

## Perfil Neurohormonal de Pacientes Reumáticos con Insuficiencia Aórtica Crónica Severa

Guilherme Sobreira Spina, Flávio Tarasoutchi, Roney Orismar Sampaio, Marcelo Luiz Campos Vieira, Célia Strunz, Francisco Rafael Laurindo, Max Grinberg

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Las neurohormonas están involucradas en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, pero poco se sabe sobre su comportamiento en la insuficiencia aórtica crónica severa (IAo severa).

**Objetivo:** Analizar el comportamiento de estos mediadores en la IAo severa.

**Métodos:** Analizamos a 89 pacientes con IAo severa, con un promedio de edad de  $33,6 \pm 11,5$  años, el 84,6% del sexo masculino, el 60% asintomáticos, todos de etiología reumática. Después de una evaluación clínica y ecocardiográfica, se realizaron dosificaciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral (TNF), sus antagonistas receptores solubles tipos I y II (sTNFRI y sTNFRII), interleucina-6 (IL-6), su receptor soluble, endotelina-1 y péptido natriurético tipo B (BNP). Un grupo de 12 individuos saludables sirvieron como control.

**Resultados:** El valor promedio de diámetro diastólico (DD) del ventrículo izquierdo (VI) fue de  $71,9 \pm 8,3$  mm, y el del diámetro sistólico (DS) del VI, de  $50,4 \pm 9,3$  mm. Los niveles de neurohormonas estaban elevados en los pacientes con IAo severa: TNF  $92,65 \pm 110,24$  pg/ml vs  $1,67 \pm 1,21$  pg/ml en los controles,  $p < 0,001$ ; IL-6  $7,17 \pm 7,78$  pg/ml vs  $0,81 \pm 0,38$  pg/ml en los controles,  $p < 0,0001$ ; y TNFRI  $894,75 \pm 348,87$  pg/ml vs  $521,42 \pm 395,13$  pg/ml,  $p = 0,007$ . Con excepción de los niveles de BNP, los pacientes sintomáticos y asintomáticos presentaron perfil neurohormonal similar. Se registró una correlación entre el TNFRII y el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) ( $r = -0,329$ ,  $p = 0,038$ ) y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI) ( $r = -0,352$ ,  $p = 0,027$ ). Los niveles de BNP se presentaban significativamente más altos en pacientes sintomáticos, y sólo en ellos fue posible una correlación entre BNP y los diámetros ventriculares.

**Conclusión:** Pacientes con insuficiencia aórtica crónica severa presentan altos niveles de neurohormonas, sin correlación con el status sintomático. Los niveles de TNFRII y BNP se pudieron correlacionar con los diámetros ventriculares, pero sólo este último con síntomas. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):145-151)

**Palabras clave:** Insuficiencia de la válvula aórtica, enfermedades reumáticas, cardiomegalia, hormonas neurohipofisarias.

### Introducción

La insuficiencia aórtica crónica severa (IAo severa) desarrolla una de las mayores respuestas de hipertrofia miocárdica observadas en las enfermedades cardíacas, siendo un modelo clásico de remodelación ventricular. El paciente se mantiene asintomático por un largo período y, según el momento de la historia natural y el grado de hipertrofia, puede desarrollar un cuadro de insuficiencia cardiaca (IC) y/o disfunción ventricular izquierda. No obstante, los mecanismos responsables que orientan estas evoluciones permanecen desconocidos<sup>1</sup>.

Durante las dos últimas décadas<sup>1</sup>, estudios clínicos se fundamentaron primariamente en las dimensiones del VI y

en la función sistólica por medio de ecocardiograma doppler y ventriculografía radioisotópica y hemodinámica, como indicación del momento ideal para el cambio de la válvula aórtica. Hasta hoy, el momento ideal para la interrupción de la historia natural es controvertida.

Hay evidencias crecientes de la necesidad de estudiarse las citocinas proinflamatorias que tienen participación en la descompensación cardíaca en varias etiologías de IC<sup>2-4</sup>. Son péptidos de bajo peso molecular (de 15 a 30 kd), potentes y pleiotrópicos, secretados por una variedad de células en respuesta a diversos estímulos, inclusive esfuerzo mecánico como ocurre en la IAo severa. Además de potentes efectos inotrópicos negativos, citocinas con el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF) y la interleucina-6 (IL-6) mostraron tener un papel central en la fisiopatología de la remodelación ventricular izquierda, en varias etiologías de IC<sup>2-4</sup>.

