

## **Péptido natriurético tipo B en pacientes con enfermedad de Chagas: utilidad diagnóstica en la insuficiencia cardíaca.**

*Arleth Pozo-Pérez<sup>1</sup>, Alicia Jorquera-Fernández<sup>1</sup>, Fernando Rodríguez-Urbaneja<sup>2</sup>, Leomery Romero-Peña<sup>1</sup>, Oscar Geraldino-Carvajal<sup>1</sup>, Alfonso Cáceres-Cauro<sup>1</sup> y María Rosas-Martínez<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente. Barcelona, Venezuela.

<sup>2</sup>Unidad Cardiopulmonar, Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti". Barcelona, Venezuela.

<sup>3</sup>Laboratorio Clínico Biointegral Coagulab. Puerto La Cruz, Venezuela.

**Palabras clave:** péptido natriurético tipo B, enfermedad de Chagas, insuficiencia cardíaca.

**Resumen.** La determinación de los niveles sanguíneos del péptido natriurético tipo B (BNP) ha demostrado ser de utilidad como marcadora de diagnóstico y pronóstico en la insuficiencia cardíaca congestiva. El objetivo del estudio fue cuantificar el BNP para conocer su asociación con el grado de disfunción sistólica en la enfermedad de Chagas. Se evaluaron 64 pacientes de la consulta de Chagas en la Unidad Cardiopulmonar del Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti", Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela, durante el periodo 2010-2011. Luego de la confirmación de la seropositividad a anticuerpos anti *T. cruzi* mediante tres pruebas inmunoserológicas (ELISA, inmunofluorescencia indirecta y hemaglutinación indirecta), los pacientes fueron clasificados en los Grupos I, II y III de la enfermedad cardíaca mediante la valoración del electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía de tórax. En el estudio se incluyeron como controles a 33 pacientes cardiopatas seronegativos y a ocho voluntarios sanos. Los valores de BNP en los grupos fueron: Chagas I=18,87±18,00 pg/mL (n=20), Chagas II=99,88±171,52 pg/mL (n=24) y Chagas III=365,80±280,54 pg/mL (n=20). Se empleó como parámetro de referencia a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI <40%), los valores de sensibilidad y especificidad del BNP fueron 85,0% y 93,2% respectivamente (p< 0,0001; IC 95%), con un valor pronóstico del 89,0% (p=0,006). Estos resultados colocan al BNP en una posición equivalente a la del ecocardiograma para la evaluación de los pacientes cardiopatas, con las ventajas de

simplicidad y rapidez de esta prueba bioquímica que la hace aplicable a estudios de campo en zonas endémicas de acceso limitado a los estudios ecocardiográficos.

### **Natriuretic peptide in patients with Chagas disease: diagnostic utility in heart failure.**

*Invest Clin 2014; 55(4): 321 - 331*

**Keywords:** B-type natriuretic peptide, Chagas disease, heart failure.

**Abstract.** The assessment of the type-B natriuretic peptide (BNP) has shown utility as a diagnostic and prognostic tool of heart failure. The aim of this study was to evaluate the BNP levels and to know its association within the systolic dysfunction level on Chagas disease. During the period 2010-2011, 64 patients were evaluated in the Chagas clinic of the Cardiopulmonary Unit of the University Hospital Dr. Luis Razetti, Barcelona-Anzoátegui state, Venezuela. After confirming the seropositive state to antibodies anti-*T. cruzi* with three immunoserological tests (ELISA, indirect immunofluorescence and indirect hemagglutination), patients were classified into Groups I, II and III of cardiac disease, by the evaluation with electrocardiogram, echocardiogram and thorax radiography. Thirty three seronegative cardiological patients and eight healthy volunteers were included in the study as controls. BNP groups levels were as follow: Chagas I =  $18.87 \pm 18.00$  pg/mL (n=20), Chagas II =  $99.88 \pm 171.52$  pg/mL (n=24) y Chagas III =  $365.80 \pm 280.54$  pg/mL (n=20). The sensitivity and specificity of BNP were 85.0% y 93.2%, respectively, ( $p < 0.0001$ ; IC 95%), employing as parameter of reference the left ventricle fraction ejection (LVFE <40%), with a prognostic value of 89.0% ( $p=0.006$ ). These results place the BNP in an equivalent position with the echocardiogram for the evaluation of cardiological patients, with the benefits of rapidity and simplicity, which makes the determination of this biochemical parameter a useful tool to perform field studies in endemic zones with limited access to the echocardiographic test.

