UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Actualización y utilidad de biomarcadores cardíacos utilizados en caninos

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Rodrigo IGLESIAS BUSTAMANTE

ASESOR

Luis Fernando CERRO TEMOCHE

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Iglesias R. Actualización y utilidad de biomarcadores cardíacos utilizados en caninos [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2020.

Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor	"—"
DNI o pasaporte del autor	42019498
Código ORCID del asesor	0000-0003-3207-1041
DNI o pasaporte del asesor	41341572
Grupo de investigación	"—"
Agencia financiadora	No fue financiada
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Av. Circunvalación 28, San Borja 15021 Coordenadas geográfica -12.081698, -76.987703
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019-2020
Disciplinas OCDE	Disciplina OCDE: Ciencia veterinaria http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL
PARA OPTAR EL TÍTULO DE MEDICO VETERINARIO
Autorizado por R.D N° 304-D-FMV-2020

1. **FECHA DE LA SUSTENTACIÓN 18/12/2020**

HORA INICIO: 12:00 horas

HORA TÉRMINO: 13:04 horas

2. **MIEMBROS DEL JURADO**

PRESIDENTE: **MV. Viviana Rosa Fernández Paredes**

MIEMBRO: **MV. Mg. Roberto César Dávila Fernández**

MIEMBRO: **MV. Mg. Luis Antonio Hoyos Sifuentes**

ASESOR: **MV. Dr. Luis Fernando Cerro Temoche**

3. **DATOS DEL TESISTA**

APELLIDOS Y NOMBRES: **IGLESIAS BUSTAMANTE, RODRIGO**

CÓDIGO: 00115318

R.R. DE GRADO DE TESISTA NÚMERO: **03527-R-17**

TÍTULO DE LA TESIS: **"ACTUALIZACIÓN Y UTILIDAD DE BIOMARCADORES CARDIACOS EN CANINOS",**

4. **RECOMENDACIONES**

Datos de la plataforma virtual institucional del acto de sustentación:
https: https://meet.google.com/uyj-dejo-giv
ID: com/uyj-dejo-giv
Grabación archivada en: https://drive.google.com/file/d/1xQyTj7Wn-7kC9UU3NASTI0WrSAVAgkQO/view?usp=sharing

5. **NOTA OBTENIDA: 18,** (dieciocho)

6. **PÚBLICO ASISTENTE:** (Nombre, apellido y DNI)

Apellidos y Nombres	DNI	Correo electrónico
Luis Hoyos Sifuentes	41175479	luis.hoyos@unmsm.edu.pe
Faride Altamirano Zevallos	43695598	faltamiranoz@unmsm.edu.pe
Víctor Hugo Castillo Doloriert	40723051	vcastillod@unmsm.edu.pe
Miryam Quevedo Urday	40064320	mquevedou@unmsm.edu.pe
Andrés Trujillo Peña		informatica.fmv@unmsm.edu.pe

7. **FIRMAS DE LOS MIEMBROS DEL JURADO**

Firma 
MV. Fernández Paredes Viviana Rosa **Apellidos y Nombres**
PRESIDENTE

Firma 	**Firma** 	**Firma** 
MV. Dr. Cerro Temoche Luis Fernando **Apellidos y Nombres**	**MV. Mg. Dávila Fernández Roberto César** **Apellidos y Nombres**	**MV. Mg. Hoyos Sifuentes Luis Antonio** **Apellidos y Nombres**
ASESOR DE LA TESIS	**MIEMBRO JURADO**	**MIEMBRO JURADO**

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Facultad de Medicina Veterinaria
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral Nº 002-PROGR-TUTORIA /FMV-2020.

PRESIDENTE: ……
FERNÁNDEZ PAREDES VIVIANA ROSA

MIEMBROS : ……
CERRO TEMOCHE LUIS FERNANDO
ASESOR DE LA TESIS

: ……
DÁVILA FERNÁNDEZ ROBERTO CÉSAR

: ……
HOYOS SIFUENTES LUIS ANTONIO

San Borja, 16 de febrero del 2021

Vº Bº

UNMSM
Firmado digitalmente por SANTIANI ACOSTA Alexei Vicent FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 16.02.2021 12:35:22 -05:00

……..
Dr. Alexei Vicent Santiani Acosta
Director
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria



DEDICATORIA

A mi esposa Allison por caminar a mi lado todos estos años y a mi hija Chiara, siempre termina lo que empiezas, aún si demoras, siempre termina.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa y mi hija, por ser mi alegría, apoyo y motivación, las amo.

Al Phd. Luis Cerro, por su ejemplo de constancia, por acompañarme en este proceso y por su valiosa amistad, te admiro hermano.

A la doctora Viviana Fernandez, la doctora Elizabeth Arriola, el doctor Alberto Vargas y el doctor Marco Vega, por ser pilares fundamentales en mi desarrollo profesional, gracias por todo lo que me enseñaron.

A las doctoras Ursula Alarco y Susana Cachata, por su apoyo incondicional y su amistad sincera, sigamos creciendo juntos.

ÍNDICE DE ÍNDICE DE CONTENIDO

	PAG
DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
INDICE DE CONTENIDO	iii
LISTA DE TABLAS	vi
LISTA DE IMÁGENES	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 ANATOMIA CARDIACA	3
2.1.1 Corazón	3
2.1.2 Estructura	3
2.1.3 Sistema de conducción del corazón	4
2.1.4 Irrigación	4
2.1.5 Pericardio	4
2.2 INSUFICIENCIA CARDÍACA	6
2.2.1 Definición	6
2.2.2 Clasificación	9
2.2.3 Método fisiopatológico de descripción de la IC	11
2.2.3.1 Sobrecarga de volumen	11
2.2.3.2 Sobrecarga de presión	11
2.2.3.3 Insuficiencia miocárdica	11
2.2.3.4 Disfunción diastólica	12
2.2.3.5 Perturbaciones en el ritmo	12

2.2.3.6 Situaciones de alto rendimiento 12

2.3 MÉTODOS DIAGNOSTICOS PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA 13

2.3.1 Anamnesis 13

2.3.2 Examen físico 13

2.3.2.1 Inspección 14

2.3.2.2 Palpación 14

2.3.2.3 Auscultación 14

2.3.2.4 Sonidos cardíacos 16

2.3.2.5 Soplos cardíacos 19

2.3.3 Radiología torácica 22

2.3.4 Electrocardiografía 24

2.3.5 Ecocardiografía 26

2.3.6 Pruebas de laboratorio 27

2.4 BIOMARCADORES CARDÍACOS 28

2.4.1 Definición 28

2.4.2 Biomarcadores 29

2.4.2.1 Aspartato aminotransferasa (AST) 29

2.4.2.2 Creatinquinasa (CK) 30

a. Creatinquinasa isoenzima MB (CK-MB) 33

2.4.2.4 Lactatodeshidrogenasa (LDH) 36

2.4.2.5 Troponinas I y T 39

2.4.2.6 Miogobina 47

2.4.2.7 Péptidos natriuréticos 48

2.4.2.8 Endotelina 58

III. DISCUSIÓN 63

IV. CONCLUSIONES 70

2.2.3.5 Perturbaciones en el ritmo 12

V. BIBLIOGRAFÍA 71

2.2.3.5 Perturbaciones en el ritmo 12

LISTA DE TABLAS Pág.

- **Tabla 1.** Principales causas de la falla cardíaca. 8
- **Tabla 2.** Sistema de estadíos según la clasificación del ACVIM. 10
- **Tabla 3.** Ubicación anatómica de las correctas áreas de auscultación. 16
- **Tabla 4.** Clasificación de los soplos cardíacos. 21
- **Tabla 5.** Descripción de las isoenzimas de la CK. 32
- **Tabla 6.** Condiciones que incrementan la concentración sérica de CK. 33
- **Tabla 7.** Condiciones que incrementan la concentración sérica de la LDH. 39
- **Tabla 8.** Condiciones que incrementan la concentración sérica de la Mioglobina. 48
- **Tabla 9.** Tipos de péptidos natriuréticos. 49
- **Tabla 10.** Receptores y mecanismos de eliminación de ANP y BNP. 52
- **Tabla 11.** Condiciones que incrementan la concentración sérica de la ET-1. 62

LISTA DE IMÁGENES Pág.

- **Imagen 1.** Corazón felino normal – Vista anterior. 5
- **Imagen 2.** Corazón canino normal – Vista anterior. 6
- **Imagen 3.** Localización de los puntos anatómicos para la auscultación. 15
- **Imagen 4.** Sonidos cardíacos en el ciclo cardíaco. 17
- **Imagen 5.** Diferencia entre flujo laminar y flujo turbulento. 19
- **Imagen 6.** VHS long axis. 23
- **Imagen 7.** VHS short axis. 24
- **Imagen 8.** Obtención de VHS. 24
- **Imagen 9.** Circuito de la CK: desfosforilación en el sarcoplasma y refosforilación en la mitocondria. 31
- **Imagen 10.** Composición de cada una de las isoenzimas de la LDH. 37
- **Imagen 11.** Diagrama del sistema troponinas-tropomiosinas-actina. 40
- **Imagen 12.** Mioglobina, funciones en el citosol y mitocondria. 47
- **Imagen 13.** Liberación de ET-1 y su papel en el mantenimiento del tono vascular. 60

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADP.- Adenosin difosfato
- ALT.- Alanina aminotransferasa.
- AST. Aspartato aminotransferasa.
- ANP.- Peptido natriuretico tipo A.
- AoS.- Estenosis de la válvula aórtica.
- ATP.- Adenosin trifosfato.
- BNP.- Peptido natriuretico tipo B.
- BUN.- Nitrógeno ureico.
- CHM.- Cardiomiopatía hipertrófica.
- CK.- Creatinkinasa.
- CK-MB.- Creatinkinasa-MB
- CMHO.- Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- CMLVs.- Células musculares lisas vasculares.
- CPK.- Creatinfosfokinasa.
- Cps.- Ciclos por segundo.
- cTnI.- Troponina I.
- cTnT.- Toponina T.
- DMVM.- Enfermedad de la válvula mitral mixomatosa
- ECG.- Electrocardiograma.
- EITUB.- Enfermedad idiopática del tracto urinario bajo de gatos.
- ETA.- Receptor endotelina alfa.
- ETB.- Receptor endotelina beta.
- ET-1.- Endotelina-1.
- IAM.- Infarto agudo de miocardio.
- IC.- Insuficiencia cardiaca.
- ICC.- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- ISACHC.- International Small Animal Cardíac Council.
- MVD.- Enfermedad de la válvula mitral.
- NAD.- Nicotinamida Adenina Dinucleótido.
- LDH.- Lactato deshidrogenasa.
- PDA.- Persistencia de ducto arterioso.

- PMI.- Punto máximo de impulso.
- Rx.- Rayos x
- TLLC.- Tiempo de llenado capilar.
- UCI.- Unidad de cuidados intensivos.
- VHS.- Vertebral heart score.

I. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y evaluación de patologías cardíacas en animales menores supone un gran reto. A menudo, la historia del paciente es inespecífica; la intensidad o presencia de un murmullo cardíaco encontrado en la exploración física no siempre constituye una medida confiable para evaluar la severidad de la enfermedad; las enfermedades pulmonares concurrentes pueden alterar la interpretación de las placas radiográficas del tórax; y la ecocardiografía y otros métodos diagnósticos, pueden no estar disponibles o implicar un alto costo. Los biomarcadores encontrados en sangre son capaces de detectar y comprobar la enfermedad cardíaca, y en esto radica su importancia (Oyama, *et al*., 2015).

Se define un biomarcador, como una substancia producida por un tejido determinado con posibilidad de detectarse en sangre o suero. Clínicamente, resulta útil si se libera en una medida correspondiente al avance de la patología determinada y proporciona información sobre la presencia, la severidad y el pronóstico del proceso patológico (Braunwald, 2008).

Los biomarcadores cardiacos son un importante instrumento en el diagnóstico de las patologías de origen cardiaco. El avance en la investigación y desarrollo de pruebas más accesibles, aumentará su uso en la experiencia clínica y probablemente se esclarezcan otras aplicaciones, por ejemplo, la capacidad de pronóstico, la estimación del riesgo y el monitoreo del tratamiento (Alvares, 2012).

Para Atkins *et al.* (2009), la causa más común de la insuficiencia cardíaca congestiva en caninos tiene como origen la enfermedad valvular crónica degenerativa mientras que en los felinos, la cardiomiopatía hipertrófica es la patología cardiaca más encontrada (Borgeat *et al.*, 2014). El monitoreo del progreso de las cardiopatías y el desenvolvimiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, depende normalmente de radiografías y ecocardiografías seriadas. El uso de ecocardiografías para estratificar el riesgo y monitorear el progreso de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), puede ser de acceso limitado para los pacientes. Asimismo, el uso potencial de los biomarcadores cardíacos se torna atractivo para el medio veterinario, pues podría servir para aclarar el diagnóstico y promover el monitoreo, tanto de la progresión como de la respuesta a la terapia

en animales con enfermedades cardiacas (Reimann *et al.*, 2016; Winter *et al.*, 2017).

Recientemente, el progreso de la investigación en veterinaria ha otorgado nuevos panoramas sobre la utilización de biomarcadores en la valoración de la función cardíaca en caninos y felinos. El objetivo de este trabajo es actualizar la información disponible en medicina veterinaria, sobre los biomarcadores cardíacos que se han usado y se usan actualmente para conocer sus aplicaciones en la detección de problemas cardíacos en animales menores.

El conocimiento y la comparación de estos biomarcadores, servirá como una guía para los clínicos, ayudando en la correcta interpretación y diagnóstico de enfermedades cardiacas. Conocer sus diversos comportamientos en procesos cardiológicos, aumentará la capacidad de pronóstico y ayudará en la decisión de una correcto protocolo terapéutico. Además, incrementará la capacidad de diagnósticos más tempranos, lo que se traduce en una mayor probabilidad de éxito en el tratamiento o control de la cardiopatía.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANATOMÍA CARDÍACA

El sistema cardiovascular se compone por el corazón; por arterias, que se encargan de conducir la sangre desde el corazón hacia los distintos tejidos; los capilares; que son los vasos sanguíneos más pequeños de los tejidos, y son el lugar donde se permite el intercambio entre la sangre y los tejidos, y las venas; que transportan la sangre hasta el corazón (Getty, 1982).

2.1.1 Corazón

Según las diferentes especies, el corazón varía en tamaño y morfología, pero se pueden considerar características generales. El corazón es una poderosa bomba que está recubierta de un saco pericárdico. La pared tiene tres capas, que son de dentro hacia afuera: endocardio, miocardio y epicardio. El epicardio es la capa visceral del pericardio seroso, el miocardio es el músculo del corazón y el endocardio es la capa endotelial de las cavidades cardiacas (Getty, 1982).

2.1.2 Estructura

El tamaño, forma y posición del corazón se modifica dependiendo de la especie animal. Pero en todas, se encuentra ocupando una extensa área de la zona media del mediastino. Tiene forma casi cónica y relativamente aplanado, incorporado a su base por los grandes vasos, sin embargo, queda totalmente libre en el pericardio y de posición asimétrica. El corazón está dividido por 4 cámaras; las dos aurículas en la zona dorsal y dos ventrículos en la zona ventral; por dentro, las aurículas se dividen por el septum interauricular y los ventrículos por el septum interventricular (Getty, 1982).

2.1.3 Sistema de conducción del corazón

El corazón tiene como finalidad bombear y recibir la sangre, para lograr esto se contrae y relaja sucesivamente. Esta alternancia entre contracción y relajación se considera un fenómeno miogénico. El ritmo cardiaco se debe a un nódulo sinoatrial, el nódulo atrioventricular, el haz atrioventricular y el conducto terminal conocido también como fibra de Purkinje. Las fibras musculares del corazón están interconectadas entre si formando la masa funcional. Las contracciones rítmicas intrínsecas se deben al músculo cardiaco modificado, que hace de sistema de conducción (Getty, 1982).

2.1.4 Irrigación

El corazón recoge el flujo sanguíneo venoso por medio de tres canales. El atrio, que recibe la sangre venosa del seno coronario, La vena cava caudal, que recoge la sangre procedente del abdomen, región pélvica y miembros pélvicos y la vena cava craneal, que lleva la sangre de la cabeza, cuello, miembros torácicos y región torácica. Una vez que la sangre que retorna al corazón ingresa en el atrio derecho, para luego pasar al ventrículo del mismo lado. De allí se eyecta a los pulmones, a través del tronco pulmonar, que se origina en el ventrículo derecho. Luego de pasar por los pulmones regresa de nuevo al corazón, una vez que ha eliminado el dióxido de carbono y ha tomado el oxígeno, viaja dentro de las venas pulmonares en dirección a la aurícula izquierda, para luego pasar al ventrículo del mismo lado. El ventrículo izquierdo eyecta la sangre, que viaja por la aorta y arterias sistémicas, a todos los capilares y regresa al corazón por las venas cavas (Getty, 1982).

2.1.5 Pericardio

El pericardio es un saco fibroso que rodea al corazón y parte de los grandes vasos que se conectan a este. Su forma es similar a la del corazón y la capa fibrosa es relativamente delgada, pero fuerte e inelástica. Es brillante, liso y contiene un poco de líquido seroso claro en la cavidad pericardial. Al igual que otras membranas serosas están formadas de dos partes, parietal y visceral. La

parte parietal cubre la capa fibrosa y están íntimamente unidas. La parte visceral cubre el corazón y parte de los grandes vasos y por ello se nombra epicardio (Getty, 1982).

Imagen 1. Corazón felino normal – Vista anterior (adaptado de Hill´s atlas, 2008)

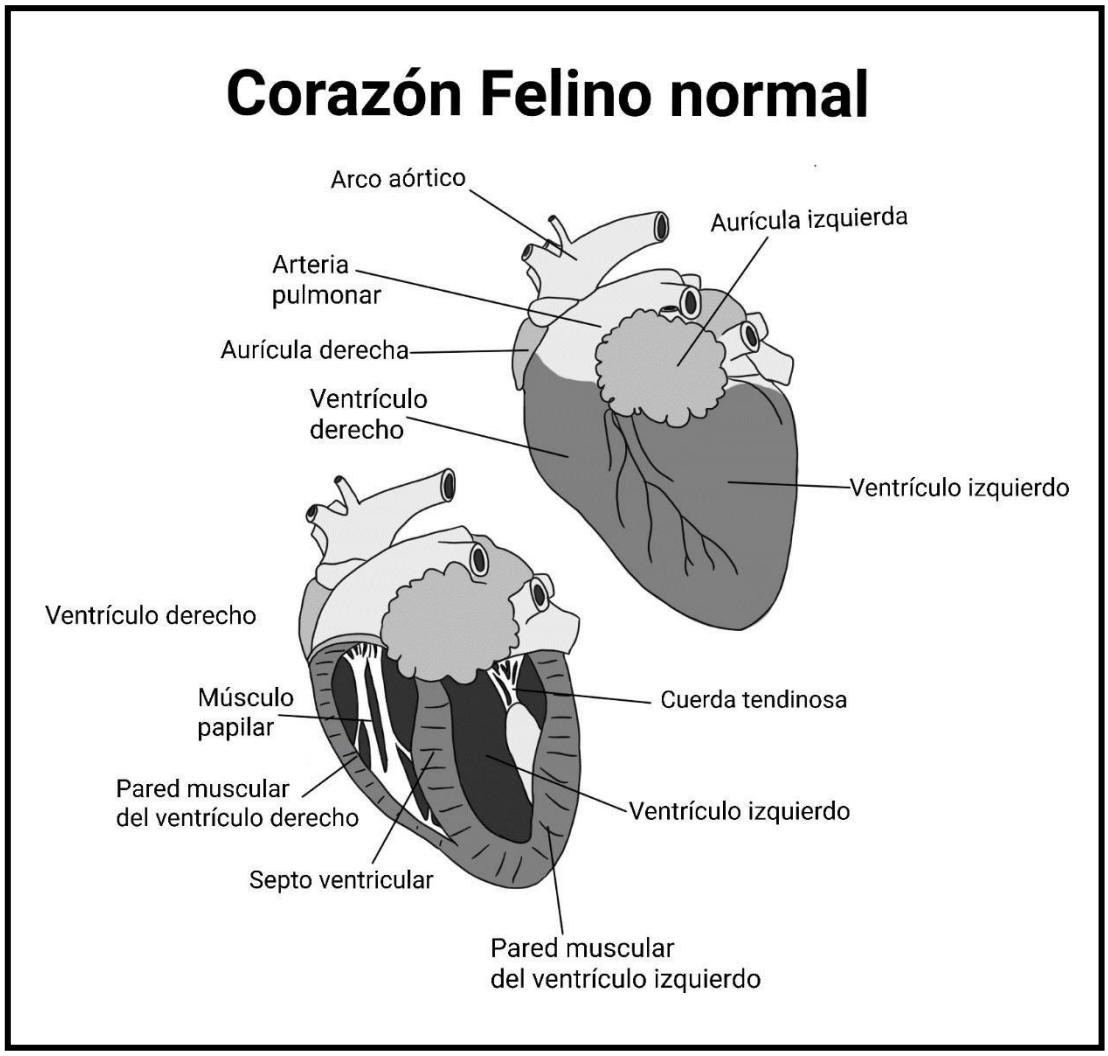
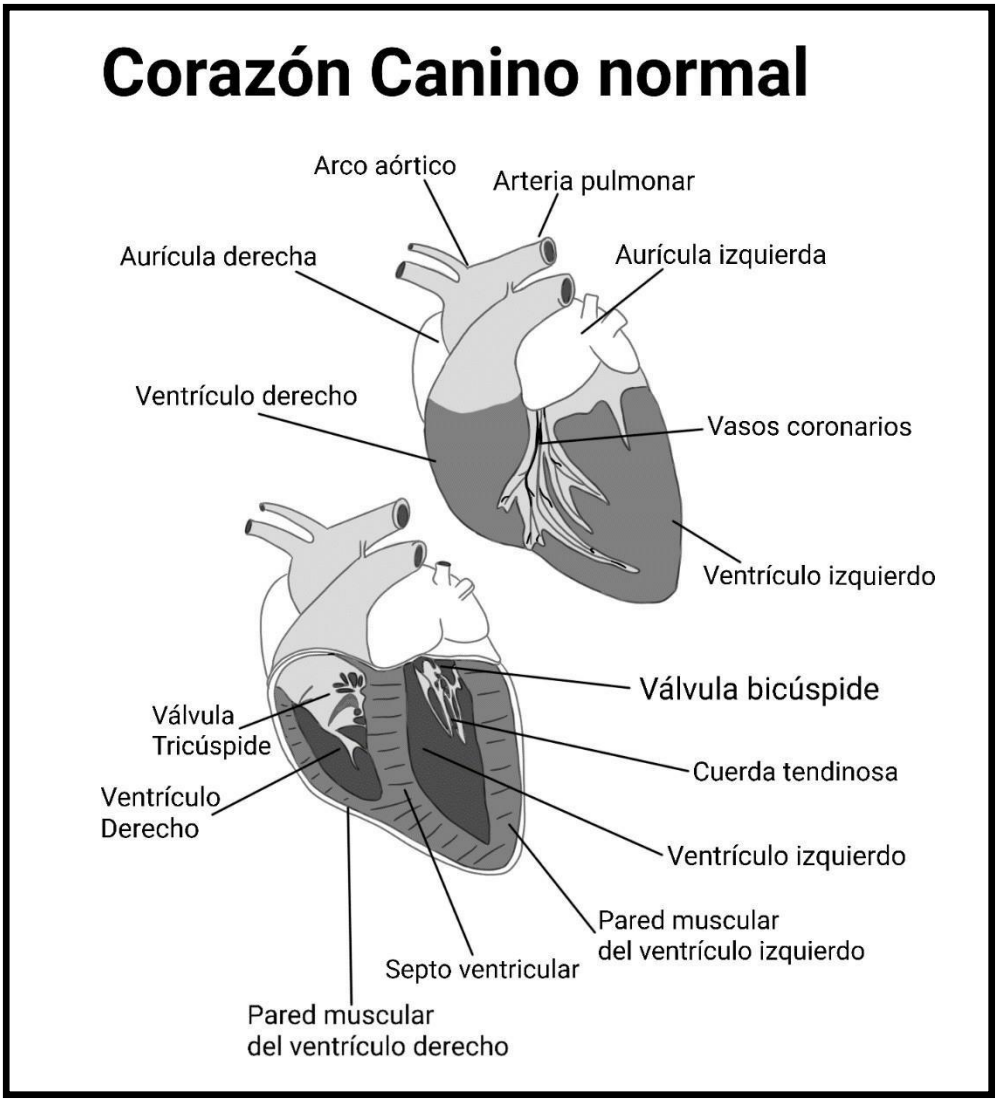


