

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



Contribución al Tratamiento de la Enfermedad
de Chagas Experimental en Ratones

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Médico Veterinario Zootecnista

P R E S E N T A

MARIA DEL CONSUELO ARANA FLORES

GUADALAJARA, JALISCO 1976

A la memoria de mi Papá Nino con admiración
respeto y mucho cariño.

A mis padres Rubén y Josefina, por el gran
apoyo que siempre me supieron dar.

A mi hermano Rubén.

A toda mi familia.

Con admiración, cariño, respeto y agradecimiento
a mi padrino Dr. Eneas W. Rendón Ruíz y su Sra.
esposa por su ayuda a la realización de esta
tesis y el apoyo moral que me brindaron.

Con infinito cariño y agradecimiento al fundador
de nuestra querida Facultad Dr. Ramón F. de Cevallos,
al que siempre recordaré.

A mis maestros:

M.V.Z. Javier Rivera Hernández

M.V.Z. Rodolfo Barba López

M.V.Z. Guifre Muría R.

y a todos los que contribuyeron a la
realización de mi carrera.

A mis amigos:

M.V.Z. Joel Ibarra A.

Q.F.B. Dolores P. de Gámez

Sra. Nina A. de Aras

por su ayuda a la realización de esta
tesis, con profundo agradecimiento.

A quién me inició en mi carrera profesional
con cariño y admiración Dr. Daniel Hagen Davis.

A mis amigos y hermanos:

Adán y Raquel

Pascual

Ricardo

Rafael

Donajf.

CONTRIBUCION AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
CHAGAS EXPERIMENTAL EN RATONES

C O N T E N I D O

- I INTRODUCCION
- II MATERIAL Y METODOS
- III RESULTADOS
- IV DISCUSION
- V SUMARIO
- VI BIBLIOGRAFIA

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

1. Identificación de la Enfermedad

Esta enfermedad fue identificada primeramente por el investigador brasileño Carlos Chagas en 1909, quién descubrió el agente etiológico, su ciclo biológico, reservorios y vectores (7).

2. Distribución Geográfica

La enfermedad de Chagas esta confinada al Continente Americano, siendo altamente endémica en muchas áreas rurales de Brasil, Argentina, Uruguay, Chile, Colombia y Venezuela. Casos en humanos han sido reportados en los Estados Unidos, México y todo Centro América y Sud América (8).

En los Estados Unidos se ha visto en los estados del sureste incluyendo Texas, Arizona, Nuevo México y Sur de California (7). El comportamiento de la enfermedad en lo que se refiere a virulencia y sinto-

mas, varía enormemente de una área geográfica a otra. Hay pocos casos en México y Centro América y se oye hablar poco de la enfermedad en Colombia, Ecuador y Perú, empero, es muy común en muchas partes de Venezuela, Guayana Francesa, Brasil, Bolivia, Chile y Argentina; en las que del 10 al 20% de los habitantes muestran evidencia de padecerla.

Torrealba calculó que en Venezuela había un millón de casos, constituyendo la principal causa de miocarditis en las zonas rurales de ese país, caso que parece ser también el de Brasil. En el árido noreste brasileño hay muchos casos crónicos, pero no hay agudos, en contraste con el sudeste de Brasil y con Paraguay, Uruguay, Argentina y Chile.

3. Problemas que causa en humanos.

Según Levine (13), el hombre es susceptible, siendo más patógeno para niños y jóvenes. El considera esta enfermedad una antropozoonosis, ya que se ha probado como reservorios diversos mamíferos como el perro, gato, cerdo y algunos animales salvajes como el armadillo (*Dasypus*) en Sur América, sarigüeyos (*Didelphis*) en Sur y Centro América y en los Estados Unidos, en ardillas de tierra (*Neotoma*) y posiblemente en mapaches (*Procyon*) en los Estados Unidos.

El perro, el gato y el cerdo son los que se consideran como reservorios de mayor importancia para el hombre (13) y constituyen un problema de salud pública.

Los síntomas clínicos y daños más importantes que cause en humanos son:

En niños particularmente se ve inflamación unilatateral de los ojos, que es muy frecuente y característico. La primera lesión es acompañada por fiebre, linfadenitis y diseminación de sangre y tejidos. Los parásitos puede ser detectados entre la primera y segunda semana como trypanosomas en sangre (3).

Los síntomas característicos son: edema duro extenso, glándulas linfáticas inflamadas y aumento del tamaño de bazo e hígado, anemia progresiva y a veces perturbaciones nerviosas. En casos severos la muerte puede sobrevenir en dos ó tres semanas (16).

Estudios sobre Chagas en el perro revelaron que las lesiones cardiacas en éstos animales presentaban estrecha semejanza con las que sufren los seres humanos. En Panamá se hicieron pruebas serológicas en perro en gran escala e indicaron una incidencia del 3.7% según Johnson (16). Diversos autores han observado en perros una clara tendencia a una

hipoglicemia tardía, pues vieron que unos animales entraron en coma hipoglicémica al cabo de pocas horas (7). En aves es frecuente la existencia de trypanosomas, pero aún no se ha estudiado suficientemente. En México éstos trypanosomas aviarios han sido señalados por diversos autores, Beltrán, 1942 y D'Pardiñas, 1946 (5).