*Recibido: 18-10-2013 Aceptado: 12-6-2014*

### **INTRODUCCIÓN**

De acuerdo con el último reporte de la OMS, entre 7 y 8 millones de personas de 21 países de Latinoamérica, se encuentran infectadas con enfermedad de Chagas y se estima que de esta población, unas 900 000 personas habitan en Venezuela (1), donde además, el riesgo de infección general al-

canzaría a 6 millones de habitantes en 198 municipios de 14 entidades federales dentro de los 101 488 Km<sup>2</sup> territoriales (2). Al presente, se encuentra vigente en el país la propuesta de la condición de re-emergencia asignada a la enfermedad de Chagas desde los últimos años (2).

El curso natural de la infección con *Trypanosoma cruzi* implica su permanencia

por el resto de vida del individuo, si no es medicado durante la etapa inicial de la infección (fase aguda), prosiguiendo el desarrollo de la enfermedad hacia las fases indeterminada y crónica. Se estima que entre el 30 y 40% de los casos cursa con complicaciones cardiológicas que pueden llevar a una insuficiencia cardíaca congestiva, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente (3-8).

En términos generales se conoce que la atención clínica se concentra en aquellos pacientes que presentan alteraciones de la función cardíaca, y hay que destacar el alto número de casos que cursa con anomalías electrocardiográficas (de ritmo y de conducción) con las que se asocia la dilatación cardíaca (4). El ecocardiograma constituye la herramienta principal para la evaluación de la cardiopatía chagásica, lo que permite la estratificación del riesgo y pronóstico del paciente, particularmente cuando ocurre la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, que representa el factor de mayor valor pronóstico en el control clínico de la función cardíaca (4, 5, 9, 10). Junto al ecocardiograma, el estudio de la radiografía de tórax y del electrocardiograma (ECG) conforma la estrategia clínica para abordar el proceso de clasificación del paciente en los distintos estadios de la fase crónica de la cardiopatía chagásica (4, 11).

Más recientemente también se han utilizado herramientas bioquímicas para el monitoreo de la enfermedad cardíaca, entre ellas la cuantificación de los niveles sanguíneos del péptido natriurético tipo B (BNP), que ha sido descrito como un marcador de diagnóstico y pronóstico para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (11-16). El BNP exhibe un aumento proporcional al avance de la enfermedad cardíaca con compromiso de la función ventricular (17), promoviendo diuresis, natriuresis, vasodilatación periférica, inhibición del sistema renina angiotensina-aldosterona e inhibición

del sistema nervioso simpático (17, 18); por ello, se lo ha propuesto como marcador de las disfunciones ventriculares diastólicas y sistólicas, lo que justifica su medición en los pacientes con enfermedad de Chagas para la evaluación de la severidad del daño al miocardio (4, 8, 12, 18, 19).

En la presente investigación se evaluó el valor pronóstico del BNP para conocer su asociación con el grado de disfunción sistólica en pacientes con enfermedad de Chagas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

La muestra estuvo constituida por 64 pacientes (26 hombres y 38 mujeres con una edad promedio de  $64,8 \pm 12,5$  años) que fueron atendidos en la Unidad Cardiopulmonar del Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti" de Barcelona (estado Anzoátegui, Venezuela), durante el periodo enero 2010 a enero 2011. Los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico, radiológico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y epidemiológico. Todos los procedimientos diagnósticos fueron realizados con el consentimiento informado de los participantes, notificándoles sobre los alcances y el propósito de la investigación. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario Luis Razetti de Barcelona, estado Anzoátegui.

Para verificar el diagnóstico de enfermedad de Chagas, se realizó la toma de muestra de sangre por venopunción sin anticoagulante, de la cual se obtuvo una muestra de suero que fue preservada a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la realización de las pruebas serológicas para la determinación de anticuerpos de tipo IgG anti *T. cruzi* (ELISA para Chagas BiosChile, Santiago-Chile); hemaglutinación indirecta (Wiener Lab, Rosario-Argentina) e inmunofluorescencia indirecta (mediante metodología previamente estandarizada en el laboratorio). El paciente fue incluido en el estudio

cuando al menos dos de estas pruebas originaron resultados positivos.