Imagen 2. Corazón canino normal – Vista anterior (adaptado de Hill´s atlas, 2008)



2.2 INSUFICIENCIA CARDÍACA

2.2.1 Definición

La insuficiencia cardíaca puede interpretarse como el punto final clínico de la mayoría de las cardiopatías. Frecuentemente resulta difícil definir la insuficiencia cardíaca de una manera concisa y precisa, puesto que la causa subyacente del desarrollo de la insuficiencia cardíaca varía significativamente entre enfermedades y especies (Ettinger, Feldman, 2007).

También podemos decir que “la insuficiencia cardíaca se considera un síndrome” en el que los mecanismos homeostáticos del corazón, no son capaces de conservar la circulación adecuada para las necesidades del cuerpo, o producen presiones venosas excesivas (Luis, Swift, 2000).

Este síndrome es producido por una cardiopatía que causa disfunción diastólica, sistólica, o las dos simultáneamente, con un compromiso capaz de contrarrestar los componentes compensatorios del sistema cardiovascular. En el proceso de insuficiencia cardíaca, el corazón carece de la capacidad de eyectar la sangre con una regularidad apropiada como que satisfaga los requerimientos metabólicos de los tejidos o lo compensa aumentando las presiones de llenado (Alvares, Cruz, 2009).

En el 2001, Katz “define la insuficiencia cardíaca como un síndrome clínico” en el que una enfermedad cardiaca incrementa la presión venosa, reduce el gasto cardíaco, se presentan anormalidades moleculares y muerte de miocitos cardíacos, lo que produce un deterioro creciente del corazón.

En conclusión, la insuficiencia cardíaca puede ser desencadenada por muchas etiologías, que se mencionan en la siguiente tabla. Consecuentemente, no es posible definirla en un simple término universal.

Tabla 1. Principales causas de la falla cardíaca (Adaptado de: Knight, 1996).



2.2.2 Clasificación

Si vemos el corazón como una máquina, puede fracasar como bomba, o bien puede fallar en la eyección, no enviando la correcta cantidad de sangre a la aorta o a la arteria pulmonar, lo que imposibilita conservar la presión arterial (alteraciones anterógradas), también puede existir una reducción del retorno venoso o variaciones en el llenado cardíaco (alteraciones retrógradas) (Alvares, Cruz, 2009).

Durante los años, se ha buscado clasificar la insuficiencia cardíaca de la manera más útil, lo que ha llevado a que existan distintos tipos de clasificación, que van desde las bases anatómicas, que clasifica la insuficiencia cardíaca según la patología o el defecto subyacente, la clasificación funcional de insuficiencia cardíaca de la Asociación Cardíaca de Nueva York (Knight, 1989) el sistema ISACHC de clasificación de la insuficiencia cardíaca (ISACHC, 1995). Estos últimos basan su clasificación en la presentación de distintos signos clínicos, como también la presencia de algunos hallazgos en exámenes clínicos. Estas clasificaciones, no tomaban en cuenta pacientes asintomáticos que podía o no tener un daño cardiaco severo. Por este motivo, en el 2009, el American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), desarrolló una nueva clasificación que permite dar mejores pronósticos, hacer protocolos de control, detectar pacientes asintomáticos y tratar al paciente cardíaco de la mejor manera, tal como lo muestra el siguiente cuadro:

Tabla 2. Sistema de estadíos según la clasificación del ACVIM (Atkins, 2009)

Fase	Descripción de la fase y sus subfases
Fase A	**Pacientes con RIESGO de presentar una cardiopatía, sin soplo.** Para la enfermedad valvular degenerativa se podrían incluir los Cavalier King Charles Spaniels, perros de pequeño tamaño, etc.,razas con predisposiciones genéticas o congénitas, pacientes con patología sistémica que puedan tener implicaciones cardíacas.
Fase B	**Pacientes con una enfermedad estructural cardiaca que NUNCA ha dado sintomatología.** Por ejemplo, pacientes en los que se detecta un soplo en una exploración rutinaria.
B1	**Cambios hemodinámicos insignificantes.** No aparecen alteraciones en los exámenes realizados (radiografía torácica, ecocardiografía). Son normotensos. Los análisis sanguíneos son normales.
B2	**Cambios hemodinámicos que producen remodelación cardiaca.** Se identifican claramente modificaciones cardiacas (por ejemplo aumento auricular o ventricular izquierdo para la enfermedad valvular degenerativa) como consecuencia de la disfunción que genera la cardiopatía. Son normotensos.
Fase C	**Pacientes que presentan o han presentado signos de ICC.** Se incluyen los pacientes con sintomatología clínica, ya sea en el momento de la exploración o anteriormente y que ahora están compensados y asintomáticos por la respuesta a la terapia. Se diferencian dos subgrupos: • **EN FASE AGUDA:** cuando requieren de tratamiento hospitalario. • **EN FASE CRÓNICA:** cuando la terapia se dispensa para el domicilio.
Fase D	**Pacientes con una respuesta refractaria a la terapia convencional.** Son aquellos pacientes en las que las terapias convencionales no resuelven los signos severos de fallo cardiaco. Deben intentarse otras medidas terapéuticas para mantener al paciente con una mínima calidad de vida. Se diferencian también dos subgrupos: • **EN FASE AGUDA:** cuando las terapias se administran en el hospital. • **EN FASE CRÓNICA:** cuando se establece un tratamiento para administrar al paciente en el domicilio.

2.2.3 Método fisiopatológico de descripción de la Insuficiencia Cardíaca

2.2.3.1 Sobrecarga de volumen

La sobrecarga de volumen se define como un proceso en el que una o más cámaras cardíacas operan con un volumen de sangre superior al volumen de eyección posterior. El reflujo de tricúspide, reflujo mitral, insuficiencia aórtica, el conducto arterioso persistente y defecto septo ventricular (con anastomosis izquierda – derecha) se encuentran dentro de esta categoría (Luis, Swift, 2000).

2.2.3.2 Sobrecarga de presión

La sobrecarga de presión se refiere a un aumento en la impedancia a la expulsión ventricular de sangre, particularmente cualquier tipo de atasco del conducto de salida de flujo ventricular. Pues el ventrículo tiene que exceder la resistencia a la expulsión de sangre, están aumentadas las presiones intraventriculares sistólicas. La estenosis pulmonar, estenosis aórtica, hipertensión pulmonar e hipertensión sistémica, se consideran dentro de esta categoría (Luis, Swift, 2000).

2.2.3.3 Insuficiencia miocárdica

La insuficiencia miocárdica se refiere a la disminución de la contractibilidad del miocardio, con cargas de presión y de volumen normales en un comienzo. El origen puede ser conocido o idiopático. Una patología cardíaca subyacente puede producir una insuficiencia miocárdica secundaria, por ejemplo una sobrecarga crónica de volumen u otras causas varias. La cardiomiopatía dilatada idiopática, la deficiencia de taurina en gatos, la administración de doxorrubicina (quimioterapia), secundaria a taquicardias sostenidas, secundaria a sobrecarga de volumen cardíaco, secundario a sobrecarga de presión crónica, se cuentan en esta categoría (Luis, Swift, 2000).

2.2.3.4 Disfunción diastólica

La diástole, la fase de llenado en el ciclo cardíaco tiene tanta importancia como la sístole, la fase de eyección. La disminución del llenado conlleva a una reducción del volumen de contracción, y al incremento de las presiones atriales (insuficiencia anterior y posterior) (Luis, Swift, 2000).

La diástole se considera más compleja que la sístole, comprende varias fases: llenado pasivo (rápido) inicial, diástole (pausa), y contracción atrial. Las causas de las inestabilidades diastólicas son la conformación anormal de la cámara, la relajación anormal, el incremento de la frecuencia cardíaca e interferencia mecánica del llenado. La isquemia miocárdica y la cardiomiopatía hipertrófica forman parte de la relajación anormal del miocardio, por otro lado; la enfermedad miocárdica infiltrativa (linfomas, etc.), la cardiomiopatía restrictiva, fibrosis miocárdica / endocárdica, enfermedad pericárdica (efusiones o pericarditis constrictiva), y nuevamente la cardiomiopatía hipertrófica forman parte de la reducción de la capacidad de distensión de la cámara. Otras causas podrían obstruir el flujo de entrada mitral, las neoplasias intracardiacas y la estenosis mitral pertenecen a esta categoría (Luis, Swift, 2000).

2.2.3.5 Perturbaciones en el ritmo

Las taquiarritmias importantes y las bradiarritmias graves pueden comprometer el rendimiento cardíaco, y disminuir la presión arterial media llegando a producir signos de insuficiencia cardíaca (Luis, Swift, 2000).

2.2.3.6 Situaciones de alto rendimiento

Los estados hipercinéticos o hipermetabólicos precisan un incremento del rendimiento cardíaco para conservar los requerimientos de la perfusión tisular. Los mecanismos homeostáticos compensatorios iniciales son el incremento de la contractibilidad y la frecuencia cardíacas, la retención de agua y sodio y la vasoconstricción. Puede producirse hipertrofia y dilatación miocárdica, y en los casos extremos puede incluso progresar a insuficiencia cardíaca. La anemia

crónica grave, la tirotoxicosis, hipotermia, pirexia, fistula arteriovenosa y la gestación, son situaciones de alto rendimiento (Luis, Swift, 2000).

2.3 MÉTODOS DIAGNOSTICOS PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA

2.3.1 Anamnesis

La anamnesis nos brinda información importante sobre nuestro paciente, hacerlo de manera metódica ayuda a recolectar información importante. Es importante seguir estos pasos:

- **Reseña del paciente:**

  Información del paciente (especie, sexo, edad, raza), información de su ambiente, información del propietario.

- **Anamnesis detallada:**

  Escasa tolerancia al ejercicio, aumento de actividad por las noches, ocurrencia de desmayos, presencia de tos, distención de abdomen.

- **Examen físico:**

  Coloración de mucosas, tiempo de llenado capilar (TLLC), temperatura corporal, frecuencia cardíaca, pulso, palpación abdominal, estado de conciencia y auscultación del campo pulmonar y presencia soplos cardíacos.

- **Exámenes de laboratorio:**

  Hemograma, bioquímica sérica, urianálisis, radiología, electrocardiografía, ecocardiografía, angiografía, (Birchard, Sherding, 1994).

2.3.2 Examen físico

El examen físico es de suma importancia para ejecutar una correcta valoración del sistema cardiovascular. El examen debe tener en consideración 3 pasos:

- Inspección
- Palpación
- Auscultación (Birchard, Sherding, 1994).

2.3.2.1 Inspección

La inspección inicia cuando el paciente entra al consultorio se debe evaluar los siguientes puntos (Birchard, Sherding, 1994):

2.3.2.2 Palpación

Según el diccionario, la palpación se define como el proceso de examinar el cuerpo utilizando el sentido del tacto. En especial, la técnica se realiza como método exploratorio de diagnóstico médico sobre las partes externas del cuerpo o las cavidades accesibles. En el examen físico se deben palpar distintos puntos anatómicos con el fin de recaudar información sobre el corazón.

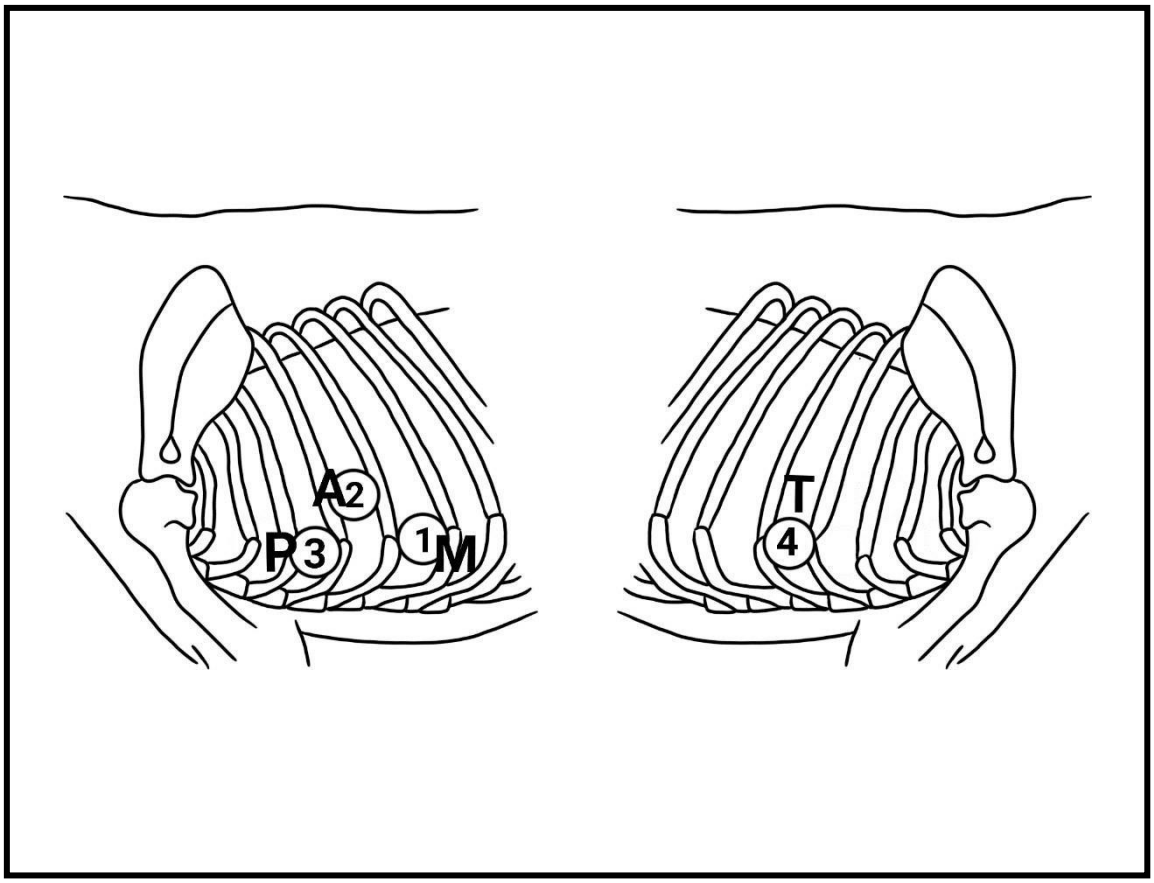
2.3.2.3 Auscultación

La auscultación se define como "la "exploración de los sonidos que se producen en el interior de un organismo animal, especialmente en la cavidad torácica y abdominal, mediante los instrumentos adecuados o sin ellos. Es una muy importante y valiosa herramienta en el examen físico. Puntualmente al evaluar el sistema cardiovascular, auscultar con el estetoscopio nos ayuda a revelar los sonidos del corazón, que pueden ser normales y anormales. Las diversas enfermedades cardiacas comúnmente generan sonidos anormales del corazón, por ello, la auscultación nunca debe pasarse por alto pues es una gran ayuda diagnostica (Darke, 1996). También los pulmones deben auscultarse detalladamente en todos los pacientes. Una respiración dificultosa comúnmente indica que el paciente está cursando una enfermedad respiratoria primaria, sin embargo, los sonidos respiratorios anormales también aparecen en procesos respiratorios secundarios como efusión pleural y edema pulmonar.

La auscultación permite al clínico obtener el ritmo cardiaco y la frecuencia cardíaca, no se debe olvidar como influyen la inspiración y espiración en estas variables (Darke, 1996).

Al auscultar se deben considerar los posibles artefactos sonoros, como sonidos respiratorios, sonidos sordos producidos por temblores y sonidos crepitantes cuyo origen es el roce del pelo. Es muy importante conocer los puntos anatómicos para poder evaluar las distintas estructuras del corazón, estas se muestran en la imagen 3 y se detallan en la tabla 3.

Imagen 3. Localización de los puntos anatómicos para la auscultación (Ynajara, 2008).



a) A. Válvula aórtica.
b) P. Válvula pulmonar.
c) M. Válvula mitral.
d) T. Válvula tricúspide.
e) 1,2,3,4. Espacios intercostales, mas detalle en tabla 3.

Tabla 3. Ubicación anatómica de las correctas áreas de auscultación (adaptado de Miller, Tiley, 1995).

	Perro	Gato
Área pulmonar lado izquierdo	Entre el 2do y 4to espacio intercostal, levemente sobreel esternón.	Del 2do al 3er espacio intercostal, de 1/3 a 1/2 del esternón.
Área aórtica lado izquierdo	Desde el 3er a 4to espacio intercostal, encima de la unión costocondral.	Desde el 2do hasta el 3er espacio intercostal dorsal al área pulmonar.
Área mitral lado izquierdo	En el 5to espacio intercostal, en la unión costocondral.	En el 5to a 6to espacio intercostal, a 1/4 delesternón.
Área tricúspide lado derecho	Desde el 3er a 5to espacio intercostal próximo a la unión costocondral.	En el 4to a 6to espacio intercostal, enfrentado al plano Mitral.

2.3.2.4 Sonidos cardíacos

Existen 4 sonidos cardiacos con posibilidad de ser auscultados, el primero se denomina S1 y el segundo S2, ambos se relacionan con el cierre valvular, y son de alta frecuencia e intensidad. Los sonidos restantes, denominados S3 y S4 no son normales, son sonidos galopantes, y son muy difícil de percibir en los gatos (Darke, 1996). En la imagen 4, se muestra el orden de los sonidos en el ciclo cardíaco.

Imagen 4. Sonidos cardíacos en el ciclo cardíaco (Ynajara, 2008).



