**¿Debe indicarse benznidazol en la fase crónica de la Enfermedad de Chagas?**

Edgardo Schapachnik. Andrés R. Pérez Riera

En una carta al Comité de Redacción de la revista Medicina de Buenos Aires titulada **Lineamientos básicos del tratamiento etiológico de Enfermedad de Chagas**[[1]](#endnote-1), los autores señalan en referencia al tratamiento tripanomicida que se propone, que *“el efecto en la prevención de la morbimortalidad en la fase crónica, tiene menor nivel de evidencia”*. A tal efecto deseamos agregar que con fecha 1º de septiembre del 2015, en la versión on-line del NEJM simultáneamente con su presentación en el Congreso Europeo de Cardiología, se dieron a conocer los resultados del estudio BENEFIT[[2]](#endnote-2) el más importante estudio publicado en los más de 100 años de Historia de la Enfermedad en lo referente a **tratamiento etiológico** de la misma. Siendo dicho estudio clínico *un ensayo aleatorizado y controlado con resultados robustos, clínicamente importantes y estadísticamente significativos*, corresponde entonces señalar que sus conclusiones son categóricas: la terapia tripanocida con benznidazol en pacientes con miocardiopatía chagásica establecida **reduce significativamente la detección de parásitos en suero, pero no lo hace significativamente en lo referente al deterioro clínico cardiaco a través de 5 años de seguimiento.**

¿Tienen estos resultados implicancias en el conocimiento y en la propia evolución de la enfermedad?

**¡Enormes!**

Por lo menos un 30% de los pacientes afectados por la parasitosis **no se benefician con el tratamiento con el benznidazo**l, en tanto y cuando este les es indicado cuando ya presentan manifestaciones de compromiso cardíaco. Surge la pregunta si ¿los tendrán en el 70% restante? en las que dichas manifestaciones o no están presentes o por lo menos no se ponen de manifiesto con los métodos diagnósticos hoy por hoy disponibles. Siendo estrictos en los lineamientos de la MBE, el estudio BENEFIT no nos provee de respuestas a este interrogante ya que la población a la que se restringen sus conclusiones es la de aquéllos ya comprometidos.

No obstante podemos apoyarnos en los dos únicos meta análisis publicados[[3]](#endnote-3) [[4]](#endnote-4). En el primero de ellos que analiza cinco ensayos clínicos, tan sólo 756 pacientes fueron asignados a tratamiento tripanocida (TT) o placebo. El único desenlace de evolución clínica registrado en estos estudios fue la aparición de nuevas anormalidades electrocardiográficas. Se evaluaron niños y adultos tratados con diferentes modalidades de TT (benznidazol, nifurtimox, allopurinol e itraconazol), lo que imposibilitó los análisis sobre medicamentos particulares, dada la muy escasa cantidad de información para cada uno de ellos.

La calidad de estos ECR (medida en términos de aleatorización y preservación del ciego) fue considerada intermedia o baja[[5]](#endnote-5). En el meta análisis de Pérez Molina, se agregan cuatro estudios más a la consideración. El objetivo de este último metaanálisis fue revisar la evidencia publicada sobre el tratamiento con benznidazol de la Enfermedad de Chagas en su fase crónica, que es la más frecuente en Europa, para evaluar los beneficios y riesgos potenciales asociados a su uso (el estudio se llevó a cabo en España).

Para cada estudio se recogieron los puntos finales primario y secundario: negativización de la serología, negativización de las pruebas parasitológicas o respuesta clínica.

El desenlace primario de este meta análisis fue la respuesta al tratamiento (serológica, parasitológica o clínica), tal y como fue definida en cada estudio, para determinar si el efecto de benznidazol (en comparación con placebo o no tratamiento) era consistente en la fase crónica de la enfermedad. La respuesta clínica también se analizó ya que es este el objetivo del tratamiento, la no progresión y la cura, mientras que la respuesta serológica y parasitológica podrían considerarse marcadores subrogados de la misma.

Se decidió incluir los estudios observacionales en el meta análisis debido a que casi toda la información disponible en adultos, y sobre la que se basan buena parte de las recomendaciones sobre el tratamiento de la fase crónica, proviene de este tipo de diseño.

Se localizaron 696 estudios sobre tratamiento de la Enfermedad de Chagas, de los que se descartaron 671 por no ser originales, haberse realizado en animales, ser revisiones, versar sobre infección congénita, no utilizar benznidazol o no ser comparativos, entre otros motivos. Finalmente se seleccionaron nueve.

Los resultados de este análisis muestran un efecto beneficioso del tratamiento con benznidazol, en comparación con placebo o no tratamiento, en la fase crónica de la Enfermedad de Chagas. Este fármaco incrementa en 18 veces la probabilidad de respuesta al tratamiento (OR 18,8; IC 95% 5,2 a 68,3). No obstante, este efecto fue más claro en los ensayos clínicos (OR 70,8; IC 95% 16 a 314) que en los estudios observacionales (OR 7,8; IC 95% CI 2,1 a 28,9). Cuando se examinó el efecto global de benznidazol en este grupo etario, la OR global fue de 6,3 (IC 95% 1,6 a 24,7), lo que, en el peor de los casos, implica un beneficio potencial bajo.

Es decir, ya sea de los resultados del BENEFIT que es concluyente para un 30% de los pacientes portadores de enfermedad de Chagas, como para los pacientes en estadíos más precoces incluídos en los dos meta análisis comentados, aún no existe la respuesta contundente a que el tratamiento con benznidazol sea eficaz para detener la evolutividad hacia formas clínicas más avanzadas o evitar la aparición de eventos y se requieren nuevas evidencias provenientes de estudios que tengan un diseño de la robustez del BENEFIT para poder afirmarlo. Por este motivo, **las GPC deberían abstenerse de realizar esta recomendación para los pacientes que cursan la fase crónica de la enfermedad.**

1. Sosa Estani Sergio, Altcheh Jaime, Riarte Adelina, Freilij Héctor, Fernandez Marisa, Lloveras Susana et al . Lineamientos básicos del tratamiento etiológico de enfermedad de Chagas. Medicina (B. Aires)  [Internet]. 2015  Ago [citado  2016  Sep  19] ;  75( 4 ): 270-272. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0025-76802015000400017&lng=es. [↑](#endnote-ref-1)
2. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas’ Cardiomyopathy. C.A. Morillo, J.A. Marin-Neto, A. Avezum, S. Sosa-Estani, A. Rassi, Jr., F. Rosas, E. Villena, R. Quiroz, R. Bonilla, C. Britto, F. Guhl, E. Velazquez, L. Bonilla, B. Meeks, P. Rao-Melacini, J. Pogue, A. Mattos, J. Lazdins, A. Rassi, S.J. Connolly, and S. Yusuf, for the BENEFIT Investigators. September 1, 2015, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1507574 [↑](#endnote-ref-2)
3. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic Trypanosoma cruzi infection. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD003463. [↑](#endnote-ref-3)
4. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, y col. Use of benznidazole to treat chronic Chagas’ disease: a systematic review with a meta-analysis. Journal Antimicrob Chemother 2009;64(6):1139-47. [↑](#endnote-ref-4)
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, y col. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12. [↑](#endnote-ref-5)