

VALOR DE LOS BIOMARCADORES CARDÍACOS EN LA INSUFICIENCIA MITRAL

VALUE OF CARDIAC BIOMARKERS IN MITRAL INSUFFICIENCY

RODOLFO PIZZARRO¹

RESUMEN

La enfermedad valvular cardíaca es una patología prevalente que causa morbi-mortalidad a una amplia parte de la población. La degeneración valvular se incrementa a medida que avanza la edad y es una indicación frecuente de procedimientos quirúrgicos en la edad avanzada. Es fundamental identificar el proceso de deterioro valvular en etapas tempranas para evitar la progresión de la misma y conocer los factores que influyen en la progresión. Por este motivo, la utilización de los biomarcadores resulta en un campo de estudio que genera un potencial para la identificación de la actividad de la enfermedad y, de ese modo, comprender la etiología de la enfermedad valvular, predecir la progresión y facilitar el desarrollo de tratamientos adaptados al caso individual.

Palabras clave: valvulopatía, Insuficiencia de la válvula mitral, biomarcadores.

ABSTRACT

Valvular heart disease is a prevalent disease that causes morbidity and mortality in a large part of the population. Valvular degeneration increases with advancing age and is a frequent indication of surgical procedures in advanced age. It is essential to identify the process of valvular deterioration in its early stages to avoid the progression of it and to know the factors that influence progression. For this reason, the use of biomarkers results in a field of study that generates a potential for the identification of the activity of the disease and, thus, to understand the etiology of valvular disease, predict progression and facilitate the development of treatments adapted to the individual case.

Keywords: valvulopathy, mitral valve insufficiency, biomarkers.

REVISTA CONAREC 2019;34(148):17-21 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2019148/0017-0021](https://doi.org/10.32407/RCON/2019148/0017-0021)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad valvular cardíaca es una patología prevalente que causa morbi-mortalidad a una amplia parte de la población. La degeneración valvular se incrementa a medida que avanza la edad y es una indicación frecuente de procedimientos quirúrgicos en la edad avanzada. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos de la degeneración valvular son poco conocidos y la participación de los biomarcadores para el manejo de esta patología no está del todo explorado. Es fundamental identificar el proceso de deterioro valvular en etapas tempranas para evitar la progresión de la misma y conocer los factores que influyen en la progresión. Por este motivo, la utilización de los biomarcadores resulta en un campo de estudio que genera un potencial para la identificación de la actividad de la enfermedad y, de ese modo, comprender la etiología de la enfermedad valvular, predecir la progresión y facilitar el desarrollo de tratamientos adaptados al caso individual.

En la **Tabla 1** exponemos todos los biomarcadores asociados a la enfermedad valvular y el proceso fisiopatológico al cual están más ligados tanto en la fase temprana como en etapas más tardías de la enfermedad.

De todos ellos, el más extensamente estudiado es el péptido natriurético (PN), al cual nos vamos a abocar principalmente.

PEPTIDOS NATRIURÉTICOS EN LA INSUFICIENCIA MITRAL. VALOR PRONÓSTICO Y UTILIDAD CLÍNICA

La insuficiencia mitral (IM) orgánica es una patología frecuente y está asociada en su evolución a cambios en la estructura de las cámaras izquierdas que conduce a la falla de bomba, arritmias y disfunción ventricular con repercusión en las cámaras derechas.

Las guías clínicas actuales proponen la clase funcional y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEy) como los principales componentes en la toma de decisiones para la cirugía valvular¹. Asociado a esto, la presencia de un nuevo episodio de fibrilación auricular e hipertensión pulmonar indican progresión de la patología y junto con los predictores citados anteriormente definen una población con una progresión más desfavorable.

Sin embargo, en el paciente asintomático con función ventricular izquierda conservada y reflujo moderadamente severo a severo no hay una conducta clara en la toma de decisiones^{2,3}. En este marco, surgieron otros predictores con el fin de identificar el riesgo en este grupo.

Dentro de ellos, los PN adquirieron relevancia ya que el incremento del estrés parietal del ventrículo es el principal estímulo para la liberación de los mismos y marcaría, en forma subclínica, un grado incipiente de disfunción ventricular⁴.

Esta atractiva hipótesis fue testeada en algunos estudios observacionales que determinaron su valor clínico y agregado a las variables clásicas antes mencionadas.