4. Causas predisponentes.

El hombre, según Chandler y Read, posee una alta resistencia natural a las infecciones agudas, éstas ocurren con mayor frecuencia en niños cuyas resistencias han sido debilitadas por el bocio, la desnutrición y el paludismo crónico, aunque puede ocurrir la forma aguda en individuos aparentemente sanos (16).

5. Antecedentes de los tratamientos.

Numerosas drogas han sido investigadas en el hombre y en los animales de experimentación: arsenicales, antimoniales y quininas, drogas antimalaria, drogas antisifilíticas, sulfas y antibióticos han sido probadas siempre con resultados negativos. Algunas de éstas drogas son efectivas sobre los trypanosomas circulantes; pero aparentemente no destruyen las leishmanias intracelulares. Su uso está limitado a los casos

agudos en los cuales el trypanomicida actúa probablemente acortando el curso de las manifestaciones agudas (3).

Aunque no hay droga efectiva para el tratamiento de trypanosomiasis americana el producto conocido como Bayer 7602 puede temporalmente aliviar algunos pacientes con trypanosoma en sangre.

Recientemente, buenos resultados han sido obtenidos en la enfermedad de Chagas con Nitrofurazona, esta droga parece tener esperanza para el tratamiento específico de Trypanosoma cruzi (3).

El Metronidazole esta considerado como un mejorador de esta virtualmente intratable enfermedad de Chagas, siguiendo tres meses el tratamiento de Metronidazole con 250 mg. por vía oral tres veces al día (15).

En relación a las trypanosomiasis africanas, son tratadas principalmente con suramina sódica (Naphuride, Antrypol) en agua, 1 gr. intravenoso cada semana durante 10 semanas. Checando constantemente si no hay toxicidad renal. El óxido de melarseno (Mel B) intravenoso o preferentemente soluble en agua (Mel W) intramuscular o subcutáneo, en dos

dosis de 3.6 mg./kg. diarios por 4 días, separados por una semana. La suramina sódica puede ser dada también en presencia de parasitemia e infección de nódulos linfáticos (14).

Otras drogas que se han usado para la trypanosomiasis africana son: las diamidinas aromáticas, Pentamidine, Stilbamidine y Propamidine. Hasta hoy ninguna de las drogas activas para los trypanosomas africanos es activa en Trypanosoma cruzi.

6. Objetivo de la Tesis.

El objetivo de esta tesis es probar la eficacia de COYDEN (CLOPIDOL) como nueva droga contra la enfermedad de Chagas, ya que anteriormente ha sido probado como un eficaz antiprotozoario, que tiene un amplio espectro, ya que actúa eficazmente como anticoccidiano (19), contra leucocitoozon (18), anaplasmosis (9), piroplasmosis (1), plasmodium e ichthyophthiariasis (11).

Debido a las estrechas relaciones filogenéticas entre coccidias, piroplasmas, plasmodium, anaplasma, leucocitoozon, ichthyophthiasis con trypanosomas, es posible que CLOPIDOL tenga eficacia contra Trypanosoma cruzi. Además, existe una semejanza química entre el núcleo básico de las quinoleínas (pirimidico) y el CLOPIDOL (piridinol). Barber, 1961 (4) al reseñar la relación de estructura química y actividad antiprotozoaria, atribuye a las quinoleínas actividad sobre todos los parásitos antes mencionados y sobre trypanosomas.

II.- MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

BIOLOGICO	3 ratones (inoculados con <u>Trypanosoma cruzi</u> cepa Cocula) 43 ratones de 21 días de edad. sangre completa
QUIMICO	COYDEN (CLOPIDOL) 3,5 dicloro - 2,6 dimethyl - 4 - pyridinol , suspensión inyectable anticoagulantes (heparina) solución salina alcohol yodado eter colorante de Giensa
APARATOS	microscopio balanza analítica balanza de 2610 gramos autoclave
VIDRIERIA	pipeta hematológica de Thoma portaobjetos cubreobjetos vasos de precipitados de 100 ml. frascos de vidrio de 5 ml.

OTROS
MATERIALES

jeringa de 1 ml.
aguja calibre # 27
guantes
tapones de hule
anilinas
cajas de metal
bebederos
viruta
tijeras
pinzas de disección
algodón
mortero

MÉTODOS

Para éste trabajo se utilizó una cepa de Trypanosoma cruzi mexicana de Cocula, Jalisco conservada en ratones adultos.

Se sacrificaron con eter 3 ratones portadores, se les extrajo el corazón y se hizo con ellos una molienda en solución salina estéril que se usó como inóculo.

Se inocularon 3 ratones de cuatro semanas de edad con .1 a .2 ml. intraperitonealmente para obtener posteriormente formas sanguíneas y a partir de ellas inocular ratones susceptibles.

Se formaron 3 grupos de 10 ratones cada uno, identificando individualmente 5 de cada grupo, a los cuales se les llevó control de peso individual y control de peso total de grupo. De los 3 grupos formados se dividieron en la siguiente forma: 2 grupos inoculados (para probar la eficacia de CLOPIDOL) y un grupo testigo inoculado sin tratar.

