

Desenlaces clínicos de sujetos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* tratados o no con agentes tripanocidas. Un metaanálisis de estudios observacionales

Juan Carlos Villar*

Resumen

Introducción: Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan la terapia tripanocida (TT) en sujetos crónicamente infectados por *Trypanosoma cruzi* no registran desenlaces clínicos. Los estudios observacionales (EOBS) constituirían una alternativa para informar las decisiones clínicas.

Métodos: Identificamos sistemáticamente EOBS que registrarán la mortalidad de cohortes tratadas y no tratadas con TT (TT+ y TT- respectivamente), consultando MEDLINE, LILACS, referencias de publicaciones, expertos y la industria farmacéutica. Se evaluó la calidad de los EOBS incluidos y se extrajeron sus datos en desenlaces clínicos. El tamaño del efecto se calculó usando el abordaje de modelos aleatorios.

Resultados: Cinco EOBS (n = 2096, seguimiento de 5-14 años) registraron mortalidad en las cohortes (19/827 en TT+ versus 62/1269 en TT-, OR = 0.55, IC95% 0.17, 1.80) con resultados heterogéneos entre sí ($\chi^2 = 14.1$, p = 0.007). Los 3 estudios con mejor evaluación, o los 4 conducidos en el hemisferio sur, contenían resultados homogéneos (p = 0.5 y p = 0.2, respectivamente), pero discordantes (OR = 1.49, IC95% 0.69, 3.24 y OR = 0.35, IC95% 0.13, 0.97, respectivamente). Dos EOBS registraron la aparición de falla cardíaca y alteraciones electrocardiográficas (8 y 11 eventos respectivamente, OR < 1, p > 0.1 en ambos casos). Ningún EOBS manejó las variables de confusión para estimar el efecto de la TT.

Conclusiones: El agregado de EOBS muestra una reducción no significativa de los desenlaces clínicos en sujetos TT+. Los resultados heterogéneos en mortalidad, el escaso número de eventos clínicos registrados y los problemas metodológicos de los EOBS no sustentarían la recomendación de TT, pero estimulan el diseño de ECA registrando desenlaces clínicos en esta población. [Villar JC. *Desenlaces clínicos de sujetos con infección crónica por Trypanosoma cruzi* tratados o no con agentes tripanocidas. Un metaanálisis de estudios observacionales. MEDUNAB 2002; 5(15): 166-73].

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, tratamiento; metaanálisis.

Introducción

La meta de reducir la carga de la enfermedad de Chagas (ECHA) mediante la administración de un tratamiento específico a las personas infectadas por *Trypanosoma cruzi* continúa siendo un reto para los sistemas de salud latinoamericanos. Una de las razones es la falta de identificación de alternativas de tratamiento en sujetos

con infección crónica, desde donde se origina virtualmente toda la carga de la enfermedad. La publicación reciente de varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que prueban la eficacia del tratamiento tripanocida (TT) en niños o adultos con infección crónica asintomática ha despertado una nueva expectativa sobre esta posibilidad.¹⁻⁵ Más aún, como resultado de esta nueva información, las recomendaciones de TT antes restringidas a la fase aguda

* Médico, especialista en Medicina Interna. Profesor asociado, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia; Investigador asociado (Population Health Research Institute) y candidato a PhD (Health research methodology graduate program, Department of clinical epidemiology and biostatistics), McMaster University, Canadá.

Correspondencia: Dr. Villar, Hamilton General Hospital, Population Health, 237 Barton St East, Hamilton ON, L8L 2X2, Canadá.
E-mail: juan@ccc.mcmaster.ca

Recibido: octubre 2 de 2002; aceptado: noviembre 26 de 2002

o accidental, o la reactivación aguda de la infección en situaciones especiales (v.g. inmunosupresión por trasplante de corazón) fueron extendidas a “niños y adultos jóvenes en la fase indeterminada”.⁶

A pesar de estos avances, no se ha logrado resolver si la TT puede prevenir el desarrollo de miocardiopatía chagásica crónica. Una revisión sistemática de los cinco ECA publicados en este tópico demostró que la TT reducía significativa y sustancialmente los desenlaces parasitológicos, tales como la tasa de xenodiagnósticos positivos después de tratamiento, la persistencia de serología negativa y los niveles de anticuerpos.⁷ Sin embargo, se encontró también que estos estudios eran de calidad intermedia o baja y no proveían información en desenlaces clínicos (v.g. mortalidad, hospitalizaciones, etc). Algunos estudios observacionales (EOBS) informan los desenlaces clínicos de sujetos expuestos a TT y, por tanto, serían la única información disponible para el clínico interesado en tomar una decisión basada en la evidencia.⁸ Este artículo presenta los resultados de una revisión sistemática de los EOBS que aportan esta información.