1. Médico cardiólogo. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Dr. Rodolfo Pizarro. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina. rodolfo.pizarro@hospitalitaliano.org.ar

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 20/12/2018 | Aceptado: 05/02/2019

CORRELACIÓN DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS CON LA SEVERIDAD Y LAS CONSECUENCIAS DE LA INSUFICIENCIA MITRAL

En la enfermedad valvular, los PN asocian información sobre los síntomas, la clase funcional, la dilatación ventricular izquierda (VI) y auricular izquierda (AI), la función del VI, la repercusión de las cámaras derechas, la presión sistólica de la arteria pulmonar y la severidad del reflujo⁵⁻⁹.

La activación de los PN está presente tanto en la IM orgánica como en la funcional, siendo más predominante en esta última ya que independientemente refleja la alteración de la función ventricular^{5,6}. En el trabajo de Detaint et al., la activación del PN tipo B (BNP) está ligada al incremento de los volúmenes de fin de sístole independientemente de los síntomas y la etiología. Por este motivo, los PN son marcadores de la remodelación ventricular y en este concepto subyace su importancia clínica⁵.

Otro concepto es que la activación del BNP progresa con el empeoramiento de los síntomas, la remodelación tanto del VI como de la AI y el incremento de la presión sistólica pulmonar⁶⁻⁸.

Cuando se correlacionó el valor de los PN con la severidad del reflujo, no se observó una asociación, siendo más importantes para su activación las consecuencias de la enfermedad^{5,9}. Por el contrario cuando se estudiaron los determinantes de la activación del BNP se demostró que el volumen AI ($r=0,50$), la presencia de fibrilación auricular ($r=0,41$), el volumen de fin de sístole ($r=0,27$) y la presión sistólica pulmonar ($r=0,49$) se relacionan significativamente⁵.

Sin embargo, en otros estudios la presencia de la remodelación ventricular y la severidad del reflujo si se asociaron fuertemente con la elevación de los PN^{9,10}.

En nuestro centro, se evaluó la relación entre la activación del BNP en una población con IM orgánica severa asintomática con FEy $\geq 60\%$ y prueba de esfuerzo con clase funcional conservada (≥ 7 METS, sin síntomas ni otras alteraciones); diámetro diastólico basal del VI entre 25-46 mm²/SC y un volumen auricular entre 42-84 cm³/SC. Se obtuvo una correlación entre la activación del BNP con el volumen regurgitante (BNP <105 pg/ml vs. BNP ≥ 105 pg/ml, 65 ml/lat [63-70] vs. 76 ml/lat [66-84]; $p<0,01$), fracción regurgitante (49 ± 3 vs. $58\pm 8\%$), $p<0,01$) y área del orificio regurgitante (53 mm² [46-61] vs. 65 mm² [47-74]; $p<0,0001$)¹⁰. Estas diferencias se expresan por la heterogeneidad de las poblaciones con diferente grado de remodelación de las cámaras izquierdas y, por ende, de activación de los PN.

También se ha relacionado la activación de los PN con la presencia de disfunción VI subclínica estimada por la deformación global longitudinal del VI (*strain*). Se demostró una correlación significativa entre el *strain* y el BNP ($r=0,64$; $p<0,0001$) asociados con el diámetro de fin de sístole del VI, volumen AI, diámetro de AI y presión sistólica pulmonar. En este estudio, los predictores independientes de la determinación del BNP fueron el porcentaje de la deformación longitudinal del VI (*hazard ratio* [HR]=1,33; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,12-1,59; $p<0,001$), el índice de volumen de AI (HR=1,05; IC95%: 1,00-1,09; $p<0,034$) y el tiempo de desaceleración en ms (HR=1,02; IC95%: 1,0-1,03; $p<0,043$)¹¹.

Tabla 1. Enfoque global de los biomarcadores en la enfermedad valvular.

Biomarcador	Proceso fisiopatológico asociado
Micro-ARN miR29, miR125, mi21, mi122	
Genómica	
Lp(a) polimorfismos	Proliferación de la neointima
Apolipoproteína B100	Metabolismo lipídico
fosfolípidos oxidados	
Micro-ARN miR133, miR21, miR29	Hipertrofia miocárdica
ST2*	Fibrosis
Galactin-3	
Péptidos natriuréticos BNP, NT-proBNP, ANP, MR-proANP, adrenomodulina	
GDF-15**	Estrés miocárdico
ST2	
Troponina	Injuria miocárdica

* Biomarcador proteico codificado por el gen IL1RL1. ** Factor de diferenciación de crecimiento. BNP: péptido natriurético tipo B. NT-proBNP: porción N terminal del péptido natriurético tipo B. ANP: péptido natriurético auricular. MR-proANP: porción medio regional del proANP.

