

Comentarios sobre el Estudio BENEFIT en la Enfermedad de Chagas y sobre una publicación reciente que lo critica

Dr. Edgardo Schapachnik

El **Estudio BENEFIT*** es hasta la actualidad el **único** estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado que haya sido publicado que se propuso demostrar la eficacia del tratamiento parasiticida con benznidazol en la evolución clínica de la Enfermedad de Chagas, que es lo que realmente interesa desde el punto de vista de la enfermedad y principalmente, de los propios pacientes afectados.

Inteligentemente en el diseño del protocolo, los investigadores se plantearon cómo evaluar el efecto a largo plazo de una estrategia terapéutica en una Enfermedad que tiene una evolución natural hasta la aparición de eventos de 20 o 30 años. Como sostener durante dicho lapso cualquier seguimiento de pacientes es prácticamente imposible o por lo menos tremendamente dificultoso, se respondieron con una metodología que **se propuso acortar dichos tiempos** seleccionando una población en la que fuera más probables la aparición de nuevos eventos (morbimortalidad) en plazos acotados; así seleccionaron **pacientes YA afectados con manifestaciones diversas de cardiopatías** en los que muy posiblemente se presentarían nuevos eventos al cabo de 5 a 7 años. De esta forma, habría una primera aproximación, científicamente demostrada de los efectos de una intervención terapéutica (benznidazol) aplicada en un momento evolutivo relativamente avanzado de la enfermedad. Obviamente, tal modelo no podría dar respuesta a qué sucedería si tal intervención se aplicara más precozmente. Pero sí respondería a la pregunta de si el tratamiento parasiticida con benznidazol suministrado en pacientes ya afectados sería o no útil. **La respuesta del BENEFIT fue categórica: el benznidazol NO IMPIDE EL AVANCE DE LA AFECCIÓN en estos casos.**

Curiosamente, una reciente publicación de tres reconocidos profesionales brasileros acaecida en las Mem. Inst. Oswaldo Cruz vol.112 no.3 Río de Janeiro Mar. 2017 Epub 16 de Feb, 2017**, no analiza estos resultados categóricos y por el contrario se propone desnaturalizarlos, analizando lo que el estudio BENEFIT no investigó, porque no incluyó pacientes parasitados sin manifestaciones de cardiopatía.

Los Rassi y Marin Neto de inicio admiten en su paper que la patogenia de la Enfermedad de Chagas puede implicar varios mecanismos, incluyendo daño parásito dependiente del miocardio, lesión miocárdica mediada inmunológicamente (inducida por el propio parásito y por auto-antígenos), alteraciones microvasculares y trastornos neurogénicos, que se refieren al daño disautonómico, pero sin vacilar señalan al primer mecanismo relacionado al T Cruzi, como el principal. En este escenario así construido avanzan en el análisis del BENEFIT, enfocado clara, selectiva y exclusivamente en el tratamiento de este aspecto etiológico. Subrayan que las alteraciones disautonómicas y microvasculares serían secundarias al daño producido por el parásito lo cuál les

permite afirmar que la fase crónica de la enfermedad es una entidad eminentemente infecciosa. Y siendo, según ellos secundarias, se ven autorizados a no plantear que su presencia debiera ser motivo de adecuado abordaje terapéutico.

Es más, ni siquiera estos mecanismos son analizados en su trabajo. Y del mecanismo autoinmune afirman que su rol queda por determinar.

Queda así despejado el terreno para priorizar la acción directa del T Cruzi, sin dejar de subrayar el papel de la inmunidad y la genética.

En relación al BENEFIT propiamente dicho, los autores se detienen en analizar las diferencias entre el diseño original y el que finalmente se adoptó, señalando que el primero se proponía excluir a pacientes más afectados, incluyendo una cohorte más joven.

Traducido del original, los autores sostienen *"También estábamos en desacuerdo con la decisión de incluir a los pacientes de mayor edad (hasta 75 años), y los pacientes que eran susceptibles a la reinfección"* pero no explican por qué siendo que sus diferencias eran tan marcadas, permanecieron en el grupo de coautores

Con todo respeto manifiesto que en mis 49 años de médico y en mis 41 años de estar involucrado con la Enfermedad de Chagas, nunca fui testigo de nada similar: autores de un paper que se desprenden de una investigación y por fuera de ella la critican en otra revista científica. ¡Me guardo mis opiniones acerca de por qué no lo hicieron en la publicación original y en cambio eligieron otra de mucho menor llegada!

