

cdc2 humana y >78% de identidad con CRK1de *T.brucel*, *Leishmania mexicana* CRK1 y *T.congolense* CRK1. Por análisis de Southern blot se reveló que *trck2* está codificada por un gen de copia única mientras *trck2* es multigénica. La proteína TCRK2 recombinante es capaz de fosforilar *in vitro* histona H1 y Rb, la proteína del gen de retinoblastoma. Análisis de Western blot con un antisuero policlonal específico para TCRK2 demostró que la quinasa está presente en todas las formas amastigote, tripomastigote y epimastigote del parásito. El antisuero que reconoce el dominio PSTAIRE de la *cdc2*, revela proteínas de 32, 33, y 35 kDa, que se expresan diferencialmente durante el ciclo de vida *T.cruzi*. Se demostró que *trck2* transfectada en células COS-7 es capaz de co-immunoprecipitar con ciclinas D3, E y A. Esto demuestra por primera vez que una CRK es capaz de interactuar con ciclinas de células de mamíferos, y sugiere que estas quinasas están involucradas en el control del ciclo celular. También indican que el parásito debería poseer ciclinas homólogas para controlar la actividad de CRKs regulando el ciclo y la diferenciación del mismo.

Tratamiento de chagas en fase indeterminada

MR4. Treatment of *Trypanosoma cruzi* infected children in Brazil. ANA LUCIA S. SGAMBATTI DE ANDRADE.

Departamento de Medicina Tropical. Saúde Coletiva e Dermatologia. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidad federal de Goiás

Specific chemotherapy for Chagas' disease (ChD) has been successfully used in clinical practice for treating acute and congenital disease but with low impact in the endemicity since the majority of patients comprises of indeterminate and chronic stages of Chagas' disease. Few clinical trials have been conducted in the indeterminate phase and the effect of treatment has not produced convincing results. BZ is the only commercially available drug currently used in the treatment of ChD in Brazil. We have conducted a phase III randomized double blind trial in an endemic area in central Brazil to assess the safety and efficacy of Benznidazole in the treatment of children with *T. cruzi* early infection.

A serological screening was conducted among 1,990 schoolchildren, 7 - 12 years old to select the participants. A total of 129 schoolchildren, (7-12 years old) with 4 positive serological test to *T. cruzi* (IIF, IHA, ELISA and Chemiluminescent-ELISA) were enrolled to receive either Benznidazole / BZ (n=64), or placebo/ PL (n=65), both given at a dose of 7.5 mg per kg bodyweight divided in two daily doses during 60 days. The randomization procedure was done in blocks of 6 children, after sex and age stratification. Serum samples were taken at the last day of treatment (day 60), and 3, 6, 12 and 36 month after completing the treatment.

The primary end-point established for the trial was the negative seroconversion of specific antibodies at the

end of a 3-year follow-up period and the final analysis was done according to the intention-to-treat principle, including all subjects who have received at least one week of treatment. The secondary end-point was a 3-fold or greater reduction of antibody titres evaluated through repeated serological tests.

The trial results showed that BZ was well-tolerated, light adverse effects such as nausea, anorexia, headache, stomach ache and arthralgia -were reported by less than 5 % of subjects. Cutaneous maculo papular rash and pruritus during the treatment were more frequent in the BZ group (8 cases) than in the placebo group (2 cases), $p < 0.05$, this was the reason for withdrawing one patient from the study (BZ group).

The treatment compliance and follow-up was successful (87 %) with a few lost to follow-up. The intention-to-treat analysis based on results of CL-ELISA indicated 57.8 % of treatment success (37/64) in the BZ group versus 4.6 % (3/65) in the PL group ($p < 0.001$). The 21 subjects in the BZ group who did not turn out negative presented statistically reduced antibody level as compared to their initial measurements suggesting a tendency towards the negativity. At the end of the follow-up, children who received BZ treatment had IIF GMT reduced 5-fold as compared to placebo, 195.8 (95 % CI 147-256) and 1068.2 (95 % CI 809-1408), respectively ($p < 0.01$). The trial demonstrated that a 60-day course of Benznidazole treatment was 55.8 % (95 % CI 40.8-67.0) efficacious in producing negative seroconversion of specific antibodies, which was used as a surrogate measure of parasite clearance.