En la cascada fisiopatológica de la progresión de la IM, la sobrecarga de volumen aumenta la presión de fin de diástole. Esto incrementa la tensión parietal con cambios compensadores en la remodelación del ventrículo asociados a un aumento del volumen de AI por la severidad del reflujo y consiguiente remodelado AI^{12,13}.

El incremento del estrés parietal en una etapa precoz eleva los PN, asociado al remodelado regional que favorece a la deformación longitudinal anormal, nos permite obtener determinaciones útiles para detectar la disfunción subclínica en la IM¹². Es de considerar que el tiempo de desaceleración prolongado también se asoció en forma independiente a los niveles de la concentración de BNP¹¹. Esto se debería a una alteración de la relajación del VI que demuestra un grado de disfunción diastólica y que, al incrementar el estrés parietal, activa el BNP.

La asociación de la disfunción diastólica y sistólica en la activación del BNP en este estudio demuestra las consecuencias precoces de la enfermedad aun en ausencia de síntomas y fracción de eyección conservada¹¹.

Un dato interesante es que los niveles de BNP asociados a las consecuencias de la enfermedad son menores en comparación con otras patologías como la insuficiencia cardíaca con disfunción del VI con función sistólica conservada, donde los valores de activación son muchos más elevados que en esta patología aislada¹³.

Estos valores se encuentran alejados de los puntos de corte que correlacionan los niveles de BNP con las consecuencias y el pronóstico de la enfermedad mitral, como se observa en los estudios de Detaint⁵, que evaluó IM orgánica con una mediana de 31 pg/ml; Detaint⁶, que comparó IM orgánica vs. funcional con una media de 70 pg/ml vs. 385 pg/ml ($p<0,0001$); Pizarro¹⁰, IM orgánica con un percentil 75% de 105 pg/ml; Magne¹¹, IM orgánica, obtuvo una mediana de 40 pg/ml y Mentias¹⁴, mediana de 60 pg/ml.

Es decir, pequeñas elevaciones del PN se asocian a un incremento del estrés parietal en una etapa precoz; por ello, más que un valor aislado es importante evaluar la cinética del PN¹⁷, donde la sensibilidad para la detección de la disfunción ventricular precoz adquiere más relevancia con el seguimiento.

Tabla 2. Estudios que evaluaron el valor pronóstico de los PN en la IM orgánica. Se describen las características de la población, los PN utilizados y su punto de corte, los valores hallados en mortalidad, muerte por IC y disfunción del VI. Se detalla el seguimiento de cada uno de los estudios.