Una vez que aparecieron las formas sanguíneas en los ratones inoculados, se preparó de ellos un inóculo en la siguiente forma: .1 ml. de sangre diluída en .2 ml. de heparina y .7 ml. de solución salina estéril. A cada ratón se le inculó .50 décimas intraperitonealmente.

A los 6 días posteriores a la inoculación, se observaron formas sanguíneas y se procedió a hacer conteo de trypanosomas cada tercer día y control de peso según el estado de los animales, variando desde cada seis días en el inicio hasta cada dos días en la época crítica.

El método de conteo se llevó a cabo de la siguiente manera: Se utilizó una pipeta para conteo de glóbulos rojos con la cual se tomó .1 mm³ de sangre, ésta se depositó en un portaobjetos y encima un cubreobjetos y se observó al microscopio.

En cuanto aparecieron las formas sanguíneas se inició el tratamiento con CLOPIDOL en suspensión de propilenglycol al 50%, empezando el tratamiento con 5 aplicaciones a intervalos de 24 hrs. Al grupo no. 1 se le administró 50 mg./kg. por vía subcutánea, al grupo no. 2 se le administró 100 mg./kg. por vía subcutánea. Se dejó de tratar durante 9 días y se repitió el tratamiento 8 días más.

Se pesaron los corazones de los animales muertos cuando se pudo y se observó esófago y colon en comparación con los normales.

A los animales del grupo no. 2 se les aumento la dosificación a 200 mg./kg. cada tercer día, aplicándoseles a los diferenciados subcutáneamente y a los no diferenciados por vía oral.

C U A D R O # I

PORCENTAJE DE MORTALIDAD DEL INICIO DEL TRATAMIENTO HASTA EL DIA 39 EN QUE SE

CAMBIO AL DOBLE LA DOSIFICACION DE CLOPIDOL

Al grupo no. 1 de 50 mg./kg. a 100 mg./kg.

Al grupo no. 2 de 100 mg./kg. a 200 mg./kg.

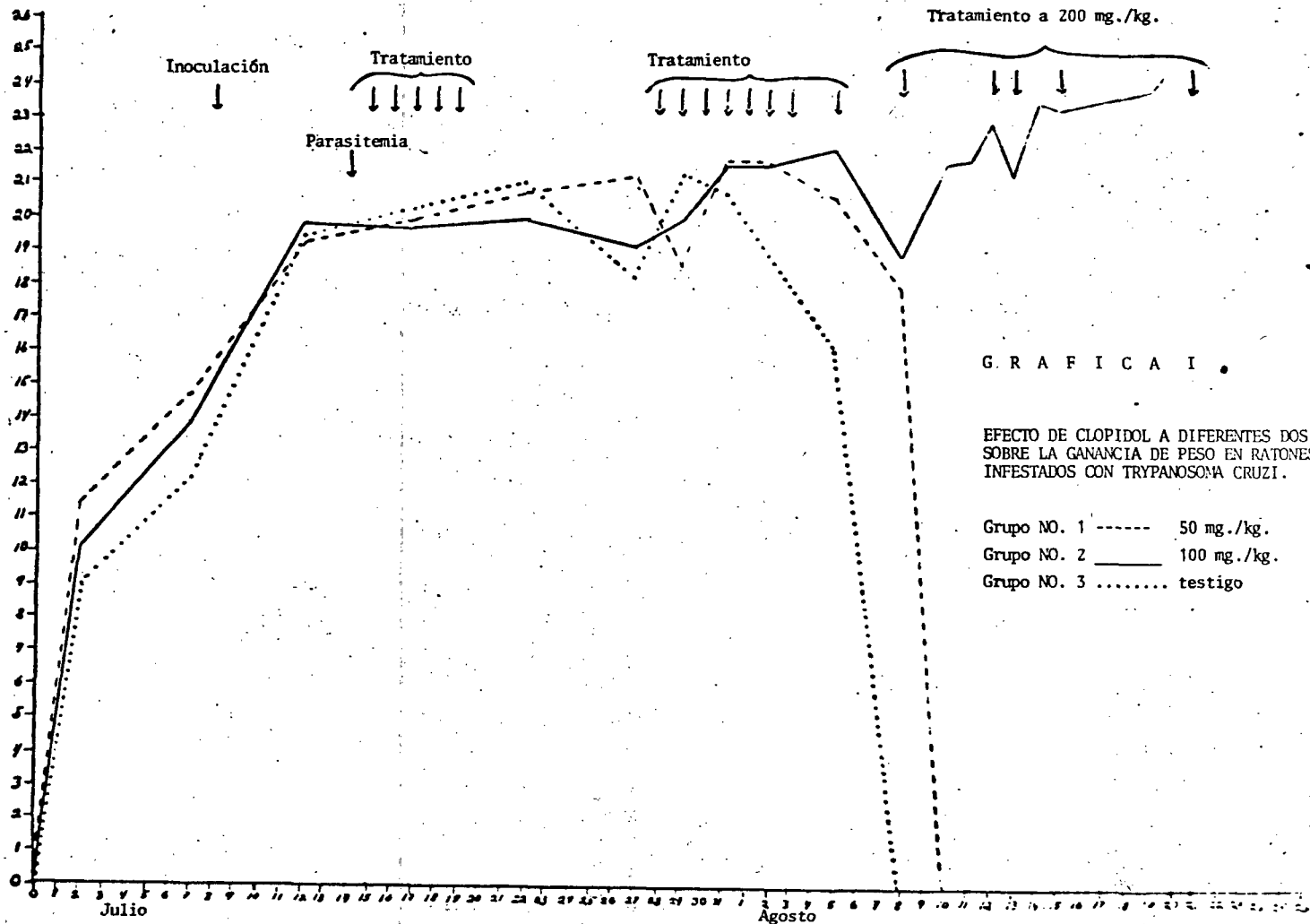
GRUPO	NO. DE RATONES AL INICIARSE EL TRATAMIENTO	NO. DE RATONES VIVOS EL DIA 39°	PORCENTAJE DE MORTALIDAD
1	10	1	90 %
2	9	4	55 %
3	10	2	80 %