La valoración de los pacientes incluyó el examen físico y la realización de radiografía de tórax en posición postero-anterior, ECG de doce derivaciones y ecocardiograma transtorácico 2D/Doppler (Toshiba Nemio 30, modelo SSA-550A con transductor de alta resolución 2,5-5 MHz). Las mediciones ecocardiográficas fueron realizadas por un profesional especializado, quien al momento desconocía los datos de la radiografía de cada paciente. El conjunto de los datos clínicos y de imagenología permitió la clasificación de los pacientes seropositivos, según pautas nacionales (20-23) e internacionales (24) en: Grupo Chaças I: pacientes asintomáticos con ECG, radiografía y ecocardiograma normal. Grupo Chaças II: pacientes asintomáticos con áreas cardíacas localizadas de contracción anormal, anomalías de la conducción por lesión del sistema His Purkinje y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) superior al 50%. Grupo Chaças III: pacientes con disfunción miocárdica, trastornos en la conducción y FEVI menor al 50%, con clasificación funcional III o IV de la Asociación Neoyorquina del Corazón (NYHA).

Las medidas de diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), del diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI) y la FEVI (método de Simpson) fueron obtenidas siguiendo los lineamientos de la Asociación Europea de Ecocardiografía y de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (25, 26).

Para la determinación del BNP se tomaron 3 mL de sangre completa en tubos con anticoagulante ácido tetraetilendiaminoacético potásico (EDTA K<sub>3</sub>). El plasma obtenido por centrifugación fue preservado a -20°C hasta el momento de la ejecución del ensayo. La medición cuantitativa del BNP se realizó mediante un inmunoensayo fluorescente comercial con anticuerpos monoclonales y policlonales murinos anti BNP

marcados con un pigmento fluorescente e inmovilizados sobre una fase sólida (BIOSITE Inc., Nueva York, Estados Unidos), con un equipo analizador de biomarcadores cardíacos (Triage Meter, BIOSITE). Para el análisis de los resultados y la comparación entre grupos, se consideró como punto de corte un valor normal de BNP=100 pg/mL, tal como se indica en la metodología del estudio (27).

En los ensayos de BNP se incluyeron como grupos control a 33 pacientes seronegativos con cardiopatía (isquémicas, hipertensivas), clasificados en el nivel III/IV de la NYHA y a 8 voluntarios sanos residentes en la misma zona y con edades similares, sin cardiopatías y con normalidad en los parámetros hematológicos y químicos (glucemia y perfil lipídico).

El análisis de los resultados se realizó con el programa estadístico SPSS 11.5 en ambiente Windows. Los datos se representaron como la media y su desviación estándar, o como la mediana y el rango intercuartil (QR) en el caso de la variable continua BNP. Se utilizó un análisis de regresión lineal uni y multivariada considerando como variable dependiente el BNP. El valor de p fue calculado por ANOVA para el análisis entre 3 grupos y por t de Student para dos grupos, considerándose como nivel de significación estadística valores de p menores que 0,05. La comparación de las características de sensibilidad y especificidad entre la prueba de BNP y los parámetros arrojados por el ecocardiograma se realizó mediante la curva de Características Operativas Relativas (COR). La validez del estudio de correlación entre estas variables fue verificada con la prueba de Spearman. La transformación de los datos de las variables BNP, DDVI y DSVI en escala logarítmica se realizó mediante una regresión lineal bivariada. Seguidamente, se aplicó un análisis de regresión logística binaria para determinar la probabilidad de la dependencia del cambio

entre estas variables (BNP y DDVI, BNP y DSVI), y determinar a partir de estos datos el riesgo probabilístico de complicación de la enfermedad.

## RESULTADOS

Los niveles plasmáticos de BNP se determinaron en 64 pacientes (26 hombres y 38 mujeres) con enfermedad de Chagas en fase crónica. Los pacientes fueron clasificados en los grupos Chagas I (n=20), Chagas II (n=24) y Chagas III (n=20) tomando en cuenta los parámetros clínicos incluidos en la Tabla I. Los valores de frecuencia cardíaca y de presión arterial resultaron similares entre los grupos y dentro de los valores referenciales normales (Tabla I). Las alteraciones del índice cardiotorácico (RCT) y del ECG estuvieron principalmente presentes

en los pacientes de mayor edad del grupo Chagas II y en todos los del grupo Chagas III, arrojando las siguientes anomalías, usualmente referidas para estos casos (7, 22, 28): bloqueo de rama derecha y hemi-bloqueo anterior izquierdo; bradicardia sinusal; bloqueo aurículo-ventricular de primer grado o de grados más avanzados y extrasístoles ventriculares multifórmes. Por otra parte, la condición de disfunción ventricular sistólica, valorada a través de los parámetros ecocardiográficos DDVI, DSVI y FEVI, fue evidente en un 13,3% de los pacientes, quienes presentaron una FEVI <40%. El Grupo Chagas III demostró una media de FEVI significativamente disminuida en comparación con los grupos Chagas I y II (p=0,001), en concordancia con la alteración del RCT descrita para este grupo (Tabla I).

