isopentaquina eran los que más se les parecían. Hay que señalar también que los compuestos con grupos arilo, más bien que con grupos alquilo, en la posición-8 fueron inactivos, y que el grupo 6-metoxi es esencial para la actividad (Fig. 4). Los análogos de 6-hidroxi de pentaquina y pamaquina han resultado ser inactivos aunque los compuestos originarios 6-metoxi poseen una actividad buena y moderada, respectivamente (39).

La pentaquina, la isopentaquina y la primaquina (que Pizzi (40) estudió en ratones) fueron ensayadas en la clínica por Romaña (24), quien trató a 70 pacientes en la fase aguda de la enfermedad de Chagas. Este investigador empezó con la administración de 5 mg./día a lactantes, 10 mg./día en niños (segunda infancia) y 20 mg./día a adultos, pero en vista de lo bien que toleraban el medicamento, elevó las dosis a 20, 40 y 60 mg./día, respectivamente. Algunos niños recibieron hasta 80 ó 90 mg./Kg. durante un período de tres meses, sin que se observaran signos tóxicos significativos. El mismo autor dio cuenta de una reducción del período del síndrome ocular a 10 ó 15 días, de una aceleración del mejoramiento clínico y una disminución de los parásitos circulantes, aunque la xenodiagnos siguió siendo positiva.

La primaquina se ensayó también en varios casos en Chile (41-45). En uno de ellos, la medicación se inició con 15 mg./día y continuó hasta completar 500 mg. La xenodiagnos continuó siendo positiva (42). Otro paciente recibió 15 mg./día durante 4 días, 20 mg./día durante 10 días y 30 mg./día durante 11 días, lo que representa un total de 590 mg. en 25 días. El medicamento fue bien tolerado, y 20 xenodiagnos efectuadas durante este período resultaron negativas, aunque se consideró inalterada la sintomatología después del tratamiento (43). Amato Neto (34) trató a tres pacientes. La xenodiagnos siguió siendo positiva, y el investigador no pudo atribuir efectos favorables al empleo de la droga.

En 1952, Packehanian (46) informó de

que determinadas nitrofurazonas eran eficaces en la eliminación de la enfermedad de Chagas aguda en ratones, aunque no se había logrado ninguna curación, como lo demostraron los cultivos sanguíneos y la xenodiagnos, que siguió siendo positiva durante la infección crónica o latente que siguió a la administración del medicamento. En otro artículo posterior y más detallado sobre 47 nitrofurazonas, este investigador (47) señaló 8 como supresivas o ligeramente supresivas. Al parecer, ninguna de ellas poseía mejor actividad que la nitrofurazona (Fig. 5), lo que ha sido confirmado por estudios sobre este grupo en nuestros laboratorios. El autor del presente trabajo tiene entendido que este compuesto fue ensayado en el hombre en el Instituto Oswaldo Cruz, y se encontró que no era curativo.

El último tipo de sustancia que ha mostrado actividad contra la enfermedad de Chagas experimental está representado por el compuesto de ribofuranosil-purina, conocido con el nombre de puomicina. Esta sustancia es un antibiótico, producido por *Streptomyces alboniger*, y muestra actividad antiparasitaria bastante amplia, que ha sido descrita por Hewitt *et al.* (48). La estructura de este producto se presenta en la Fig. 6. También Sonntag y Kloetzel (49) lo estudiaron en ratones, y Pizzi, Prager y Knierem (50) lo ensayaron solo y juntamente con primaquina. No obstante, los ensayos clínicos con esta sustancia han sido calificados de desalentadores por Meira *et al.* (51) quienes trataron a 5 pacientes en la fase aguda de la enfermedad.