Sobrecarga de presión al miocardio y distensión de las fibras miocárdicas son estímulos suficientes para provocar la secreción de TNF por los miocitos cardiacos<sup>5</sup>, aumentando

**Correspondencia:** Guilherme Sobreira Spina •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - Unidade Clínica de Valvopatía,

Cerqueira César - 05.403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: guilherme.spina@incor.usp.br

Artículo recibido el 12/03/08; revisado recibido el 01/07/08; aceptado el 01/07/08.

su expresión génica<sup>5</sup> y disparando una reacción en cadena que aumenta también los niveles de las otras citocinas<sup>6</sup>. Los péptidos natriuréticos, especialmente el péptido natriurético tipo B (BNP), son otros ejemplos de proteínas, cuya secreción es estimulada por esfuerzo mecánico al miocardio.

El aumento de la resistencia vascular periférica es un evento clave en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca, y la endotelina es uno de los más potentes vasoconstrictores presentes en esa enfermedad<sup>7</sup>. Además de la acción vasoconstrictora, la endotelina también estimula la secreción de citocinas<sup>8,9</sup> y tiene un papel importante en el desarrollo de hipertrofia miocárdica.

Así, el objetivo del presente estudio fue determinar en la IAo severa el comportamiento de los niveles séricos de estos mediadores relacionados con la respuesta de hipertrofia miocárdica y su correlación con síntomas y remodelación ventricular izquierda.

## Método

### Selección de pacientes

La IAo severa fue definida de acuerdo con los criterios de Spagnuolo et al<sup>10</sup>. Estos criterios exigen un índice cardiotorácico >0,5, evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda, presión de pulso superior a 80 mmHg y presión arterial diastólica inferior a 60 mmHg. Los criterios de exclusión fueron cualquier valvulopatía diferente de la IAo severa, fibrilación atrial, cualquier enfermedad inflamatoria en actividad, insuficiencia renal o neoplasias. Como la totalidad de los pacientes era portadora de fiebre reumática, antes de la inclusión en el protocolo se realizaron exámenes de actividad inflamatoria para excluirse fase aguda de este tipo de fiebre. Tampoco se incluyeron pacientes con menos de 18 años o más de 60 años de edad. La etiología reumática fue definida como paciente con historia típica de fiebre reumática (FR) en la infancia o hallazgo ecocardiográfico compatible con FR. Todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado antes de la participación en el estudio.

### Evaluación clínica

Todos los pacientes fueron evaluados y examinados por el mismo observador antes de la recolección del perfil neurohormonal. Pacientes sintomáticos fueron definidos como aquellos que presentaban insuficiencia cardiaca, dolor precordial o síncope.

### Perfil neurohormonal

La sangre se recolectó de la vena antecubital en tubos con EDTA. Los tubos fueron inmediatamente sumergidos en hielo y centrifugados inmediatamente a 1.500 rpm a 4°C por 15 minutos. El plasma se separó y se congeló a -80°C hasta su análisis. Las dosificaciones de citocinas se realizaron por métodos comercialmente disponibles. Para TNF, IL-6 e interleucina 1-beta, se utilizó un ensayo automatizado quimioluminiscente (Immulate, DPC, Estados Unidos). Para los receptores solubles de TNF tipos I y II (TNFRI y TNFRII), receptor soluble de IL-6 y antagonista del receptor de IL-1, se

utilizó ELISA tradicional de placa (Quantikine, RD Systems, Estados Unidos). Se midió la endotelina-1 fue por medio de un método enzimático específico (Parameter, RD Systems, Estados Unidos). El BNP se midió por inmunoensayo específico (Advia Centaur BNP, Bayer diagnostics, Alemania).

### Ecocardiografía

Los ecocardiogramas se obtuvieron, como máximo, 2 semanas después de la inclusión de los pacientes en el estudio. Se midieron el diámetro diastólico (DD) del ventrículo izquierdo (VI), el diámetro sistólico (DS) del VI y la fracción de eyección del VI (FEVI). La tabla 1 muestra las variables generales y ecocardiográficas para los pacientes del estudio. La intensidad de la IAo severa fue definida semicuantitativamente, determinándose la longitud y la anchura del jet en el Doppler color.

Se definieron previamente los valores de corte para análisis de diámetros y función. Utilizamos los valores definidos por los *guidelines* de *American Heart Association* (AHA) como "dilatación ventricular izquierda severa"<sup>11</sup> –estos valores de corte para análisis fueron: DDVI > 75 mm, DSVI > 55 mm y FEVI < 0,50.