C U A D R O # II

PORCENTAJE DE MORTALIDAD DEL DIA 39° EN QUE SE CAMBIO AL DOBLE LA DOSIFICACION
 HASTA EL DIA 57° EN QUE SE DIO POR TERMINADO EL EXPERIMENTO.

GRUPO	NO. DE RATONES AL DIA 39°	NO. DE RATONES AL DIA 55°	PORCENTAJE DE MORTALIDAD
1	1	0	100 %
2	4	2	50 %
3	2	0	100 %

GRAMOS

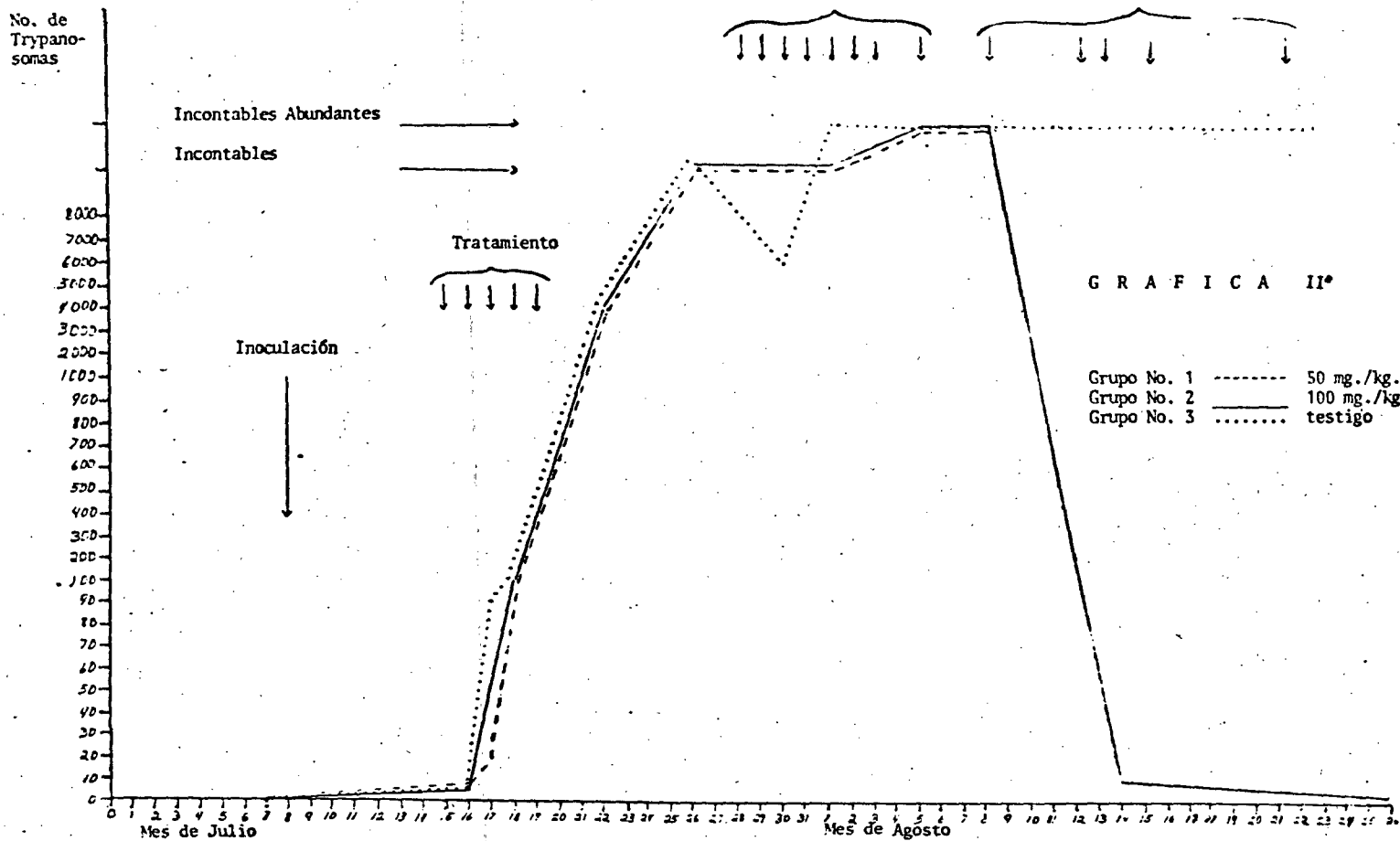


G R A F I C A I .