Por lo que se refiere, finalmente, a los

FIG. 5.—Estructura de la Nitrofurazona

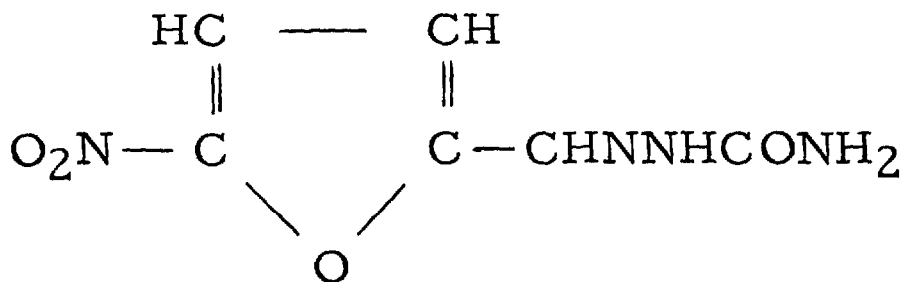
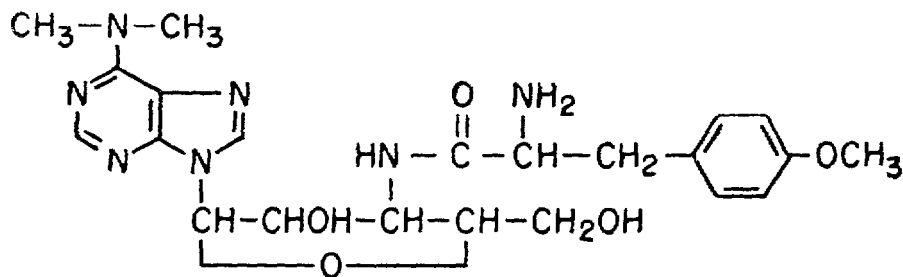


FIG. 6.—Estructura de la Puromicina*



* Hewitt, R. I., et al.: *Antibiotics and Chemotherapy*, 5:139, marzo, 1955.

antibióticos, conviene rectificar una confusión que se ha observado en la literatura médica (52). En los primeros artículos referentes a la actividad tripanocida de la puromicina, el nombre que se daba al producto era "acromicina" (53). Posteriormente, se cambió el nombre del compuesto por el de puromicina o estilomicina, y "acromicina" pasó a ser el nombre comercial de otro antibiótico, la tetraciclina. Este cambio se indicó en las notas puestas al pie de la página de artículos publicados posteriormente por Hewitt *et al.* (54), quien señaló que la tetraciclina "se diferencia químicamente de la puromicina y no es eficaz contra los tripanosomas". Sin embargo, la confusión de los nombres condujo a Woody y Woody (55) a suponer que el tratamiento de tetraciclina era indicado en el caso de un niño paciente de la enfermedad de Chagas que ellos tenían a su cuidado. En estudios experimentales (56, 57) y clínicos (58) se ha observado que un compuesto íntimamente relacionado con el anterior, la clorotetraciclina (aureomicina), intensifica o agrava la infección de *S. cruzi*. Otro compuesto afín, la oxitetraciclina (terramicina), no produce, sin embargo, este efecto en los ratones (59) ni en el hombre (24, 60) y, a juzgar por las observaciones de Woody y Woody, la tetraciclina no agrava el curso de la infección humana.

Si bien los esteroides no se pueden clasificar apropiadamente como agentes quimioterapéuticos, porque ejercen su efecto en el huésped en vez del parásito, conviene formular algunas observaciones sobre el empleo de estos compuestos en la enfermedad de

Chagas. La hormona adrenocorticotrófica fue estudiada por Robles Gil y Perrin (61) y por estos mismos autores y Balcázar (62), en perros con la enfermedad de Chagas experimental. Estos investigadores informaron de mejoría y supervivencia de los perros tratados en la fase aguda, mientras que los animales no tratados presentaron graves signos de la enfermedad y sucumbieron. No obstante, Philocreon (63) informó de que la droga no había producido efecto alguno en 2 casos humanos crónicos.