**TABLA I**  
**PARÁMETROS CLÍNICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS Y VALORES DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS**

Parámetro	Grupos			Cardiópatas seronegativos n=33	Controles sanos n=8
	Chagas I n=20	Chagas II n=24	Chagas III n=20		
TAS (mm Hg)	141,35±21,45	141,58±31,92	117,05±18,07▲		
TAD (mm Hg)	83,23±12,41	79,95±10,41	69,55±8,08▲		
FC (latidos/min)	66,43±7,91	61,06±10,72	73,50±4,95		
ECG	Normal	Anormal	Anormal		
RCT (%)	48,71±5,12	52,36±7,08	64,83±7,20★▲		
DDVI (mm)	48,92±7,05	48,87±4,84	65,00±10,53★◆		
DSVI (mm)	33,66±6,51	32,78±5,76	51,66±15,79▲		
FEVI (%)	64,57±7,74	60,52±8,57	39,62±12,91★◆		
BNP (pg/mL)	18,87±18,00 11,25 (21,50)°	99,88±171,52 42,00 (59,18)°	365,80±280,54◆* 319,00 (384,25)°	248,00±456,00	9,72±5,31

Datos expresados como la media±desviación estándar o la mediana (rango intercuartil QR)°. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. RCT: relación cardiotorácica. DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. BNP: péptido natriurético tipo B.

▲pacientes clínicamente controlados con marcapaso y/o tratamiento anti-hipertensivo.

★p=0,001 entre Chagas I y Chagas III; ▲p<0,001 entre Chagas II y Chagas III.

\*p=0,003 entre Chagas I y Chagas III; ◆p=0,001 entre Chagas II y Chagas III.

◆p < 0,001 entre Chagas I y Chagas III; \*p= 0,004 entre Chagas II y Chagas III.

Las medias de BNP demostraron diferencias significativas entre un valor normal tanto para los voluntarios sanos (BNP=  $9,72 \pm 5,31$ ) como para el grupo Chagas I ( $18,87 \pm 18,00$ ); en el límite de la normalidad para el grupo Chagas II ( $99,88 \pm 171,52$ ) y un nivel francamente elevado, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Chagas III y los pacientes seronegativos con insuficiencia cardíaca congestiva ( $365,80 \pm 280,54$  vs  $248,00 \pm 456,00$ ,  $p=0,272$ ). La alta distribución asi-

métrica de este parámetro se puso en evidencia con las medianas, que demostraron la tendencia hacia valores normales en el grupo Chagas II (42,00, QR 59,18) y una clara distribución hacia valores elevados en los grupos Chagas III (321,00, QR 385,00) y en los pacientes cardiopatas seronegativos (84,30, QR 269,85).

La Tabla II muestra los resultados generales de la comparación de las variables clínicas y ecocardiográficas según los pacientes presentaran valores normales o alte-

**TABLA II**  
**COMPARACIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA HORMONA PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B Y LOS PARÁMETROS CLÍNICOS COMO PREDICTORES DE LA PROGRESIÓN DE LA CARDIOPATÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS**

Parámetro	BNP	Grupos			Valor de p
		Chagas I	Chagas II	Chagas III	
Número de pacientes	Normal	20	21	3	
	Alterado		3	17	
Edad (años)	Normal	$59,00 \pm 12,32$	$64,29 \pm 12,39$	$69,33 \pm 5,03$	0,228
	Alterado		$80,67 \pm 6,11$	$70,00 \pm 10,98$	0,124
TAS (mmHg)	Normal	$140,28 \pm 22,69$	$143,24 \pm 28,86$	$110,67 \pm 16,16$	0,136
	Alterado		$166,67 \pm 50,33$	$119,71 \pm 19,83$	0,008
TAD (mmHg)	Normal	$82,06 \pm 12,37$	$82,62 \pm 12,14$	$66,67 \pm 5,77$	0,105
	Alterado		$83,33 \pm 11,54$	$71,00 \pm 8,71$	0,044
RCT (%)	Normal	$48,71 \pm 5,12$	$52,12 \pm 7,58$	$62,33 \pm 10,50$	0,016
	Alterado		$55,43 \pm 2,50$	$65,33 \pm 6,75$	0,001
FC (latidos/min)	Normal	$66,43 \pm 7,91$	$61,06 \pm 10,72$	$73,50 \pm 4,95$	0,118
	Alterado		$51,33 \pm 12,42$	$62,86 \pm 12,10$	0,157
DDVI (mm)	Normal	$48,50 \pm 6,95$	$49,90 \pm 4,51$	$65,00 \pm 10,53$	0,001
	Alterado		$44,67 \pm 1,15$	$61,50 \pm 11,05$	0,021
DSVI (mm)	Normal	$33,08 \pm 6,58$	$33,39 \pm 5,81$	$56,00 \pm 16,52$	< 0,001
	Alterado		$27,33 \pm 2,51$	$50,21 \pm 15,31$	0,024
FEVI (%)	Normal	$64,87 \pm 7,54$	$58,40 \pm 8,73$	$36,67 \pm 22,48$	< 0,001
	Alterado		$69,33 \pm 3,21$	$40,31 \pm 11,03$	0,001