EFECTO DE CLOPIDOL A DIFERENTES DOSIS
SOBRE LA GANANCIA DE PESO EN RATONES
INFESTADOS CON TRYPANOSOMA CRUZI.

Grupo NO. 1 ----- 50 mg./kg.
Grupo NO. 2 _____ 100 mg./kg.
Grupo NO. 3 testigo

EFFECTO DE LAS DIFERENTES DOSIS DE CLOPIDOL SOBRE EL NUMERO DE TRYPANOSOMAS EN SANGRE



GRAFICA II*

Inoculación

Tratamiento

Tratamiento

Tratamiento 200 mg./kg.

GRAFICA III

EFFECTOS DE CLOPIDOL A DIFERENTES DOSIS EN LA MORTALIDAD DE RATONES INFESTADOS CON TRYPANOSOMA CRUZI

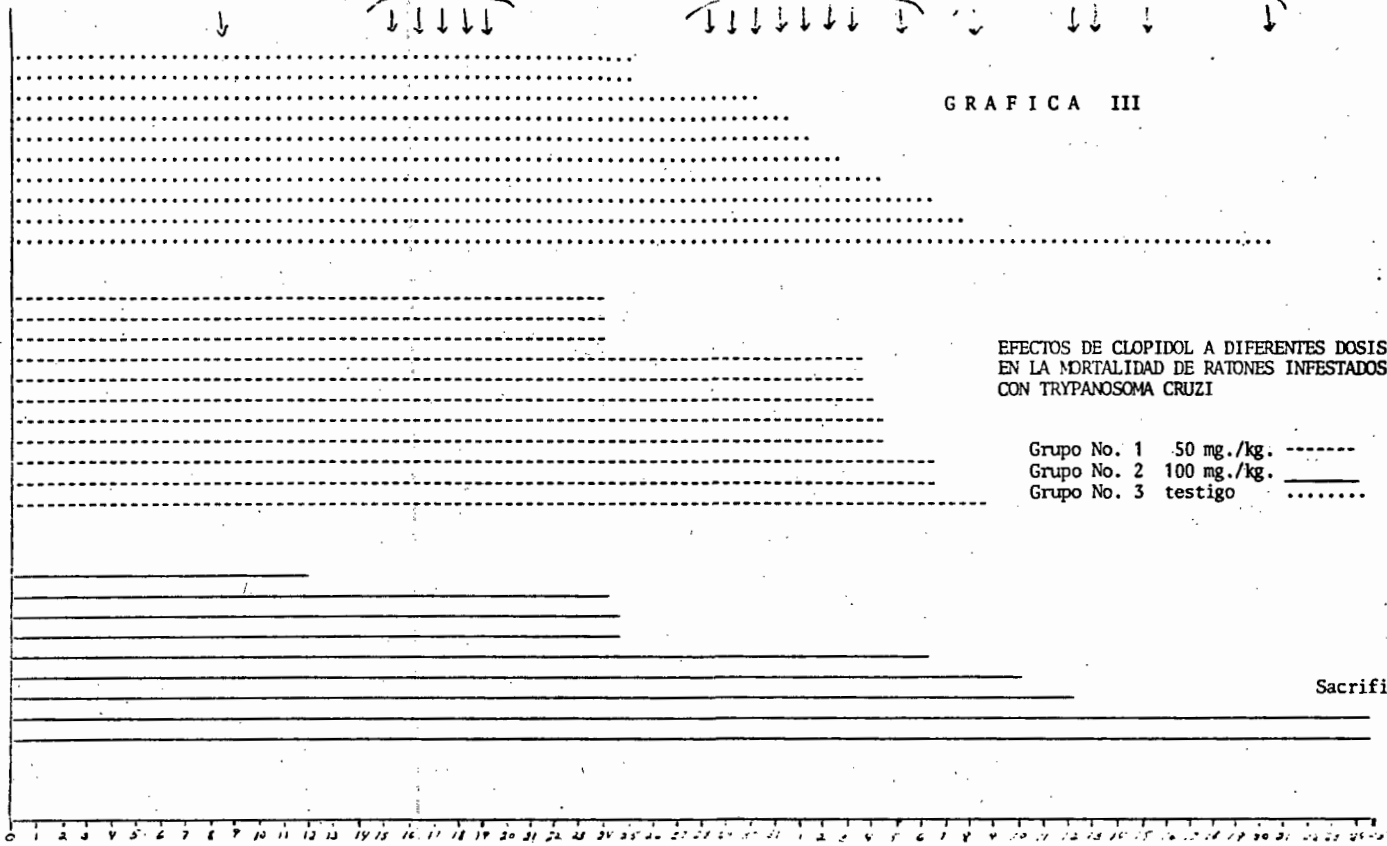
Grupo No. 1 50 mg./kg. -----
 Grupo No. 2 100 mg./kg. _____
 Grupo No. 3 testigo