### Análisis estadístico

Los datos se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar. Para la comparación de promedios entre dos grupos independientes, se utilizó la prueba t de Student. Cuando la normalidad de los datos era rechazada, se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Para el análisis de tres grupos diferentes, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Cuando la normalidad de los datos era rechazada, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, con comparaciones múltiples por la prueba de Dunn. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó

**Tabla 1 - Datos clínicos y ecocardiográficos de pacientes sintomáticos y asintomáticos con IAo severa**

	Asintomáticos n = 54	Sintomáticos n = 35	p
Edad (años)	32,57 $\pm$ 10,49	35,41 $\pm$ 12,96	0,253
Altura (cm)	170,01 $\pm$ 9,52	169,44 $\pm$ 8,21	0,772
Peso (kg)	71,55 $\pm$ 13,45	68,31 $\pm$ 9,83	0,197
Septo (mm)	10,18 $\pm$ 1,34	10,36 $\pm$ 1,85	0,626
Pared posterior (mm)	10,11 $\pm$ 1,31	10,25 $\pm$ 1,69	0,679
DDVI (mm)	70,01 $\pm$ 7,60	74,61 $\pm$ 8,98	0,01
DSVI (mm)	47,74 $\pm$ 6,77	54,80 $\pm$ 10,86	0,001
Aorta (mm)	38,29 $\pm$ 4,92	38,83 $\pm$ 5,95	0,642
Atrio izquierdo (mm)	39,37 $\pm$ 4,92	40,69 $\pm$ 5,39	0,232
Fracción de eyección	0,67 $\pm$ 0,06	0,58 $\pm$ 0,13	0,0005
Masa (g)	226,4 $\pm$ 58,75	243,66 $\pm$ 88,84	0,348
Relación volumen/ masa (ml/g)	0,89 $\pm$ 0,15	1,02 $\pm$ 0,35	0,059

DDVI - diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI - diámetro sistólico del ventrículo izquierdo.

para determinar las correlaciones entre neurohormonas y medidas de diámetro y función del VI. También se utilizó la transformada logarítmica de los niveles de neurohormonas para obtener la normalización de los datos. Se adoptó  $p < 0,05$  como nivel de significancia estadística.

## Resultados

### Grupo de pacientes

Ochenta y nueve pacientes ambulatorios consecutivos cumplieron los criterios de inclusión en el período de enero de 2004 a diciembre de 2005, siendo 54 (60%) asintomáticos y 35 (40%) sintomáticos. El promedio de edades fue de  $33,6 \pm 11,5$  años, el 84,6% del sexo masculino, todos de etiología reumática. En la evaluación clínica, el 60% estaban asintomáticos y fueron orientados para el uso exclusivo de penicilina G benzatina a cada 21 días, para profilaxis secundaria para FR. Los pacientes sintomáticos, mientras aguardaban tratamiento quirúrgico, fueron medicados con digitalina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Como los IECA pueden modificar los niveles séricos de citocinas, éstos fueron suspendidos 7 días antes de la recolección de las muestras de sangre. El grupo control fue constituido por 12 voluntarios sanos, con promedio de edades de  $30 \pm 9,5$  años.

Los pacientes asintomáticos y sintomáticos no diferían en altura, edad y peso. Los pacientes sintomáticos tenían diámetros ventriculares mayores y una fracción de eyección más baja, pero aun dentro de límites normales. La tabla 1 resume los datos demográficos y ecocardiográficos para los pacientes sintomáticos y asintomáticos.

### Niveles séricos de neurohormonas

Los pacientes con IAo severa presentan niveles de TNF,

IL-6 y TNFR1 significativamente mayores que el grupo control. Los pacientes sintomáticos y asintomáticos exhibían niveles similares de neurohormonas, con excepción del BNP, que se mostró significativamente más elevado en los pacientes sintomáticos. Los 89 pacientes tenían niveles de interleucina 1-beta no detectables ( $< 5$  pg/ml).

Los niveles séricos de neurohormonas en los pacientes asintomáticos y sintomáticos están resumidos en la tabla 2.

Observamos niveles de TNFR2 significativamente menores en aquellos pacientes con "dilatación ventricular severa", según los criterios de la AHA<sup>9</sup> (DDVI  $> 75$  mm, DSVI  $> 55$  mm y fracción de eyección menor - FEVI  $< 0,50$ ) (tab. 3). El BNP fue mayor en los pacientes con diámetros ventriculares mayores y menor fracción de eyección (tab. 3).

Se registró correlación significativa entre niveles de TNFR2 y DDVI ( $r = -0,329$ ,  $p = 0,038$ ) y DSVI ( $r = -0,352$ ,  $p = 0,027$ ), con disminución de los niveles de TNFR2 con el aumento de los diámetros ventriculares (fig. 1). Se registró correlación del BNP con diámetros ventriculares sólo en pacientes sintomáticos (fig. 2).