Datos expresados como la media  $\pm$  desviación estándar. **Normal:** pacientes con media de BNP por debajo del punto de corte (100 pg/mL). **Alterado:** pacientes con valores de media de BNP por encima del punto de corte. **TAS:** tensión arterial sistólica. **TAD:** tensión arterial diastólica. **RCT:** relación cardioráica. **FC:** frecuencia cardíaca. **DDVI:** diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **DSVI:** diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



rados de BNP. Efectivamente, la discriminación de los pacientes en los tres grupos estuvo apoyada con registros ecocardiográficos que en todos los casos demostraron diferencias estadísticamente significativas; no obstante, es de resaltar que el contraste de los valores de FEVI entre los grupos Chagas II y III con BNP normales (no mostrada en la tabla) no arrojó significancia estadística ( $p=0,110$ ) en comparación con las FEVI entre estos dos grupos con BNP alterados ( $p=0,001$ ). Este hallazgo constituye una base para proponer el valor pronóstico que suma el BNP en pacientes con distintos grados de alteración en la FEVI.

La prueba de regresión bivariada arrojó valores generales de  $DDVI=53,1\pm 9,61$  mm,  $DSVI=38,9\pm 13,23$  mm y  $BNP=141\pm 192,9$  pg/mL ( $p=0,006$ ; IC 95%), indicando que por cada un 1% de aumento del BNP, el valor de DDVI se incrementará en un 0,05% y el valor del DSVI en un 0,08%.

La curva COR (Fig. 1), demostró la relación directa entre el nivel de BNP y la gravedad de la enfermedad cardíaca, lo cual sustenta la posibilidad de uso de este parámetro como predictor de riesgo, dada la demostración de sus altos valores de sensibilidad (85%) y de especificidad (93%), ( $p < 0,001$ ). Según estos resultados, existe una probabilidad de 77,4 veces más de que un paciente sea clasificado en el grupo Chagas III si su nivel plasmático de BNP se encuentra por encima del punto de corte. Tomando en cuenta el análisis estadístico global, esta alta probabilidad complementaría a los parámetros clínicos en la evaluación cardiológica, de acuerdo con lo cual los pacientes del grupo Chagas II que presenten valores de BNP por encima del punto de corte entrarían en criterio de reclasificación. Además, los resultados revelan la necesidad de establecer puntos de corte de BNP más representativos para cada uno de estos grupos que tomen en cuenta las características particulares de cada población endémica.

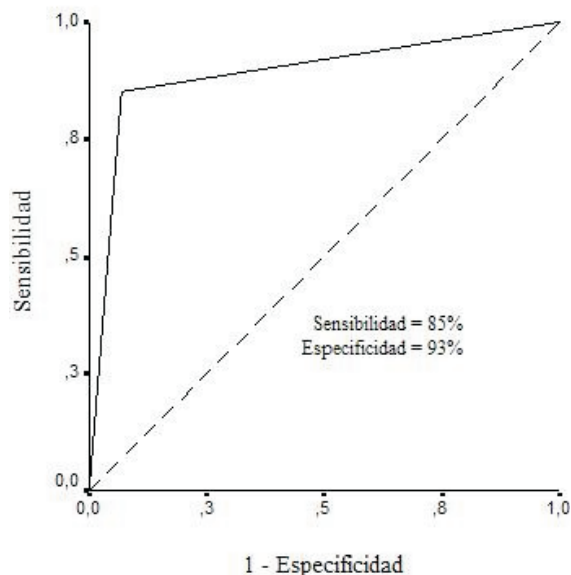


Fig. 1. Curva de características operativas relativas (COR) para el péptido natriurético tipo B (BNP) con relación a la gravedad de la enfermedad de Chagas (área bajo la curva=0,89±0,05).