Autor	Población	Péptido natriurético. Valor basal. Punto de corte evaluado.	Hallazgos principales	Segui- miento
Detaint et al. ⁵	IM crónica, aislada, leve a severa; 31% sintomáticos (n=124) 63±13 años, 60% hombres; FA 10%, FEy 69±8%, PSAP 38±10 mmHg	BNP 54± 67 pg/ml (0,10- 410 pg/ml) Punto de corte: 31 pg/ml (mediana)	<i>Mortalidad:</i> HR cada 10 pg/ml: 1.23, p=0.004. <i>Muerte / ICC:</i> HR cada 10 pg/ml: 1.09, p=0.04	5 años
Pizarro et al. ¹⁰	IM crónica aislada, severa; asintomáticos (n=269) 64±5 años, 62% hombres; FA 9%, FEy 66±4%, PSAP 31±7 mmHg.	BNP Derivation Set Median 21 pg/ml, IQR (9-247) Punto de corte 105 pg/ml	<i>Muerte, ICC y/o Disfunción VI</i> BNP>105 pg/ml OR:4.6(2.7-11-6, p<0.001).Otros predictores ERO OR:3.4,p<0.001 OR: 4.2, p<0.01	36±8 meses
Klaar et al. ¹⁷	IM orgánica, aislada, severa; asintomáticos (n=87) 54±15 años; FA 0%, FEy 64,4±5,5%, PSAP 36,1±10,3 mmHg	BNP M Mediana 33.5pg/ml, IQR (16.8-82) NT- proBNP Mediana 116.6 pg/ml, IQR (56-223.7) Punto de corte Log BNP=4.5±0.6 pg/ml (BNP mediana 94,IQR (57.4- 153)) Log NT pro BNP =5.6±0.7 pg/ml (NT proBNP mediana 225.3,IQR (174.3- 525.2)	<i>Síntomas y/o Disfunción VI</i> Log BNP= 1.94, p<0.0309 Otros predictores PSAP=0.10, p<0.0433	786±454 días
Magne et al. ¹⁵	IM orgánica, aislada, moderada a severa; asintomáticos (n=113) 60±14 años, 59% hombres; FA 0%, FEy 69±6%, PSAP 39±9 mmHg	BNP basal 57±67 pg/ml (mediana:37) BNP ejercicio 67±73 pg/ml (mediana: 41) Punto de corte BNP pico ejercicio 64 pg/ml	<i>Muerte cardiovascular, cirugía mitral</i> (indicada por síntomas o disfunción VI) y/o <i>hospitalización por ICC</i> BNP ejercicio>64 pg/ml (HR 2.4; 1.2-4.7, p=0.013).	23±19 meses
Magne et al. ¹¹	IM orgánica, aislada, moderada a severa; asintomáticos (n=135) 60.4±14 años, 56% hombres, FA: 0%, FEy 69± 6% GLS-20±4% PSAP 39±9 mmHg	BNP BNP basal 61 ±70 pg/ml (mediana: 41) Punto de corte 40 pg/ml	<i>Muerte cardiovascular, cirugía mitral</i> (indicada por síntomas o disfunción VI) y/o <i>hospitalización por ICC</i> BNP > 40 pg/ml HR4.0 (1.8-8.9), p< 0.001 Otros predictores volumen AI HR1.04,1.01-1.07, p<0.003 GLS HR1.14, 1.04-1.26,p<0.007	23±19 meses
Mentías et al. ¹⁴	IM orgánica, aislada, moderada a severa asintomáticos (n=548) 62±13 años; 62% hombres, FA 30%, FEy 62±4%, PSAP 38±15 mmHg	BNP Ln BNP 4.2±1.2 (mediana BNP 60 pg/ml)	<i>Muerte In</i> BNP >4.1 (BNP > 60 pg/ml) HR2.51 (1.86 to 3.39),p<0.001 Otros predictores Alto STS score HR 1.40, 1.10- 1.79, p< 0.001 Alto RVSP: HR 1.02,1.002-1.04,p<0.04	7.4±2 años
Alashi et al. ¹²	IM orgánica, aislada, moderada a severa asintomáticos (n=448) 61± 12 años; 69% hombres, FA 21%, FEy 62±3 % GLS - 20.6±2% PSAP 37±15 mmHg	BNP Ln BNP mediana 4.04 (mediana BNP 60 pg/ml)	<i>Muerte post operatoria</i> Ln BNP: HR2.26, 1.67–3.06, p<0.001 Otros predictores GLS:HR 1.17,1.08–1.27, p<0.001 STS: HR1.55,1.22–1.91, p<0.001 PSAP (por cada aumento de 10 mm Hg) HR1.11,1.02–1.35, p<0.03 <i>Disfunción VI posoperatoria</i> (FEy< 50%) Ln BNP: HR 1.44,1.20–1.74, p<0.001 Otros predictores Edad (por cada aumento de 10 años)HR 1.20, 1.03–1.42, p<0.04 Volumen de fin de diástole VI indexado(por cada aumento de 1 cc/m2) HR 1.37,1.08–1.66, p<0.001 GLS HR 1.19,1.09–1.30, p<0.001	7.7± 2 años
Clavel et al. ¹⁶	IM degenerativa, aislada, modera- da a severa (n=1345) 57% Disnea 65±15 años; 66% hombres, FEy 64±9 %, FA19%, PSAP 45±18 mmHg	BNP mediana 92 pg/ml, IQR (36-250). BNP Ratio mediana 1.02, IQR (0.43-2.39) Punto de Corte BNP ratio > 1	<i>Mortalidad Total</i> BNP Ratio >1: HR2.00, 1.29-3.17, p=0.002 Ln BNP Ratio: HR 1.01, 1.78-2.72, p<0.0001	5.1±2.6 años

IM: insuficiencia mitral. FA: fibrilación auricular. VI: ventrículo izquierdo. FEy: fracción de eyección del VI. BNP: péptido natriurético tipo B. NT proBNP: porción N terminal del péptido natriurético tipo B. ICC: insuficiencia cardíaca. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. GLS: deformación global longitudinal del VI (strain).