Métodos

Selección de estudios. Este estudio se condujo usando la metodología descrita en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados ya publicada.⁷ En breve, se identificaron publicaciones registradas en las bases de datos LILACS y MEDLINE usando una combinación de términos en español, portugués e inglés que involucraba la combinación de términos “tratamiento” o “quimioterapia” y “chagas” o “tripanosomiasis”, o su equivalente en inglés o portugués. La búsqueda se complementó con una revisión manual de los listados de referencias de artículos de revisión y los ensayos clínicos sobre el tema que habían sido identificados mediante una estrategia sistemática.⁹ Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con autoridades académicas y compañías farmacéuticas en busca de información no publicada. La búsqueda fue actualizada hasta mayo del 2002. Se incluyeron EOBS que cumplieren con las siguientes dos condiciones: 1- Registrar información sobre mortalidad, con o sin otros desenlaces clínicos en las cohortes estudiadas y 2- Presentar información sobre los mismos desenlaces en una cohorte tratada con TT y en una cohorte no tratada que provinieran del mismo escenario clínico.

Evaluación de la calidad. La calidad de los EOBS incluidos fue evaluada en dos aspectos:

1- La probabilidad de sesgos de selección en el estudio, calificado en una escala de cuatro categorías (mínima, baja, intermedia y alta) asignando un punto de acuerdo con:

- a) La descripción del marco muestral de la cohorte (verificando la inclusión de pacientes consecutivos, y la relación entre el número de sujetos incluidos en el estudio y el universo de sujetos vistos en ese escenario clínico durante el reclutamiento de la cohorte).
- b) La descripción de los criterios de selección o inclusión de participantes al inicio del seguimiento (no necesariamente en forma prospectiva).
- c) La proporción de pérdidas durante el seguimiento, considerando 20% como punto de corte para un seguimiento de hasta 5 años y 25% para uno de más de 5 años.
- d) El balance de los grupos TT+ y TT- en las principales características demográficas y clínicas (v.g. edad, sexo, tasa de anormalidades electrocardiográficas) al reclutamiento de la cohorte.

2- La probabilidad de efecto de las variables de confusión en el estudio, usando una escala similar de cuatro categorías (mínima, baja, intermedia y alta), asignando un punto de acuerdo con la descripción de estrategia(s) para minimizar la influencia de estas variables en la estimación del tamaño del efecto del TT, tales como:

- a) La descripción o el uso de alguna técnica para mejorar el balance de los grupos comparados al inicio del seguimiento (v.g. restricción o aumento de la representación de algunos subgrupos en los sujetos incluidos).
- b) El uso y la descripción de los criterios para asignar TT en la cohorte expuesta.
- c) La evaluación del balance de las características de las cohortes comparadas al inicio del seguimiento.
- d) La estimación del efecto mediante análisis estratificado o multivariado.

Extracción y análisis de la información. Usando los informes de los EOBS incluidos, se extrajeron datos de mortalidad por todas las causas, aparición de falla cardíaca o alteraciones electrocardiográficas en sujetos libres de estos signos o síntomas al momento del ensamblaje de las cohortes. Igualmente se extrajo la información disponible para efectos secundarios. Los datos fueron registrados como tasas crudas, medias o estimados ajustados del efecto (si estaban disponibles). Se extrajo de los informes la calificación que los autores dieron a la dirección general del efecto de la TT en cada estudio, de acuerdo con su propia interpretación (esto es, independiente de los datos, o pruebas de hipótesis estadísticas presentes o no en el informe). Cuando fue necesario se recalcularon tasas o proporciones de eventos para hacer compatible el análisis agregado de algunos datos. Dadas las características de los EOBS objeto de esta revisión se computaron estimados crudos o ponderados (“weighted”) del tamaño del efecto como Odds ratios y sus intervalos de confianza del 95% (OR, IC95%) basados en el método de modelos aleatorios

(“random models approach”). Los cálculos fueron realizados en el software Meta View versión 4.1 (The Cochrane Collaboration, 2001). La calificación de la calidad de los EOBS y la información extraída sobre los desenlaces del estudio fue asignada independientemente por dos revisores y las diferencias fueron resueltas por consenso.