No observamos correlación de TNF, TNFR1, IL-6, IL6R, IL-1RA y endotelina (tab. 3) con diámetros o FEVI.

## Discusión

### Perfil general de citocinas

El aumento de los diámetros ventriculares es mecanismo esencial para adaptación del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de volumen-presión observada en la IAo severa, permitiendo la acomodación del gran volumen regurgitante con mantenimiento en el nivel normal de la presión diastólica final del VI. Mediadores como IL-6 y TNF son fundamentales en el proceso de hipertrofia miocárdica<sup>12,13</sup>, lo que puede justificar, aun en la fase asintomática de la IAo severa, las altas concentraciones observadas de estos mediadores. Las citocinas parecen contribuir a la hipertrofia excéntrica y dilatación ventricular<sup>5,6,14-16</sup> que ayudan al miocardio a enfrentar la gran sobrecarga hemodinámica presente en la IAo severa.

Nuestros pacientes presentaron niveles elevados de neurohormonas (promedios: TNF -  $92,6 \pm 110,2$  pg/ml, TNFR1 -  $894,7 \pm 348,8$  pg/ml, TNFR2 -  $1879 \pm 596,1$  pg/ml, IL-6 -  $7,1 \pm 7,7$  y endotelina de  $7,3 \pm 6,8$  pg/ml), aun en la fase asintomática, en niveles similares a los de IC no valvular. Estudios demostraron que niveles tan elevados como estos, IL-6  $> 6,97$  pg/ml<sup>17</sup>, TNF  $> 7,8$  pg/ml, TNFR1  $> 1.124$  pg/ml, TNFR2  $> 2.913$  pg/ml<sup>17</sup> y endotelina  $> 5$  pg/ml<sup>18</sup>, están asociados a un peor diagnóstico en pacientes con IC de origen no valvular (miocardiopatía isquémica o dilatada idiopática). En la IC de origen no valvular, pacientes asintomáticos tienen bajos niveles de citocinas, que aumentan conforme el empeoramiento en la clase funcional del paciente<sup>17</sup>, fenómeno que no observamos en la IAo severa. El significado pronóstico de estos niveles en pacientes con IAo severa todavía no ha sido estudiado.

### Comportamiento de los receptores de TNF

El comportamiento del TNFR2 en la IAo severa puede servir de fundamento para interesantes hipótesis involucrando el TNF

Tabla 2 - Perfil neurohormonal en pacientes sintomáticos y asintomáticos con IAo

	Insuficiencia aórtica		Controles
	Asintomáticos	Sintomáticos	
TNF-alfa (pg/ml) <sup>1</sup>	86,9±85,2	103,5±141,4	1,7±1,2*
TNFR1 (pg/ml) <sup>1</sup>	906,8±299,6	881,4±404,4	521,4±395,1*
TNFR2 (pg/ml) <sup>3</sup>	1868,7±530,5	1891,7±675,9	n/d
IL-6 (pg/ml) <sup>2</sup>	6,5±7,4	8,3±8,4	0,9±0,4*
IL-6R (ng/ml) <sup>3</sup>	33,5±12,5	34,5±6,8	n/d
IL1-RA (pg/ml) <sup>3</sup>	134,1±230,2	19,8±60,1	n/d
ET-1 (pg/ml) <sup>3</sup>	7,1±5,1	7,6±8,3	n/d
BNP (pg/ml) <sup>3</sup> †	31,2±37,4	164,5±274,7	n/d

TNF - factor de necrosis tumoral-alfa; TNFR1 - receptor soluble de TNF tipo I; TNFR2 - receptor soluble de TNF tipo II; IL-6 - interleucina-6; IL6R - receptor soluble de interleucina-6; IL1-RA - antagonista del receptor de interleucina-1; ET-1 - endotelina-1; BNP - péptido natriurético tipo B; n/d - grupo control no disponible. \* -  $p < 0,05$ , pacientes con IAo severa (sintomáticos y asintomáticos) vs controles. † -  $p < 0,05$  pacientes con IAo severa, sintomáticos vs asintomáticos.

<sup>1</sup> Test de Kruskal-Wallis. <sup>2</sup> ANOVA. <sup>3</sup> Prueba de Mann-Whitney.