The BZ efficacy by this study justify to recommend treatment for seropositive children as public health policy, besides its confirmed safety. The evaluation of the impact of the trypanocidal treatment in preventing the progression of infection to disease morbidity and its complication still remain to be established.

MR5. Evolución de la miocardiopatía chagásica crónica con y sin tratamiento etiológico RODOLFO VIOTTI, CARLOS VIGLIANO, BRUNO LOCOCO, ALEJANDRO ARMENTI.

Sección Chagas, Servicio de cardiología, Hospital Eva Perón, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

A partir de 1936 en que Salvador Maza trató el primer caso de Chagas agudo, se comenzó la investigación de drogas parasiticidas con aplicación clínica, culminando en 1965 con Nifurtimox y en 1973 con Benznidazol. La falta de evidencias de la efectividad en la etapa crónica y los efectos adversos que estas drogas generan, desacreditan el tratamiento etiológico, a pesar de los trabajos experimentales que demuestran lo contrario. Faltó tiempo de seguimiento como toda enfermedad de evolución crónica y no se evaluaron criterios clínicos de progresión de cardiopatía. Se muestra el seguimiento de 304 pacientes durante 10 años, tratados (pt) con Benznidazol 5mg/kg-día-30días y no tratados (pnt) y su evolución clínica, electrocardiográfica y serológica.

Resultados: Cambios electrocardiográficos según rango etareo: pacientes entre 30-39 años: 0/59 pt vs

4/38 pnt tuvieron cambios ($p < 0,05$); entre 40-49 años: 6/83 pt vs 15/53 pnt ($p < 0,001$); en mayores de 50 años no hubo diferencias significativas. La evolución electrocardiográfica a 10 años para todo el grupo fue del 20% para los pnt y del 4,2% para los pt.

Cambios en su condición clínica de ingreso: los pt mostraron mejor evolución clínica que los pnt, especialmente los que tenían cardiopatía leve al ingreso: 2/39 pt empeoraron su cuadro clínico a 10 años vs 9/32 pnt ($p < 0,01$).

Evolución serológica: 21/110 pt negativizaron las 3 reacciones vs 3/50 pnt ($p < 0,05$), en ambos grupos no hubo cambios electrocardiográficos. 49/110 pt vs 33/50 pnt persistieron con títulos elevados, a pesar de ello el grupo de pt mostró menos cambios electrocardiográficos ($p < 0,02$). Con 1 ó 2 reacciones negativas no hubo diferencias significativas.

Mortalidad: Sobre un total de 233 pacientes, 14 fallecieron a lo largo del seguimiento: 3/142 pt vs 11/91 pnt ($p < 0,01$).

Variabes predictoras: El tratamiento con Benznidazol fue una variable independiente que se correlacionó en forma negativa a los cambios del electrocardiograma. Con respecto a su evolución clínica, los pacientes con deterioro moderado de su función cardíaca al ingreso y librados a su evolución natural mostraron agravamiento de su cardiopatía (correlación positiva); no así los que recibieron tratamiento etimológico (correlación negativa). Sólo el tratamiento con Benznidazol se relacionó a la seronegatividad de 2 y 3 pruebas serológicas (correlación positiva).

Conclusiones: Solamente la presencia del parásito como causante de la progresión de la miocarditis en la etapa crónica, puede explicar los resultados obtenidos con el tratamiento etimológico. La introducción de la evolución clínica de los pacientes con cardiopatía Chagásica crónica es de fundamental importancia, porque todos nuestros esfuerzos tienden a mejorar la cantidad y calidad de vida de estas personas.

MR6. Eficacia de la quimioterapia con benznidazol en niños infectados por *Trypanosoma cruzi*, en fase indeterminada de la enfermedad de Chagas. S. SOSA ESTANI, E.L. SEGURA, E. VELAZQUEZ, A.M. RUIZ, B.M. PORCEL, C. YAMPOTIS, P. ALBORNOZ, L. MEDINA, M. YELAMO.