Resultados

Características generales. Cinco EOBS,¹⁰⁻¹⁴ incluyendo 2.096 sujetos (rango 91-1203), conducidos en diferentes países, cumplieron los criterios de inclusión. La tabla 1 muestra las características principales de los estudios incluidos en este análisis. Cuatro de los estudios fueron publicados en los últimos dos años. Los sujetos incluidos pertenecían a un rango amplio de edades (8-83 años) y estratos clínicos, pero constituían sujetos con infección crónica asintomática en lo fundamental (>90%). En todos los casos se incluyeron sujetos que tenían al menos dos serologías positivas de tres realizadas (ELISA, hemoaglutinación indirecta e inmunofluorescencia indirecta). Las cohortes evaluadas fueron tratadas con Nifurtimox (NFTMX) o Benznidazol (BZD), excepto en el estudio de Gallerano, en donde un grupo de pacientes fue tratado con Alopurinol (ALO). El seguimiento de las cohortes duró entre 5 y 14 años. Los autores de dos de los estudios (Gallerano y Viotti) interpretaron el efecto del TT como favorable; sin embargo, en este último no había diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los datos de mortalidad de las cohortes TT+ versus TT-.

Se observaron sesgos de selección “menores” o “intermedios” en dos y tres de los EOBS incluidos

respectivamente. Dos de los informes (Gallerano y Fabro) no referían ninguna maniobra para el manejo de las variables de confusión. De importancia, el estudio de Lauria-Pires redujo los sesgos de selección y el efecto de las variables de confusión al tomar una muestra aleatoria de sujetos de su universo para practicar serología para *T. cruzi* y seleccionando luego todos los sujetos TT+ y una nueva muestra aleatoria de sujetos infectados no tratados (abordaje de casos y controles anidados), lo que lo convierte en el estudio con una menor probabilidad de sesgos en la evaluación del efecto.

Desenlaces clínicos. La tabla 2 resume la información acerca de la mortalidad. Se observó una alta heterogeneidad en los resultados de los estudios evaluados ($\chi^2=14.1$, $p<0.007$). De hecho, dos de los cinco estudios evaluados (Cattlioti y Lauria-Pires) encontraron un aumento relativo no significativo para mortalidad en sujetos TT+. Solo un estudio (Gallerano) encontró una reducción significativa de la mortalidad en sujetos TT+ comparados con TT-. Ningún estudio informó el efecto del TT ajustando por variables de confusión. El tamaño general del efecto se estimó en un OR=0.55, (0.17,1.80 IC 95%) usando las tasas crudas provistas por cada estudio e incluyendo todos los participantes de todos los estudios.

La heterogeneidad de los resultados de los EOBS en mortalidad es analizada en la tabla 3. El análisis del subgrupo de los tres estudios con la menor probabilidad de sesgos en la estimación de los resultados (Cattlioti, Lauria-Pires y Viotti) produjo resultados homogéneos ($\chi^2=1.4$, $p=0.5$) que no favorecían a la TT (OR=1.49, IC95% 0.69, 3.24). De otro lado, el subgrupo de cuatro estudios conducidos en países del hemisferio sur contenía también resultados homogéneos ($\chi^2=4.7$, $p=0.2$), pero con

Tabla 1. Características generales de los cinco estudios observacionales incluidos

Autor, país, año	Participantes incluidos*	Intervenciones ¹	Seguimiento (media, años)	Conclusión general ²	Sesgos de selección ³	Efectos de las variables de confusión ⁴
Cattlioti, Venezuela, 2000	775	BZD	5	Neutro	1	1
Fabro, Argentina 2000	198	BZD NFTMX	14	Neutro	2	3
Gallerano, Argentina, 2001	1203	ALLO BZD NFTMX	5	Positivo	2	3
Lauria-Pires, Brazil, 2000	91	BZD NFTMX	10	Neutro	1	0
Viotti, Argentina, 1994	201	BZD	8	Positivo**	2	2

* Niños y adultos. 1. Dosis variable en los diferentes estudios y dentro de ellos. 2. De acuerdo con la conclusión general del autor. 3 y 4. Criterios de calificación en el texto. BZD: Benznidazol, NFTMX: Nifurtimox, ALO: Alopurinol. ** No hay diferencias estadísticamente significativas para mortalidad o desarrollo de falla cardíaca.