Durante la sístole ocurre S1 que se producen cuando las válvulas atrioventriculares se cierran, estas son la válvula mitral y la válvula tricúspide, la intensidad del sonido se produce principalmente cuando se cierra la válvula mitral (imagen 4). Al terminar la eyección ventricular (al final de la sístole) se produce S2 que es más corto y se produce cuando las válvulas semilunares se cierran, estas son la válvula aórtica y la válvula pulmonar. El sonido S2 se compone de dos eventoscuando se cierra la válvula aórtica y cuando se cierra la válvula pulmonar (imagen 4), regularmente ambos eventos se producen simultáneamente en caninos y felinos, o se producen tan cerca que es difícil separarlos para el médico, ya que se requiere alrededor de 30 a 50 msg de intervalo entre dos sonidos para que el oído humano pueda reconocerlos (Darke, 1996). Existen diversas causas que pueden alterar la intensidad de los sonidos cardiacos normales, por ejemplo las arritmias.

- Causas que aumentan la intensidad:

  Condición corporal, forma del tórax, porcentaje de hidratación, taquicardia, fiebre y miedo.
- Causas que disminuyen su intensidad:

  Sobrepeso, efusiones pleurales o pericárdicas, tumores torácicos y hernias diafragmáticas (Kittleson, Kienle, 1998).

Además de lo mencionado, se debe recordar que cada animal puede producir una intensidad distinta de los sonidos. Ocasionalmente S2 puede oírse separado, esto sucede más en medicina veterinaria y es raro en medicina humana, al parecer la causa serían la diversidad de tamaños en los animales y las frecuencias cardiacas que suelen ser más altas (Darke, 1996).

Los sonidos de galope, mencionados anteriormente, son sonidos son de baja frecuencia y son más comunes en el perro. Pero en el gato, este sonido es de frecuencia alta, e incluso alcanza ser más alto que S1 y S2. La causa de S3 puede aparecer cuando el ventrículo se ha llenado muy rápido, usando la campana en la región mitral puede auscultarse con mayor claridad y puede indicar de insuficiencia de las válvulas mitral y tricúspide o dilatación ventricular. En algunos casos S3 puede ser tan fuerte que se confunde con S2 y e incluso puede ser palpado al colocar la punta de los dedos sobre el ápice del corazón (Kittleson, Kienle, 1998).

S4 es un sonido de baja frecuencia, producido en la sístole atrial cuando vibran las paredes ventriculares. Es posible que ocurra cuando los atrios intentan sobrellenar un ventrículo muy distendido, o al transportar sangre a un ventrículo con elasticidad reducida. Para generar un S4 audible deben estar presentes las contracciones atriales. En felinos con cardiomiopatías es común auscultar S4. En caninos es posible auscultar un S4 muy sutil que la mayoría de veces se pierde en el fondo. Cuando la frecuencia cardiaca es mayor a 180 latidos por minuto, se produce un llenado ventricular excesivamente rápido, por lo que las sístoles atriales son muy continuas, si se llegara a producir un tercer o cuarto sonido o ambos sonidos paralelamente, sería imposible de diferenciar, es en estos casos que se habla de sumación o un sonido de galope (Darke, 1996).

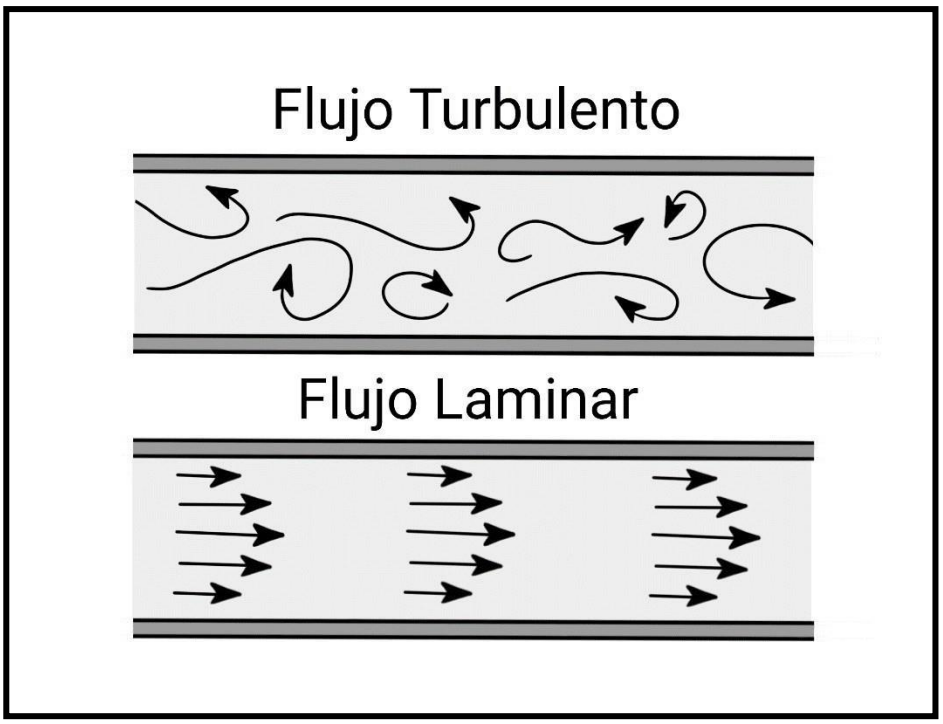
Existe otro sonido llamado “click sistólico”, este se produce en la sístole entre S1 y S2. Puede presentar una posición aleatorea (acercarse o alejarse de S2) o incluso aparecer y desaparecer (Kittleson, Kienle, 1998). Estos clicks son de origen desconocido, aunque se sospecha de un prolapso y vibración de una de las valvas de la válvula mitral, que golpearía el atrio izquierdo. La mayoría de estos pacientes terminan desarrollando un soplo mitral, aunque existen casos que nunca presentan alteraciones. Este sonido es de alta frecuencia y produce

tres sonidos cardiacos detectables, ue muchas veces se confunden con S3 y S4 (Kittleson, Kienle, 1998).

2.3.2.5 Soplos cardíacos

Un soplo cardiaco se define como una sucesión extensa de turbulencias y vibraciones audibles que proceden de los grandes vasos sanguíneos o del corazón. Se generan por dos condiciones, la turbulencia de la sangre y por la vibración de alguna estructura del corazón (una cuerda tendinosa o una valva) (Darke, 1996).

Imagen 5. Diferencia entre flujo laminar y flujo turbulento (adaptado de Ynajara, 2008).



La turbulencia de la sangre se produce cuando:

- La velocidad del flujo sanguíneo es muy alta.
- La sangre es transportada de una estructura estrecha a una más ancha.
- La sangre pierde su viscocidad, por ejemplo, en un animal con anemia Darke, 1996).

Los soplos cardíacos se clasifican de diversas maneras, por ejemplo, en funcionales, patológicos, por su localización al auscultar, por su intensidad como se muestra en la tabla 5 e incluso por el momento del ciclo cardiaco.

Funcionalmente los soplos se dividen en funcionales y patológicos (Miller, Tilley, 1995; Darke, 1996), los funcionales se subdividen en soplos fisiológicos y en soplos inocentes. Los soplos fisiológicos ocurren cuando se presenta hipoproteinemia, pirexia, anemia; y los soplos inocentes no se asocian a ninguna cardiopatía. Consecuentemente; la detección de un soplo no significa que hay enfermedad cardiovascular. Un ejemplo común de soplo inocente se da en los cachorros, estos tienen un gran volumen de eyección de sangre pues sus vasos sanguíneos son más grandes comparados a los vasos del adulto, razón por la cual, presentarían soplos inocentes cuando se exitan, lo que aumenta las catecolaminas en circulación. Dichos soplos inocentes desaparecen con el normalmente al cumplir las 12 a 16 semanas o cuando la excitación disminuye (Darke, 1996). Los soplos patológicos se producen por problemas cardiacos o vasculares, por ejemplo en casos de estenosis de grandes vasos, estenosis valvular, insuficiencia valvular, comunicaciones de septo ventricular o atrial (Kittleson, Kienle, 1998). Es importante describir la intensidad de un soplo pues en algunas enfermedades hay una relación directamente proporcional entre la intensidad del soplo y el grado de severidad de la lesión, un ejemplo de esto se da en la enfermedad valvular degenerativa. Sin embargo existen procesos en los que no se respeta esta relación, como los defectos de septo ventricular, en este caso, incluso un defecto muy grande puede no producir ningún sonido, por el contrario, si la anomalía es tenue se puede percibir un soplo muy fuerte (Darke, 1996). Los soplos se pueden clasificar de muchas maneras, que serán presentadas a continuación:

- **Localización del soplo**

Se puede sospechar del origen del soplo por la localización, tomando en cuenta las zonas donde se sitúa cada válvula (Kittleson, Kienle, 1998). Así tenemos que si un soplo se escucha mejor:

- En la base del corazón, al lado izquierdo, el soplo tiene como origen una estenosis aórtica o pulmonar.
- En el ápice al lado derecho, el soplo tiene como origen una regurgitación mitral.
- En la región axilar izquierda, en el área craneal izquierda del tórax el soplo tiene como origen una PDA (persistencia del ducto arterioso) (Darke, 1996).

Tabla 4. Clasificación de los soplos cardíacos (Levine – Harvey) (Chizner, 2007).

Grado 1	Se oye un leve soplo haciendo un esfuerzo especial (se requiere concentración).
Grado 2	Se oye un leve soplo pero se identifica inmediatamente.
Grado 3	Se oye un soplo moderadamente fuerte.
Grado 4	Se oye un soplo fuerte asociado con frémito.
Grado 5	Se oye un soplo muy fuerteinmediatamente el estetoscopio toca la pared torácica. Se detecta intensa vibración en el torax.
Grado 6	Se oye un soplo más fuerte escuchado aún sin el estetoscopio, se detecta intensa vibración en el torax.

El clínico debe detectar el PMI del soplo, que es el lugar donde se escucha más intensamente el soplo. La mayoría de veces lo soplos se perciben intensamente en un área en particular, sin embargo se pueden irradiar a otras áreas lo que hace más difícil localizar su origen (Darke, 1996).

- **Soplos según el momento del ciclo cardiaco**

Otra categoría de clasificación de los soplos, se da por el momento del ciclo cardiaco en el que se perciben, así tenemos: los que comienzan luego del S2 y llegan hasta el S1, estos se conocen como soplos diastólicos. Contrariamente los soplos que se perciben en sístole o S1 y se mantienen hasta el S2, se conocen como soplos sistólicos, estos a su vez pueden distinguirse en:

- Soplo holosistólico: se percibe solo durante el S1.
- Soplo pansistólico: se percibe durante el S1 y el S2. Además, la mayoría de los soplos son detectados cuando se produce la sístole (Darke, 1996).

2.3.3 Radiología torácica

Durante mucho tiempo, la radiografía torácica se consideró como una técnica diagnóstica que otorgaba una valiosa información de los pacientes con cardiopatías. Incluso Darke, en 1996, mencionó que gracias a esta podemos confirmar o descartar cardiomegalia y ocasionalmente se puede detectar con precisión dilatación en alguna de las cámaras o de vasos sanguíneos. Además, se puede detectar la existencia de edema pulmonar, efusión pleural y pericárdica, también ayudan en el control del tratamiento instaurado. Lo cierto es que, su interpretación también es difícil, y aunque resulta útil para evaluar el campo pulmonar, Pino en el 2008, concluyó que no es la mejor herramienta al momento de valorar pacientes con enfermedad cardiovascular y que es un método inexacto para determinar el tamaño cardíaco completo tanto como el de los ventrículos y de las aurículas (PINO, 2008).

Aún asi, es una herramienta útil para el Médico Veterinario pues le permite valorar ligeramente el tamaño y la forma del corazón, el parénquima pulmonar y sus vasos. Anomalías encontradas pueden aclararse con otros métodos diagnosticos.

Las vistas utilizadas para evaluar el tórax son la Ventro Dorsal, Dorso Ventral y Latero Lateral (Couto, Nelson, 2010). Sin embargo, Es muy importante considerar la posición del animal al tomar la placa, pues de no ser correcta puede

producir artefactos en forma de siluetas grandes o redondas llevando a un error en el diagnóstico (Couto, Nelson, 2010).

Otros puntos importantes para un correcto diagnostico radiográfico, son la disposición torácica del perro, que varía entre razas, por ejemplo en el Doberman, Galgo, Setter, el tórax es profundo y estrecho, el corazón parece estar vertical y en comparación con el volumen torácico total, se ve pequeño. Por otro lado, en perros de tamaño intermedio y proporción torácica promedio como Labrador Retriever, Pastor Alemán, Border Collie; "la base del corazón está inclinada en dirección más craneal y su borde craneal parece descansar a lo largo del esternón" (Tiley *et al*., 2008).

La técnica del Vertebral Heart Score (VHS), se desarrolló para calcular el tamaño del corazón canino y felino en radiografías, tomando en cuenta que hay una fuerte correlación entre el tamaño del corazón y la longitud del cuerpo, sin tomar en consideración la conformación del tórax (Buchanan, Bücheler, 1995). Dicha técnica sirve para evidenciar si presenta cardiomegalia, valorando el tamaño de la silueta cardíaca utilizando una proyección radiográfica lateral de tórax. Sirve también para evaluar el progreso de la cardiomegalia al comparar los distintos esultados del VHS adquiridos en el tiempo. También tiene cierto valor predictivo de fallo cardíaco congestivo, cuando se observa un aumento del VHS de 0,25 vértebras en un lapso de tres meses (Pascual, 2019). Las siguientes imágenes son de una proyección radiográfica lateral de tórax de perro sin cardiomegalia, donde se realiza el VHS paso a paso.

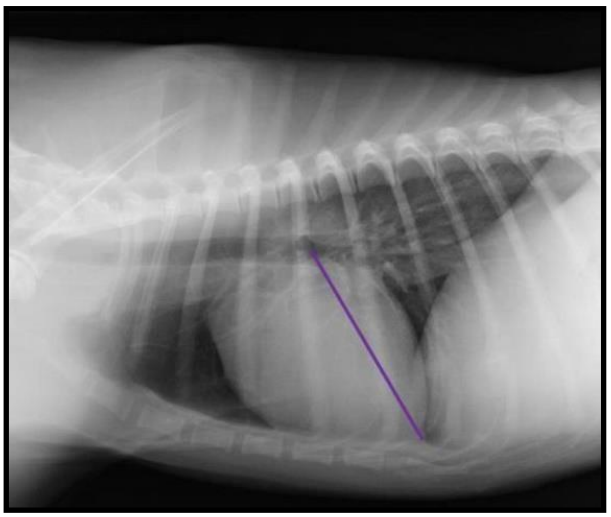


Imagen 6. VHS long axis.

El eje largo (o long axis) mide la silueta cardíaca en su longitud. Comienza en el borde ventral de la carina y termina en el ápex cardíaco.

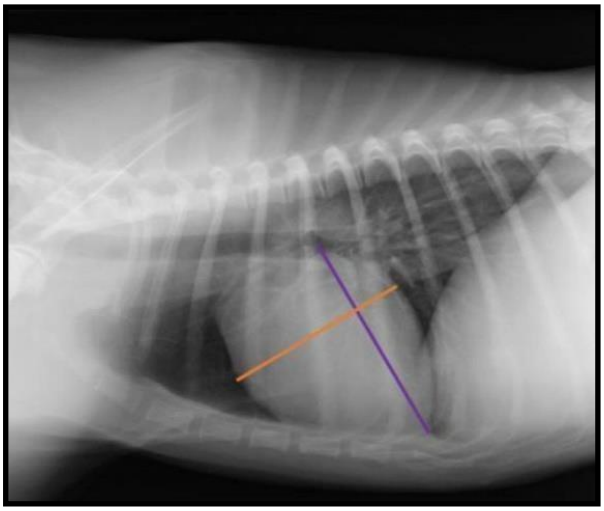


Imagen 7. VHS short axis.

El eje corto (o short axis), estima la dilatación máxima del corazón, esta medida es perpendicular al eje largo y se proyecta en la porción más amplia de la silueta cardíaca.

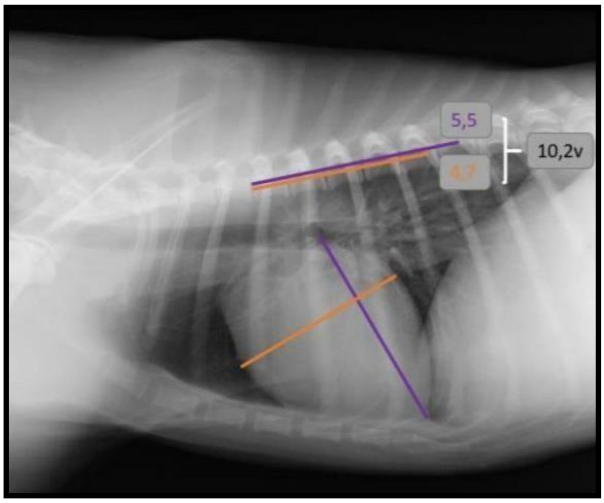


Imagen 8. Obtención de VHS

Ambos ejes cardíacos trazados se trasladan a la columna vertebral, empezando en la cuarta vertebra torácica y se cuentan los cuerpos vertebrales que suman ambas mediciones. Este resultado es el VHS.

2.3.4 Electrocardiografía

El electrocardiograma registra gráficamente las transiciones de potencial eléctrico de la acción del corazón, dentro de un intervalo de tiempo. Dichas transiciones son captadas con unos electrodos que se colocan en la piel, y a su vez, los conductores llevan la información al electrocardiógrafo, este último calcula los potenciales de acción del corazón quedando registrados (Argente y Álvarez, 2004).

Los electrocardiogramas (ECG) son una herramienta muy útil para los médicos veterinarios, pues es muy fácil realizarlos y se encuentran a disposición. La ECG se indica en diversas circunstancias. La ECG provee información fundamental para diagnosticar y realizar un tratamiento para enfermedades tanto cardiacas como sistémicas (Kittleson, Kienle, 1998), sin embargo, solo mide la

actividad eléctrica del corazón, pero no otorga información sobre el funcionamiento mecánico del corazón como bomba o de las válvulas, y aun peor, no esclarece la etiología y tampoco la severidad de la enfermedad. Sin embargo, es la mejor herramienta para el diagnóstico de arritmias (Darke, 1996). “La ECG proporciona el ritmo y la frecuencia cardiaca, arritmias, problemas de conducción, posibles agrandamientos de cámaras cardiacas y ciertos cambios electrolíticos” (Darke, 1996).

Se debe realizar un ECG en los siguientes casos:

- Cuando se detecta una bradicardia, taquicardia o anomalía del ritmo cardiaco, si estos hallazgos se relacionan con déficit de pulso es aún más importante.
- En pacientes con antecedentes de síncope, convulsiones o intolerancia al ejercicio, se realiza con el fin de descartar arritmias o trastornos de la conducción. En estos casos se debe considerar realizar un ECG también después de someter al animal a ejercicio, pues pueden evidenciarse anomalías antes escondidas
- Como control mientras el paciente este con terapia antiarrítmica.
- Puede ser de ayuda en la evaluación del tamaño de las cámaras del corazón, a pesar de no ser esta su mejor aplicación, sumado a más criterios de aumento de tamaño cardiaco, más certeza se tiene del diagnóstico. Es indiscutible que la ecocardiografía es una herramienta más valiosa en este problema, sin embargo no siempre está disponible. Si bien aunque el ECG normal no es útil para descartar un aumento del tamaño cardíaco, resulta útil para individualizar y vigilar el tratamiento en pacientes con IC.
- Para la evaluación de pacientes sospechosos de intoxicación por fármacos cardiacos, por ejemplo digoxina.
- En procesos como hipocalcemia, hiperpotasemia, hipercalcemia u otras alteraciones de electrolitos.
- Como apoyo para el diagnóstico de derrame pericárdico (Miller, Tiley, 1995).

2.3.5 Ecocardiografía

La ecocardiografía es una prueba diagnóstica que grafica el corazón, a través de ondas de sonido de alta frecuencia (ultrasonido) que viajan por el tórax repercutiendo contra las paredes y válvulas cardiacas. Los ecos producidos en este proceso, se trazan electrónicamente produciendo imágenes del corazón (Birchard, Sherding, 1994). Para realizar la técnica, el trasductor debe colocarse entre las costillas para poder visualizar el corazón, pues la conducción del ultrasonido se favorece por el fluido pero se inhibe por hueso y gas (Darke, 1996). Se debe colocar al paciente en decúbito lateral derecho, sobre una mesacon un agujero y así colocar el transductor sobre el lado del tórax que está en contacto con la mesa. Esta permitirá reducir el volumen de aire en los pulmones del hemitórax derecho, lo que favorece la ecocardiografía. También se puede realizar con el paciente en cuadripestación. A veces se requiere sedar el paciente para que el estrés del procedimiento no interfiera; se deben rasurar ambos hemitórax hasta la unión costocondral aproximadamente (Darke, 1996). La ecocardiografía sirve para evaluar:

- Funcionamiento del corazón como bomba.
- Medir el tamaño de cada cámara cardíaca.
- Espesor de las paredes.
- Movimiento mural.
- Forma y movimiento valvular.
- La integridad de los vasos sanguíneos relacionados al corazón. (Darke, 1996).