VALOR PRONÓSTICO ADICIONAL A LAS VARIABLES CLÁSICAS

Se ha investigado la asociación del BNP con los eventos en pacientes con IM orgánica^{10,12,14-17}. Esto se resume en la **Tabla 2**.

Los eventos asociados a la elevación del BNP en la etapa preoperatoria incluyen la muerte, falla de bomba congestiva, nueva fibrilación auricular (FA), disminución de la clase funcional y necesidad de cirugía mitral. En el estudio de Detaint⁵ se evaluó la mortalidad y el punto combinado de muerte, falla cardíaca en pacientes con IM orgánica (31% sintomáticos). En el análisis multivariado el BNP fue un predictor en forma independiente tanto de mortalidad (HR cada 10 pg/ml=1,23; IC95%: 1,07-1,48; p<0,004) como del punto combinado (HR cada 10 pg/ml=1,09; IC95%: 1,001-1,19; p<0,04).

En nuestra experiencia, los pacientes asintomáticos con IM severa orgánica, el BNP demostró predecir el punto combinado de muerte, síntomas de falla de bomba congestiva y/o disfunción VI. Pacientes con BNP≥105 pg/ml presentan un riesgo más elevado de eventos, el cual es independiente de las variables clínicas, ecocardiográficas y el tratamiento médico instituido (*odds ratio* [OR]=4,6; IC95%: 2,7-11,6; p<0,0001)¹⁰.

La adición del BNP al modelo que incluye el diámetro de fin de sístole, área del orificio regurgitante efectivo y el volumen auricular discrimina mejor los eventos (área ROC 0,80 vs. 0,91; p=0,01)¹⁰.

Magne et al.¹¹ identificaron en pacientes asintomáticos con IM severa de causa orgánica y función ventricular preservada al BNP como predictor independiente de eventos. Un BNP>40 pg/ml predice los eventos con una sensibilidad de 74%, especificidad de 65%, valor predictivo positivo y negativo de 59 y 79%, respectivamente. Pacientes con BNP>40 pg/ml presentan un riesgo 4 veces mayor de eventos, que no se asocia a otros factores como la edad, el sexo, la severidad del reflujo, dimensión y función del VI, el volumen de AI y las presiones de llenado de VI.

En un análisis de los valores de BNP durante y después del ejercicio, los autores concluyen que independientemente de los valores basales de BNP, las características clínicas y ecocardiográficas, el aumento del BNP en el ejercicio se asocia a un incremento del riesgo de eventos cardíacos¹⁵.

Como se mencionó previamente, hay una sinergia entre la disfunción VI estimada por la deformación global longitudinal del VI y el BNP que favorece la estratificación de riesgo, ya que como se muestra en el estudio de Magne¹¹, la deformación de VI es un predictor independiente de los eventos (HR=1,14; p=0,007).

En una población asintomática con IM grave y función ventricular conservada, Alashi et al.¹² demostraron que la adición de la deformación global longitudinal de VI al BNP genera una mejor discriminación del riesgo. Pacientes con deformación longitudinal <-20,7% y BNP ≥ ln 4,04 presentan un aumento marcado de riesgo de eventos en relación al subgrupo con ≥ -20,7% y < ln 4,04 (25 vs. 2%, respectivamente). A su vez, en este estudio se demostró al BNP con un punto de corte de 60 pg/ml como predictor independiente de muerte (HR=2,51; IC95%: 1,86-3,39).

En un estudio multicéntrico, Clavel et al. estudiaron a 1331 pacientes con IM severa degenerativa (edad media de 64±15 años,