**Tabla 3 - Perfil neurohormonal de pacientes con IAo severa, divididos de acuerdo con parámetros de diámetros y función derivados de los guidelines de la AHA<sup>8</sup>**

	DSVI			DDVI		
	<55 mm n = 66	≥55 mm n = 23	p	<75 mm n = 56	≥75 mm n = 33	p
TNF (pg/ml) <sup>1</sup>	95,3±116,6	88,6±91,9	ns	95,6±122,9	87,6±85,9	ns
TNFR1 (pg/ml) <sup>1</sup>	914,8±379,5	861,8±311,8	ns	913,7±391,5	875,7±309,4	ns
TNFR2 (pg/ml) <sup>3</sup>	2010,1±668,7	1608,7±327,1	0,03	2085,7±708,1	1673,6±372,4	0,02
IL-6 (pg/ml) <sup>2</sup>	7,0±7,4	7,7±9,1	ns	7,1±7,1	7,3±8,9	ns
IL-6R (ng/ml) <sup>3</sup>	35,5±11,9	31,8±5,2	ns	35,1±12,5	32,8±6,9	ns
IL1-RA (pg/ml) <sup>3</sup>	74,8±182,3	94,3±185,4	ns	55,3±186,5	106,2±172,5	ns
ET-1 (pg/ml) <sup>3</sup>	7,7±5,6	7,1±8,1	ns	7,7±6,1	6,8±7,4	ns
BNP (pg.ml) <sup>3</sup>	62,7±164,8	237,1±264,9	0,001	27,1±34,4	159,3±254,2	0,001

	Fracción de eyección		p
	≥0,50 n = 75	<0,50 n = 14	
TNF (pg/ml) <sup>1</sup>	88,7±110,7	113,8±109,1	ns
TNFR1 (pg/ml) <sup>1</sup>	922,2±373,5	800,3±238,9	ns
TNFR2 (pg/ml) <sup>3</sup>	1959,3±519,5	1605,2±328,9	0,04
IL-6 (pg/ml) <sup>2</sup>	7,4±7,9	6,1±7,4	ns
IL-6R (ng/ml) <sup>3</sup>	34,9±11,1	30,8±3,7	ns
IL1-RA (pg/ml) <sup>3</sup>	79,3±186,8	81,4±161,1	ns
ET-1 (pg/ml) <sup>3</sup>	6,8±5,6	8,7±10,0	ns
BNP (pg.ml) <sup>3</sup>	67,1±158,6	310,2±304,2	0,006

TNF - factor de necrosis tumoral-alfa; TNFR1 - receptor soluble de TNF tipo I; TNFR2 - receptor soluble de TNF tipo II; IL-6 - interleucina-6; IL6R - receptor soluble de interleucina-6; IL1-RA - antagonista del receptor de interleucina-1; ET-1 - endotelina-1; BNP - péptido natriurético tipo B; DDVI - diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI - diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. <sup>1</sup> Test de Kruskal-Wallis. <sup>2</sup> ANOVA. <sup>3</sup> Prueba de Mann-Whitney.

y sus acciones benéficas y deletéreas al corazón. Cuando el TNF se enlaza a sus receptores de membrana, la parte extracelular de estos receptores se escinde de la célula y pasa a circular en el plasma como receptor soluble<sup>19</sup>. Tenemos así, dos formas de receptores de TNF: los solubles y los de membrana. Los receptores solubles funcionan como una solución tampón para el TNF circulante, neutralizando concentraciones excesivas y aumentando la vida media de este mediador<sup>19</sup>.

En la IAo severa encontramos constantemente altos niveles de TNF, pero una disminución significativa de las concentraciones de TNFR2 en los pacientes con IAo severa con mayores diámetros ventriculares y disfunción del VI (fig. 1 y tab. 3). El enlace del TNF a su receptor de alta afinidad, el TNFR2, dispara respuestas citoprotectoras y antiapoptóticas<sup>20</sup>, llevando en general a la hipertrofia miocárdica<sup>21</sup>. Además de ello, cuando está en su forma soluble, el TNFR2 se enlaza a los trímeros de TNF, contribuyendo para neutralizar sus acciones deletéreas<sup>22</sup>. Este efecto llevó al uso clínico del TNFR2 en su forma soluble, conocido como etanercept en enfermedades en que la participación del TNF es central, como la artritis reumatoide<sup>23</sup>.

Estos hallazgos sugieren que, en los estados más avanzados de la IAo severa, el TNF se enlaza preferentemente a los

receptores TNFR1 (que lleva a la apoptosis y respuestas tóxicas para el miocardio), disminuyendo su enlace al TNFR2, lo que reduciría su concentración plasmática. Otra hipótesis es que la disminución en la concentración de TNFR2 en la fase avanzada, con mayor dilatación ventricular de la IAo severa, hace que las altas concentraciones de TNF no sean neutralizadas adecuadamente y contribuyan para la progresiva dilatación del VI y a un empeoramiento de la función miocárdica<sup>24</sup>.