La ecocardiografía tiene la capacidad de diferenciar, el tejido blando de los fluidos, lo que es imposible con la radiografía, por eso es un gran complemento para las radiografías. Además emite imágenes desde dentro del corazón (Darke, 1996). La precisión y el detalle anatómico que alcanza es excepcional, esta prueba permite ver el tamaño correcto de cada una de las cámaras cardiacas en sístole y en diástole, permite medir el grosor de las paredes ventriculares, ver el funcionamiento de las válvulas y es útil para determinar si existe hipertrofia o dilatación cardiaca. Es posible determinar si la capacidad contráctil del miocardio es correcto o incorrecto, si presenta

malformaciones congénitas o adquiridas en las válvulas o si son insuficientes, si existe rotura de alguna cuerda tendinosa, si hay trombos en alguna de las cámaras, descartar tumores cardiacos o presencia de dirofilarias. Sin embargo, existen enfermedades que son difíciles de diagnosticar y escapan a las bondades de la ecocardiografía, como las comunicaciones de cámaras por agujeros y estenosis subaórtica (Darke, 1996).

El formato de la valoración con Doppler consigna el uso de trazos espectrales e imágenes a color. Así pues, el color rojo representa la sangre que se acerca transductor y el azul la que se aleja. El Doppler espectral grafica la velocidad y la cantidad de flujo sanguíneo. Cuando se combina la ecocardiografía con el efecto Doppler, la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo son evaluadas en cualquier punto de los vasos sanguíneos o del corazón, lo que permite valorar la circulación. La combinación de ambas técnicas permite diagnosticar las comunicaciones interatriales o ventriculares, llegando incluso a estimar la presión de cada cámara. (Darke, 1996).

En conclusión, la ecocardiografía nos ayuda ver al corazón "en vivo", comprobar la diligencia mecánica cardiaca, obtener medidas de cámaras y vasos sanguíneos. Este procedimiento es utilizado para valorar el funcionamiento y las estructuras del corazón. Se le denomina también eco, ultrasonido cardíaco o ultrasonografía (Fernández, 2000).

2.3.6 Pruebas de laboratorio

Con las pruebas de laboratorio, es posible ver el estado general de nuestro paciente y detectar daño o evaluar la función de los distintos órganos. Constituyen pues, datos invalorables para iniciar la terapéutica cardiaca (lesión y función renal, hepática) (Schaer, 2006).

2.4 BIOMARCADORES CARDÍACOS

2.4.1 Definición

Los biomarcadores o marcadores biológicos son sustancias producidas y liberadas de un órgano o tejido, y pueden indicar daño celular (biomarcadores estructurales) o alteración de una determinada función sea normal o patológica (biomarcadores funcionales). Estas sustancias pueden ser medidas por medio de los fluidos corporales y permiten encontrar alteraciones provocadas en un órgano o tejido. El biomarcador ideal debe proveer información de lesión o función de un tejido u orgaño, que articulado a otras pruebas diagnósticas, nos brinda información sobre el diagnóstico, pronostico y respuesta al tratamiento realizado en el paciente (Mendes *et al., 2019)*.

En el 2012, Alvares afirmó: "Lo ideal sería que el biomarcador fuera estable y fácil de detectar mediante análisis disponibles, rápidos y económicos". Los biomarcadores se utilizan en Medicina Veterinaria habitualmente para evaluar el daño o la función de otros órganos. Por ejemplo, el BUN y la creatinina son biomarcadores para controlar la función renal, y la ALT para evaluar la lesión hepatocelular. Anteriormente, en cardiología veterinaria, determinar la cantidad de ciertas enzimas como creatina quinasa carecía de la sensibilidad y especificidad suficientes. Afortunadamente la investigación ha proporcionado mejores alternativas.

El potencial de los biomarcadores para identificar las enfermedades cardiacas asintomáticas permite el diagnóstico precoz y más sensible que los exámenes convencionales tomados de rutina. De esta manera, hace posible establecer protocolos terapéuticos de manejo, de forma segura y precoz, lo que permite preservar las funciones sistémicas, incrementar la expectativa de vida y dar mejor calidad de vida a los animales (Ruaux *et al*., 2015; Winter *et al*., 2017).

Hay un gran progreso en los estudios sobre biomarcadores cardíacos, sin embargo, lamentablemente ningún marcador cardíaco que ha ganado un lugar en el perfil bioquímico de la rutina veterinaria (Alves *et al*., 2015; Boer *et al*., 2015; Ferreira *et al*., 2016; Mattin *et al*., 2018), aunque los estudios ya han demostrado los beneficios de su aplicación clínica en la evaluación de pacientes críticos, con o sin enfermedad cardíaca.

2.4.2 Biomarcadores cardíacos

2.4.2.1 Aspartato aminotransferasa (AST)

La aspartato aminotransferasa (AST) es uno de los primeros biomarcadores cardiacos que se usaron, a pesar de su baja especificidad. Principalmente, se encuentra dentro de las células de diversos órganos y tejidos como el hígado, el músculo cardiaco y esquelético, el riñón, el páncreas y el cerebro (Busto *et al.,* 2015). Cuando por alguna razón se destruyen células que tienen transaminasas en su interior, esta enzima es liberada a la sangre, debido a esto se incrementa su concentración sanguínea, lo que se traduce como una injuria de los tejidos en los que se encuentra, por lo que resulta muy útil. Su alta sensibilidad se explica por la localización de esta enzima, que se encuentra en el citosol y las mitocondrias de las células (Sanchez, 2015) Por eso, su elevación sumada a los hallazgos del examen clínico y otras pruebas pueden orientar a un proceso de origen cardiaco, sobretodo en ausencia de la elevación de ALT. Actualmente AST y la ALT se consideran biomarcadores hepáticos, y la elevación de estas suele indicar una importante destrucción de células hepáticas (Busto *et al*., 2015). En los felinos la AST es bastante sensible a la hora de detectar problemas hepáticos (Sanchez, 2015). Tanto en caninos como felinos se eleva con corticoesteroides y fenobarbital (Sanchez, 2015). Sin embargo queda al criterio del clínico hacia dónde dirigir su diagnóstico, basado en sus hallazgos en la exploración física y los resultados de otras pruebas. Según Visconti en el 2010, los valores normales de AST para caninos son de 19 – 70 U/L y para felinos es de 10 – 80 U/L.

La AST es una enzima, que se encarga de transferir moléculas denominadas “grupos amino”.

$$\text{Aspartato} + \alpha\text{-oxoglutarato} \xrightarrow[\text{AST}]{} \text{Oxalacetato} + \text{Glutamato}$$

Diversos estudios han ido demostrando que la AST carece de especificidad como biomarcador cardíaco. Pino en el año 2006, no encontró

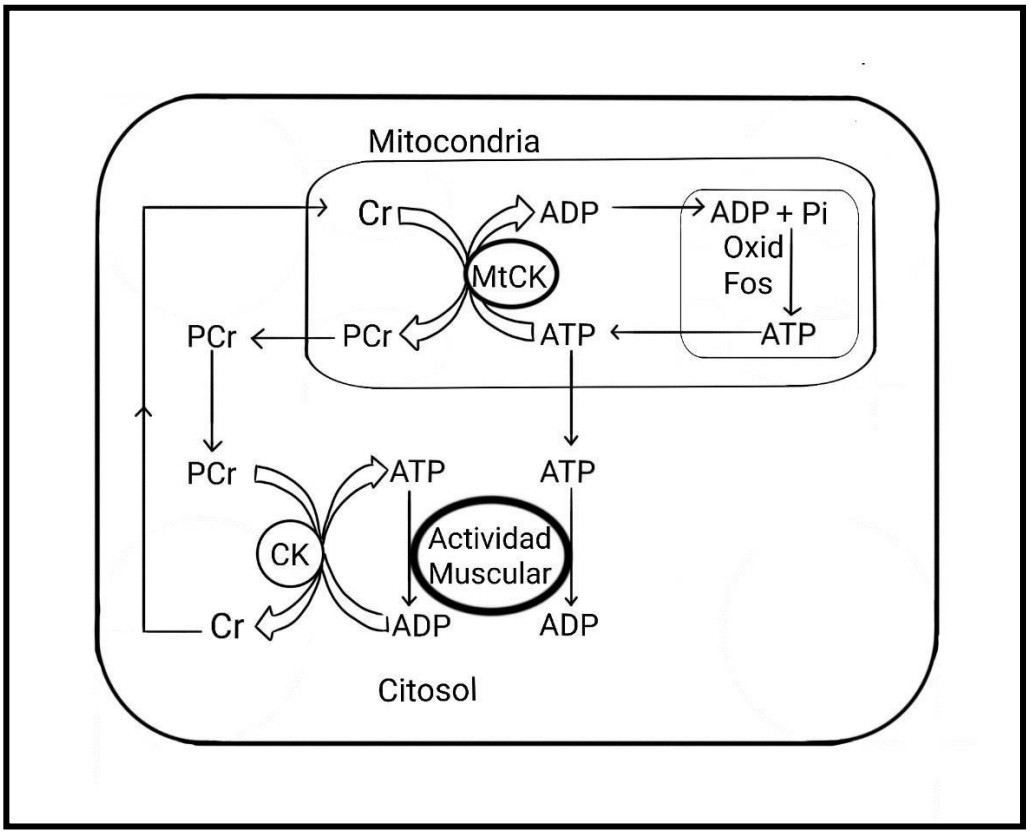
diferencia significativa en los valores de caninos clínicamente sanos y caninos con demostrada enfermedad cardíaca. Otro estudio concluyó que la AST era 100% especifica, es decir que tiene una alta probabilidad para identificar animales sanos, pero posee escaza sensibilidad, detectando solo el 20% depositivos verdaderos, por lo cual no sería un marcador de elección para valorar pacietes cardíacos (Proaño, 2012). En el año 2013, Carretón *et al.,* determinaron una correlación entre mioglobina y AST, en un estudio que evaluó el comportamiento de biomaradores cardiacos en un esquema de tratamiento para dirofilaria. Lamentablemente la elevación de la AST y mioglobina se produjeron por la miositis causada por la inyección de melarsomine, generando una interferencia en el estudio.

2.4.2.2 Creatinquinasa (CK)

La Creatin Quinasa es una enzima que se encuentra dentro de las células en el músculo esquelético, músculo cardiaco y cerebro. El incremento de su concentración es índice de daño celular, la extensión y gravedad corresponden a la magnitud de su elevación, por esta razón, resulta de mucha utilidad en daños musculares (Pérez, 2007).

La creatina quinasa (CK) es una molécula que tiene la función de producir trifosfato de adenosina (ATP) disponible para la contracción muscular, a través de fosforilación de adenosina difosfato (ADP) y creatina fosfato. La determinación de CK se puede realizar en suero o plasma heparinizado, la hemólisis e hiperbilirrubinemia puede producir falsos aumentos (Atkins *et al*., 2009). Se puede medir, tanto por su actividad sérica a través de pruebas bioquímicas, así como por concentración total (CK masa), utilizando ensayos inmunométricos. Las isoenzimas se pueden separar por electroforesis, técnicas inmunológicas y cromatografía de intercambio iónico. Los métodos las pruebas inmunológicas requieren anticuerpos monoclonales específicos de la especie (Cardinet, 1997).

Imagen 9. Circuito de la CK: desfosforilación en el sarcoplasma y refosforilación en la mitocondria (Baird *et al*. 2012).



La Creatin Fosfoquinasa (CPK) total se incrementa con la actividad física vigorosa, distrofia muscular o traumas esqueléticos. También se incrementa luego de un infarto agudo de miocardio (IAM), 2 y 6 horas posteriores al evento, alcanzando su nivel máximo luego de 18 a 24 horas, para posteriormente, normalizarse a las 48 horas. Otras causas del aumento de su concentración son accidentes cerebro-vasculares, infarto agudo de miocardio, convulsiones, distrofia muscular, descarga eléctrica, alcoholismo crónico e infarto pulmonar (Pérez, 2007).

La CPK de la muestra, cataliza la transferencia de un grupo fosfato de alta energía del fosfato de creatina a ADP.

$$\text{Creatina fosfato + ADP} \xleftrightarrow{\text{CPK}} \text{Creatina + ATP}$$

Se encontró por electroforesis, que la CK tiene cuatro isoenzimas, que se componen de dos monómeros, M y B, agrupados en dímeros, construyendo así, la enzima funcional. Dichas enzimas son acomodaciones de la enzima para distintas células y tejidos (Santaló *et al.*, 2003), estas izoenzimas se conforman de la siguiente manera:

Tabla 5. Descripción de las isoenzimas de la CK (Quiroz *et al*., 1999).

Isoenzimas de la CK	
CK-BB (CK1)	Homodímero del monómero B, localizado en tejido nervioso, dígase cerebro, nervios periféricos e incluso en el fluido cerebro espinal) y las diversas vísceras como, tiroides, próstata, estómago, intestino y vejiga).
CK-MB (CK2)	Heterodímero "de los monómeros M y B, localizado mayoritariamente en células miocárdicas y en una menor proporción en músculo esquelético, lengua y diafragma" (QUIROZ *et al*., 1999).
CK-MB (CK3)	Hemodímero del monómero M, localizado mayoritariamente en el músculo estriado esquelético (el 95% del total de CK es CK- MM) y músculo cardíaco.
CK-Mt	Enzima mitocondrial.

El problema de la CK es, que no es cardioespecífica y sus intervalos son muy variables y dependen de la masa muscular, pero también se sospecha de la actividad física, la edad e incluso el método de determinación de creatinkinasa (Capdevila *et al.*, 2001). Asimismo, existe una gran variedad de patologías que elevan la CK, a pesar de que no se produzca necrosis miocárdica (Santaló *et al*., 2003). Valores normales de CK en caninos se estiman entre 8 – 150 U/L y en felinos de 150 – 300 U/L (Visconti, 2010)

Tabla 6. Condiciones que aumentan la concentración sérica de CK (Santaló *et al*., 2003).

Aumento de la concentración de CK	• Ejercicios Físicos: Severos y no acostumbrados. • Nutricionales: Deficiencia de Vitamina E y Selenio. • Trauma: Accidentes, laceraciones, contusiones, cirugías e incluso inyecciones intramusculares. • Medicamentos: el grupo de las Tetraciclinas, ciertas Penicilinas y otros como Clorpromazina, Diazepan, Clofibrato y Succinylcolina. • **Alteraciones Miocárdicas: Infarto Agudo deMiocardio (IAM).** • Shock eléctrico. • Enfermedades endocrinas: Hipotiroidismo y Hiperadrenocorticismo. • Agitaciones motoras: Tétanos y estados epilépticos. • Alteración Termorreguladora: Hipotermia. • Convulsiones. • Enfermedad: Miositis, Lupus Eritematoso Sistémico y Leptospirosis. • Embolismo Pulmonar. • Neoplasias

2.4.2.3 Creatinkinasa isoforma MB (CK-MB)

Como ya se mencionó, la CK-MB es una isoforma de la Creatinkinasa, es un heterodímero que consta de dos subunidades monoméricas distintas: M y B. La CK-MB, se encuentra entre un de 25 a 46% en el músculo cardiaco con respecto a la CK Total y de manera más reducida en el músculo esquelético (5%) (Fernández, Talavera, 2008).

Esta isoenzima, está presente en el citosol de la célula o relacionada a estructuras miofibrilares. La CK-MB tiene una mayor especificidad cardiaca que la CK. La destrucción de miocardiocitos, libera CK- MM y de CK-MB al torrente sanguíneo (Dyce *et al*., 2015).

Por ejemplo, cuando se dan los primeros síntomas de in IAM, la CK-MB se incrementa entre las 3 a 6 horas primeras horas alcanzando su pico máximo alrededor de las 12 y 24 horas. La CK-MB al tener una vida sérica menor que la

CK-MM, retorna a la normalidad en menos tiempo en comparación a la CK-MB, que demora unas 48 a 72 horas, por lo tanto, la CK-Total tiene un mayor tiempo de retorno, que se da entre 72 a 96 horas. Una de las ventajas de la CK-MB, es que tiene una gran especificidad de órgano, pero no es absoluta, por esto fue, durante muchos años, el marcador de elección para el diagnóstico de IAM (Davies, García, 2007).

Determinaciones seriadas de CK-MB luego de una crisis, permite detectar necrosis miocárdica en un plazo corto, resultando útil para monitorear a los pacientes de UCI (unidad de cuidados intensivos) y Cardiología (Fernández, Talavera, 2008).

Cuando se detecta un aumento CK-MB pero el diagnóstico de Isquemia Miocárdica aun no es claro, se deben descartar patologías que apunten al músculo esquelético como el origen del incremento de CKMB, estos podrían ser: enfermedades degenerativas e inflamatorias del músculo esquelético, traumatismos del músculo esquelético e hipotiroidismo (Davies, García, 2007).

La miocarditis, la cirugía cardíaca, la cardioversión eléctrica y cateterización coronaria a menudo producen una elevación sérica de la CK-MB. Por estas razones, Dyce *et al. (2015)* mencionan que fue necesario desarrollar marcadores bioquímicos cardíacos con mayor especificidad. También Garg *et al.* (2017) mencionan que era necesario buscar otros métodos o nuevos marcadores para el diagnóstico de lesión de células miocárdicas, a fin de superar las limitaciones.

Cuando se desarrollaron los anticuerpos monoclonales específicos para los epítopes particulares de subunidades M y B, se comenzó a realizar el dosaje de la CK-MB con alta especificidad, sensibilidad y de fácil reproductibilidad. Actualmente, existen firmas comerciales que ofrecen técnicas inmunológicas y test comerciales cualitativos para medir la CK-MB (Balconi *et al*., 2006).

La CK-MB se encuentra disuelta en el citosol, sin embargo se encuentra desligada. Predominantemente, se halla en el miocardio en concentraciones que varían del 1% al 42% de la actividad total de CK del corazón. Estos valores cambian de manera significativa entre el miocardio en condiciones normales y patológicas, factores como la edad del paciente, el grado de la enfermedad, el

tiempo del estrés miocárdico y el impacto de la duración de la isquemia (Dyce *et al*., 2015).

Se debe diferenciar bien entre CK-MB y CK-MM, para poder hacer un buen diagnóstico y poder discernir entre injuria del músculo esquelético o del miocardio. Valores elevados de CK-MB sobre un 20% del valor de CK total son un indicador de infarto agudo de miocardio. El dolor torácico producido por angina, insuficiencia cardiaca y embolismo pulmonar, normalmente no incrementan la concentración sérica de CK-MB (Balconi *et al*., 2006).

Algunos estudios demostraron un incremento sérico de CK-MB en caninos con insuficiencia miocárdica secundaria a parvovirus, gusano del corazón y endocarditis (Aktas *et al*., 1993; Cenk; Mahmut, 2015). Los niveles de CK-MB son significativamente mayores en caninos con alguna enfermedad cardiovascular en comparación con perros sanos y también cuando se producen alteraciones como hipoxia, que causan inestabilidad y alteran la permeabilidad de la membrana de los miocitos (Pino *et al*., 2008).

Además, el nivel de CK-MB es una herramienta importante para determinar el nivel de infarto de miocardio así como para determinar su inicio, así pues, los niveles altos de esta sugieren un infarto considerable, lo que descartaría el tratamiento trombolítico ya que apenas será útil (Coppo, 2015).

Por último, en un estudio para verificar si hay trastornos cardíacos debido a la infección por babesiosis en perros, se concluyó que las altas concentraciones de CK-MB pueden usarse como indicadores pronósticos en estos animales, ya que los animales con los valores más altos no sobrevivieron a la enfermedad (Bartinicki *et al*. 2017).

2.4.2.4 Lactato deshidrogenasa (LDH)

La lactato deshidrogenasa es la enzima responsable de la oxidación y reducción del lactato a piruvato en el ciclo final de la glucólisis. Dos subunidades, M (músculo) y / o H (corazón), pueden estar presentes en una molécula de LDH (Schober, 2010).

Es un marcador de lesión celular, que se encontró en grandes cantidades en pacientes con isquemia y daño tisular en el miocardio (Milne, Doxey, 1987). Los casos de hiperlactatemia están asociados con una disminución de la perfusión tisular, como resultado de situaciones de shock (hipovolémico, cardiogénico y séptico) (Stevenson *et al.*, 2007). La falta de especificidad de LDH para la lesión miocárdica no configura este marcador como un método recomendado para ayudar en el diagnóstico de enfermedades cardíacas en perros y gatos. Ya se han observado señales de LDH en músculo esquelético, eritrocitos, cerebro, riñones, páncreas, estómago (Schober, 2010), células hepáticas y pulmonares (Stevenson *et al*., 2007).