Tabla 2. Mortalidad por todas las causas informada en los estudios observacionales incluidos en la tabla 1

Autor, país, año	Tratados		No tratados		Peso (%)	OR (IC95%)
	Eventos/Expuestos	(%)	Eventos/Expuestos	(%)		
Cattlioti, Venezuela, 2000	6/84	7.1	20/495	4.0	26.3	1.83 (0.71, 4.69)
Fabro, Argentina, 2000	1/68	1.5	3/30	2.3	14.4	0.13 (0.01, 1.35)
Gallerano, Argentina, 2001	7/535	1.3	37/668	5.5	27.4	0.23 (0.10, 0.51)
Lauria-Pires, Brazil, 2000	4/45	8.8	3/46	6.5	20.5	1.4 (0.29, 6.63)
Viotti, Argentina, 1994	1/95	1.1	1/30	3.3	11.5	0.31 (0.02, 5.09)
Todos	19/827	2.3	64/1269	5.0	100	0.55 (0.17, 1.8)

Efecto agregado Z=-1.06, p=0.3; Heterogeneidad X²= 14.1, p=0.007

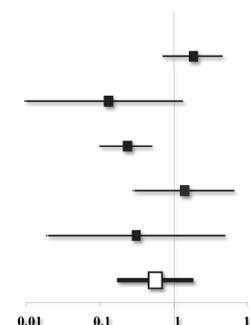
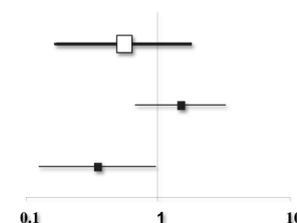


Tabla 3. Cambios en el efecto estimado del tratamiento tripanocida sobre la mortalidad

Estudios	Tratados		No tratados		Heterogeneidad X ² , (valor de p)	OR (IC95%)
	Eventos/Expuestos	(%)	Eventos/Expuestos	(%)		
Todos	19/827	2.3	64/1269	5.0	14.1 (0.007)	0.55 (0.17, 1.8)
Mejor calidad (Cattlioti, Lauria-Pires, Viotti)	11/224	5	24/571	4.2	1.4 (0.5)	1.49 (0.69, 3.24)
Hemisferio sur (Fabro, Gallerano, Lauria-Pires, Viotti)	13/743	1.7	44/774	5.7	4.7 (0.2)	0.35 (0.13, 0.97)



*Efecto estimado al incluir todos los estudios (primera fila), lo que produciría resultados heterogéneos, luego al incluir los estudios con mejor evaluación de calidad (segunda fila) o los estudios realizados en el hemisferio sur (tercera fila).

su resultado agregado favoreciendo a la TT, mostrando incluso una reducción sustancial y significativa del riesgo de mortalidad (OR=0.35, IC95% 0.13, 0.97).

Dos de los cinco EOBS evaluados aportaron datos en otros dos desenlaces clínicos: aparición de falla cardiaca e incidencia de nuevas anomalías electrocardiográficas en población con electrocardiograma normal al inicio del seguimiento. Las tablas 4 y 5 resumen esta información en los estudios incluidos. Se registraron 11 y 8 eventos para falla cardiaca y alteraciones electrocardiográficas respectivamente. Los datos de los EOBS individuales o como agregado mostraron un efecto favorable para la TT, sin alcanzar significancia estadística (OR=0.28, IC95% 0.06, 1.43 para falla cardiaca y OR=0.28, IC95% 0.05, 1.44 para alteraciones electrocardiográficas respectivamente).