No obstante, resulta curioso el empeño de los autores del paper de las Memorias por querer demostrar que el BENEFIT que no fue tal, porque correctamente el BENEFIT REAL, el publicado en el N Engl J Med, aplicó correctamente CRITERIOS RESTRICTIVOS, para asegurar resultados a 5 / 7 años hubiera permitido no diluir resultados. Así dicen (traducción personal) *"A pesar de la ampliación de los criterios de elegibilidad (hubiera) ayudado con el reclutamiento de pacientes y la generalización de los resultados, la inclusión de los pacientes que no son propensos a responder a benznidazol podría diluir la identificación de un eventual efecto beneficioso."*

¿Por qué Dres Rassi y Dr. Marin Neto hacen elucubraciones sobre un diseño que no fue el que se utilizó, imaginando cómo hubiera sido si los criterios de inclusión hubiesen sido los que ellos creen que debieran haber sido?

Asimismo, estos autores insistiendo en el **BENEFIT IMAGINARIO**, discurren acerca de marcadores subrogados del parásito, como la PCR, que claramente no fue un punto final duro en el **BENEFIT REAL** ya que este ensayo clínico se planteó otros objetivos, relacionados a la morbimortalidad, donde **CLARAMENTE** el benznidazol fue idéntico al placebo: como reconocen (y firmaron) oportunamente, el Benznidazol no tuvo un efecto significativo sobre la variable principal que fue el primer evento de cualquiera de los componentes del resultado compuesto de muerte, paro cardíaco resucitado, taquicardia ventricular sostenida, implante de un marcapasos o CDI, trasplante cardíaco, insuficiencia

cardíaca de reciente aparición, derrame cerebral, u otro evento tromboembólico. **27,5% de los pacientes en el grupo de benznidazol, frente al 29,1% en el grupo placebo alcanzó la variable principal, que corresponde a una razón de riesgo (HR) de 0,93 (IC del 95%: 0,81 a 1,07; p = 0,31)**

¡CONTUNDENTE!!

Más adelante dicen (traducción mía): "*Varias características del ensayo BENEFIT plantean algunas preocupaciones y merecen una mayor discusión antes de concluir que el benznidazol no tiene ningún papel en el tratamiento de pacientes con miocardiopatía chagásica crónica establecida. Dirigimos de manera exhaustiva todas estas preocupaciones durante las reuniones del comité de dirección del estudio*". También manifiestan diferencias con los criterios finalmente adoptados para determinar una hospitalización, punto en el que encuentran debilidades. En la Tabla IV de su publicación, pretendidamente quieren demostrar que el Grupo BNZ era más grave que el grupo placebo y de allí se desprenderían los resultados desfavorables de la intervención. Y yo me sigo preguntando, por qué motivo/s permanecieron firmando algo que ahora critican vehementemente. **Con respeto, no entiendo la lógica de esa ética.**

El análisis que los autores realizan sobre las diferencias geográficas y el genotipo no hacen a mi entender a la cuestión central, por lo que no entraré a considerarlas, esto es, en forma global, la enfermedad de Chagas es un todo, es una problemática única y según demuestran taxativamente los resultados del BENEFIT, el BNZ prescripto aisladamente no ayuda a resolverla por lo menos en poblaciones como las incluídas en el estudio.

Como los médicos que nos enfrentamos a la problemática concreta de nuestros pacientes debemos manejarnos con **EVIDENCIAS** y no con **ELUCUBRACIONES DE ESCRITORIO**, como las que presentan los Dres. Rassi y Marin Neto, basándonos en el BENEFIT **NO DEBEMOS INDICAR BENZNIDAZOL** a pacientes similares a los incluídos. Por lo menos como estrategia terapéutica aislada.

Y como las elucubraciones pareciera que pueden hacerse, partiendo de creer que la Enfermedad de Chagas tiene un solo y único hilo evolutivo **ELUCUBRO** que muy posiblemente los resultados se repitieran si la droga es suministrada en estadios más precoces.

* Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi Jr A, Rosas F, et al. BENEFIT investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015; 373(14): 1295-306.

** RASSI JR, Anis; MARIN NETO, José Antonio and RASSI, Anis. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]. 2017, vol.112, n.3 [cited 2017-03-04], pp.224-235. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-

[02762017000300224&lng=en&nrm=iso>](https://doi.org/10.1590/0074-02760160334). Epub Feb 16, 2017. ISSN 0074-0276. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160334>.