Según las observaciones sobre la acción de la cortisona en ratones registradas en 1951 por Jarpa *et al.* (64) y Neghme *et al.* (65) la infección aumentó con el empleo de fuertes dosis de cortisona. Simultánea, pero independientemente, Wolf *et al.* (66, 67) observaron que el tratamiento de cortisona exacerbaba las infecciones latentes, crípticas, en monos hasta convertirlas en infecciones abiertas. El efecto de fuertes dosis en ratas es más marcado que en el caso de ratones (68). Sin embargo, las dosis pequeñas, según Pizzi (69) no intensifican el curso de la infección y a veces parecen ser beneficiosas. Romaña (24) informó de que el síndrome ocular de la enfermedad de Chagas mejoró con el tratamiento de cortisona (100 mg./día), pues redujo la reacción inflamatoria sin afectar las formas sanguíneas del parásito.

Gonçalves, Da Silva Carmo y Tavares (70) han relacionado el efecto agravante de la cortisona con sus efectos sobre el metabolismo de glicógeno, y han propuesto otra clase de método para el tratamiento no es-

pecífico de la enfermedad de Chagas basado en sus observaciones de que el N₁, sulfanil-N₂-n-buticarbamide (BZ55), agente que ejerce una acción hipoglicémica, inhibe el desarrollo de miocarditis intersticial en infecciones experimentales en ratones. En el Congreso Internacional sobre la Enfermedad de Chagas, celebrado en Río de Janeiro en julio de 1959, Da Silva Carmo (71) informó de que los regímenes en que se combina el BZ55 y los antihistamínicos, además de la medicación sintomática y tónica, tuvieron por resultado una mejoría de la enfermedad crónica en algunos pacientes humanos.

Falta sólo mencionar que el tratamiento sintomático de las afecciones cardíacas inherentes a la enfermedad de Chagas debe ser llevado a efecto con las drogas cardiotónicas clásicas (72). Evandro Chagas (73) consideró que la ouabaína, administrada en fuertes dosis, era la droga preferida en casos de trastornos importantes fasciculares. Dias, Laranja y Nobrega (74, 75) consideraron la ouabaína y el estrofantó más eficaces que la digitalina, y J. C. Dias (76) coincide con la opinión de que son pocos los buenos resultados que se obtienen con esta última sustancia.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

No se ha encontrado todavía un agente curativo de la enfermedad de Chagas. Se ha

demostrado que varias drogas poseen actividad contra las formas sanguíneas de *S. cruzi*, pero no se conoce ninguna que pueda atacar las formas intracelulares en los tejidos. Los compuestos eficaces contra las formas sanguíneas y que se han considerado lo suficientemente efectivos en animales experimentales para justificar un ensayo clínico, pertenecen a 6 grupos químicos distintos: 1) bisquinaldinas, 2) arsenicales trivalentes, 3) fenantridinas, 4) 6-metoxi-8-aminoquinolinas, 5) nitrofurazonas, y 6) ribofuranosilpurinas. De todas ellas, las bisquinaldinas y las 8-aminoquinolinas han sido los productos más ensayados clínicamente. Es probable que este último grupo posea la combinación óptima de cualidades en relación con la eficacia, falta de toxicidad y efectos secundarios, y facilidad de administración. Es posible que el tratamiento de casos agudos con drogas que afectan a las formas sanguíneas puede reducir, al disminuir la parasitemia, el número de focos subsiguientes de parásitos intracelulares y, por consiguiente, evitar daños a los tejidos que pueden deberse a la diseminación no contenida de los organismos a través de la corriente sanguínea. El tratamiento de la enfermedad de Chagas cardíaca crónica debe seguir siendo sintomático hasta que se encuentre un agente terapéutico curativo que pueda llegar a las fases leishmanioides intracelulares del parásito y actuar sobre ellas.