Efectos colaterales. Viotti informa un 20% de efectos colaterales en la cohorte de sujetos seropositivos tratados con BZD. Fabro describe un 13.8% y 9.4% de abandono del tratamiento con BZD y NFTMX respectivamente. En el estudio de Gallerano, los efectos colaterales alcanzan el 30%, 43% y 17% de los 309, 130 y 95 en sujetos tratados con NFTMX, BZD y ALO, respectivamente. Finalmente, en el estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo por

Lauria-Pires informa que el 35% de los sujetos tratados con NFTMX abandonó la terapia a los 30 días debido a intolerancia. Para los sujetos tratados con BZD, la tasa de abandono por intolerancia a los 60 días fue del 30%.

Discusión

La presente revisión sistemática de EOBS que evaluaron desenlaces clínicos a largo plazo en sujetos con infección crónica por *T. cruzi* tratados con TT identificó un número relativamente bajo de eventos registrados: 83 para mortalidad, 8 nuevos casos de falla cardiaca y 11 nuevas alteraciones electrocardiográficas. Tres de los cinco EOBS incluidos registraron 10 o menos eventos individualmente. Estos datos son claramente discordantes con las estimaciones de la carga de la enfermedad.¹⁵ Los EOBS en infectados crónicos por *T. cruzi* no logran suplir la sensible deficiencia de información proveniente de ECA sobre la eficacia de la TT. Los ECA realizados hasta ahora han incluido 756 sujetos y registrado como único desenlace no parasitológico la aparición de 7 nuevos casos de anomalías electrocardiográficas.⁷ Así, el mayor hallazgo de este estudio es la identificación de un vacío de información aún mayor en un problema de salud

pública considerablemente importante en la región, el país y el continente.

La información proveniente de ECA en algunas situaciones clínicas puede faltar, bien por imposibilidad ética (v.g. el efecto del alcohol sobre el riesgo cardiovascular) o logística (v.g. el efecto de los anovulatorios orales sobre la fertilidad de las hijas de las usuarias). Estas situaciones dejan al clínico en la única posibilidad de informar sus decisiones con base en los EOBS, admitiendo sus potenciales sesgos en la estimación de los efectos de estas intervenciones. Debido a sus características inherentes, los estudios observacionales no constituyen, en general, el diseño ideal para la evaluación del efecto de intervenciones. En particular, la imposibilidad de controlar las variables de confusión entre los grupos comparados (v.g. tener pacientes con estadios menos avanzados de enfermedad en el grupo tratado) hace una estimación confiable del efecto de una intervención. Este problema es resuelto por la asignación aleatoria de las intervenciones a evaluar, en particular en poblaciones suficientemente numerosas.^{16, 17} El primer informe del estudio Women Health Initiative ha brindado recientemente un ejemplo de la inconveniencia de depender de los EOBS para la toma de decisiones clínicas, en prevención.¹⁸⁻²⁰

En nuestro caso, amén de estas condiciones, los EOBS constituyen la única fuente de información en desenlaces clínicos en población crónicamente infectada por *T. cruzi*, lo que justifica el examen cauteloso de esa información. Infortunadamente para pacientes y clínicos en contacto con la enfermedad de Chagas, además de tratarse de los EOBS, la muestra analizada no alcanzó niveles

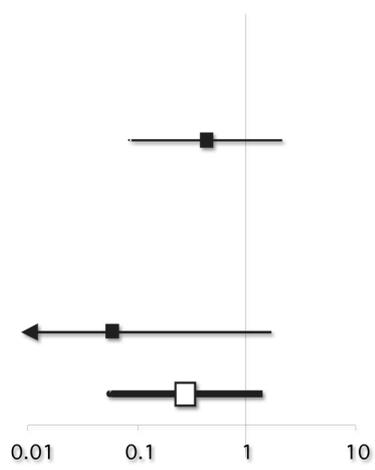
aceptables de confiabilidad en sus datos. La mayoría de los resultados carecieron de precisión estadística suficiente (como resultado de la inclusión de estudios con una cantidad mínima de eventos) al punto de que sólo uno de ellos demostró en forma individual resultados con significancia estadística. Aunque uno de los propósitos de los metaanálisis es el de aumentar la precisión del efecto estimado por los estudios individuales, este objetivo es dependiente de la existencia de un número suficiente de eventos en los estudios incluidos. Así, el caso de esta revisión es uno en donde el error sistemático (derivado de la presencia de sesgos) y el error aleatorio (derivado de un número muy bajo de eventos) debe considerarse al menos moderado y por tanto sus resultados de baja confiabilidad.