con una FEy promedio de 64±9% y un volumen regurgitante promedio de 67±31 ml) y evaluaron el valor pronóstico del BNP determinado como BNP *ratio* (*measured BNP/maximal expected normal value of BNP*). Pacientes con BNP *ratio* >4 presentan un riesgo de muerte mayor que los demás subgrupos (HR=1,62; IC95%: 1,06-2,45; p=0,02) vs. >1-≤ 4 (HR=3,71; IC95%: 2,14-6,53; p<0,0001) vs. <1 ajustado a edad, comorbilidades, sexo, FA, disnea, severidad de la IM, FEy, creatinina y presión arterial sistólica¹⁶. En un subgrupo de la cohorte (n=287) que no presentaba una indicación clase I o IIa para cirugía valvular y recibieron tratamiento médico, 66 pacientes (23%) presentaron activación del BNP (BNP *ratio* >1) en el seguimiento con un incremento de la mortalidad (HR=2,68; IC95%: 1,12-6,70; p=0,03) ajustado a la edad, sexo, comorbilidades, presión arterial sistólica y creatinina. En este subgrupo, hay un 10% de reclasificación neta de los pacientes para predecir mortalidad. Otro mensaje del estudio consiste en que el valor pronóstico del BNP se diluye con la cirugía valvular (p=0,23)¹⁶.

En el posoperatorio (PO) de cirugía mitral por IM orgánica, algunos pacientes no presentan descenso en el valor de los PN en los 6 meses posteriores, comparado con el valor del preoperatorio, y esto se relaciona con la disfunción VI marcando un incompleto proceso de remodelación del VI. Sin embargo, es conveniente extender el proceso de observación en el PO hasta el año para determinar la dinámica de los PN y poder predecir falla de bomba en pacientes que persisten con valores elevados¹⁸.

En el estudio de Alashi et al.¹², con un seguimiento promedio de 7 años, donde en el 90% de la cohorte se realizó cirugía valvular precoz (92% plástica valvular), el ln BNP (que corresponde a un umbral de BNP de 60 pg/ml) preoperatorio se asoció a mortalidad y disfunción VI en el seguimiento, indicando que ciertos pacientes con alteraciones intrínsecas de la contractilidad no lo resuelven con la cirugía.

Hwang et al.¹⁹ evaluaron el valor preoperatorio del BNP en pacientes sometidos a cirugía y encontraron que un valor de BNP ≥125 pg/ml antes del procedimiento predice el punto combinado de muerte cardíaca y/o hospitalización (HR=5,536; IC95%: 1,189-25,788; p=0,029) con un seguimiento promedio de 4,5 años.

En pacientes con falla de bomba congestiva, el estrés diastólico y sistólico del ventrículo se asocia a los cambios en la concentración de los PN. Los niveles de BNP en la IM funcional se correlacionan fuertemente con el volumen de fin de sístole⁵.

En un grupo de pacientes con miocardiopatía de causa isquémica y no isquémica con FEy≤ 45% e IM funcional, el NT-proBNP (>1941 pg/ml) fue un predictor independiente de muerte (HR=2,17; p=0,026) junto con el volumen de fin de sístole (>82 ml/m²); y el que tuvo mayor poder para predecir el punto combinado de muerte/hospitalización (HR=3,19; p<0,0001). El incremento de los valores de NT-proBNP y la IM moderada a severa identificaron un subgrupo de pacientes de mayor riesgo de mortalidad cardíaca²⁰.

En estudios de resincronización cardíaca en pacientes con miocardiopatía dilatada, la reducción de los valores de BNP en el seguimiento se asocia a una mejor respuesta ecocardiográfica y menor riesgo de falla de bomba y muerte²¹.

OTROS BIOMARCADORES: "PROTEÓMICA Y MICRO-ARN"

En relación a la proteómica, el primer reporte fue en pacientes asintomáticos con IM degenerativa de grado moderado a severo. De acuerdo a este estudio, en el grupo con IM degenerativa los niveles de hemoglobina, proteína básica plaquetaria (PBP) y niveles del componente C4b estaban disminuidos en comparación con los controles²³.

Otro estudio identifica a los niveles bajos de apolipoproteína A1 y de HDL como predictores de severidad de la IM²⁴.

Queda por establecer el valor predictivo y pronóstico de estos biomarcadores en estudios de cohorte prospectivos y de mayor número de pacientes.

En relación a los micro-ARN, su función se basa en el reconocimiento del ARN mensajero diana conllevando la inhibición de la síntesis proteica. Los micro-ARN son segregados a la circulación y espacio extra-

celular^{24,25}. Debido a su elevada especificidad, estos biomarcadores se expresan en forma diferenciada para el miocardio, válvulas y otras estructuras cardíacas, lo que nos permitiría diferenciar la degeneración valvular a la respuesta hemodinámica del VI y la AI²⁵. Esto fue demostrado en un estudio de pacientes con válvulas degenerativas mixoides con displasia fibroelástica, donde los valores de micro-ARN se encontraban alterados²⁶. Sin embargo, su utilidad está limitada por el escaso número de estudios en esta patología.