REFERENCIAS

- (1) Canal Feijóo, E.: Tratamiento de la enfermedad de Chagas. Tucumán, Miguel Violetto, 61 págs., 1951.
- (2) Faggin, J. E.: Considerações em torno da terapeutica da moléstia de Chagas, *Folia Clin. y Biol.* 18(3):143-55, 1952.
- (3) Pedreira de Freitas, J. L.: O estado atual do tratamento da molestia de Chagas, *Cad. de Terp. Lab.*, 2(1):1-4, 1952.
- (4) Goble, F. C.: Experimental therapeutics of Chagas' disease, *Anais do Congresso Internacional Sôbre Doença de Chagas*, Rio de Janeiro, 23 págs., 1959.
- (5) Mazza, S.; Cossio, R. y Zuccardi, E.: Primer caso agudo grave de enfermedad de Chagas comprobado en Tucumán y su tratamiento con Bayer 7602 (Ac), *Mision Estud. Patol. Reg. Argent.*, 32:3-18, 1937.
- (6) Mazza, Salvador: Tratamiento de la enfermedad de Chagas, *Prensa Méd. Argent.*, 28(31):1579-1580, 1941.
- (7) Mazza, A.: Die Behandlung der akuten Chagas-Krankheit mit 7602 (Ac) "Bayer", *Deutschr. Trop. Zeit.*, 45(19):577-590, 1941.
- (8) Fulton, J. D.: A comparison of the Biological Action of Bayer 7602 (Ac) and Corresponding I.C.I. Synthetic Product, *Annals Trop. Med.*, 37(3/4):164-173, 1942-43.
- (9) Mazza, S.; Freire, R. S. y Salica, P. N.: Formas meningoencefálicas primitivas y secundarias de enfermedad de Chaga. Considerable gravedad del proceso y tratamiento adecuado con 7602 (Ac) "Bayer", *Mision Estud. Patol. Reg. Argent.*, 60:3-35, 1942.
- (10) Mazza, S.; Basso, G. y Basso, R.: Investi-