Las variables BNP y FEVI presentaron dependencia. Para evaluar su correlación se aplicó una prueba de regresión logística binaria que demostró que los pacientes con FEVI inferior al punto de corte tenían una probabilidad 22 veces superior de pertenecer al grupo Chagas III ( $p=0,006$ ; IC 95%), y por ello de padecer insuficiencia cardíaca congestiva. En este caso, la curva COR demostró que el valor predictivo del BNP para el control clínico de la funcionalidad del miocardio tiene una sensibilidad de 85,7% y una especificidad de 78,7%, arrojando un valor pronóstico de 82% sobre el nivel de FEVI en el paciente ( $p=0,001$ ; IC 95%) (Fig. 2).

## DISCUSIÓN

En la población del oriente de Venezuela los casos de enfermedad de Chagas con signos clínicos de fase aguda son sub-estimados, probablemente debido a la falta de conocimiento suficiente sobre los

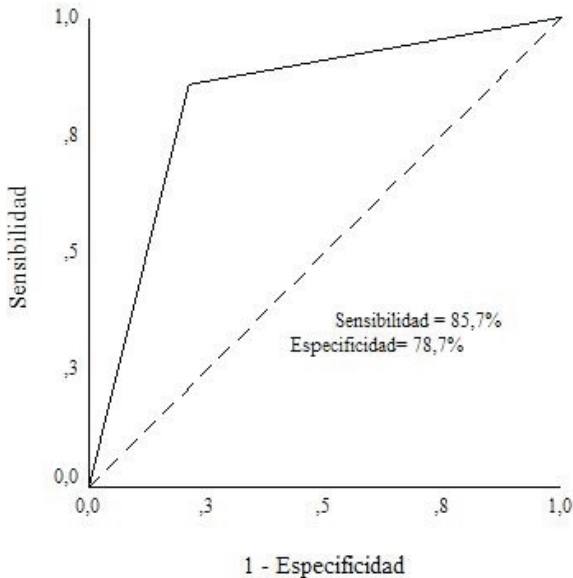


Fig. 2. Curva de características operativas relativas (COR) para el péptido natriurético tipo B (BNP) con relación al diagnóstico de la disfunción ventricular izquierda (FEVI < 40%) de los pacientes con enfermedad de Chagas (área bajo la curva =  $0,85 \pm 0,08$ ).

protocolos de atención clínica especializada; un tema aún no resuelto entre clínicos e investigadores y que por ende, nos coloca ante la posibilidad de una cifra mayor de los casos que avanzan hacia la fase crónica de la enfermedad con instalación de la cardiopatía chagásica y con ello, un mayor número de pacientes que alcanzaría la condición más grave expresada como insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes son diagnosticados con enfermedad cardíaca leve, moderada o severa mediante la evaluación clínica que considera los parámetros convencionales. Los resultados de la presente investigación corroboran la importancia del ecocardiograma para evaluar de manera integral la silueta cardíaca, visto que un ECG normal no excluye la presencia de valores límite en los parámetros de volumen y función que demostrarían la progresión de la enfermedad (9,22).

La comparación del BNP con los parámetros clínicos y de imagenología demostró buena correlación, con altos niveles de especificidad y sensibilidad. Niveles de la hormona mayores a 400 pg/mL se han relacionado con un mal pronóstico en el seguimiento de las cardiopatías (4, 15, 19, 29); en este estudio, tanto el grupo Chagas III como el grupo de pacientes cardiopatas seronegativos tuvieron valores de BNP significativamente superiores al valor referencial de 100 pg/mL propuesto para poblaciones saludables (30), lo que ratifica el estado de insuficiencia cardíaca diagnosticado con los parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos, y en concordancia con los hallazgos usualmente encontrados en pacientes con cardiopatía chagásica avanzada o de otra naturaleza (9, 15, 31). Aunque el valor de BNP del Grupo Chagas III demostró una mediana superior (319,00, QR 384,25) a la del grupo de pacientes cardiopatas seronegativos (84,30, QR 269,85), la alta dispersión de los datos no permitió discernir sobre el significado de esta diferencia, que en otros estudios ha sido interpretada en relación con la mayor severidad del daño cardíaco y sus complicaciones sistémicas en los pacientes con cardiopatía chagásica, lo que podría advertir sobre su condición de riesgo relativamente superior (19). De aquí la importancia de conocer los niveles de BNP como predictor de sobrevivencia en estos pacientes (29).

En apoyo a esta particular importancia del BNP para el seguimiento de la cardiopatía chagásica (32), los resultados demuestran el valor agregado del marcador para discriminar sobre la gravedad de la enfermedad cardíaca, pues tanto el RCT como la FEVI demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Chagas II y III cuando los valores del BNP se encontraban alterados.