Los altos niveles de endotelina-1 en la IAo severa refuerzan el concepto de que el paciente, en la fase asintomática de la IAo severa, se vale de mecanismos compensatorios, que generalmente están presentes sólo en las fases más avanzadas de la insuficiencia cardiaca de etiología no valvular.

En conjunto, estos datos refuerzan la percepción de que pacientes con IAo severa presentan un perfil neurohormonal diferente de otras etiologías de insuficiencia cardiaca.

Las neurohormonas medidas en la IAo severa estaban aumentadas, independientemente de los síntomas del paciente, al contrario de las valvulopatías estudiadas hasta ahora, como la insuficiencia mitral<sup>5,6</sup>, estenosis aórtica<sup>6</sup> y estenosis mitral<sup>25</sup>, en las cuales los niveles séricos de

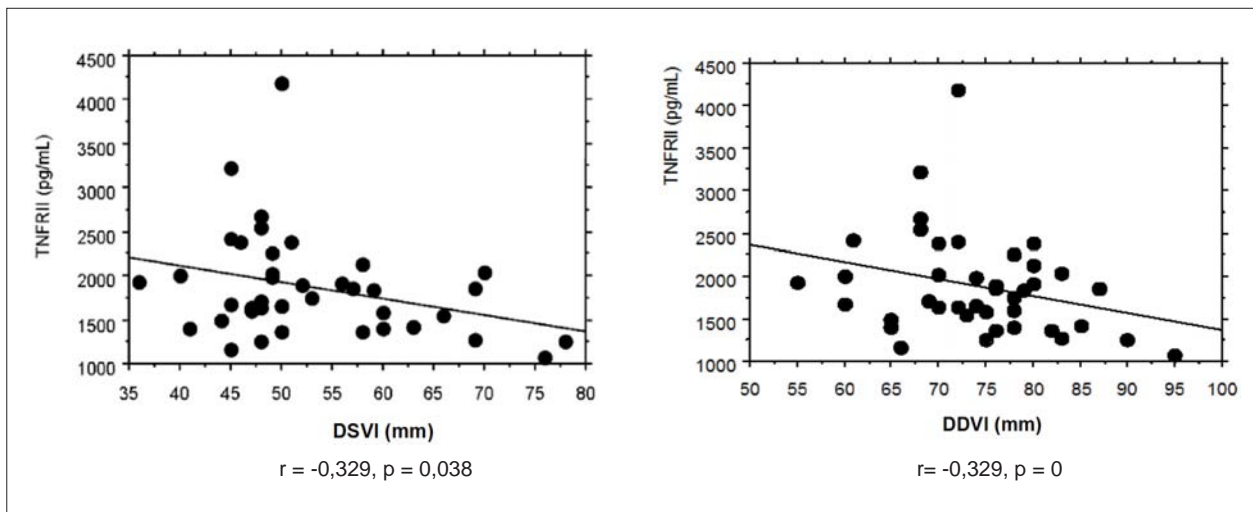


Fig. 1 - Relación entre diámetro diastólico del VI (DDVI), diámetro sistólico del VI (DSVI) y niveles de receptor soluble de TNF tipo II (TNFRII). Se registró correlación significativa entre niveles de TNFRII y DDVI ( $r = -0,329$ ,  $p = 0,038$ ) y DSVE ( $r = -0,329$ ,  $p = 0,038$ ).