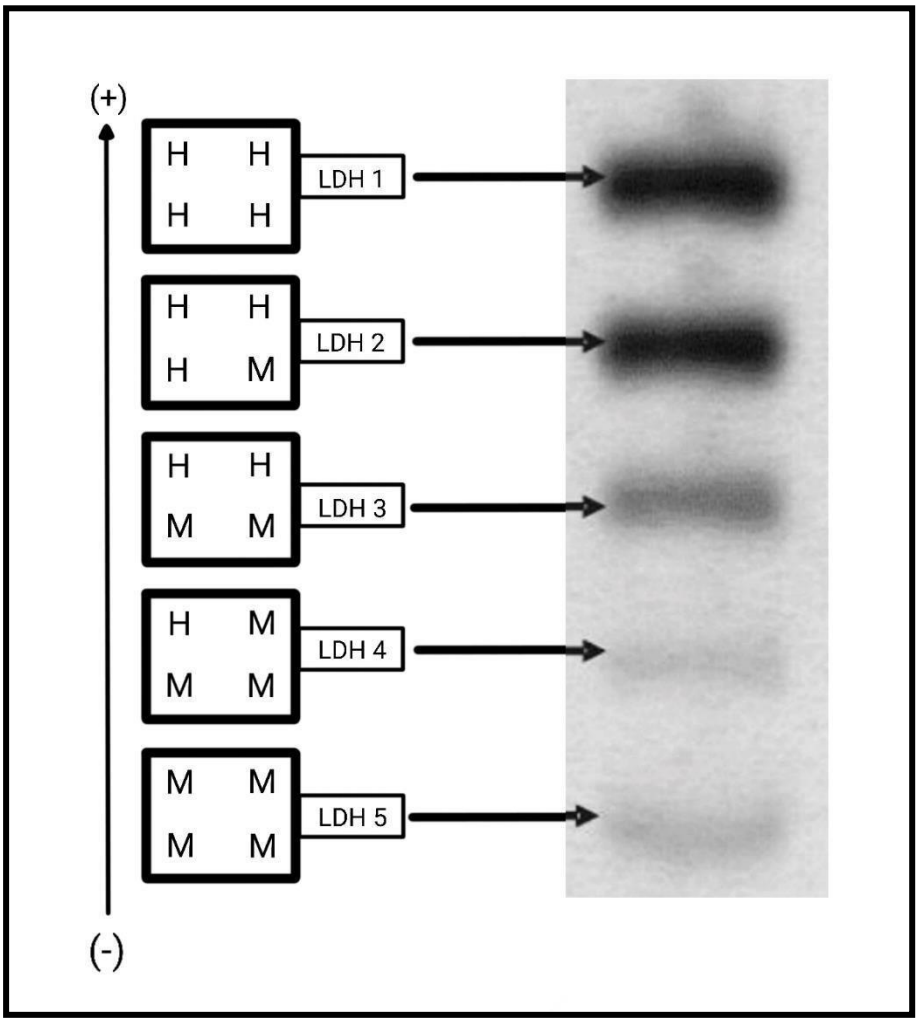
La LDH pertenece a la clase 1 (Oxidoreductasas), es una enzima intracelular, se encuentra en el citosol y se localiza en diversos tejidos, su peso molecular es de 140 Kda, (Scheffer, Gonzáles, 2004).

$$\text{Piruvato} + \text{NADH} + \text{H2} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{L-Lactato} + \text{NAD+}$$

La LDH cede electrones del lactato a la forma oxidada del Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD) dando como resultado Piruvato, la coenzima reducida NADH y un protón. Toda esta reacción sucede en el citosol en la etapa final de la glucólisis, en la que el Piruvato es reducido a Lactato. Además interviene tambien durante la gluconeogénesis, cuando el Lactato captado porla célula e destina para formar glucosa (Nelson *et al.*, 2006; Murray, 2010; Devlin, 2004).

La LDH tiene 5 isoformas, producto de la combinacion de cadenas de polipéptidos que conforman un tetrámero, estas cadenas se denominan H y M. Las isoenzimas de la LDH están conformadas de la siguiente manera (Scheffer, Gonzáles, 2004):

Imagen 10. Composición de cada una de las isoenzimas de la LDH (Maestre-Serrano *et al.,* 2008)



Lo importante de identificar estas isoformas es que se encuentran en distintas concentraciones en los diferentes órganos y tejidos. La LDH-1 y LDH-2 están mayormente concentrados en el músculo cardiaco, glóbulos rojos, cerebro, páncreas, y corteza renal. Esta diversa distribución especificidad para detectar un daño en el músculo cardíaco. La LDH-3 se localiza mayoritariamente en los pulmones y la LDH-5 se localiza principalmente en el hígado con pequeñas cantidades en músculo esquelético (Rascón *et al*., 2015).

A pesar de su baja especificidad la LDH puede ser una ayuda para diagnosticar diversas patologías cardiacas (isquemias, endocarditis bacterianas, dirofilariosis, trombosis aórtica e infarto de miocardio) pues el incremento de su concentración sérica es evidencia de daño tisular (Scheffer, Gonzáles, 2004). No obstante, como ya se mencionó la LDH total no tiene especificidad cardiaca,

debido a su diversa distribución en tantos tejidos corporales lo que pone en duda el valor de su determinación (Willard, Tvedten, 2004).

La LDH se incrementa más lentamente que la CK, pero sus valores elevados permanecen por más tiempo. La LDH empieza a elevarse entre las 12-24 horas de ocurrido un infarto, llegando a su pico entre las 48-72 horas y manteniendose elevado hasta el 7º día (Scheffer, Gonzáles, 2004). En caninos, valores entre 50 – 450 U/L de LDH se consideran normales y en felinos de 75 – 500 U/L (Visconti, 2010)

Para poder determinar LDH, el suero debe estar fresco y no presentar hemolisis, permanece estable por dos días a temperatura ambiente La congelación o la exposición a altas temperaturas desactivan las isoenzimas de LDH (Cétola, 2000).

Las causas de incremento sérico de LDH se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Condiciones que incrementan la concentración sérica de la LDH (Rascón *et al.*, 2015).

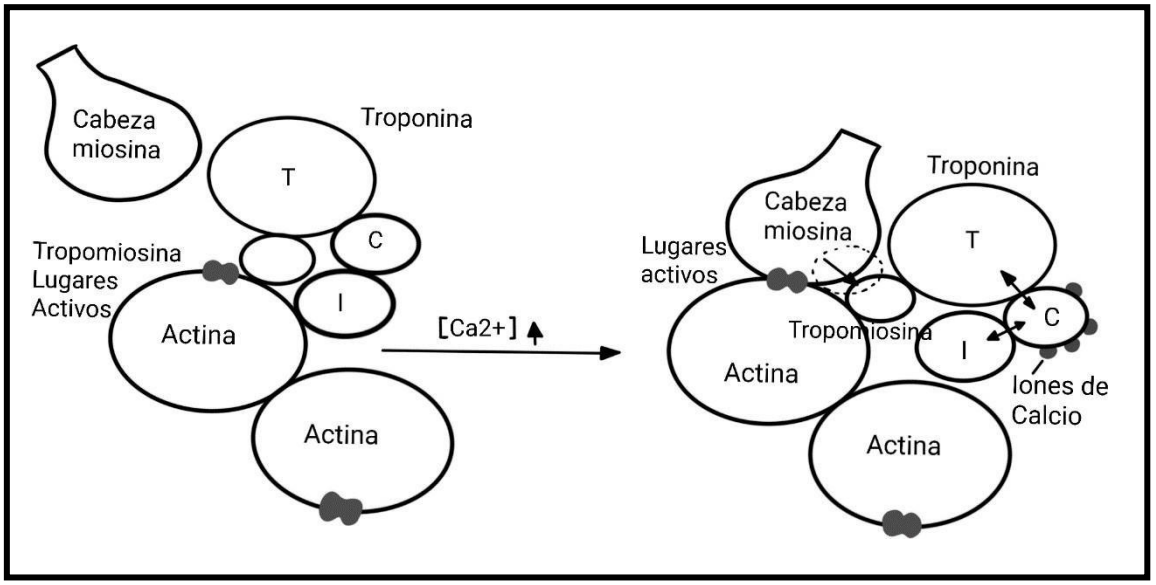
Incremento de la concentración de LDH	• Neoplasias. • Ejercicios muy intensos. • Hemólisis • **Cardiopatías, como insuficiencia crónica de la válvula mitral.** • Shock. • Hiperexia maligna. • Patologías o injurias del músculo esquelético. • Hepatopatías: Hepatitis aguda y crónica e intoxicaciones por órganofosforados. • Leptospirosis. • Hiperlipemia. • Peritonitis Infecciosa. • Leucemia Aguda.

2.4.2.5 Troponinas I y T

La troponina es una proteína encontrada en las fibras musculares esqueléticas y cardiacas, que son responsables de la contracción muscular. Está compuesta por tres subunidades (Lewis, 2012; Sheyin *et al*., 2015; Tiruvoipati *et al*., 2012):

- **Troponina C**.- Se une al calcio para causar cambios en la conformación de troponina I
- **Troponina T**.- Ligada a tropomiosina
- **Troponina I**.- Ligada a actina

Imagen 11. Diagrama del sistema troponinas-tropomiosinas-actina (Ecker, 2004)



Las anormalidades cardiovasculares son frecuentes en la sepsis y el shock séptico, pudiendo resultar en una lesión del miocardio no relacionada a una enfermedad arterial coronaria. Un método sugerido para la evaluación del compromiso miocárdico, es la medición de niveles séricos de troponina I cardiaca (Turner *et al*; 1999). Se considera como uno de los biomarcadores cardíacos más importantes para el diagnóstico no invasivo de lesiones en el miocardio en humanos (Sheyin et al., 2015; Tharwat *et al.*, 2012).

Las isoformas cardiacas de Troponina I (cTnI) y Troponina T (cTnT), no son antigénicamente iguales a las isoenzimas del músculo esquelético (Oyama, 2007). Las troponinas cardiacas se consideran biomarcadores sanguíneos altamente especificos y sensibles, resultando idóneos para detectar la injuria miocárdica (Canbern; Kerem, 2018).

Como ya se mencionó la troponina I cardíaca se encuentra solo en el corazón, expresándose exclusivamente por el miocardio y está especialmente asociada con las miofibrillas, aunque también hay pequeñas cantidades en el citosol (Dunn et al., 2011). En condiciones normales, son indetectables en la circulación, pues están presentes en cantidades muy pequeñas. Sin embargo, cuando hay daño en células miocárdicas, la troponina se libera a la circulación pudiendo ser medida por métodos de inmunoensayo (Hamacher et al., 2015; Sheyin et al., 2015; Tiruvoipati *et al.*, 2012).

Su elevación en pacientes con sepsis es común, pero aún se debate su papel en la predicción del paciente con sepsis (Tiruvoipati *et al.*, 2012). Muchos estudios reportan el incremento en la mortalidad de pacientes sépticos asociados con la elevación de troponina, pero hay estudios que contradicen estos datos, justificando diferencias en tipo de infección, isquemia y daño directo al miocardio por endotoxinas, citocinas o radicales libres, diferencias en los ensayos de troponina, umbrales de corte para la elevación de troponina o incluso diferencias en el intervalo de tiempo de medición (Sheyin *et al.*, 2015; Tiruvoipati *et al.*, 2012). En el 2010, Guzmán y colaboradores mencionaban “la necesidad de introducir técnicas de medición de troponina con mayor sensibilidad analítica y mejor precisión es una necesidad ampliamente reconocida en la literatura”.

Al ser considerado un biomarcador altamente específico de lesión de cardiomiocitos, el incremento en las concentraciones séricas es altamente sensible y específico para las lesiones del tejido miocárdico tanto en humanos como en animales de laboratorio (Dunn *et al.*, 2011). Además, se ha informado su elevación en más del 50% de los pacientes con shock séptico (Turner *et al*; 1999). Las elevaciones séricas discretas de troponina I sin asociación con signos clínicos de enfermedad cardíaca no determinan un diagnóstico definitivo, sin embargo, su elevación en suero junto con signos clínicos, hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos, o elevaciones en suero marcadamente elevadas pueden convertirlo en un biomarcador importante para enfermedades miocárdicas (Tharwat *et al.*, 2012). Se sigue cuestionando cuando es el momento adecuado para medir la troponina I para detectar la lesión miocárdica. En humanos, la troponina se puede detectar en la circulación entre 3 y 12 horas después de la lesión y las concentraciones comienzan a aumentar y alcanzar su pico entre las 12 a 48 horas y disminuyen después de 5 a 10 días (Hamacher *et al.*, 2015).

Su detección sugiere la presencia de una lesión miocárdica, aunque sea leve, sin disminuir el gasto cardíaco, ya que su positividad se asocia con diversos grados de disfunción ventricular izquierda (Mebazza *et al.,* 2002; Turner *et al*; 1999). La troponina I cardíaca es un factor predictivo independiente de mortalidad, duración de la estadía en cuidados intensivos y necesidad de terapia con vasopresores. El estudio de troponina I en sepsis tiene el potencial de aclarar muchas dudas sobre la fisiopatología del miocardio en esta afección (Mehta *et al.*, 2002).

En medicina veterinaria varios estudios demostraron que los niveles elevados de troponina I están ligados a enfermedades cardiacas crónicas que pueden ser, regurgitación mitral, cardiopatía dilatada y múltiples enfermedades cardiacas congénitas. (Kent, 2010). Además, niveles aumentados consistentes de la troponinas cardíacas se hallaron en perros con otras enfermedades cardiacas y también en problemas de otros sistemas incluidos dilatación bulbo gástrico, efusión pericardial, piometra, envenenamiento de serpientes (Kent, 2010), babesiosis, erlichiosis y leishmaniosis (Bartnicki *et al.*, 2017), dirofilaria, pancreatitis, anemia hemolítica inmunomediada, parvovirus. (Dutton, 2018). Se

encontró que los valores de Troponina I sérica aumentan en perros que sufren desmayos por problemas cardiacos versus los epilépticos y otras enfermedades de origen cardiaco (Dutton, 2018).

En el 2012 un estudio encontró una débil a moderada correlación entre cTnI con reducción del título positivo de Leishmania e incremento de la edad. Por otro lado, la concentración de cTnI mostró diferencia entre los animales azotémicos y los perros control (Silvestrini, Piviani, 2012). Empero, los valores séricos de cTnI podrían interactuar con la edad, por lo que se podría incrementar con una azotemia marcada, un hallazgo frecuente en la leishmaniasis canina (O´Brien *et al.*, 2006). Sin embargo en un estudio del 2017 no demostró incremento de valores séricos de cTnI en los perros infectados con CVL con diferentes estadios de la enfermedad, sin embargo, en las etapas avanzadas (estadio III o IV) se produjo insuficiencia renal crónica (Ural *et al*., 2017).

Existen algunos mecanismos que aún no se han dilucidado, pero es posible que el aumento de cTnI libre en el citosol, después del ejercicio intenso, se produzca debido al incremento de la permeabilidad de la membrana celular miocárdica y no debido a una lesión necrótica permanente y muerte celular, por ejemplo, cuando los caballos realizan una prueba de ejercicio intenso, causa hipoxia que causa un mayor estrés cardiovascular, este estrés produce un aumento de cTnI (Lee *et al*., 2016; Shields *et al*., 2016) Las troponinas cardíacas han sido objeto de investigación en medicina veterinaria en los últimos años. Ya se han descrito niveles elevados de circulación en perros con CMD (Gallay-Lepoutre *et al*., 2016), degeneración de la válvula mitral (Ruaux *et al*., 2015; Winter *et al*., 2017), ICC (Mattin *et al*., 2018), además de otras enfermedades que causan daño cardíaco secundario, como la dilatación de la válvula gástrica (Sharp, Rozanski, 2014) y la babesiosis (Köster *et al*., 2015).

En gatos, se han descrito altos niveles de cTnI circulante en casos de HCM (Lanhorn *et al*., 2014). Un estudio encontró que en los gatos con MCH, los niveles circulantes de cTnI superiores a 0,7 ng / ml fueron predictores importantes de insuficiencia cardíaca. Dichos datos se informaron independientemente de la presencia de insuficiencia cardíaca o dilatación auricular izquierda (Borgeat *et al*., 2014). En perros de la raza Greyhound, se

encontraron niveles séricos más altos de cTnI en comparación con otras razas (Couto *et al*., 2015).

Actualmente hay dos ensayos comerciales disponibles para la evaluación de troponinas cardíacas, i-Stat® (ensayo de troponina cardíaca, Abaxis, Union City, CA) y Troponin-I® (Laboratorios IDEXX, Westbrook, ME), ambos desarrollados para medir los niveles de cTnI. Sin embargo, estas pruebas no demostraron una alta sensibilidad como la utilizada en humanos (Oyama, 2015).

Los altos niveles de troponina cardíaca son sensibles a la presencia de lesión miocárdica, pero aún no son específicos para causas cardíacas. Los animales con enfermedad cardíaca leve pueden tener niveles deconcentraciones normales de cTnI. En animales con enfermedad cardíaca y renal, ya sean crónicos o agudos, se pueden observar altos niveles de troponinasséricas debido a un fallo en la excreción renal, sin justificar la gravedad de la enfermedad (Parikh *et al*., 2015; Pelander *et al*., 2017)

Las troponinas cardíacas circulantes tienen características ideales para un biomarcador, ya que presentan especificidad cardíaca, alta sensibilidad a las lesiones, diagnóstico temprano de lesiones cardíacas (Langhorn; Willesen, 2016) y mínima presencia en la circulación de individuos sanos. Pueden persistir en circulación durante días y tienen una buena correlación con la gravedad de la lesión. Los valores considerados normales para felinos y caninos de troponinas son 0.02ng / dL y 0.04ng / dL, respectivamente (Winter *et al*., 2017).

Algunos estudios han señalado que la concentración de cTnI aumentó significativamente con la edad del animal (Oyama; Sisson, 2004). Esta correlación sugiere que los cambios cardíacos con extravasación de cTnI pueden estar influenciados por la edad avanzada. La lesión en los cardiomiocitos favorecidos por la edad puede ocurrir debido a defectos en el potencial de oxigenación en el miocardio (Ruaux *et al*., 2015; Winter *et al*., 2017). El uso de troponina en animales con signos respiratorios de causas no cardíacas es limitado. Cualquier condición sistémica que cause hipoxemia e isquemia de cardiomiocitos puede dar lugar a una concentración elevada de cTnI en la sangre y no es específica para la enfermedad cardíaca primaria. Por lo tanto, esta

prueba no es útil para diferenciar los signos respiratorios de las causas cardíacas y extracardíacas en perros y gatos (Smith *et al*., 2015a).

El uso de troponinas no reemplaza el uso de métodos de diagnóstico complementarios como radiografías, ECO y ECG, siendo solo una herramienta auxiliar para el diagnóstico de enfermedades del corazón (Oyama, 2015).

Un estudio realizado con 53 gatos, 30 gatos con disnea respiratoria y 23 gatos con disnea cardíaca, se encontró que en ambos grupos hubieron animales que presentaron una dosis de cTnI en suero entre 0.2 y 0.42ng / mL, razón por la que con esta prueba no es confiable para discernir el origen de la disnea, sin embargo, se evaluó que los niveles de cTnI con concentraciones de 0.81 ng / ml pueden discriminar con precisión la disnea no cardiogénica de la disnea cardiogénica (ICC) en gatos, con una sensibilidad y especificidad del 65.2% y 90.0% respectivamente. Se concluyó que este ensayo no debe usarse como un método de diagnóstico singular (Connolly *et al*., 2009).

En otro estudio más reciente utilizó 181 gatos, 88 de los cuales eran clínicamente sanos y 93 con MCH y miocardiopatía hipertrófica obstructiva (CMHO). Fue posible concluir que la concentración promedio de cTnI fue 0.027ng / mL en gatos sanos y que la concentración de cTnI de 0.163ng / mL excluye gatos con HCM y HCMH, con 62.0% de sensibilidad y 100% de especificidad. También se determinó que la concentración plasmática de ± 0.234ng / ml refleja la gravedad de la enfermedad en gatos con HCM y HCMO, cuando se descartan otras causas de lesiones cardíacas. Para distinguir gatos sin / con dilatación auricular a la izquierda, se observó un punto de corte de 0.213ng / mL, con una sensibilidad del 84.6% y una especificidad del 84.9% (HORI *et al*., 2018). En este estudio fue posible diferenciar gatos sin / con IC, con un punto de corte de 0.234ng / mL y una sensibilidad del 95.0% y una especificidad del 77.8%.

Sin embargo, una alta concentración plasmática de cTnI (> 0.7ng / ml) tiene una gran relevancia clínica, siendo un factor importante de mal pronóstico en gatos con MCH, independientemente de si ya tenían una imagen de insuficiencia cardíaca o dilatación auricular izquierda. Por lo tanto, este trabajo mostró que los niveles de cTnI fueron significativamente más altos en gatos

enfermos en comparación con gatos sanos, así como las concentraciones fueron más altas en gatos con insuficiencia cardíaca en animales asintomáticos (Hori *et al*., 2018).

Se realizó un estudio sobre el valor diagnóstico de troponinas I en perros con enfermedad mixomatosa de la válvula mitral, y mostró altas concentraciones de cTnI en plasma en perros con 0.054ng / mL moderado y 0.092ng / mL moderado en comparación con el grupo de perros saludable 0.001ng / mL. Los resultados revelaron que la concentración de cTnI en plasma aumentó de acuerdo con la gravedad de la enfermedad de la válvula mitral mixomatosa, lo que indica daño a los cardiomiocitos, posterior a un proceso de remodelación cardíaca crónica (Winter *et al*., 2017).

En perros con miocardiopatía dilatada, se realizó un estudio con un total de 447 mediciones de cTnI, con 264 mediciones en Dobermans sanos y 206 mediciones de cTnI en 75 Dobermans con cardiomiopatía dilatada. Los resultados observados fueron que el grupo que incluía animales en riesgo de desarrollar la enfermedad, los citados como incipientes y el grupo de animales que tenían 4100 complejos ventriculares prematuros en un Holter de 24 horas, tenían valores significativamente más altos que el grupo control. Un valor de corte de 0,22 ng / ml mostró una sensibilidad del 79,5% y una especificidad del 84,4% en la detección de todas las formas de miocardiopatía. Como conclusión, se mencionó que la medición de cTnI tiene importancia clínica porque es una prueba capaz de detectar cardiomiopatía en animales normales (Wess *et al*., 2010).