CONCLUSIÓN

Los PN se asocian a las variables de remodelado de las cámaras cardíacas. El volumen de fin de sístole del VI, la sobrecarga auricular así como el incremento de la presión sistólica pulmonar son los principales determinantes, es decir, integran la información de las consecuencias de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2438-88.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009;373(9672):1382-94.
- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006;113(18):2238-44.
- Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol* 2014;30(9):1027-34.
- Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005;111(18):2391-7.
- Detaint D, Messika-Zeitoun D, Chen HH, Rossi A, Avierinos JF, Scott C, et al. Association of B-type natriuretic peptide activation to left ventricular end-systolic remodeling in organic and functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006;97(7):1029-34.
- Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2280-7.
- Potocki M, Mair J, Weber M, Hamm C, Burkard T, Hiemetzberger R, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to symptoms, severity, and left ventricular remodeling in patients with organic mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2009;104(4):559-64.
- Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S. Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1498-501.
- Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(12):1099-106.
- Magne J, Mahjoub H, Pierard LA, O'Connor K, Pirllet C, Pibarot P, et al. Prognostic importance of brain natriuretic peptide and left ventricular longitudinal function in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Heart* 2012;98(7):584-91.
- Alashi A, Mentias A, Patel K, Gillinov AM, Sabik JF, Popović ZB, et al. Synergistic utility of brain natriuretic peptide and left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic patients with significant primary mitral regurgitation and preserved systolic function undergoing mitral valve surgery. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(7):673-82.
- van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, et al. B-Type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(14):1498-506.
- Mentias A, Patel K, Patel H, Gillinov AM, Rodriguez LL, Svensson LG, et al. Prognostic utility of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with significant mitral regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2016;117(2):258-63.
- Magne J, Mahjoub H, Pibarot P, Pirllet C, Pierard LA, Lancellotti P. Prognostic importance of exercise brain natriuretic peptide in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2012;14(11):1293-302.
- Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, et al. Association of B-Type natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(12):1297-307.
- Klaar U, Gabriel H, Bergler-Klein J, Pernicka E, Heger M, Mascherbauer J, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13(2):163-9.
- Krishnaswami A, Jang JJ, Berkeimer S, Pompili M, Lee H. No change in B-type natriuretic peptide levels assessed in the late postoperative period in patients with severe mitral regurgitation after mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(5):768-71.
- Hwang IC, Kim YJ, Kim KH, Lee SP, Kim HK, Sohn DW, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with chronic mitral regurgitation undergoing surgery: mid-term follow-up results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1):e1-6.
- Dini FL, Fontanive P, Conti U, Andreini D, Cabani E, De Tommasi SM. Plasma N-terminal protype-B natriuretic peptide levels in risk assessment of patients with mitral regurgitation secondary to ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008;155(6):1121-7.
- Brenyo A, Barsheshet A, Rao M, Huang DT, Zareba W, McNitt S, et al. Brain natriuretic peptide and cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6(5):998-1004.
- Johl MM, Malhotra P, Kehl DW, Rader F, Siegel RJ. Natriuretic peptides in the evaluation and management of degenerative mitral regurgitation: a systematic review. *Heart* 2017;103(10):738-44.
- Tan HT, Ling LH, Dolor-Torres MC, Yip JW, Richards AM, Chung MC. Proteomics discovery of biomarkers for mitral regurgitation caused by mitral valve prolapse. *J Proteomics* 2013;94:337-45.
- Deroyer C, Magne J, Moonen M, Le Goff C, Dupont L, Hulin A, et al. New biomarkers for primary mitral regurgitation. *Clin Proteomics* 2015;12:25.
- Oury C, Servais L, Bouznad N, Hego A, Nchimi A, Lancellotti P. MicroRNAs in valvular heart diseases: potential role as markers and actors of valvular and cardiac remodeling. *Int J Mol Sci* 2016;17(7):1120.
- Chen YT, Wang J, Wee AS, Yong QW, Tay EL, Woo CC, et al. Differential MicroRNA expression profile in myxomatous mitral valve prolapse and fibroelastic deficiency valves. *Int J Mol Sci* 2016;17(5):753.