En este contexto, los resultados obtenidos en mortalidad están altamente influidos por los dos estudios con el mayor número de eventos: uno con resultado "positivo" (Gallerano) y uno con resultados "negativos" (Catalioti). La presencia simultánea de estos EOBS causó la heterogeneidad de los resultados, cuya explicación sólo podemos aproximar en el presente estudio. La información disponible permitió proponer dos factores como explicación: la calidad metodológica de los estudios y la región geográfica en donde estos fueron adelantados. En el primer caso, la exclusión de los estudios con una menor calificación (Fabro y Gallerano) generó una estimación homogénea del efecto de la TT como desfavorable, aunque sin significancia estadística. En el caso de las regiones geográficas, la exclusión del único estudio conducido por arriba del ecuador, en Venezuela (Catalioti), generó resultados homogéneos con un efecto estimado favorable y estadísticamente significativo. La existencia de esta aparente contradicción urge ser

Tabla 4. Tasa de aparición de falla cardíaca en los estudios referidos en la tabla 1

Autor, país, año	Tratados		No tratados		Peso (%)	OR (IC95%)
	Eventos/Expuestos	(%)	Eventos/Expuestos	(%)		
Catalioti, Venezuela, 2000	ND	-	ND	-	-	-
Fabro, Argentina, 2000	1/68	1.5	4/130	3.1	77.3	0.44 (0.09, 2.15)
Gallerano, Argentina, 2001	ND	-	ND	-	-	-
Lauria-Pires, Brazil, 2000	ND	-	ND	-	-	-
Viotti, Argentina, 1994	1/95	1.1	2/30	6.6	22.7	0.06 (0.0, 1.63)
Todos	2/163	1.2	6/160	3.8	100	0.28 (0.06, 1.43)

Efecto agregado Z=-1.53, p=0.13; Heterogeneidad X²= 1.4., p=0.5



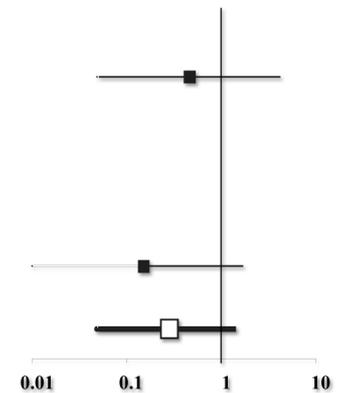
ND: No disponible.

Tabla 5. Nuevas anomalías electrocardiográficas informadas en sujetos con electrocardiograma normal al inicio del seguimiento en los estudios incluidos en la tabla 1

Autor, país, año	Tratados		No tratados		Peso (%)	OR (IC95%)
	Eventos/Expuestos	(%)	Eventos/Expuestos	(%)		
Cataliotti, Venezuela, 2000	ND	-	ND	-	-	-
Fabbro, Argentina, 2000	2/63	3.2	8/116	6.9	54.9	0.47 (0.05, 4.29)
Gallerano, Argentina, 2001	ND	-	ND	-	-	-
Lauria-Pires, Brazil, 2000	ND	-	ND	-	-	-
Viotti, Argentina, 1994	0/56	0	1/11	9.1	45.1	0.15 (0.01, 1.70)
Todos	2/119	1.7	9/127	7.1	100	0.28 (0.05, 1.44)

Efecto agregado $Z=-1.5$, $p=0.13$; Heterogeneidad $X^2=0.48$, $p=0.49$

ND: No disponible.



clarificada con estudios mejor diseñados para responder en forma confiable esta pregunta de investigación.

Hechas estas consideraciones, el segundo resultado de importancia en este estudio es la concordancia en todos los tamaños del efecto agregados de estos estudios. Todos los estimados del efecto señalaron reducciones del riesgo sustanciales (mayores al 45%) en todos los casos, aunque no significativas estadísticamente. Los datos mismos, al igual que el contexto que ya discutimos, hacen que ellos carezcan de la validez, precisión y homogeneidad suficiente como para sugerir recomendaciones sobre el uso de la TT en esa población, en particular, recomendaciones a grupos no seleccionados. La TT actual involucra una tasa de efectos secundarios casi inaceptable en términos relativos frente a los medicamentos en uso en la práctica clínica contemporánea. No obstante, la dirección de los resultados en desenlaces parasitológicos (en los ECA disponibles) y la relativa consistencia en la dirección “positiva” del efecto de la TT en los desenlaces clínicos debería despertar el entusiasmo por el desarrollo de ensayos clínicos en esta área y su soporte por entidades gubernamentales y agencias de investigación.