- gaciones sobre enfermedad de Chagas. Contribución para la terapéutica de la enfermedad de Chagas. Ultimos ensayos quimioterapicos: M. 3024, I.C.I. Aplicación de penicilina, *Mision Estud. Patol. Reg. Argent.*, 70:1-81, 1945.
- (11) Mazza, S.: Tratamiento de la enfermedad de Chagas en sus formas agudas y cronicas, *Actas y Trab. 6 Congr. Nac. Med. (Cordoba)*, 3, 1939.
- (12) Mazza, S.: Tratamiento de la enfermedad de Chagas en sus formas agudas y cronicas, *Zentralbl. Bakt. I. Abt. Ref.*, 137(7/8): 141-142, 1939.
- (13) Mazza, Salvador: Carta a M. Marchoux sobre casuística e distribuição da doença de Chagas; tratamento pelo Bayer 7602; infecção natural da irara, *Tayra barbara*, *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 32:450-451, 1939.
- (14) Bocca Tourres, C. L.: Experiencia clinica con el 7602 (Ac) "Bayer" en la enfermedad de Chagas-Mazza, *lo. Conf. Nac. Enf. Chagas (Argentina)*, 253-257 págs., 1953.
- (15) Cardoso, F. A., y Rosenfeld, G.: Moléstia de Chagas no Estado de São Paulo, *Rev. Clin. São Paulo*, 7(5):156-173, 1940.
- (16) Pratt, M. G., y Archer, S.: The preparation of some amides of 4,6-diaminoquinaldine, *Jour. Amer. Chem. Soc.*, 70(12):4065, 4069, 1948.
- (17) Goble, F. C.: Chemotherapy of experimental trypansomiasis with certain bis-(2-methyl-4-amino-6-quinolyl) amides and ethers, *Jour. Parasitol.*, 34 (6 section 2):19, 1948.
- (18) Goble, F. C.: Chemotherapy of experimental trypanosomiasis I. Trypanocidal activity of certain Bis (2-methyl-4-amino-6-quinolyl) amides and ethers, *Jour. Pharmacol., y Exper. Therap.*, 98(1):49-61, 1950.
- (19) Goble, F. C.: Observations on experimental Chagas' Disease in Dogs, *Am. Jour. Trop. Med. Hyg.*, 1(2):189-204, 1952.
- (20) Goble, F. C. y Hoppe, J. O.: Observations on the toxicity of certain trypanocidal quinaldines and aromatic diamidines, *Antibiotics Chemotherapy*, 2(11):581-589, 1952.
- (21) Massa, S. y Paterson, G.: Tres casos de formas agudas de enfermedad de Chagas, dos de inoculación cutánea en párpados, los tres sin conjuntivitis, tratados con 7602 (Ac) Bayer, observados en San Pedro (Jujuy), *Mision. Estud. Patol. Reg. Argent.*, 45:147-152, 1940.
- (22) Wagner, W. H. y Schulz, W.: Chemotherapeutische Untersuchungen ueber Spirotrypan, *Zeitschr. f.d. Gesamte Exper. Med.*, 119:204-228, 1952.
- (23) Mazza, S.; Basso, G. y Basso, R.: Ensayos terapéuticos del producto 9736 (As) Bayer y de su accion comparada con el 7602 (Ac) Bayer en la enfermedad de Chagas, *Mision. Estud. Patol. Reg. Argent.*, 61:3-76, 1942.
- (24) Romañá, C.: Ensayos de antibióticos y quimioterápicos en enfermedad de Chagas, *An. Inst. Med. Regional*, 3(3):255-63, 1953.
- (25) Johnson, E. M.: En Eagle (26), quien informó sobre las pruebas de Davey y Scott.
- (26) Eagle, H.: The treatment of trypanosomiasis with p-arsenos o phenylbutyric acid, *Publ. Health Repts.*, 61(28):1019-1034, 1946.
- (27) Talice, R. V. y López-Fernández, J. R.: Primeros ensayos de tratamiento de las formas agudas de enfermedad de Chagas con un nuevo arsenical (ácido p. arseno-fenilbutirico), *Arch. Urug. Med. Cirug. Espec.*, 27:33-45, 1945.
- (28) Browning, C. H.; Calver, K. M.; Leckie, M. W., y Walls, L. P.: Phenanthridine compounds as chemotherapeutic agents in experimental *T. cruzi* infections, *Nature*, 157 (2)(3983):263-264, 1946.
- (29) Goodwin, L. G.; Goss, M. D.; Lock, J. A. y Walls, L. P.: The chemotherapeutic action of phenanthridine compounds. Part II. *Trypanosoma cruzi*, *Brit. Jour. Pharmacol. & Chemotherapy*, 5(2):277-86, 1950.
- (30) Walls, L. P.: Potential trypanocides of the N-heterocyclic series. Part V. Structural conditions for activity against *Trypanosoma cruzi* in the Phenanthridine series, *Jour. Chem. Soc. (Dec.)*:3511-3516, 1950.
- (31) Lock, J. A.: The Chemotherapeutic Action of Phenanthridine Compounds. Part IV. Activity in vitro, *Brit. Jour. Pharmacol. Chemotherapy*, 5(3):398-408, 1950.
- (32) Goodwin, L. G.; Goss, M. D., Lock, J. A.: The chemotherapeutic action of phenanthridine compounds. Part III. The pharmacological properties of 3-amino-9-p-carbethoxyaminophenyl-10-methyl-phenanthridinium salts, *Brit. Jour. Pharmacol. Chemotherapy*, 5(2):287-305, 1950.
- (33) de Barros, O. M.; Nogueira, D. P.: Caso agudo de moléstia de Chagas: Tratamento com nova droga, *Rev. Clin. São Paulo*, 27(7/8):11-18, 1951.
- (34) Amato Neto, V.: Contribuição ao conhecimento da forma aguda da doença de Chagas. *Tese, Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo, Brasil*, 332 págs., 1958.
- (35) Goble, F. C.: Chemotherapeutic activity of certain 8-Aminoquinolines, particularly pentaquine, in experimental Chagas' disease, *Jour. Parasit.*, 35(4):375-8, 1949.
- (36) Goble, F. C.: Studies on experimental Chagas' disease in mice in relation to chemo-