Sacrificio

GRUPO NO. 3

GRUPO NO. 1

GRUPO NO. 2



Mes de Julio

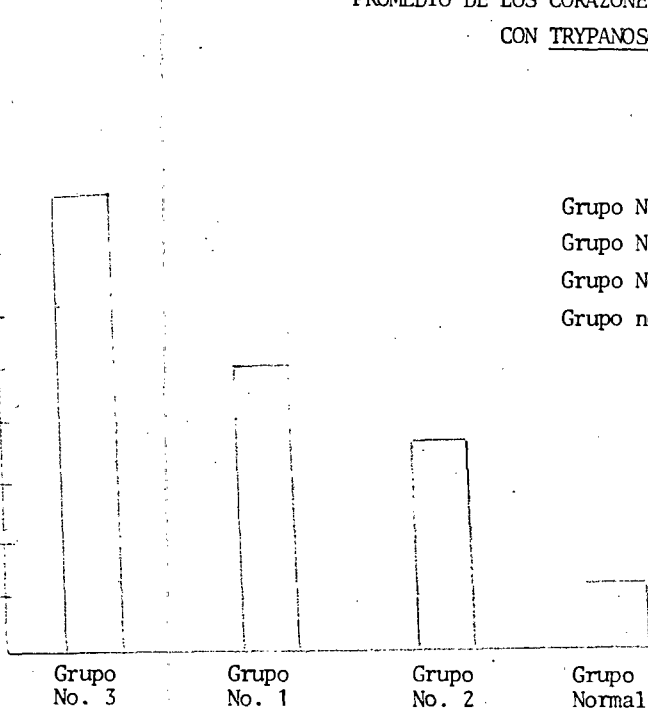
Mes de Agosto

G R A F I C A # IV

EFFECTOS DE LA MEDICACION CON CLOPIDOL EN EL PESO
PROMEDIO DE LOS CORAZONES EN RATONES INFESTADOS
CON TRYPANOSOMA CRUZI

PESO EN
GRAMOS

.2800
2.600
.2400
.2200
.2000
.1800
.1600
.1400
.1200
.1000



Grupo No. 3 261.8 mg.
Grupo No. 1 192.0 mg.
Grupo No. 2 179.8 mg.
Grupo normal 121.5 mg.

IV.- D I S C U S I O N

Estudiando la Gráfica No. 1 de la curva de pesos de los grupos No. 1 y 2 y el grupo testigo, se observaron las siguientes variaciones:

En el grupo No. 1 (tratado con CLOPIDOL a 50 mg./kg.) se observó que fue aumentando el peso hasta el 31° día, y se mantuvo estable hasta el 33° día y después hubo un descenso continuo de peso hasta el 39° día, fecha en la cual había muerto el 90% de los animales.

En el grupo No. 2 (tratado con CLOPIDOL a 100 mg./kg.) se observó un aumento de peso hasta el 31° día y se mantuvo estable hasta el 33° día, aumentó ligeramente hacia el 36° día, y el día 39° hubo una baja notoria de peso que coincide con la muerte de los animales del grupo No. 1.

Al compararse este descenso de peso con el grupo No. 1 y el grupo testigo, se vió que en éste el descenso era más paulatino y de menor intensidad, lo que implica que éstos animales eran menos afectados por la trypanosomiasis.

El 39° día se empezó a tratar con 200 mg./kg. de peso a 4 animales sobrevivientes y se vió un claro ascenso en el peso de ellos, que coincidió con una baja marcada de parasitemia.

Aún en el día 52° continuó el aumento de peso y llegaron a 25.6 grs., siendo lo normal 27.7 grs. En el grupo testigo (inoculado no tratado) se observó un aumento normal de peso hasta el 22° día, descendiendo de peso hacia el 27° día, ocurriendo ésto dos días antes de la baja de peso del grupo No. 1.

Al 29° día se recuperó el peso y se inició un descenso brusco nuevamente a partir del 31° día, llegando al mínimo de peso al 36° día.

El tratamiento aparentemente estaba afectando las ganancias de peso del grupo No. 2, puesto que durante la etapa del 12° al 31° día se mantuvieron por abajo de los otros dos grupos con las excepciones antes mencionadas, por lo que pensamos que tuvo un ligero efecto depresor de la ganancia de peso, sin embargo, ésto se ve compensado con la aparente protección que le confirió a los animales contra los efectos de la trypanosomiasis, por lo que a partir del 39° día sus pesos fueron iguales o superiores a los de los otros dos grupos.

Los descensos en peso se pueden atribuir a los efectos de la trypanosomiasis, ya que en especial Trypanosoma cruzi produce cambios físico - químicos directos en el hígado.

Se considera que las alteraciones ocasionadas en el hígado caracterizadas por cambios en la permeabilidad de las membranas de las células hepáticas durante la fase inicial de la enfermedad de Chagas, origina que sean liberadas al torrente circulatorio cinco enzimas hepáticas que normalmente no se encuentran circulantes, Waks, 1965 (20), y producen además alteraciones mecánicas en el músculo esquelético y cardíaco.

Además Köberle, 1961 (10), menciona que las lesiones en los órganos musculares se deben a toxinas que afectan las células nerviosas que inervan dichos órganos y que su posible origen es la ruptura de los nidos intracelulares de leishmanias y en el rompimiento se liberan toxinas, por lo que los animales afectados dejan de comer y consecuentemente empiezan a disminuir de peso.