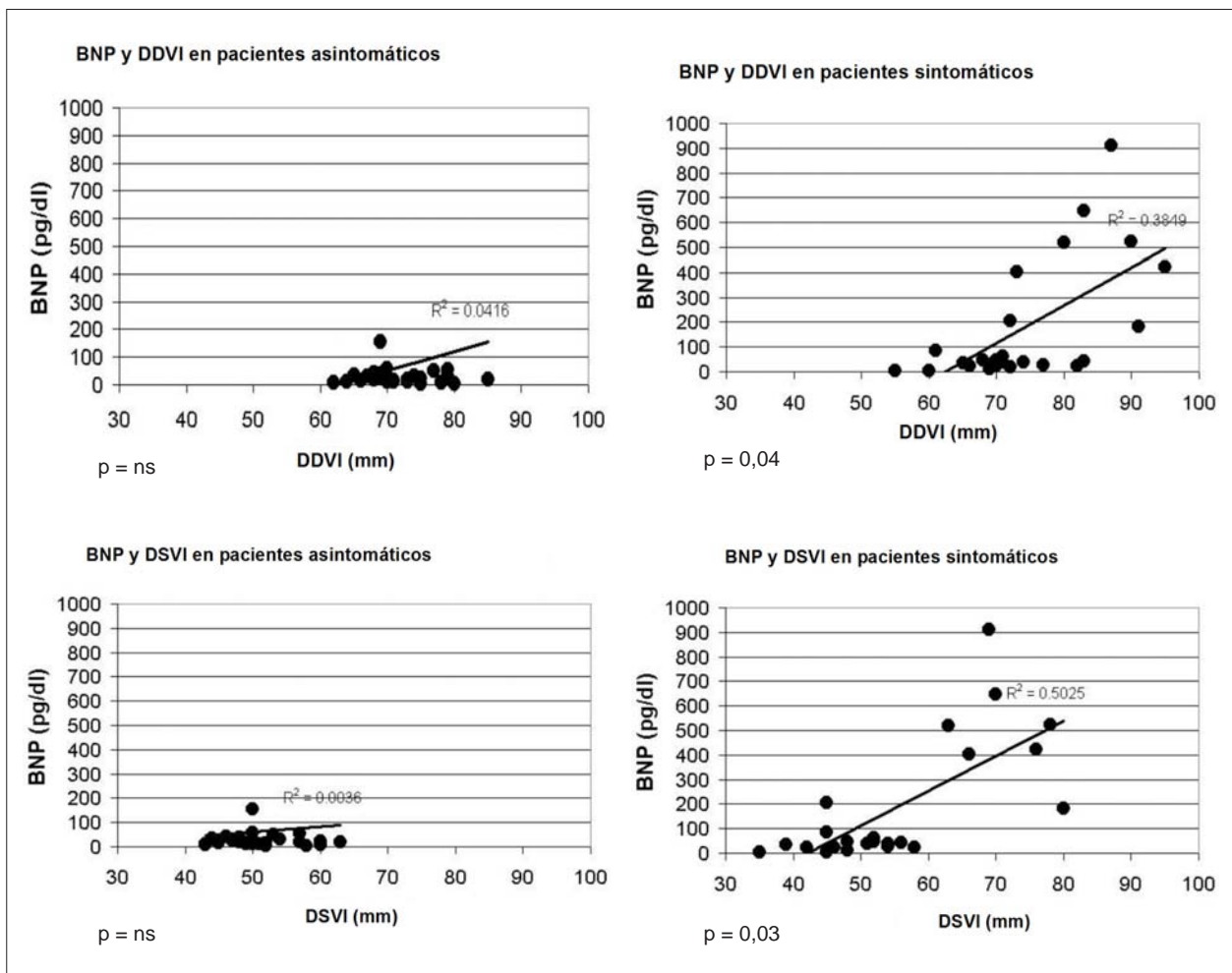


Fig. 2 - Relación de diámetro diastólico del VI (DDVI) y diámetro sistólico del VI (DSVI) con niveles de péptido natriurético tipo B (BNP).



neurohormonas eran próximos a los valores normales en los pacientes asintomáticos y aumentaron ante la presencia de los síntomas.

En la insuficiencia mitral, Oral et al<sup>5</sup> mostraron niveles de TNFRI, TNFRII e IL-6 similares a los encontrados en nuestro estudio, aunque el nivel de TNF estaba presente en concentraciones mucho más bajas (TNF de  $3,59 \pm 1,81$  pg/ml, en el estudio de Oral et al<sup>5</sup>, vs  $92,6 \pm 110,2$  pg/ml, en nuestro estudio). En ese estudio, los niveles de TNFRII aumentaban conforme al aumento de los diámetros ventriculares, al contrario de nuestro hallazgo en el cual la concentración de TNFRII disminuía con el aumento de los diámetros ventriculares (fig. 1). En la estenosis aórtica, se observó un comportamiento neurohormonal similar, con concentraciones crecientes con aumento de diámetros y empeoramiento de función ventricular<sup>5</sup>. Estas diferencias pueden justificarse por la sobrecarga de volumen-presión en la IAo severa, a diferencia de la sobrecarga de volumen pura que sufre un menor esfuerzo mecánico sobre la fibra miocárdica.

### Comportamiento del BNP

El BNP presentó un comportamiento interesante, valores normales en pacientes asintomáticos, aun con diámetros ventriculares muy por arriba de lo normal (29% con DDVI > 75 mm, y 12% DSVI > 55 mm). De este modo, podemos suponer que en la IAo severa solamente el aumento del diámetro VI no es estímulo suficiente para la elevación de los niveles de BNP.

Podemos, por lo tanto, presumir que la participación de la presencia de síntomas en la IAo severa es causada principalmente por el aumento en la presión diastólica final de VI<sup>1</sup>, por medio del aumento de la tensión diastólica de la pared. De esta forma, el BNP puede ser un marcador interesante de progresión de la historia natural en pacientes con IAo severa y diámetros ventriculares bastante aumentados (fig. 2).