- therapeutic testing, *Jour. Parasitol.*, 37(4): 408-414, 1951.
- (37) Goble, F. C.: Activity of certain 6-Methoxy-8-Aminoquinolines against *Trypanosoma cruzi*, *Antibiotics Chemotherapy*, 2(5):265-70, 1952.
 - (38) Goble, F. C.: Notes on chemotherapy of experimental Chagas' disease in dogs, *Jour. Parasitol.*, 39(2):223-224, 1953.
 - (39) Goble, F. C.: The inactivity of certain 6-hydroxy-8 amino quinolines in experimental Chagas' Disease, *Jour. Parasitol.*, 40(1):102, 1954.
 - (40) Pizzi, T.: Effect of primaquine on experimental *Trypanosoma cruzi* infection, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 78(2):25-27, 1951.
 - (41) Schenone, F. H.; Pizzi, P. T.; Badinez, S. O.; Vásquez, M. J., y Correa, T. E.: Primer caso en Chile de demostración de formas leishmanoides de *Trypanosoma cruzi* en biopsia de ganglio linfático en un caso agudo de enfermedad de Chagas, *Bol. Inform. Parasit. Chilenas*, 7(1):9-10, 1952.
 - (42) Schenone, H.; Donckaster, R.; Morales, I., y Pizzi, T.: Forma aguda de enfermedad de Chagas en un adulto, *Bol. Inform. Parasit. Chilenas*, 8(2):33-35, 1953.
 - (43) Schenone, H.; Ardiles, M., y Lólas, J.: Un caso de cardiopatía chagásica, *Bol. Chileno de Parasitol.*, 10(3):58-61, 1955.
 - (44) Gajardo Tobar, R.: Nuevo caso de forma aguda de enfermedad de Chagas, *Bol. Infor. Parasit. Chileans*, 8(4):81-82, 1953.
 - (45) Howard, J. E.; Ríos, C.; Ebensperger, I., y Olivos, P.: Enfermedad de Chagas congénita, *Bol. Chileno de Parasitol.*, 12(3):42-45, 1957.
 - (46) Packchanian, A.: Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurán compounds, *Jour. Parasitol.*, 38 (4, sect. 2): 30, 1952.
 - (47) Packchanian, A.: Chemotherapy of experimental Chagas' disease with nitrofurán compounds, *Antibiotics & Chemotherapy*, New York, 7(1):13-23, 1957.
 - (48) Hewitt, R. I.; Wallace, W. S.; Gumble, A. R.; Gill, E. R., y Williams, J. H.: Experimental chemotherapy of trypanosomiasis. III. Effect of Achromycin against *Trypanosoma equiperdum* and *Trypanosoma cruzi*, *Emer. Jour. Trop. Med. Hyg.*, 2(2):254-66, 1953.
 - (49) Sonntag, R., y Kloetzel, J.: Tratamento da infecção experimental de camundongos pelo *Trypanosoma cruzi*, com Achromicina, *Folia Clin. Biol.*, 20(2):133-8, 1953.
 - (50) Pizzi, T.; Prager, R., y Knierem, F.: Ensayos de quimioterapia de la enfermedad de Chagas experimental. XII acción de la puromicina sola y asociada a la primaquina, *Bol. Inf. Parasit. Chil.*, 8(4):77-79, 1953.