También juega un papel importante en la patogenicidad de Trypanosoma cruzi los procesos inflamatorios y mecánicos que afectan el sistema reticulo endotelial y sistema nervioso central, así como cambios circulatorios en músculos y sistema nervioso central y las alteraciones

de tipo inmuno-alérgico que afectan a corazón y a sistema nervioso autónomo, Goble, 1966 (10).

En lo que respecta a la parasitemia (ver Gráfica no. 2) encontramos que en los tres grupos los trypanosomas hicieron su aparición a los 6 días de la inoculación y se inició el tratamiento a las 24 hrs. no siendo medible por el método empleado ninguna diferencia en el número de trypanosomas en sangre, sin embargo, como dijimos al referirnos a los aumentos de peso, la acción protectora de la droga se manifiesta muy ligeramente en ambas dosis empleadas en lo que respecta a peso.

Los 3 grupos alcanzaron el máximo de parasitosis a partir del 26° día, en el que fue prácticamente imposible hacer el conteo de trypanosomas y se recurrió a la apreciación visual.

Se calificó de la siguiente forma:

Incontables: en aquellos casos en que los trypanosomas estaban separados unos de otros; pero era imposible contarlos.

Incontables abundantes: en aquellos casos en que los trypanosomas formaban grupos de varios trypanosomas juntos.

Al 39° día el peso del grupo No. 2 mostraba una curva de descenso similar a los grupos No. 1 y grupo testigo y se creyó conve-

niente incrementar la dosis a 200 mg./kg. A los 4 días de la primera dosis el número de trypanosomas había disminuído notoriamente, (ver Gráfica no. 2) mientras que permanecían incontables en el único tes-tigo sobreviviente. Uno de los ratones del Grupo No. 2 se encontró negativo a partir del 43° día y siguió así hasta el final del tratamiento.

Al 6° día de iniciado el tratamiento con 200 mg./kg. de CLOPIDOL se encontró que éste grupo presentaba niveles muy bajos en el número de trypanosomas y al 13° día prácticamente desaparecieron.

Basándose en el hecho de que las fases sanguíneas de Trypano-soma cruzi no se reproducen en sangre, la droga presentó, por lo tanto, una acción trypanomicida marcada a partir del 4° día cuando se uso a 200 mg./kg. Además, es muy factible que ejerza una fuerte acción leish-manicida sobre las fases cardiacas y las que se encuentran en el siste-ma reticulo endotelial, ya q-e al discontinuarse el tratamiento durante 6 días (ver Gráfica No. 2) el número de trypanosomas circulantes no se elevó.

Consideramos que en éste caso la droga debe haber alterado la capacidad reproductora de las fases leishmánicas, así como la infectivi-dad de las trypanosomales, éste hecho ya ha sido mencionado para otros

trypanosomas; Hill, 1962 (12). Este investigador encontró una disminución de patogenicidad en trypanosomas congolense después de que trató con fenotridium.

Aunque el dato es muy limitado, teniendo en cuenta el número de corazones pesados, ya que en muchos de los animales no fue posible pesarlos, pues a su muerte se presentó canibalismo; se observó una marcada diferencia de peso en los corazones de los 3 grupos infestados con Trypanosoma cruzi en comparación con los corazones de los ratones normales.

Como se puede observar en la Gráfica no. 4, nuestros resultados coinciden con los resultados obtenidos en el peso de corazones humanos afectados con la enfermedad de Chagas, ya que en éstos se vió aumento con dilatación e hipertrofia generalizada; Andrade Z. (2). En nuestro caso mientras más alta fue la dosis de CLOPIDOL, los corazones de los ratones tenían un peso más cercano a el de los ratones normales.

En la necropsia, al examinar macroscópicamente colon y esófago se encontraron aparentemente normales en todos los ratones. Anteriormente, ya ha sido demostrado que en la enfermedad de Chagas experimental en ratones y perros, puede observarse megaesófago y megacolon; pero no en

todos los casos; Andrade Z. (3). Esto parece depender de las cepas de Trypanosoma cruzi; Andrade Z., 1966 (2).

Teniendo en cuenta la ausencia de lesiones intestinales, podemos decir que la cepa Cocula es muy similar a la cepa colombiana que cita Andrade.

Por lo que respecta a mortalidad tenemos:

El rango del tiempo de sobrevivencia post-inoculación de los 3 grupos fue de 26 días a 57 días.

Del grupo No. 1 el rango de sobrevivencia fue de 26 a 41 días.

Del grupo No. 2 el rango de sobrevivencia fue de 26 a 57 días en que se sacrificaron los 3 ratones sobrevivientes.

Del grupo No. 3 el rango de sobrevivencia fue de 26 a 54 días.

Los porcentajes de mortalidad tomados hasta el 39° día en que se cambió el tratamiento de los grupos No. 1 y 2 duplicando la dosis fueron respectivamente:

CLOPIDOL 50 mg./kg.	90 %
CLOPIDOL 100 mg./kg.	55 %
Testigos infestados no tratados	80 %
(ver Cuadro No. 1)	

Hasta el término del experimento a los 57 días, se vió que al hacerse el cambio al doble de la dosis en los sobrevivientes de los grupos tratados, el porcentaje de mortalidad era respectivamente:

CLOPIDOL 100 mg./kg.	100 %
CLOPIDOL 200 mg./kg.	50 %
Testigos	100 %

(ver Cuatro No. 2)

Lo que demuestra que la acción de la dosis de 200 mg./kg. fue ideal para mantener el tratamiento. Teniendo en cuenta los resultados anteriormente discutidos, existe la posibilidad de que CLOPIDOL puede tener alguna acción práctica para el uso en medicina humana para el tratamiento de la enfermedad de CHAGAS, ya que si bien las dosis que encontramos con aparente efecto terapéutico son muy altas, es muy posible que sean varias veces menor si se aplican por vía intramuscular ó intravenosa.