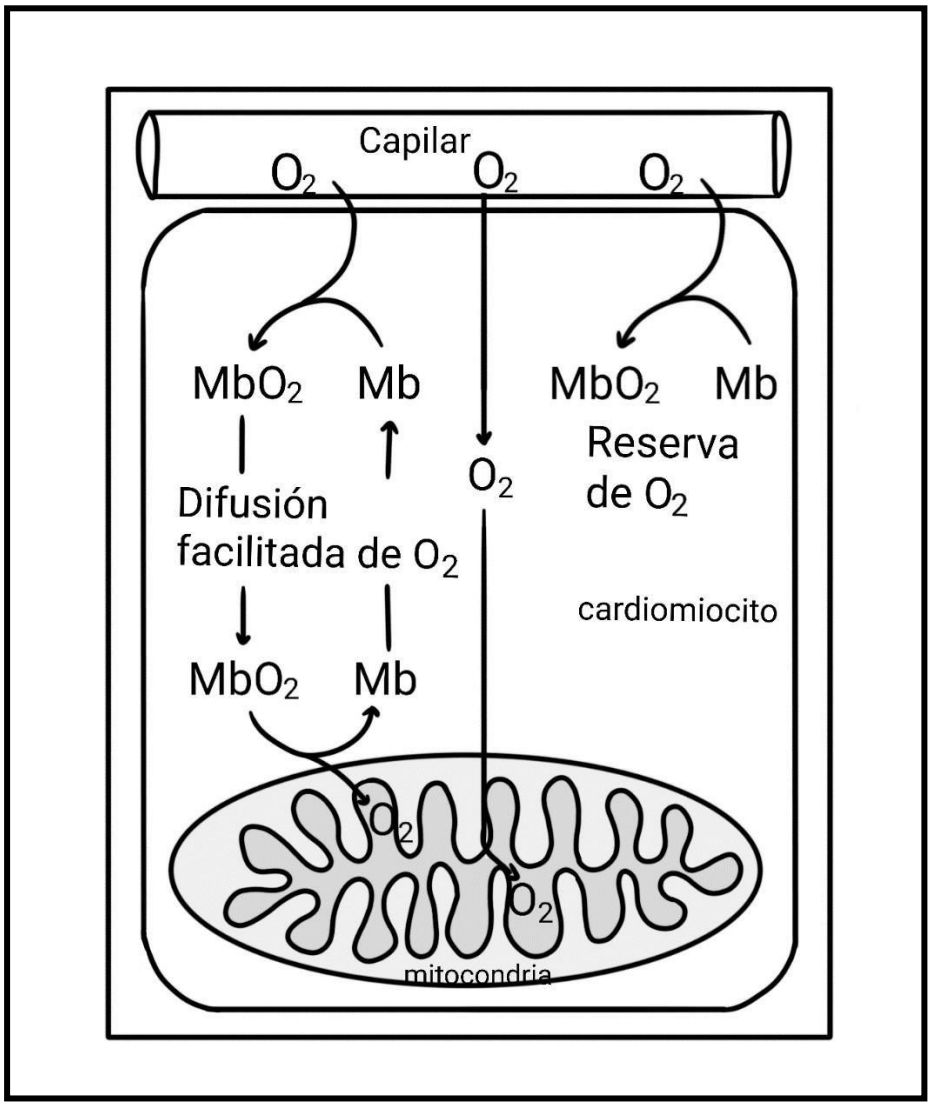
Un total de 269 perros fueron analizados para determinar la concentración plasmática de cTnI, 176 de ellos sanos, 26 con miocardiopatía dilatada (CMD), 37 con enfermedad de la válvula mitral (MVD) y 30 perros con estenosis de la válvula aórtica (AoS). La concentración plasmática de cTnI fue de 0.03ng / mL en el grupo de perros sanos, 0.14ng / mL en perros con CMD, 0.11ng / mL en perros con MVD y 0.08 ng / mL en perros con AoS. La concentración plasmática se correlacionó con la remodelación auricular y ventricular izquierda en perros con CMD y MVD. Por lo tanto, los niveles de cTnI en plasma están elevados en perros con enfermedad cardíaca, correlacionados con la remodelación cardíaca y con la supervivencia (Oyama; Sisson, 2004).

Se han desarrollado otros estudios con el uso de troponina en animales infectados con hemoparasitosis, como la babesiosis. Utilizando 50 perros infectados con Babesia canis y 20 animales sanos como grupo de control, se realizó una evaluación de los niveles de troponina en estos animales. En este estudio, el 38% de los perros con babesiosis tenían el nivel de troponina I en el suero, con valores superiores a lo normal (mayor que 0.2ng / mL). En dos perros, que murieron por babesiosis, se observó que el nivel de troponina era muy alto con valores de 14 y 26.7ng / dL, respectivamente. Como resultado, se observó que los cambios cardíacos son comunes en los perros infectados con babesiosis. El uso de cTnI no es específico, pero las altas concentraciones pueden ser útiles como una evaluación del pronóstico (Bartnicki *et al*., 2017).

2.4.2.6 Mioglobina

La mioglobina es una hemoproteína transportadora de oxigeno de bajo peso molecular localizada en el musculo cardiaco y esquelético (Kagen, 1984). Es una proteína de 17,8 kDa, su concentración sérica normal fluctúa entre 0 y 0,003 mg/dL (Khan, 2009); transporta el oxígeno en el músculo; y luego se reabsorbe en el túbulo proximal por endocitosis (Luck; Verbin, 2008); para luego ser metabolizada, sus componentes son degradados y el hierro es almacenado como ferritina (Bosh *et al*., 2009).

Imagen 12. Mioglobina, funciones en el citosol y mitocondria (Scarfó, 2013).



El tejido muscular constituye el 40 % del peso total (Russell, 2000), al producirse un destrucción muscular de 100 gramos o más, es liberada una enorme cantidad de mioglobina superando así la capacidad de unión a proteínas plasmáticas, que terminan siendo filtradas en el glomérulo (Khan, 2009), sin la posibilidad de reabsorberse completamente en el túbulo próximal pues se supera el dintel renal de 0,5 a 1,5mg/dL (Bosh *et al.*, 2009).

El incremento de la mioglobina es más veloz que la CPK, sin embargo se reduce en 1 a 24 horas (Nance; Mammen, 2015). Por lo anterior la mioglobina es poco sensible e incluso si es negativa no se puede descartar el diagnóstico de rabdomiolisis. El radioinmunoensayo es la técnica ideal para su medición, el

problema radica en que el resultado demora 24 horas en estar listo limitando su uso en la práctica clínica. En la actualidad, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales aplicados a inmunoanálisis sin isótopos radiactivos es posible medir la mioglobina en pocos minutos resultando muy útil en el diagnóstico precoz del IAM (Kallner, 1989). Al parecer la mioglobina podría desempeñar un papel en la evaluación del pronóstico de la injuria renal asociada a rabdomiolisis, aunque esto aún no se ha esclarecido (Russell, 2000).

La elevación de la concentración plasmática de mioglobina por encima del límite superior, se produce normalmente por una injuria del músculo cardíaco, por ejemplo, en un infarto miocárdico agudo, siempre que se haya descartado al musculo esquelético como una fuente. Adicionalmente, el ejercicio físico (Neumeier, 1987) o una reducción de la función renal que disminuye el aclaramiento de la mioglobina, pueden resultar en un aumento de la concentración plasmática (Hallgren, 1978).

Tabla 8. Condiciones que incrementan la concentración sérica de la Mioglobina.

Incremento de la concentración de Mioglobina	• Traumatismo del músculo esquelético. • **Infarto miocardico agudo.** • Hipertermia maligna. • Trastornos que generan debilidad y pérdida de tejido muscular (distrofia muscular). • Putrefacción del tejido muscular (rabdomiólisis). • Miositis. • Deficiencia de oxígeno en el músculo esquelético (Chernecky; Berger, 2013).

2.4.2.7 Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos pertenecen a una familia de hormonas que son liberadas a la circulación producto de la dilatación o de la tensión del miocardio auricular o ventricular, Además, se encargan de la regulación de los fluidos

corporales, la homeostasis y la presión sanguínea (Beardow, 2008; Connolly *et al.*,2008).

En medicina veterinaria, los péptidos natriuréticos son los principales marcadores del estrés miocítico. En la naturaleza, hay cinco tipos de péptidos natriuréticos, que son:

Tabla 9. Tipos de péptidos natriuréticos (Lima; Ferreira, 2017; Ferreira *et al.*, 2016).

Tipos de péptidos natriuréticos	
ANP	El péptido natriurético tipo A.
BNP	El péptidos natriuréticos tipo B.
PNC	El péptido natriurético tipo C.
PND	El péptido natriurético similar a dendroaspi, que se encuentra en el veneno de la serpiente Green Mamba.
PNV	El péptido natriurético de tipo ventricular, que solo se expresa en peces.

El ANP y el BNP son los únicos que tienen valor diagnóstico en perros y gatos (Jaffe, Ordoñes-Llanos, 2010). Los otros péptidos tienen una baja especificidad cardíaca y además algunos tienen expresión solo en especies específicas (Anjos *et al*., 2015; Oyama, 2015; Alkhawan *et al.,* 2016).

Al péptido natriurético tipo A, se le denomina también péptido natriurético auricular (ANP), y al péptido natriurético tipo B se le denomina péptido natriurético cerebral (BNP). Cuando se produce estrés o estiramiento de los cardiomiocitos, causados por sobrecarga de volumen, hipoxia e hipertrofia miocárdica, la ANP y BNP son las principales hormonas natriuréticas producidas y secretadas por el músculo cardíaco (Oyama, 2015; Ruaux *et al*., 2015; Alkhawan *et al*., 2016; Pelander *et al*., 2017). Se sintetizan a partir de precursores como secuencias largas de péptidos llamados proANP y proBNP, luego de la

transformación, son almacenados en gránulos conectados a la membrana del tejido auricular y ventricular, respectivamente (Del Ry *et al*., 2014; Cahill *et al*., 2015; Harris *et al*., 2017). Cuando se secretan estas prohormonas, proANP y proBNP, se dividen en dos componentes. Uno como hormona activa en la región C-terminal o carboxi-terminal, llamada C-ANP y C-BNP, que se secretan en la circulación, y sus respectivos fragmentos inactivos N-terminal o amino-terminal, llamados NT-proANP y NT-proBNP (Oyama, 2015; Smith *et a*l., 2015b; Chow *et al*., 2017; Winter et al., 2017).

El c-anp y el c-bnp poseen una semivida muy corta lo que dificulta su detección en sangre. El nt-proanp y el nt-probnp poseen semividas más largas, por lo que son más estables en condiciones de laboratorio, esto favorece su determinación en el ámbito clínico (Oyama; Reynolds; 2008).

Las fracciones activas de los péptidos natriuréticos promueven, a través del receptor de péptido natriurético tipo A, diuresis y natriuresis incrementando la tasa de filtración glomerular e inhibiendo el transporte tubular de sodio a través del conducto colector renal. Así intervienen la vasodilatación sistémica y de las arteriolas pulmonares, reduciendo la resistencia vascular sistémica e impidiendo la liberación de renina y aldosterona. Estos receptores se ubican en los pulmones, en el corazón, riñones, glándulas suprarrenales, vasos y sistema nervioso central. El receptor tipo B también responde a la forma activa de ANP y BNP. Pero, al interactuar con ese receptor se controla la regulación de la vasodilatación local (Cahill *et al*., 2015; Hezzel *et al*., 2015; Harris *et al*., 2017) y provoca la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAS) (Oyama, 2015).

Normalmente el péptido natriurético tipo B, se distribuye mayoritariamente en las aurículas y, en menor medida, en los ventrículos. Sin embargo, el estrés o el estiramiento del miocardio resultante de la sobrecarga de volumen, convierte los ventrículos en su fuente principal (Del Ry *et al*., 2014). NT-proBNP y BNP son marcadores importantes de hipertrofia ventricular y ICC (Borgeat *et al*., 2014; Kanno *et al*., 2016; Borges *et al*., 2018), por lo que tienen gran valor en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades del corazón (Mattin *et al*., 2018).

El bnp es un péptido conformado por 32 aminoácidos con una estructura muy similar a la anp. La vida media del bnp es de 22 minutos, bastante mayor que el anp y la de nt-probnp es de 70 minutos, esto es 15 veces más que el anp (Bonet, Martínez-Dolz, 2006).

Una característica limitante del nt-probnp es que su secuencia de aminoácidos es distinta entre especies, por lo que es necesario realizar una prueba validada para caninos y felinos, pues los ensayos desarrollados en humanos carecen de confiabilidad (Oyama *et al*., 2007), Afortunadamente las pruebas para perros y gatos ya se encuentran disponibles en el mercado (Haggstrom *et al*., 2000). Los valores normales para nt-probnp canino deben ser menores a 210 pmol/L y ntprobnp felino inferior a 50 pmol/L (Oyama; Reynolds, 2008).

Actualmente se utiliza como apoyo en el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento en perros y gatos cardiópatas. Aunque se siguen estudiando sus posibles usos, por ejemplo, para discernir entre la disnea cardiaca de la no cardiaca en caninos (CORREA; GALVIS, 2014). También es muy útil en el descubrimiento de hipertensión pulmonar secundaria a un proceso respiratorio primario (Kellihan *et al*., 2011) y la detección demiocardiopatía oculta en perros (Oyama et al., 2007, Prosek et al., 2007).

La ANP se secreta principalmente por cardiomiocitos de ambas aurículas. Sin embargo, la sobrecarga ventricular, isquemia e hipertrofia, produce liberación de ANP por parte de los cardiomiocitos ventriculares, con niveles equivalentes a los liberados por los cardiomiocitos auriculares (Del Ry *et al*., 2014). La distensión de la pared o la presión auricular debido al aumento en el volumen plasmático y la presión arterial o pulmonar, estimula la liberación y la elevación significativa de los niveles de ANP. Fisiológicamente, la liberación de ANP es un mecanismo de protección para el cuerpo contra la sobrecarga de volumen cardiovascular y en la regulación de la función renal (Del Ry *et al*., 2014; Kanno *et al.,* 2016). Además actúa para reducir el gasto cardíaco al disminuir el volumen vascular y posteriormente disminuir la presión venosa central.

El anp es una hormona polipeptídica que se conforma de 28 aminoácidos, que se sintetiza y secreta en las aurículas del corazón adulto (Bonet, Martínez-Dolz, 2006). La secuencia de aminoácidos del anp se conserva en distintas especies, eso hace posible utilizar las pruebas desarrolladas para humanos para medir esta hormona en perros, incluso en otras especies como los equinos (Trachsel *et al*., 2014).

Hay que considerar que la expresión y secreción de anp se se incrementa por los siguientes estímulos: endotelina 1, arginina, angiotensina ii, alfa adrenérgicos, hormonas tiroideas, glucocorticoides, hormona del crecimiento, prostaglandinas, vitamina d, trombina e hipoxia (Ruskoaho, 2003).

Actualmente se utiliza como ayuda en el diagnóstico de la ICC en perros. Aunque se siguen estudiando sus posibles usos, por ejemplo, como ayuda en diagnóstico de la ICC en gatos, para monitorear la respuesta al tratamieno y brindar un pronóstico (Correa; Galvis, 2014).

Luego de interactuar con sus receptores, el ANP y el BNP son eliminados de la circulación por dos mecanismos principales:

Tabla 10. Receptores y mecanismos de eliminación de ANP y BNP (Hezzel *et al*., 2015; Lima; Ferreira, 2017).

El receptor de péptido natriurético tipo C	Internaliza los péptidos natriuréticos para su posterior degradación lisosómica. Los receptores tienen una mayor afinidad por ANP, esto podría explicar el aumento de la vida media de BNP en la circulación.
La enzima neutralizadora del endopéptido	Descompone los péptidos natriuréticos en fragmentos inactivos.

La mayor utilidad de las pruebas relacionadas a los fragmentos C-BNP y NT-proBNP está en discriminar entre los signos clínicos de causas cardíacas y extracardíacas, además de estimar el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca crónica (Fox *et al.,* 2015; Smith *et al.,*

2015b; Heishima *et al*., 2018). Las fracciones N-terminales inactivas tienen una mayor vida media plasmática en comparación con las fracciones activas de péptidos natriuréticos, obteniendo mejores resultados en sus mediciones (Fox *et al*., 2015; Solter *et al*., 2015; Winter *et al*., 2017).

Para el análisis de péptidos natriuréticos, existen en el mercado tres tipos de pruebas, todos buscan identificar fracciones de BNP. Uno detecta moléculas de BNP en perros (Cardio-BNP®, Antech Diagnostics, Chesterfield, MO) y otros dos detectan NT-proBNP en perros (CardioPet® proBNP-Canine, Laboratorios IDEXX, Westbrook, ME) y en gatos (CardioPet® proBNP-Feline, IDEXX Laboratories, Westbrook, ME) (Fox *et al*., 2015; Oyama *et al*., 2015; Solter *et al*., 2015; Winter *et al*., 2017).

En medicina veterinaria, la medición de NT-proBNP se ha validado, para ayudar en el diagnóstico de cardiopatías ocultas, en la diferenciación de disnea respiratoria y CHF (Fox *et al*., 2015; Kanno *et al*., 2016; Lima; Ferreira, 2017), en cardiomiopatía dilatada (CMD) (Wess *et al*., 2017), en cardiomiopatía hipertrófica (HCM) en felinos (Freitas *et al*., 2015; Heishima *et al*., 2018), y como valor pronóstico en enfermedades valvulares degenerativas (Fox *et al*., 2015; Ruaux *et al*., 2015; Winter *et al*., 2017).

Al parecer el bnp es mejor porcionando un diagnóstico al compararlo con el anp, por esta razón el bnp ha tenido más investigación (Felker *et al*., 2006).

Si la evaluación clínica y las pruebas de diagnóstico tradicionales revelan la causa de los signos clínicos, como los cambios respiratorios, el biomarcador no aportara mayor valor para el diagnóstico del paciente. Pero resulta muy útil en los casos en que el diagnóstico aún es incierto con las pruebas convencionales, el uso de biomarcadores puede proporcionar mejores resultados y conclusiones sobre los signos clínicos observados (Singletary *et al*., 2012; Fox *et al*., 2015; Smith *et al*., 2015a; Heishima *et al*., 2018).

En el 2017 Celano *et al*., observaron que BNP se correlaciona con la gravedad de la lesión isquémica, pues incrementa el estrés de la pared ventricular izquierda, lo que estimula un incremento en la liberación de BNP a la

circulación, incluso cuando no se presenta necrosis o disfunción ventricular preexistente. El BNP también es útil en el seguimiento de terapias con potencial cardiotoxicidad, como el uso de doxorrubicina, en quimioterapias (Gallay-Lepoutre *et al*., 2016).

Diversos estudios han demostrado que las concentraciones de ANP aumentan en los casos de insuficiencia cardíaca descompensada. No obstante, se observó que los pacientes cardíacos asintomáticos y los animales clínicamente normales no muestran alteración de los valores de ANP (Heishima *et* al., 2018). En caninos, los niveles séricos de ANP incrementan con el aumento de la presión capilar pulmonar, lo que revela un incremento de la presión en la cámara auricular izquierda (Hori *et al*., 2011). Valores superiores a 25 pg / ml identifican perros con enfermedad cardíaca, y los valores superiores a 100 pg / ml identifican perros con insuficiencia cardíaca descompensada (Hori *et al*., 2011).

Enfermedades como hipertiroidismo, enfermedad renal crónica e hipertensión, tanto sistémica como pulmonar también pueden causar elevación de los péptidos natriuréticos ya que afectan el sistema cardiovascular (Menaut *et al*., 2012; Pelander *et al*., 2017; Borges *et a*l., 2018).

El NT-proBNP es capaz de diferenciar perros sanos de animales con enfermedades cardíacas y también puede identificar animales que tienen remodelación cardíaca significativa (Boswood *et a*l., 2008; Oyama, 2015). El uso asociado de NT-proBNP con NT-proANP facilita el diagnóstico de causas cardíacas y extracardíacas en animales con trastornos respiratorios (Fox *et al*., 2015; Smith *et al*., 2015a).

Un estudio de 77 perros determinó que las concentraciones séricas y plasmáticas de NT-proBNP podían distinguir con precisión a los pacientes con signos clínicos de enfermedad cardíaca de causas extracardíacas. También se compararon los valores obtenidos de muestras obtenidas entre suero y plasma, llegando a la conclusión de que las muestras de suero son poco confiables. El mismo estudio demostró también que existe correlación entre los péptidos natriuréticos y las concentraciones de urea y creatinina, observándose aumentos

en los niveles de NT-proBNP en animales azotémicos, sin embargo estos se producirían por la reducción en la tasa de filtración glomerular y no debido a la mayor liberación de péptidos por cardiomiocitos. Esta condición sucede porque algunos de estos péptidos se excretan por el riñón, por lo que la función renal podría influenciar su concentración. Según los estudios, caninos con nefropatías crónicas presentan el doble de concentracion de nt-proanp que caninos sanos incluso en ausencia de cardiopatía (Connolly; Soares, 2008). El estudio concluyó que el análisis de NT-proBNP es preciso en el diagnóstico de enfermedad cardíaca en perros con disnea de origen cardiogénico, utilizando un valor de corte de 210pmol / L (Boswood *et al*., 2008).