 - (51) Meira, J.; Amato Neto, V.; Tartari De Aguiar, J. T., y Sonntag, R.: Tratamento de casos agudos da doença de Chagas por meio da puromicina (ex-acromicina). Resultados obtidos, *Rev. Brasileira Med., Rio de Janeiro*, 11(12):829-31, 1954.
 - (52) Goble, F. C.: American trypanosomiasis (Letter to the editor), *Jour. Amer. Med. Ass.*, 161(3):269-270, 1956.
 - (53) Porter, J. N.; Jewitt, R. I.; Hesseltine, C. W.; Krupka, G.; Lowery, J. A.; Wallace, W. S.; Bohonos, N., y Williams, J. H.: Achromycin: a new antibiotic having trypanocidal properties, *Antibiotics & Chemother.*, 2(8):409-410, 1952. 1953 mms.
 - (54) Hewitt, R. I.; Gumble, A. R.; Wallace, W. S., y Williams, J. H.: Experimental Chemotherapy of Trypanosomiasis. IV. Reversal by purines of the *in vivo* activity of puromycin and an amino nucleoside analog, against *Trypanosoma equiperdum*, *Antibiotics & Chemotherapy*, 4(12):1222-1227, 1954.
 - (55) Woody, N. C., y Woody, H. B.: American trypanozomiasis (Chagas disease). First indigenous case in the United States, *Jour. Am. Med. Assn.*, 159(7):676-677, 1955.
 - (56) Jarpa, A.; Christen, R.; Agosin, M., y Pizzi, T.: Ensayos de quimioterapia en la enfermedad de Chagas experimental. I. Aureomicina, *Bol. Informaciones Parasitarias Chilenas*, 4(4):49-51, 1949.
 - (57) Galliard, H., y Boutet, R.: Modifications de l'évolution et de la virulence d'une souche de *Trypanosoma cruzi* Chagas sous l'action de divers produits chimiotherapiques et antibiotiques, *Ann. Parasit. Humaine Comparee*, 26(1/2):5-18, 1951.
 - (58) Guzmán, A.; Leiva, W.; Monteal, R., y Schenone, H.: Caso agudo mortal de enfermedad de Chagas en un lactante, *Bol. Inform. Parasit. Chilenas*, 7(2):28, 1952.
 - (59) Agosin, M.; Christen, R.; Jarpa, A., y Atías, W.: Ensayos de quimioterapia en la enfermedad de Chagas experimental. V. Terramicina, *Bol. Informaciones Parasitar. Chilenas*, 6(1):5-6, 1951.
 - (60) Bocca Tourres, C. L.: La terramicina en casos agudos de enfermedad de Chagas-Mazza, *lo. Conf. Nac. Enf. Chagas (Argentina)*, 249-251 págs., 1953.
 - (61) Robles Gil, J., y Perrin, M.: Nota preliminar del estudio experimental sobre la acción de la hormona adrenocortrófica de la hipofisis en la enfermedad de Chagas, *Arch. Inst. Cardiol. México*, 20(3):314-326, 1950.
 - (62) Robles Gil, J.; Perrin, M., y Balcázar, J.:

- Action of adrenocorticotrophic hormone in Chagas' disease. An experimental study, *Proc. 2nd Clin. ACTH. Conference*, 1:468-477, 1951.
- (63) Philocreon, D. R.: Do emprego do ACTA no molestia de Chagas, *Arq. Univ. Bahia*, 4:107-116, 1951.
- (64) Jarpa, A.; Agosin, M.; Christen, R., y Atias, A. V.: Ensayos de quimioterapia de la enfermedad de Chagas experimental. VII. Cortisona y Fosfato de Pentaquina. *Bol. Informaciones Parasitarias Chilenas*, 6(2): 25-7, 1951.
- (65) Neghme, A.; Agosin, M.; Christen, R.; Jarpa, A., y Atias, A. V.: Ensayos de quimioterapia de la enfermedad de Chagas experimental. VIII. Acción de la cortisona sola y asociada al fosfato de pentaquina o al compuesto de sulfato de quinina-fosfato de pentaquina. Estudio histopatológico (Resumen), *Bol. Inform. Parasit. Chil.*, 6(3):36, 1951.
- (66) Wolf, A.; Kabat, E. A.; Bezer, A. E., y Fonseca, J. R. C.: Activation of trypanosomiasis in rhesus monkeys by cortisone, *Federation Proc.*, 10(1):375, 1951.
- (67) Wolf, A.; Kabat, E. A.; Bezer, A. E., y Fonseca, J. R. C.: The effect of cortisone in activating latent trypanosomiasis in rhesus monkeys, Chapter 10, *Symposium on the effect of ACTH and cortisone upon infection and resistance*, edited by G. Schwartzman, N. Y., Columbia Univ. Press, 122-139 págs., 1953.
- (68) Pizzi, R. T., y Chemke, S. J.: Acción de la cortisona sobre la infección experimental de la rata por *Trypanosoma cruzi*, *Biologica, Santiago*, 21:31-58, 1955.
- (69) Pizzi, T.: Cortisona en las enfermedades protozarias (Revisión crítica), *Bol. Inf. Parasit. Chilenas*, 7(2):25-27, 1952.
- (70) Gonçalves, N. B.; Da Silva Carmo, E., y Tavares, B. M.: Quimioterapia da doença de Chagas. II. IV, *Hospital (Rio)*, 53(6): 799-811, 1958; 57 (6): 955-965, 1960.
- (71) Da Silva Carmo, E.: Ensaio da terapêutica da doença de Chagas no homem, 12 págs., *Resumos dos Trabalhos Apresentados, Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas, Rio de Janeiro*, 5-11 Julho, 1959.
- (72) Schwartz, A.: Cardiopatía chagásica, in *Atualização Terapêutica, Livraria Luso-Espanhola e Brasileira, Ltda., Rio de Janeiro*, 258-260 págs., 1959.
- (73) Chagas, E.: Forma cardíaca da trypanosomíase americana, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 14:5-61, 1931.
- (74) Dias, E.; Laranja, F. S., y Nobrega, G.: Clínica y terapéutica de la enfermedad de Chagas, *Rev. Medicina (México)*, 28(557): 224-36, 1948.
- (75) Laranja, F. S.; Dias, E., y Nobrega, G.: Clínica e terapêutica da doença de Chagas, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 16(2):473-529, 1948.
- (76) Dias, J. C.: A cardiopatía crônica da moléstia de Chagas, *Resenha Clin. Cient.*, 19(1-2):3-20, 1951.

TREATMENT OF CHAGAS' DISEASE (Summary and Conclusion)

A curative agent for the treatment of Chagas' disease is yet to be found. A number of drugs have been shown to be active against the blood forms of *S. cruzi* but none is known which can attack the intracellular forms in the tissues. The compounds which are effective against the blood forms, and which have been considered effective enough in experimental animals to warrant clinical trial belong to 6 different chemical groups: 1) bisquinaldines, 2) trivalent arsenicals, 3) phenanthridiniums, 4) 6-methoxy-8-aminoquinolines, 5) nitrofurans 6) ribofuranoylpyrimidines. Of these the bisquinaldines and the 8-aminoquinolines have been most extensively tested clinically. It is probable that the latter group has the opti-

mal combination of qualities as regards efficacy, lack of toxicity and side effects, and ease of administration. It is possible that treatment of acute cases with drugs which affect the blood forms may, by reducing the parasitemia, lower the number of subsequent foci of intracellular parasites and thereby prevent tissue damage which might have resulted from the unchecked dissemination of organisms via the blood stream. Treatment of chronic cardiac Chagas' disease must remain symptomatic until a true curative therapeutic agent is found which will reach and act on the intracellular leishmanoid stages of the parasite.