Mejorando la dosificación se podría recurrir a éste tipo de tratamiento, ya que se obtiene una respuesta inmediata, tanto sobre las formas leishmánicas como sanguíneas, puesto que como cita Meyer (15) los demás tratamientos son muy largos, por ejemplo: Metronidazole (Flagyl) que se tiene que dar durante 90 días, con 3 tomas diarias de

250 mg. Otra posibilidad sería recurrir a tratamientos prolongados orales a dosis más bajas, ó a dosis altas, ya que por vía oral no existirían problemas de reacciones inflamatorias tisulares.

V.- C O N C L U S I O N E S

1. Aparentemente a la dosis de 200 mg./kg. por vía subcutánea CLOPIDOL tiene efecto trypanocida y leishmanicida sobre las fases cardíacas y retículo endoteliales de Trypanosoma cruzi.
2. A la dosis de 200 mg./kg. la infectividad de las formas trypanosomales aparentemente se ven disminuídas.
3. CLOPIDOL a 100 mg./kg. por vía subcutánea no previno la muerte de los ratones ni afecto el número de formas circulantes, pero permitió que los pesos se mantuvieran más estables, comparados con el grupo no tratado y el tratado con 50 mg./kg.
4. El tratamiento con CLOPIDOL a 50 mg./kg. no tuvo ningún efecto.
5. Hay indicaciones de que los tratamientos tuvieron efecto sobre el peso del corazón de los ratones, siendo notoria la hipertrofia cardíaca en el grupo testigo infectado y el tratado con 50 mg./kg. en comparación con ratones no infestados.

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

1. Acuña O.
Tesis profesional en preparación.
Facultad de Med. Vet. y Zoot.
Universidad de Guadalajara, 1975
2. Andrade S.
Estudo histopatológico comparativo das lesões produzidas
por diferentes cepas de T. cruzi
Hospital (Rio) 70:1267, 1966
3. Andrade Z.
Chagas Disease. Pathology of protozoal and helminthic diseases
with Clinical correlation.
Williams and Welkins pag. 69 - 85, 1971
4. Barber H. and Berg S.
Structure and activity of antiprotozoal drugs.
Drugs, parasites and host.
L. G. Goodwin, Londres pag. 165 - 195, 1962
5. Beltrán E.
Shizotrypanum cruzi. Protozoarios parásitos del hombre.
Uteha pag. 105 - 110, 1948

6. Clovis Bühler Vieira
Peculiaridades da hipoglicemia insulinica na forma crônica da molestia de Chagas. II. Estudo experimental em caes e ratos infetados pelo Trypanosoma cruzi.
7. Chagas C.
Nova tripanosomiase humana. Estudios sobre a morfología e o ciclo evolutivo da schizotrypanum cruzi. n. gen sp. agente etiológico da nova antidade morbida do homen.
Men. Inst. Cruz, 1:158, 1909.
8. Díaz E.
Doença de Chagas nas América
Rev. Brazil Malar, 3:448, 1951
9. Fernández M.
Clomidol en el tratamiento de anaplasmosis.
Tesis Profesional, Universidad de Guadalajara, 1975
10. Goble F.
Biology of parasites. Pathogenesis of blood protozoa.
Academic Press pag. 237 - 254, 1966
11. Gutiérrez Z.
Contribución al tratamiento de la Ichthyophiriasis en peces.
Tesis Profesional. Facultad de Med. Vet. y Zoot.
Univ. de Guadalajara, 1974
12. Hill
Protozoal infections. The Vet. Anual, 1964. Citado por Joyner
B. Biol. John Wright and Sons Ltd. pag. 138-153, 1962.

13. Levine N.
Protozoan parasites of domestic animals and of man.
Burgess Publishing Co. pag 58-62, 1961
14. Meyers et al
Review of Medical Microbiology
Lange 589-592, 1972
15. Meyers et al
Review of Medical Microbiology
Lange 589-592, 1972
16. Sánchez G.
Enfermedad de Chagas. El laboratorio Commemorativo Gorgas
su historia y su labor.
Revista Loteria no. 222-223 agosto- septiembre 89-120, 1974
17. Schalm O.
Hematología Veterinaria. Uteha pag. 59-64, 1964
18. Siccardi F.
Control of leucocytozoon infection of turkeys with Clopidol.
Nutritionist. Vol. 8 no. 2:12-14, 1974
19. Stock B. et al
El coccidiostato Coyden para el control de la coccidiosis en
pollos. Poultry Sci. Vol. XLVI no. 2 marzo, 1967 .
20. Waks
Biology of Parasites. Pathogenesis of Blood Protozoa
Academic Press: 237-254, 1965