En el 2008, estudios con felinos, demostraron que los niveles séricos de NT-proANP y NT-proBNP son útiles para diferenciar animales con enfermedades cardíacas de animales sanos, incluidos pacientes con displasia mitral hipertrófica, obstructiva, restrictiva, dilatada y dilatada arritmogénico del ventrículo derecho y bloqueo auricular ventricular de tercer grado. El mismo estudio demostró que los animales con ICC tenían concentraciones séricas más altas de ambos péptidos, comparados con los pacientes cardíacos compensados. Por lo tanto, ambas pruebas resultan útiles en la rutina veterinaria (Connolly *et al*., 2008).

Otro estudio informó que los niveles de NT-proBNP son altamente sensibles y específicos en la detección de HCM grave (grosor máximo de la pared ventricular mayor de 7 mm) en gatos, pero no es sensible en la detección de aquellos con HCM leve a moderada. Lo que concluyó que la prueba no es útil para diagnosticar gatos con HCM leve a moderada (Machen *et al*., 2014).

Singletary en el 2012, realizó una comparación de los niveles séricos de NT-proBNP, con 155 perros Doberman con predisposición a miocardiopatía dilatada, se encontró que 73 canes tenían CMD oculta (CMDO) y 82 estaban sano. A todos los animales del estudio se les realizó mediciones ecocardiográficas, Holter y NT-proBNP. La medición de NT-proBNP, junto con Holter, demostró ser altamente sensible (94.5%) y específica (87.8%) en la detección de CMDO en Dobermans. Los animales que presentaron más de 50 complejos ventriculares prematuros en el Holter o un incremento en la

concentración de NT-proBNP, o ambas condiciones, tenían una probabilidad mayor de siete veces o una probabilidad del 87.3% de presentar CMDO. En cambio, en los animales que no mostraron estas alteraciones, la probabilidad de CMDO fue aproximadamente 16 veces menor y con una probabilidad de solo 5.3%. También se observó que la supervivencia promedio de Dobermans con NTproBNP> 900pmol / L fue de 284 días, más corta que la de los Dobermans con NT-proBNP <900pmol / L a 1743 días. A pesar de estas evidencias, la medición de NT-proBNP no debe usarse como el único criterio de diagnóstico para CMDO, su uso siempre debe asociarse a exámenes complementarios, como la ecocardiografía. Además, Se observó que una concentración normal de NT-proBNP, evaluada en un solo momento, no excluye la posibilidad de desarrollo futuro de CMD.

En otro estudio se buscó NT-proBNP y NT-proANP en perros con enfermedad de la válvula mitral mixomatosa (DMVM), el grupo control tenía 116 perros sanos y el otro grupo 236 perros con DMVM (Wolf *et al*., 2013). En el grupo control, se observó que la edad y el tamaño corporal no influyeron en los resultados de las mediciones de péptidos natriuréticos. Pero, el sexo y los animales no castrados si influyeron significativamente en las concentraciones de NT-proBNP y NTproANP. La medición de péptidos natriuréticos en hembras intactas fue mayor que en comparación con perros machos enteros. Otro estudio sugirió que la presencia de sustancias andrógenas parece influir en los niveles de BNP y NT-proBNP (Chang *et al*., 2007). Teniendo en cuenta estos estudios, deben determinarse las diferencias en los intervalos de referencia entre las mediciones de perros machos y hembras, para ayudar en la interpretación de los resultados de NT-proBNP y NT-proANP.

El grupo DMVM se observó incremento en las concentraciones de ambos péptidos natriuréticos, este aumento fue proporcional a la gravedad de la enfermedad, por lo que resulta útil para controlar la progresión de la enfermedad. Ambos péptidos pudieron discriminar a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en comparación con los animales asintomáticos con DMVM, con un valor de corte de NT-proBNP de 1207pmol / L y 1578pmol / mL para NT-proANP, mostrando una buena sensibilidad (83% y 83%, respectivamente) y especificidad

(85% y 86%, respectivamente). Cuando se utiliza el valor de corte de NT-proBNP superior a 1800pmol / L recomendado por el fabricante, se observan cambios en la especificidad (91%) y la sensibilidad (70%), concluyendo que NT-proBNP y NT-proANP pueden diferenciar perros con CHF de pacientes con MMVD sin CHF. Sin embargo, las pruebas no son útiles para detectar perros asintomáticos con DMVM, debido a su baja sensibilidad y especificidad.

Otro estudio evaluó la variación en los valores de NT-proBNP en perros con diferentes etapas de DMVM. Se admitieron 38 perros, incluidos 10 perros sanos como control, 10 perros con DMVM etapa B1, 10 perros con DMVM etapa B2 y ocho perros con DMVM etapa C. Se utilizó el biomarcador NTproBNP (CardioPet® proBNP-Canine, IDEXX Laboratories, Westbrook, ME) en diferentes momentos. Los resultados encontrados fueron valores NT-proBNP en el grupo control de 543pmol / L, mientras que en el grupo DMVM los valores en las etapas B1, B2 y C, fueron 677pmol / L, 1,553pmol / L y 1,963pmol /, respectivamente. Finalmente, se observó que los perros con niveles séricos más altos de NT-proBNP sobreviven menos tiempo que aquellos con valores más bajos de NT-proBNP (Winter *et al*., 2017).

Los valores de NT-proBNP son altos en perros con el conducto arterioso persistente (PDA) en perros, en comparación con animales sanos. La medición del péptido natriurético tuvo una correlación positiva con un aumento en el tamaño del corazón vertebral (VHS) y la remodelación de las cámaras cardíacas. Los animales con PDA se sometieron a medición de los niveles de NT-proBNP antes y después del procedimiento quirúrgico para oclusión del conducto. Los niveles séricos de NT-proBNP, antes de la cirugía, fueron significativamente más altos a 895pmol / L, en comparación con el grupo de control a 663pmol / L.

Después de 90 días de oclusión, los niveles de NT-proBNP disminuyeron considerablemente a 597pmol / L, con una disminución en la aurícula izquierda también observada por otros métodos. Se concluyó que el uso de NT-proBNP como método de seguimiento en perros con PDA es una importante herramienta para evaluar los resultados postoperatorios. Además, la reducción en los niveles de NT-proBNP después del procedimiento quirúrgico fue un buen marcador en la evaluación pronostica y hemodinámica de estos pacientes (Hariu *et al*., 2013).

Un estudio retrospectivo, realizado para investigar las aplicaciones clínicas de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en perros con estenosis pulmonar (EP), mostró que la concentración plasmática de NT-proBNP en perros con EP sintomática fue significativamente mayor que en los animales del grupo control y aquellos con EP asintomática. El valor de corte utilizado para NT-proBNP superior a 764pmol / L, sugiere PE grave y presentó una sensibilidad del 76,2% y una especificidad del 81,8%. Estos resultados indicaron que NT-proBNP es un método útil para evaluar el estado hemodinámico de un paciente con EP (Kobayashi *et al*., 2014).

Los péptidos natriuréticos son biomarcadores de gran importancia para el diagnóstico y pronóstico de cardiopatías que presentan hipertrofia ventricular e insuficiencia cardiaca congestiva (Kimmenade *et al*., 2009, Maack, 2006, Richards, 2010).

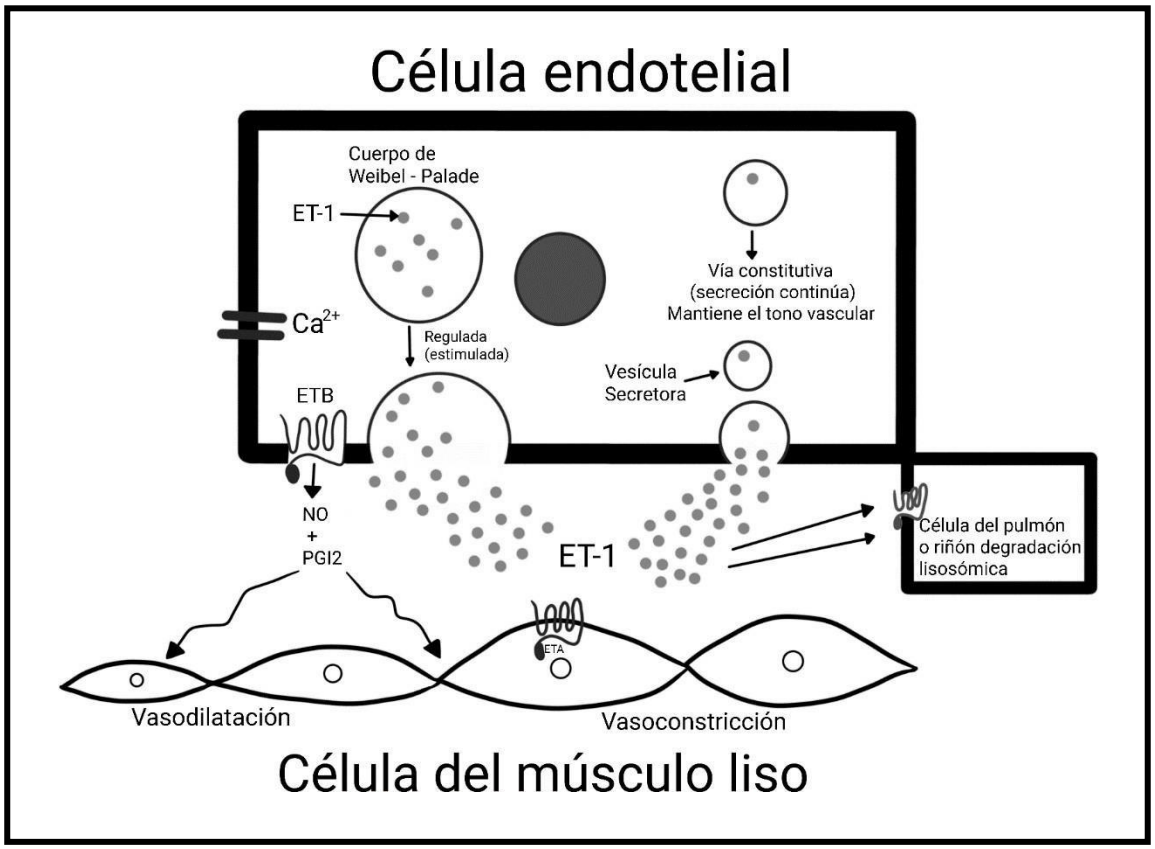
2.4.2.8 Endotelina

Los primeros estudios de la endotelina datan de 1984, cuando O'brien y McMurthy lograron provocar una vasoconstricción de las arterias pulmonares de vacuno utilizando una muestra de suero conseguida de un medio de cultivo de células endoteliales de aorta de bovino. Luego, Hickey *et al*. realizaron en 1985, estudios en arterias coronarias en las que hallaron que las células endoteliales causaban aumento de la tensión dependiente de volumen ,pero que esta característica se suprimía por compuestos desnaturalizadores de proteínas,se propuso entonces que esta sustancia debía ser un péptido vasoactivo, al quese denominó ¨factor contráctil derivado del endotelio¨ (Ohlstein *et al*., 1993). Finalmente, en 1988, Masaki *et al,* en la Universidad de Tsukuba en Japón, comenzaron con la purificación de este péptido contráctil, logrando ser aislado del sobrenadante del medio de cultivo de células del endotelio vascular de aorta porcina y lo denominaron endotelina. El peso molecular de este péptido es de 2492 Da. y se considera el vasoconstrictor más potente conocido (Trow; Taichman, 2009).

La endotelina es un péptido formado por 21 aminoácidos que tiene propiedades vasoconstrictoras, se considera que su acción vasoconstrictora es 10 veces mayor que la angiotensina II (Hynynen; Khalil, 2008). Se conocen tres isoformas que se distribuyen en diversas células y tejidos y que además intervienen en la proliferación celular, modula el tono vascular, balance del sodio, producción hormonal y como neurotransmisor. El tono vascular se regula cuando hay un equilibrio de fuerzas vasodilatadoras y vasoconstrictoras que se generan en el endotelio o que realizan influencia sobre este, existen varios vasoconstrictores, sin embargo la endotelina es la más importante debido a su potencia y localización, pues su acción es ejercida sobre el músculo liso vascular (Valdez; Neil, 2013). Posteriores estudios determinaron que las tres isoformas de endotelinas están conformada por 3 péptidos de 21 aminoácidos, ET-1, 2 y 3, tienen una estructura peptídica de gran similitud. (Baltazares *et al.,* 2005).

La endotelina-1, (ET-1) se sintetiza en distintos tipos celulares como las células del endotelio, las del músculo liso vascular, del epitelio bronquial, los cardiomiocitos, los leucocitos, los macrófagos, y las células mesangiales entre otras. Las otras isoformas de endotelina se sintetizan en diferentes células, tejidos, y órganos. Cabe destacar que ET-1 se produce en su mayoría en células endoteliales, la ET-2 principalmente en células epiteliales renales y células del estroma y ET-3 en el cerebro básicamente en las neuronas y células de la glía (Shah, 2000; Comellas; Briva, 2009).

Imagen 13. Liberación de ET-1 y su papel en el mantenimiento del tono vascular (VALDEZ, 2013).



Puntualmente la ET-1, es la que más interviene en la regulación del tono vascular y su mayor producción se de en las células endoteliales. Esta se desarrolla en el citosol de estas células, los estímulos más influyentes en la síntesis de la ET-1 son la isquemia, la hipoxia y las alteraciones hemodinámicas de la fuerza de rozamiento vascular. Contrariamente, el óxido nítrico, vasodilatadores dependientes de nitratos, prostaciclina y péptido natriurético auricular inhiben la síntesis de esta (Kurtel; Ghandour, 1999).

Existe un mecanismo paralelo de formación de ET-1 que involucra a los mastocitos, sin embargo, resulta en una ET-1 conformada por una secuencia de 31 aminoácidos. A pesar de tener efectos vasoconstrictores es menos potente que su homóloga de 21 aminoácidos, pero aún no se conoce con exactitud su fisiología y fisiopatología (Rossi *et al.,* 2000).

Cuando una célula endotelial sufre un estímulo, se libera ET-1 a los pocos minutos, su tiempo de vida media plasmático es corto, alrededor de 4 a 7 min, aunque algunos autores sugieren que es menor a 2 minutos (Galié *et al,.* 2004).

La razón de esta corta vida media se debe a la capacidad del organismo para su degradación y posterior eliminación, siendo el pulmón y el riñón, los mayores implicados. Se estima que en la primera pasada por el pulmón se extrae más del 50% del plasma e incluso algunos autores mencionan que se extrae hasta el 70% de ET-1. El receptor tipo B (ETB) de ET-1, sería el responsable, aunque el mecanismo íntimo de éstos aún no se ha esclarecido, pero se ha demostrado que depende de dos rutas. En la primera, cuando ET-1 y ETB entran en contacto, se provoca una internalización del complejo (ET-1/ETB) en el citoplasma de las células endoteliales del pulmón, para luego degradarse por acción de los lisosomas. La segunda ruta, se da porque los receptores ETB están más sensibles a las endotelinas que los receptores ETA (Scheider *et al.,* 2007). En el riñón, la ET-1 se degrada por la endopeptidasa neutral (NEP), que se localiza cerca de las vesículas contienen ET-1 en el tubo contorneado proximal, es por esto que la concentración de ET-1 varía inversamente con la función renal (Rossi *et al.,* 2000; Shah, 2007).

Lo paradójico de la endotelina es, que los receptores ETA y ETB producen una acción vasoconstrictora en células musculares lisas vasculares (CMLVs), pero a nivel endotelial promueven la secreción de óxido nítrico y prostaciclina, lo que produce una vasodilatación, pero también tienen un importante papel en remover la ET-1 de la circulación. Tenemos entonces que ET-1 actúa como un agente bifuncional, relajando los vasos sanguíneos en condiciones fisiológicas y produciendo un efecto constrictor en procesos fisiopatológicos como la insuficiencia cardiaca, la hipertensión, la ateroesclerosis, la diabetes, etc (Schiffrin, 2005).

La concentración de endotelina-1 aumenta en condiciones patológicas, además la relación proporcional de la cantidad de receptores difiere,aumentando la presencia de los isotipos ETB. Ambas condiciones influencian lapresencia y perpetuación de los estados mórbidos. Los procesos patológicos queincrementan la concentración de ET-1 se detallan en la tabla 11.

Tabla 11. Condiciones que aumentan la concentración sérica de la ET-1 (Valdez; Neil, 2013).

Incremento de la concentración de ET-1	• **Shock cardiogénico** • **Infarto de miocardio** • **Hipertensión arterial** • Hipertensión asociada a embarazo • Retardo del crecimiento intrauterino • Arterioesclerosis • Lupus eritematoso sistémico • Uremia • Sepsis • Cirugía • Trauma • Cáncer • Diabetes/ resistencia a insulina • **Hipertensión pulmonar** • Arterioesclerosis • **Insuficiencia cardíaca** • Insuficiencia renal: nefrotoxicidad por ciclosporina o sustancia de contraste • Esclerodermia

III. DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca es el punto final de la mayoría de las cardiopatías, es en sí, un síndrome en el que los mecanismos homeostáticos cardíacos, no son capaces de mantener la circulación adecuada o producen presiones venosas excesivas (Luis, Swift, 2000). Existen diversos exámenes diagnósticos tradicionales para llegar al diagnóstico de la patología cardiaca entre las que se encuentran: el examen físico, la radiografía, laecocardiografía y el electrocardiograma. Sin embargo, en los últimos años, la búsqueda por encontrar biomarcadores que nos evidencien patologías cardiacaspuntuales u ocultas, ha llevado al encuentro de distintos biomarcadores que en la actualidad pueden significar una diferencia importante en el diagnóstico, pronóstico y control de las cardiopatías. A continuación se discuten los beneficios y limitaciones de los más usados en medicina veterinaria.

En 1954 se descubrió la AST, convirtiéndose en el primer marcador bioquímico sérico del infarto agudo del miocárdico, esto significó un gran avance para el diagnóstico de esta patología en humanos. Con el pasar de los años se fueron añadiendo otras enzimas como la CK, LDH y sus isoenzimas cardíoespecíficas: LDH1, LDH2 y CK-MB (Quiroz *et al*., 1999).

Pino en el 2008, demostró que la AST no se elevaba en pacientes con alteraciones cardiacas confirmadas por diversos métodos. Al ser una enzima que se encuentra en el citosol y mitocondrias de las células (Sánchez, 2015), su elevación significa la destrucción de estas. Actualmente es un excelente marcador de lesión hepática (Busto *et al*., 2015) aunque es necesario recordar que algunos medicamentos pueden influir en su elevación.

La detección de la CK como biomarcador, mostraba una mayor especificidad que la AST, pues a diferencia de esta que se encuentra distribuida en varios órganos del cuerpo, la CK se encuentra mayoritariamente en el músculo cardíaco, músculo esquelético y el cerebro. Su elevación sérica es un índice de lesión celular y el aumento es proporcional a la magnitud del daño (Pérez, 2007). El gran problema que presenta para ser un biomarcador cardiaco especifico, es que, diversas causas también elevan la ck, algunas de ellas ni siquiera son patologías, como pueden ser, el ejercicio intenso, la edad, la

cantidad de masa muscular del animal e incluso el método de detección (Capdevila *et al*., 2001). Sumado a todo esto, existen diversas patologías, desde nutricionales, infecciosas, hormonales, neoplásicas y muchas más (Santaló, 2003) que elevan su concentración sérica sin que se produzca lesión miocárdica. Estas desventajas hicieron notar que lamentablemente la ck, no era un buen biomarcador cardiaco, sin embargo, junto con otros análisis, pruebas y un examen clínico correcto, puede ser de mucha utilidad en la detección de distintas patologías.

A pesar de todo esto, este biomarcador aún se mantendría vigente, pues la profundización en su estudio, determino que existen 3 isoformas y los avances tecnológicos permitieron detectarlas por separado. Es así que, la isoenzima ckmb, que se encuentra en el músculo cardiaco y de manera más reducida en el músculo esquelético (Fernández, Talavera, 2008) posee una buena especificidad cardiaca, pero no es absoluta (Davies, Garcia, 2007). Su elevación sin un diagnóstico claro de isquemia cardiaca, debe orientar a buscar patologías del musculo esquelético como origen de este incremento (Davies, Garcia, 2007). Al estar presente en el citosol de los miocitos cardiacos, su elevación sérica significa la destrucción de estas. Durante muchos años se consideró como el mejor biomarcador cardiaco, sin embargo diversos autores manifestaban la necesidad de biomarcadores cardiacos mas específicos y sensibles, a pesar de que la isoenzima CK-MB era usada tanto en medicina humana y veterinaria, siendo esta de gran utilidad, ya que a diferencia de la AST, cuya elevación no se veía influenciada por el daño miocárdico, y la CK, que al elevarse por tantas razones no resultaba útil en el diagnóstico de patologías cardíaca, la. Isoenzima CK-MB resultó muy precisa para determinar la lesión y gravedad de cardiomiocitos.