CEDIE/ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», INP «Dr. Mario Fatala Chaben», Ministerio de Salud de Salta.

La enfermedad de Chagas, puede cursar con una fase aguda, hasta los 6 meses de adquirida la infección, una fase indeterminada sin sintomatología y una crónica en la cual aproximadamente el 30% de los infectados presentan alguna evidencia clínica luego de aproximadamente 15 años. Hasta el presente el tratamiento con nifurtimox o benznidazol son indicados en la fase aguda y en los niños infectados hasta los 3 años de edad. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia y tolerancia del tratamiento específico, en niños entre

6 y 12 años de edad, con infección por *T. cruzi* en fase indeterminada tratados con benznidazol. Se diseñó un ensayo clínico, aleatorio a doble ciego para evaluar la eficacia y tolerancia del tratamiento con benznidazol a una dosis de 5 mg/kg/día durante 60 días, o placebo y evaluados con un seguimiento durante 48 meses. El área de estudio comprende 14 localidades ubicadas en el noroeste de Argentina, al norte de la Provincia de Salta. El 70% de los niños vivían en el área rural. Esta área se encuentra bajo vigilancia entomológica desde 1982. Los niños fueron pareados por edad en cada localidad para recibir benznidazol (NTb) o placebo (NTP). El tratamiento fue ambulatorio y los comprimidos fueron administrados por padres, maestros, o enfermeros de puestos sanitarios. Se realizaron controles médicos continuos con estudios de laboratorio clínico (hemograma completo, hepatograma, creatinina, orina completa) y electrocardiograma (ECG) para evaluar la tolerancia a través de la aparición de efectos adversos. Se consideraron severos si estos estaban presentes y obligaban a la suspensión, internación y tratamientos especiales, moderados si estos estaban presentes y llevaban a la interrupción sin internación, y leves si estos estaban presentes pero permitieron completar el tratamiento. Para evaluar la efectividad se realizaron estudios serológicos antes de tratamiento (línea de base), y a los 3; 6; 12; 18; 24 y 48 meses después del tratamiento. Estos incluían Ensayo inmunoenzimático (ELISA), hemo-aglutinación indirecta (HAI) e inmunofluorescencia indirecta (IFI). Se implementó una nueva ELISA (ELISA F29) usando una molécula recombinante definida como antígeno F29, obtenida de proteína flagelar de *T. cruzi*. Al final del seguimiento se realizó xenodiagnóstico. Ciento seis niños completaron el tratamiento bajo protocolo, 55 NTb y 51 NTP. Hubo una buena tolerancia al tratamiento. En menos del 30% se registró algún efecto adverso que incluyeron cólico intestinal, exantema morbiliforme, cefalea, anorexia, vómito, náuseas, diarrea, mareo, parestesia o temblor. Durante el tratamiento solamente cólico intestinal y exantema morbiliforme fueron más frecuentes en los NTb que en los NTP ($p < 0,05$), con una media de días de aparición de 11.3 +/- 9.6 y 19.5 +/- 16.7 respectivamente. Ningún niño presentó efectos adversos severos y 10%(6/55) tuvieron efectos adversos moderados. Todos los efectos adversos observados desaparecieron al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento. Usando serología convencional, en los NTb se observó un decrecimiento significativo de las medias del \log_2 de los títulos en la HAI y la IFI; y la densidad óptica en la ELISA, mientras no se observaron cambios significativos en los NTP. Después de 48 meses se observó seroconversión (seropositivo a seronegativo) en 11.3%(5/44) de los NTb y en 4.5% de los NTP (Test de Mc Nemar, $p < 0,05$). El porcentaje de niños seronegativos por ELISA F29, aumentó de 35.7% a 62.1%, 6 y 48 meses después del tratamiento respectivamente. Al final del seguimiento 38% de los NTb y 100% de los NTP permanecieron seropositivos usando ELISA F29 ($p < 0,001$). Los xenodiagnósticos realizados al final del seguimiento fueron positivos en 51.2% de los NTP y en 4.7% de los Ntb ($p < 0,001$). Nuestro trabajo