Algunos puntos particulares en el diseño o el informe de los EOBS incluidos merecen algún énfasis aquí. Primero, la discordancia entre la interpretación de los autores y la nuestra en el estudio de Viotti. Discutir en detalle este estudio es relevante, pues es sin duda el más citado en la literatura en respaldo de afirmaciones que propenden por el uso de la TT en esta población. El efecto “positivo” del BZD se debe a la evaluación del efecto de BZD en términos de “todos los cambios clínicos” que hubo en el estudio, de manera específica en el subconjunto de participantes menores de 50 años. Al analizar todos los datos en el

estudio para ese desenlace, no se obtendría significancia estadística. Más aún para el desenlace más “duro” registrado en ese estudio, mortalidad, el resultado es neutro. En su aproximación, los autores dan un valor similar a la aparición de los síntomas de progreso clínico en sujetos con falla cardíaca (del grupo II al III en el estudio) y la incidencia de cambios en el ECG o cambios radiológicos (del grupo I al II). Los primeros cambios, que representan desenlaces “duros”, son probablemente más confiables en su interpretación que los segundos, desenlaces “blandos” cuya medición está más sujeta a error, en especial cuando estos desenlaces son calificados por investigadores que conocen (o infieren) la condición de tratamiento de cada paciente.

El segundo estudio que merece un comentario detallado es el de Lauria-Pires, dada la buena evaluación de calidad que le asignamos en esta revisión. Como fue discutido, este EOBS usó un diseño de casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva. En este caso, se evaluaron trabajadores públicos en Brasilia a quienes se realizó serología para *T. cruzi*, y luego se compararon todos los sujetos seropositivos tratados con no tratados con una muestra aleatoria de seronegativos. Quienes defienden el uso de la TT han criticado este estudio con resultado negativo. Se ha dicho que el método de toma de muestras usado por los investigadores en este estudio llevó a seleccionar a participantes que eran ya en ese momento “fracasos del tratamiento”, lo que explica la falta de diferencias entre los sujetos tratados y los no tratados.²¹ Sin embargo, evidencia obtenida en ECAs muestra que hasta el 100% de los adultos con infección crónica por *T. cruzi* tendrán reacciones positivas a las pruebas serológicas convencionales un año después de haber sido tratados con la TT.³ Por tanto, el sesgo de

selección causado por esta estrategia de toma de muestras sería mínimo. Por el uso de una selección aleatoria de los sujetos con y sin exposición, el tipo de población incluido y el seguimiento riguroso de la cohorte, éste merece ser destacado como el estudio con el manejo más elaborado de los sesgos de selección y las variables de confusión.

Conclusión

Se encontraron cinco estudios observacionales que han realizado seguimientos mayores a 5 años y registraron mortalidad por todas las causas en cohortes de sujetos con infección crónica por *T. cruzi* tratados o no con terapia tripanocida. Los resultados señalan una reducción no significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas, desarrollo de falla cardiaca o de alteraciones electrocardiográficas. Sin embargo, los resultados no son lo suficientemente robustos (gran cambio en el efecto estimado al suprimir algunos de los estudios) ni lo suficientemente precisos (intervalos de confianza muy amplios) para sustentar el uso de agentes tripanocidas en población infectada asintomática no seleccionada, en particular aquella con bajo riesgo de desarrollo de eventos clínicos. La dirección general de los resultados estimula el diseño de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los desenlaces clínicos de sujetos que reciban terapia tripanocida.

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a los profesores José Antonio Marin-Neto (Universidad de São Paulo), Luz María Letelier (Universidad Católica de Chile), por su oportuna ayuda en la consecución de material a ser evaluado en este estudio y Olga Lucía Cortés (Universidad Industrial de Santander) por la revisión de los datos extraídos y de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos. Igualmente, agradece al Dr. Mauricio Herrera (grupo de Cardiología Preventiva UNAB) por la útil revisión de este manuscrito y a Luis Felipe Gómez (estudiante de medicina de la UNAB) por la traducción de versiones preliminares de este manuscrito.