Aunque el estudio mantuvo homogeneidad en características de edad y género



entre grupos, ello no fue posible para otras condiciones clínicas de importancia. Así, la heterogeneidad del grupo Chagas III (55% de los pacientes recibía medicamentos anti-hipertensivos) podría constituir una limitación para la interpretación de los resultados relativos al BNP, al no diferenciar sobre una posible condición agravada del compromiso cardiaco en los pacientes hipertensos (28); no obstante, grandes estudios poblacionales han demostrado que en adultos mayores seropositivos, el control clínico de la hipertensión no ocultaría las diferencias en la distribución de los valores de BNP (33).

En términos generales, los resultados obtenidos fueron similares a los arrojados por otros estudios, que basados en las diferencias en los niveles de BNP desde etapas tempranas de la enfermedad cardíaca, apoyaron su utilidad para predecir la evolución de la patología y el nivel de riesgo de arritmias severas, insuficiencia cardíaca congestiva o muerte súbita (7, 31, 34, 35). No obstante, la dispersión de los valores de BNP observada en todos los grupos sugiere la necesidad de reevaluar la clasificación de progresión de la enfermedad cardíaca, poniendo especial atención en los pacientes asintomáticos o con inicios de insuficiencia cardíaca que presenten valores de BNP en el límite o francamente superiores al punto de corte, y reevaluar el rango de BNP en poblaciones mayores de individuos sanos de diferentes edades, sexo y raza. Esta aseveración se sustenta en la media tan baja de BNP registrada en el grupo control de individuos sanos. De acuerdo con los resultados de estas investigaciones adicionales, se replantearía el significado del BNP como valor pronóstico en los pacientes del grupo Chagas II.

Al analizar el conjunto de los resultados, se concluye sobre la importancia de la evaluación secuencial de los niveles de BNP desde etapas tempranas de la enfermedad

cardíaca, considerando que este parámetro constituye un predictor sensible de la progresión y estratificación de riesgo de mortalidad que, junto a los parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos, demuestra su valor para el seguimiento de la cardiopatía chagásica en el contexto del diagnóstico oportuno de episodios de arritmias severas, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita.

### AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue parcialmente financiada por Fundacite-Anzoátegui y el Consejo de Investigación de la UDO. Los autores desean expresar su agradecimiento a la Licenciada Yesenia Cova por su participación en el proceso de recolección de las muestras y a la Técnico Neira Díaz por su apoyo en la realización de los estudios ecocardiográficos. Así también manifestamos nuestro agradecimiento a los pacientes que amablemente consistieron participar en el estudio.

### REFERENCIAS

1. **World Health Organization.** Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Second WHO report on neglected tropical diseases 2013, p57-59.
2. **Peña P, Oletta J, Larrea F, Echezuría L, Borges R, Avilán J, Orihuela A.** Enfermedad de Chagas, a 100 años de su descripción y descubrimiento del *Trypanosoma cruzi*. Noticias Epidemiológicas (Extraordinario) 2009; 2: 1-8.
3. **Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto J.** 2010. Chagas disease. Lancet 2010; 375: 1388-1402.
4. **Ribeiro A, Nunes M, Teixeira M, Rocha M.** Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol 2012; 9(10):576-589.
5. **Cedraz S, Coutinho P, YendoMinowa R, Furtado J, Silva D, Morillo C, Ribeiro D,**