Esta teoría es corroborada por estudios de IAo severa de etiología no reumática en que el BNP mostró un comportamiento similar al de nuestro estudio: BNP elevados sólo en presencia de síntomas<sup>26</sup>. No obstante, a diferencia del resultado obtenido en nuestro estudio, algunos autores<sup>27</sup>

observaron también una correlación del BNP con los diámetros y la función ventricular en todos los pacientes, no sólo los sintomáticos.

Trabajos con otra metodología de dosificación de BNP, la dosificación de NT-pro BNP, demostraron que valores mayores de BNP están asociados a un peor pronóstico en pacientes con IAo severa<sup>27</sup>.

Un aspecto limitante es el hecho de tratarse de un estudio transversal. Por ese motivo, no pudimos investigar eventuales implicaciones pronósticas de estos mediadores. Seguiremos acompañando esta cohorte de pacientes para que podamos, en el futuro, investigar las implicaciones pronósticas de nuestras investigaciones.

En resumen, pacientes con IAo severa tienen un perfil neurohormonal peculiar, con altos niveles de mediadores desde la fase asintomática. El TNFRII se correlacionó con los diámetros ventriculares y la FEVI. Solamente los pacientes sintomáticos presentaron correlación entre los niveles de BNP y los diámetros ventriculares y la FEVI. Estos datos aumentan nuestro conocimiento del proceso de remodelación ventricular presente en la IAo severa y proponen nuevos mecanismos fisiopatológicos a ser investigados en esta enfermedad.

### Agradecimientos

Estudio apoyado por la Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo (Fapesp, por su sigla en portugués), Auxilio investigación N° 00/09472-2.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por FAPESP.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Guilherme Sobreira Spina del InCor-HCFMUSP.

### Referencias

1. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso LE, Rossi EG, et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(8):1316-24.
2. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1998; 97: 1375-81.
3. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJJ, Michael LH, Didenko VV, Homsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998; 97: 1382-91.
4. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Iemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res*. 1997; 81: 627-35.
5. Oral A, Sivasubramanian N, Dyke DB, Mehta RH, Grossman PM, Briesmiester K, et al. Myocardial proinflammatory cytokine expression and left ventricular remodeling in patients with chronic mitral regurgitation. *Circulation*. 2003; 107: 831-7.
6. Kapadia SR, Yakoob K, Nader S, Thomas JD, Mann DL, Griffin BP. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 208-12.
7. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, Lüscher TF. Endothelin Receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1493-505.
8. Agui T, Xin X, Cai Y, Sakai T, Matsumoto K. Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells. *Blood*. 1994; 84: 2531-8.

9. Hofman FM, Chen P, Jeyaseelan R, Incardona F, Fisher M, Zidovetzki R. Endothelin-1 induces production of the neutrophil chemotactic factor interleukin-8 by human brain-derived endothelial cells. *Blood*. 1998; 92: 3064-72.
10. Spagnuolo M, Kloth H, Taranta A, Doyle E Pasternak B. Natural history of rheumatic aortic regurgitation: criteria predictive of death, congestive heart failure and angina in young patients. *Circulation*. 1971; 44: 368-80.
11. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Fascon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/AHA. *Circulation*. 2006; 114: 84-231.
12. Haehling S, Jankowska EW, Anker SD. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol*. 2004; 99: 18-28.
13. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004; 45: 183-93.
14. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996; 93: 704-11.
15. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 1201-6.
16. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of heart failure. *Circulation*. 1995; 92 (6): 1479-86.
17. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Darvos C, Kempes M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 3060-7.
18. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Katotka H, Carayon A, Maistre G, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997; 18: 254-8.
19. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1978-84.
20. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating levels of cytokines and these endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 964-71.
21. Nakano M, Knowlton AA, Dibbs Z, Mann DL. Tumor necrosis factor confers resistance to injury induced by hypoxic injury in the adult mammalian cardiac myocyte. *Circulation*. 1998; 97: 1392-400.
22. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebruch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med*. 1992; 175: 323-9.
23. Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004; 30 (2): 311-28.
24. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest*. 1993; 92: 2303-12.
25. Chang CJ, Hsu LA, Chiang CW, Ko YS, See LC, Shen YC, et al. Percutaneous transvenous mitral valvulotomy normalizes elevated circulating levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in mitral stenosis with heart failure. *Am J Cardiol*. 2003; 91 (8): 1018-20.
26. Eimer MJ, Ekery DL, Rigolin VH, Bonow RO, Carnethon MR, Cotts WG. Elevated B-type natriuretic peptide in asymptomatic men with chronic aortic regurgitation and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 676-8.
27. Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, et al. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (3): 321-7.