Juan Carlos Villar recibe actualmente una comisión de estudios de parte de la UNAB.

Summary

Introduction: Randomized controlled trials (RCT) assessing trypanocidal therapy (TT) for *Trypanosoma cruzi* chronically infected subjects have failed to show data in clinical outcomes. Observational studies (OBS) may alternatively assist clinicians in making decisions about this treatment.

Methods: We systematically identified OBS that recorded mortality in TT-treated and untreated cohorts (TT+ and TT- respectively). OBS were sought in MEDLINE, LILACS, references of published material and files from experts and pharmaceutical companies. We appraised the quality and extracted data in clinical outcomes from included OBS. The effect size was calculated using the random models approach.

Results: Five OBS (n=2096, 5-14 years of follow-up) recorded mortality in the cohorts (19/827 in TT+ versus 62/1269 in TT-, OR=0.55, 95%CI 0.17, 1.80), with significant heterogeneity across studies ($X^2=14.1$, $p=0.007$). Pooled data from the three better quality studies, or the four conducted in southern hemisphere countries yielded homogeneous ($p=0.5$ y $p=0.2$ respectively), but somewhat discordant results (OR=1.49, 95%CI 0.69, 3.24 and OR=0.35, 95%CI 0.13, 0.97 respectively). Two OBS recorded occurrence of heart failure and new ECG alterations (8 and 11 events respectively, OR<1, $p>0.1$ in both cases). None of the OBS accounted for confounders to estimate the effect size of TT.

Conclusions: Pooled data from OBS show a non significant reduction of clinical outcomes in TT-treated subjects. The heterogeneity of the results, the small number of events recorded, along with the methodological concerns inherent to OBS do not support recommendations on TT, but do encourage the design of RCTs recording clinical outcomes in this population.

Key words: Chagas' disease, treatment; metaanalysis.

Referencias

1. Apt W, Aguilera X, Arribada A, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59:133-8.
2. Sosa ES, Segura EL, Ruiz AM, Velázquez E, Porcel BM, Yamptis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59:526-9.
3. Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de Beznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas em uma área de campo com transmissão interrompida. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30:139-44.
4. Gianella A, Holzman A, Lihoshi N, Barja Z, Peredo Z. Eficacia del alopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia. *Bol Cientif CENETROP* 1997; 16: 25-30.
5. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-13.
6. Sosa ES, Segura EL. Tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización actual en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (Suppl 2):166-70.
7. Villar JC, Villar LA, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for the indeterminate phase of Chagas' disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software. 2002.

8. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270:2093-5.
9. Villar JC, Cortés OL. Carencia de revisiones sistemáticas en la literatura biomédica latinoamericana: El caso del tratamiento tripanocida para la enfermedad de Chagas. MEDUNAB 2000; 3: 76-83.
10. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with Benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. Am Heart J 1994; 127:151-62.
11. Fabbro D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M et al. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. Rev Inst Med Trop S Paulo 2000; 42:99-109.
12. Catalioti F, Acquatella H. Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento de benznidazol. Primer simposio virtual en enfermedad de Chagas, 2001. En: <http://www.sis.org.ar/sis2000/chagas.pdf>
13. Gallerano R, Sosa R. Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos. Rev Fed Arg Cardiol 2001; 30:289-96.
14. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al. Progressive chronic Chagas' heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. Am J Trop Med Hyg 2000; 63:111-8.
15. Schmunis G. American Tripanosomiasis as a public health problem. In: Chagas' disease and the nervous system. Washington: PAHO, 1994: 3-29.
16. Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity. I. Clinical trials. Lancet 2001; 357:373-80.
17. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity. II. Observational studies. Lancet 2001; 357:455-62.
18. The Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-33.
19. Yusuf S, Anand S. Hormone replacement therapy: a time for pause. Can Med Assoc J 2002; 167:357-9.
20. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. Can Med Assoc J 2002; 167:363-4.
21. Cancado J. Etiological treatment of chronic Chagas' disease. Rev Inst Med Trop S Paulo 2001; 43:173-4.