- Garbe R, Pereira B, Vidal L. Electrophysiological characteristics of Chagas disease. *Einstein* 2013; 11(3): 291-295.
6. Pereira M, Dones W, Morillo C, Encina J, Ribeiro A. Chagas Disease. An overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (9):767-776.
  7. Ribeiro A, Marcolino M, Prineas R, Lima-Costa M. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambuí cohort study of aging. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: 1-12.
  8. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo M, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, Ortiz-Pérez J, Heras M, Azqueta M, Gascon J, Sanz G. Chagas Cardiomyopathy: The potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *Plos Neglect Trop D* 2010; 4 (9): 1-8.
  9. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Álvarez M, Armeti A. Indicadores clínicos de progresión de miocarditis chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (9): 1037-1044.
  10. de Oliveira D, Fernandes M, Barutta F, Fuganti C, Pereira Barretto A. Evaluation of asymptomatic patients with chronic Chagas' disease through ambulatory electrocardiogram, echocardiogram and B-type natriuretic peptide analyses. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87 (3): 301-308.
  11. Arantes A, Ribeiro A, Lins M, de Sousa M, Bittencourt R, Santana F, Costa M. Value of the radiological study of the thorax for diagnosing left ventricular dysfunction in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2003; 8 (2): 208-213.
  12. Bezerra R, de Oliveira G, Guimarães E. Measurement of human brain natriuretic peptide in patients with Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (2): 1-3.
  13. Richards M, Frampton C. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide universal marker of cardiovascular risk. *Circulation* 2005; 112: 9-11.
  14. Marín J, Duque M, Medina L, Uribe W, Echavarría E, Marín G, Torres Y. Utilidad del péptido natriurético cerebral en la evaluación de pacientes con falla cardíaca tratados con resincronización cardíaca y su correlación con la evolución clínica. *Rev Colomb Cardiol* 2007; 14 (3): 133-149.
  15. Goetze J. Biochemistry of pro-N-type natriuretic peptide-derived peptides: endocrine heart revisited. *ClinChem* 2004; 50 (9): 1053-1058.
  16. Pereira-Barretto A, Del Carlo C, Novaes J, Eid M, Villaça M, Cardoso M, Scipioni A, Franchini J. Role of BNP levels on the prognosis of decompensated advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100(3):281-287.
  17. MadyCh, Fernandes F, Arteaga E, Alvarez F, de Cássia P, Cury V, Ianni B, Nastari L, Ribeiro D. Serum NT pro-BNP: relation and systolic and diastolic function in cardiomyopathies and pericardiopathies. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91(1): 46-50.
  18. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2007; 24 (3): 341-356.
  19. Pereira-Barretto A, Del Carlo C, Novaes J, Eid M, Villaça M, Cardoso M, Scipioni A, Franchini J. Role of BNP levels on the prognosis of decompensated advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100(3):281-287.
  20. García R, Hernández E, Rodríguez-Bonfante C, Jiménez J, Bonfante-Cabarcas R, Añez N, Scorza J, Ramírez J. Primer consenso venezolano sobre la enfermedad de Chagas: Conclusiones y recomendaciones. *Avances Cardiol* 2001; 21(1):14-23.
  21. Acquatella H. Estado actual de la enfermedad de Chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico. *Gac Méd Caracas* 2003; 111(2):136-156.
  22. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1124-1131.
  23. Puigbó J, Nava J, Garcia H, Suarez J, Gil C. Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas' disease. *Bull Wld Hlth Org* 1966; 34: 655-669.
  24. Botoni F, Ribeiro A, Marinho C, Oliveira M, Pereira M, Rocha M. Treatment of Chagas cardiomyopathy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 849504. doi: 10.1155/2013/849504. Epub 2013 Nov 24.

25. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, Picard M, Roman M, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer K, Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18 (12):1440-1463.
26. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, Picard M, Roman M, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer K, Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
27. Biosite Incorporated. Triage Profiler S.O.B. Shortness of Breath Panel. Ref. 97300, San Diego, CA, U.S.A. 2005.
28. Sánchez Y, Velásquez R, Bocangel C, Vásquez L, Córdova E, Delgado F, Ballón J, González J, Rivas L. Estudio comparativo de alteraciones electrocardiográficas, frecuencia cardíaca y presión arterial entre seropositivos y seronegativos para *Trypanosoma cruzi* en el valle de Vitor, Arequipa-Perú. *Acta Med Per* 2007; 24 (2): 76-80.
29. Pereira M, Barbosa M, Ribeiro A, Amorim L, Rocha M. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(7): 788-797.
30. Villacorta H, Tinoco E. Clinical applications of B-type natriuretic peptide assays. *Arq Bras Cardiol* 2006; 86 (4): 251-255.
31. Talvani A, Rocha M, Cogan J, Maewal P, De Lemos J, Ribeiro A, Teixeira M. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagasic cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99 (6):645-649.
32. Lima-Costa M, Cesar C, Viana S, Ribeiro A. Plasma B type natriuretic Peptide as a predictor of mortality in community-dwelling older adults with Chagas disease: 10-year follow-up of the Bambuí cohort study of aging. *Am J Epidemiol* 2010; 172 (2): 190-197.
33. Beleigoli A, Boersma E, Diniz M, Vidigal P, Lima-Costa M, Ribeiro A. C-Reactive protein and B-type natriuretic peptide yield either a non-significant or a modest incremental value to traditional risk factors in predicting long-term overall mortality in older adults. *Plos One* 2013; 8 (9): 1-10.
34. Ribeiro A, dos Reis A, Barros M, de Sousa M, Rocha A, Perez A, Pereira J, Machado F, Rocha M. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet* 2002; 360: 461-462.
35. Barbosa M, do Carmo M, Nunes P, Ribeiro A, Barral M, Rocha M. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: A marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 204-212.