La LDH es un marcador de necrosis celular y se comenzó a usar como biomarcador cardíaco luego de que en 1987, Milne y Doxey, encontraron grandes cantidades en pacientes con isquemia y daño tisular miocárdico. Sin embargo, al encontrarse en una gran cantidad de tejidos y elevarse en una diversa cantidad de patologías (Rascón *et al*., 2015) este biomarcador no se recomienda como ayuda en el diagnóstico de enfermedades cardíacas en perros y gatos.

Incluso diferenciando las 5 isoformas que se encuentran distribuidas en distintos tejidos, no llega a ser lo suficientemente específico, ya que si bien la LDH-1 y LDH-2 se encuentran en se encuentran en el musculo cardiaco, también se encuentra en los glóbulos rojos, cerebro, páncreas y corteza renal (Rascón *et al*., 2015).

A pesar de estas limitaciones, junto a otros exámenes y análisis podría ayudar en el diagnóstico de una patología cardíaca, pues su elevación indica daño tisular (Scheffer, González, 2004), A diferencia de la AST, la LDH en sus isoformas LDH-1 y LDH-2 si se incrementan con una lesión miocárdica. Comparado a la CK, esta se eleva más lentamente luego de un infarto y permanece durante 7 días elevada. Pero una vez más, en medicina veterinaria los infartos miocárdicos agudos no suelen ser un problema común, por lo que carece de importancia.

Las troponinas son proteínas presentes en las fibras musculares siendo estas las responsables de la contracción muscular (Lewis, 2012). Diversos estudios en humanos y animales, han demostrado que es un biomarcador muy específico y sensible, pues su aumento sérico significa rotundamente una lesión miocárdica, además mientras más se eleva, indica mayor lesión y peor pronóstico. Sin embargo, existen algunos problemas prácticos, pues a pesar de existir pruebas comerciales, estas no muestran el mismo nivel de sensibilidad en animales. Otro gran problema, es que es excelente para diagnosticar IAM (infarto agudo miocárdico) lo cual es muy útil en humanos pues es una patología muy común, no obstante, la incidencia en animales es inexistente.

El incremento de las troponinas indica lesión miocárdica sin distinguir la causa de la injuria, o si se trata de un proceso primario o secundario, por eso una gran limitante es su incapacidad para distinguir entre una disnea cardiaca o respiratoria, pues es en este punto donde los biomarcadores resultan más útiles en medicina veterinaria, razón por la que los péptidos natriuréticos son los mas usados.

La investigación y detección de troponinas, significo un gran avance en cuanto a biomarcadores cardiacos se refiere, pues como se menciona anteriormente, la ALT, la CK, la LDH e incluso la CK-MB, no llegaban al nivel de

sensibilidad de estas. Esto ha convertido a las troponinas en una herramienta indispensable en cardiología humana, pero a pesar de ser un biomarcador muy útil, no podrá reemplazar a pruebas como la ecocardiografía, la radiología y la electrocardiografía.

La mioglobina es una hemoproteína transportadora de oxígeno en el musculo cardiaco y estriado (Khan, 2009). Cuando se produce una destrucción muscular es liberada en grandes cantidades al torrente sanguíneo superando su capacidad de reabsorción renal (Bosh *et al*., 2009). Si bien la mioglobina se incrementa en IAM, se tiene que descartar primero, que el origen de esta elevación no sea de un proceso en musculo esquelético. Además se deben considerar el ejercicio físico (Neumeier, 1987) y la deficiencia en la función renal (Hallgren, 1978). Al igual que la troponina, desempeña un papel importante para el diagnóstico de infartos agudos miocárdicos, lo que una vez más, no resulta muy útil en medicina veterinaria como un biomarcador cardiaco. Aunque se han hecho muchos estudios con troponinas, demostrando su elevación en en daño miocárdico de distintos orígenes, no ha encontrado cavida en el pool de análisis de los médicos veterinarios, pues la patología es descubierta antes de tener que usar este biomarcador, por ejemplo, ante el hallazgo de un soplo en un paciente, es probable que el veterinario recomiende una ecocardiografía antes que medir troponinas. Esto no sucede con los péptidos natriureticos, pues se mantienen como una prueba que ayuda a desenmascarar patologías cardiacas ocultas odiferenciar entre una disnea respiratoria o de origen cardíaco.

La mioglobina, la AST, LDH, CK y su isoforma MB, son biomarcadores que han sido superados en sensibilidad y especificidad a medida que avanzaron las investigaciones y se descubrieron otros biomarcadores cardiacos, sin embargo, se ha demostrado que son muy útiles para detectar otros procesos. Por ejemplo, la mioglobina es un gran indicador cuando sospechamos de una patología en musculo esquelético.

Los péptidos natriuréticos son una familia de hormonas que se liberan a la circulación cuando se produce un estiramiento del miocardio auricular o ventricular, estas además, se encargan de la regulación de fluidos corporales, homeostasis y la presión sanguínea (Beardow, 2008). A diferencia de los biomarcadores ya mencionados, estos no se eliminan al torrente debido a la

destrucción de cardiomiocitos, si no que se segregan desde la célula cuando se dan ciertas condiciones. En medicina veterinaria son considerados los principales marcadores de estrés miocárdico. Básicamente contamos con el ANP y el BNP para ayudarnos, una vez liberados, se fragmentaran en dos partes,una porción activa carboxiterminal y su respectiva porción inactiva aminoterminal (Winter, 2017). Las porciones inactivas, nt-proanb y nt- probnp demostraron tener semividas más prolongadas y condiciones másestables en laboratorio, lo que las califica como un biomarcador cardiaco de importancia (Oyama, Reynolds, 2008).

El bnp y nt-probnp, se liberan en cantidades considerables en hipertrofia ventricular e icc (Borges *et al*. 2018). En medicina veterinaria, diversos factores pueden llevar a los animales a la IC, donde se produce dilatación e hipertrofia ventricular como forma de compensación. Es por esto que los péptidos natriureticos toman gran importancia a diferencia de las troponinas. Comparado con los biomarcadores antes mencionados, cabe resaltar que ninguno tiene una sensibilidad y especificidad tan alta como estos, incluso las troponinas, pues una de sus mayores limitaciones es que solo revelan daño miocárdico, pero no brindan información de su causa. En el caso de los péptidos natriureticos, su elevación nos confirma que existen cambios a nivel cardíaco, y específicamente, estos cambios suelen ser producidos por patologías cardiacas. Es cierto que, la insuficiencia renal puede elevar su concentración por una falla en el aclaramiento de estas, sin embargo, es una de las pocas observaciones que debemos tomar en cuenta al analizar los valores de los péptidos natriureticos. Otros factores serían el hipertiroidismo, la hipertensión sistémica y pulmonar (Borges *et al*., 2018).

El nt-probnp es capaz de diferenciar perros sanos de animales cardiópatas e incluso aquellos animales que tienen un alto grado de remodelación cardiaca. (Oyama, 2015) Además ambas porciones n-terminales son capaces de diferenciar animales con patologías cardiacas de animales con trastornos respiratorios (Fox *et al*., 2015).

Sin embargo, con todas las ventajas que nos ofrecen estos biomarcadores, su uso de forma singular no es válido, si la evaluación clínica y las pruebas de diagnóstico tradicionales revelan la causa de los signos clínicos,

este biomarcador no aportará mayor valor para el diagnóstico. Lo cierto es que su uso más común es el de revelar alguna patología cardiaca oculta y el descarte de procesos cardiacos ante signos respiratorios. Una enfermedad oculta de incidencia considerable sería la hipertrofia cardíaca concétrica en felinos, y aunque los péptidos natriureticos solo se van a elevar en procesos graves, este biomarcador podría formar parte de los exámenes de control en felinos, ya que la ecocardiografía rara vez se indica como una prueba de control.

La endotelina es otro biomarcador que se segrega en condiciones particulares. Las concentraciones plasmáticas son mayores en pacientes con IC, IAM, hipertensión arterial, pulmonar, entre muchas otras patologías (Valdez, Neil, 2013) por lo que no podemos considerarlo como un biomarcador específico, además actúa como un agente bifuncional, relajando vasos sanguíneos en condiciones fisiológicas y produciendo un efecto constrictor en procesos como la insuficiencia cardíaca (SchiffrinN, 2005), lo cual perpetúa los estados mórbidos. Por este motivo, su estudio se ha orientado hacia los inhibidores de la ET-1 como un posible tratamiento aún sin llegar a un escenario favorable.

En la actualidad, se siguen estudiando diversos biomarcadores potenciales, aunque se abre una brecha entre los intereses de la medicina humana y la medicina veterinaria, pues como ya se mencionó, el mayor problema en cardiología humana son los IAM mientras que, en medicina veterinaria debemos priorizar la IC o los procesos que tarde o temprano pueden llevar a nuestros pacientes a este punto. Por otro lado, no solo la investigación de biomarcadores cardíacos está en desarrollo, la resonancia magnética con contraste está desempeñando un importante papel en la cardiología humana, mientras que en cardiología veterinaria la ecocardiografía con técnica doopler muchas veces nos revela la patología.

Finalmente, el diagnóstico de las cardiopatías debe comenzar siempre con una correcta anamnesis y un detallado examen físico, la información recolectada sumada al criterio del médico veterinario, desarrollará la ruta diagnostica más adecuada, haciendo uso de las herramientas que disponemos.

IV. CONCLUSIONES

Si la evaluación clínica y las pruebas tradicionales revelan la causa de los signos clínicos, los biomarcadores no aportaran mayor valor en el diagnóstico del paciente.

Biomarcadores como la AST, CK, CK-MB, LDH, mioglobina y ET-1, pueden orientar el diagnóstico hacia un problema cardíaco si son complementadas con otras pruebas. A pesar de su baja especificidad siguen siendo una opción en nuestro país, aunque en medicina veterinaria no es tan frecuente.

La troponina I es actualmente uno de los biomarcadores de lesión miocárdicas más sensible y específico que existe, sin embargo, su mayor utilidad está en la detección y pronóstico de los infartos agudos miocárdicos en medicina humana. Sin embargo, en medicina veterinaria son de muy baja frecuencia, por lo que no se justifica su uso.

Los péptidos natriureticos, especialmente NT-proBNP, son en la actualidad los biomarcadores cardiacos más útiles en medicina veterinaria, por su capacidad para diferenciar entre pacientes sanos y cardiópatas, detectar patologías cardiacas ocultas y la capacidad de diferenciación de disnea respiratoria.

V. BIBLIOGRAFÍA

- **Álvares I y Cruz L. 2009.** Modelos de Insuficiencia cardíaca en caninos. Revista de Medicina Veterinaria Universidad de La Salle. (18):193-103.
- **Álvares I, Uribe A y Duarte S. 2012.** Biomarcadores de la falla cardíaca en pequeños animales. Rev Med Vet ;(24):59-70.
- **Aktas, M.; Auguste, D.; Lefebvre, H. P.; Toutain, P. L.; Braun, J. P. 1993.** Creatine kinase in the dog: a review. Veterinary research communications, v. 17, n. 5, p. 353-369.
- **Anjos, D. S.; Cintra, C. A.; Rocha, J. R.; Junior, D. P. 2015.** Cardiac biomarkers an ally in the prognosis of heart disorders in small animals. Revista Investigação Medicina Veterinária, v. 14, n. 6, p 38-45.
- **Alkhawam, H.; El-Hunjul, M.; Nguyen, J.; Desai, R.; Syed, U.; Vittorio, T. J. 2016.** Natriuretic peptide hormones in congestive heart failure: challenges, clinical interpretation and review of studies. Acta Cardiologica, v. 71, n. 4, p. 417-24. DOI: 10.2143/AC.71.4.3159694. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594357.
- **Argente, H. A., & Álvarez, M. E. (2005).** Semiología médica: Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica, enseñanza basada en el paciente. Buenos Aires [etc.]: Médica Panamericana.
- **Atkins, C.; Bonagura, J.; Ettinger, S.; Fox, P.; Gordon, S.; *et al.* 2009.** Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. Journal of veterinary internal medicine, v. 23, n. 6, p. 1142-1150.
- **Baird MF, Graham SM, Baker JS & Bickerstaff GF. 2012**. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. J Nutr Metab; 2012:960363
- **Balconi, S. M.; Posse, G. B.; Hentschel, S. 2006.** Intervalos de referencia para troponina I, creatina quinasa fracción MB masa y mioglobina. Acta Bioquím Clín Latinoam, v.40, n.2.
- **Baltazares M, Crespo H, Ortega J, Sotres–Vega A, Baltazares ME. 2005.** Sistema endotelina. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.; 18(4): 308-320.

- **Bartnicki, M.; Lyp, P.; Debiak, P.; Stainec, M.; Winiarczyket, S.; *et al.* 2017.** Cardiac disorders in dogs infected with Babesia canis. Polish journal of veterinary sciences, v. 20, n. 3, p. 573-581. DOI 10.1515/pjvs-2017-0070. Disponible en: https://content.sciendo.com/downloadpdf/journals/pjvs/20/3/article-p573.xml.

- **Beardow A. 2008.** Veterinary Cardiology Diagnostics. Idexx Laboratories. 1(2):12-5.

- **Belley-Côté EP, Parikh CR, Shortt CR, Coca SG, Garg AX, Eikelboom JW, et al. 2016.** Association of cardiac biomarkers with acute kidney injury after cardiac surgery: A multicenter cohort study. J Thorac Cardiovasc Surg. 152(1):245-251.e4

- **Birchard/Sherding. 1994.** Manual Clínico de pequeñas especies. Mc Graw- hill. Interamericana. 1ª Edición. 528-538.

- **Bonet AL, Martínez-Dolz L. 2006+.** Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol; 6(F):15-26.

- **Borgeat, K. Sherwood, K.; Payne, J. R.; Luis Fuentes, V.; Connolly, D. J. 2014.** Plasma cardiac troponin I concentration and cardiac death in cats with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of veterinary internal medicine, v. 28, n. 6, p. 1731-1737.

- **Borges, V. T. M.; Zanati, S. G.; ParaÇoli, M. T. S.; Poiati, J. R.; RomÃoveiga, M.; *et al*. 2018.** Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 51, n. 4, p. 519-523. Doi: 10.1002/uog.17495. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436119.

- **Bosch X, Poch E, Grau JM**. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Eng J Med. 2009;361:62-72

- **Boswood, A.; Dukes-mcewan, J.; Loureiro, J.; James, R. A.; Martin, M.; *et al.* 2008.** The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. Journal of small animal practice, v. 49, n. 1, p. 26-32. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2007.00510.x. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005104.

- **Braunwald E. 2008.** Biomarkers in Heart Failure. N Engl J Med 358: 2148-59.

- **Buchanan, J., & Bücheler, J. (1995).** Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. Journal of the american veterinary medical association.

- **Busto Bea, Victoria, & Herrero Quirós, César. 2015.** Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *107*(10), 648. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015001000017&lng=es&tlng=es.

- **Cahill, R. J.; Pigeon, K.; Strong-Towsend, M. I.; Drexel, J. P.; Clark, G. H.; *et al.* 2015.** Analytical validation of a second-generation immunoassay for the quantification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in canine blood. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v. 27, n. 1, p. 61-67. DOI: 10.1177/1040638714562826. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25525139.

- **Canberh B., Kerem, U. 2018.** Evaluación de biomarcadores pulmonares durante diferentes etapas de Leishmaniasis viceral canina. Revista Mvz Córdova [Internet]. 23(1):6403-1

- **Capdevilla C, Portolés M, Hernández A, Pallarés V, Cosin J. 2001.** La troponina T como posible marcador del daño miocárdico menor. Su aplicación en el miocardio aturdido y en la isquemia silente. Rev Esp Cardiol; 54: 580-591.

- **Cardinet, G. 1997.** Skeletal muscle function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Ed.). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. San Diego: Academic, p.407-440.

- **Carreton E, Morchon R, Gonzalez-Miguel J, et al. 2013.** Utility of cardiac biomarkers during adulticide treatment of heartworm disease(Dirofilaria Immitis) in dogs. *Vet Parasitol*; **197**: 244– 250.
- **Cenk, E. R.; Mahmut, O. K. 2015.** Levels of cardiac biomarkers and coagulation profiles in dogs with parvoviral enteritis. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, v. 21, n. 3, p. 383-388, May/Jun.
- **Cétola, V. 2000.** Vademécum Wiener laboratorios". Wiener lab. RosarioArgentina.
- **Chang, A. Y.; Abdullah, S. M.; Jain, T.; Stanek, H. G.; Das, S. R.; *et al.* 2007.** Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. Journal of the American College of Cardiology, v. 49, n. 1, p. 109-116. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.040. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207730.
- **Chernecky CC, Berger BJ, eds. 2013.** Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 6th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders: 808-809.
- **Chizner MA, 2007.** Clinical Cardiology Made Ridiculously Simple (with Interactivo Heart Sounds and Images CD), 2nd edition. Miami, FL: MedMaster, Inc.
- **Comellas AP, Briva A. 2009.** Role of endothelin-1 in Acute Lung Injury. Transl Res.; 153: 263-27.
- **Connolly, D. J.; Magalhaes, R. J.; Syme, H. M.; Boswood, A.; Fuentes, V. L.; *et al.* 2008.** Circulating natriuretic peptides in cats with heartdisease. Journal of veterinary internal medicine, v. 22, n. 1, p. 96-105. doi: 10.1111/j.19391676.2007.0024.x. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289295.
- **Connolly, D. J.; Brodbelt, D. C.; Copeland, H.; Collins, S.; Fuentes, V. L. 2009.** Assessment of the diagnostic accuracy of circulating cardiac troponin I concentration to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. Journal of Veterinary Cardiology, v.

11, n. 2, p. 71-78. Doi: 10.1016/j.jvc.2009.09.002. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879824.

- **Coppo, J. 2015.** Interpretación de análisis clínicos en perros y gatos.
- **Correa, R., & Galvis, S. 2014.** Biomarcadores cardiacos como ayuda diagnóstica en las cardiopatías. Spei Domus, 10(20), 41 48. https://doi.org/10.16925/sp.v10i20.885
- **Couto G., Nelson R., 2010.** Medicina Interna de Pequeños Animales. Parte Uno Alteraciones del Sistema Cardiovascular. Cuarta Edición. Páginas 128- 134. ELSEVIER. España
- **Couto, K. M.; Iazbik, M. C.; Marín, L. M.; Zaldivar-López, S.; Beal, M. J.; *et al*. 2015.** Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in healthy retired racing Greyhounds. Veterinary clinical pathology, v. 44, n. 3, p. 405-409. Doi: 10.1111/vcp.12266. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982692.
- **Darke, P., Bonagura, J. D., Kelly, D. F. 1996.** Color Atlas of Veterinary Cardiology. Mosby-Wolfe, London.
- **Davies, M. & García, A. 200**7. Geriatría canina y felina, Acribia.
- **Del Ry, S.; Cabiati, M.; Clerico, 2014.** A. Natriuretic peptide system and the heart. Cardiovascular Issues in Endocrinology. Karger Publishers, v. 43, p. 134143. Disponible en: https://doi.org/10.1159/000360597.
- **Devlin, T. 2004.** Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas, Reverté.
- **Dunn, M.E.; Coluccio, D.; Hirkaler, G.; *et al.* 2011.** The complete pharmacokinetic profile of sérum cardiac troponin I in the rat and the dog. Toxicological Sciences, v. 132, n.2, p.368-373.
- **Dutton E, *et al*. 2018.** Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with generalised seizures. Journal of Small animals Practice 59:167-173.

- **Dutton E, et al. 2016.** Serum cardiac troponin I in canine syncope and seizures. Journal Veterinary Cardiology, http://dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2016.10.001
- **Dyce, K., Sack, W. & Wensing, C. 2015.** Anatomía veterinaria, Editorial El Manual Moderno.
- **Ecker R, 2004.** Fisiología Animal, Mecanismos y adaptaciones. 4 edición. Madrid: McGraw-Hill.
- **Ettinger, J; Feldman, C. 2007.** Tratado de Medicina Interna Veterinaria. p948.
- **Felker, GM, Petersen JW, Mark DB. 2006.** Natriuretic Peptides in the Diagnosis and Management of Heart Failure. CMAJ; 175(6):611-7.
- **Fernandez, 2000.** Manual de Ecocardiografía indicaciones e interpretación en la práctica clínica.
- **Fernández, M. & Talavera, J. 2008**. Estenosis aórtica congénita en el perro, una cardiopatía congénita muy frecuente en el perro Revista de la Asociación Madrileña de Veterinarios de Animales de Compañía [Online]. Madrid, España].
- **Ferreira, F. S.; Barreto, F. L.; Febres, A.; Silvera, L. S.; Carvalho, C. B. 2016.** Cardiac markers in five different breeds of rabbits (Oryctolagus cuniculus Linnaeus, 1758) used for cardiovascular research. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 36, n. 8, p. 737-742, 2016. DOI: 10.1590/S0100-736X2016000800010. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/pvb/v36n8/1678-5150-pvb-36-08-00737.pdf.
- **Flores Valdez, N. 2013**. Endotelina-1: vasoconstrictor intrínseco del endotelio vascular. Revista Med, 21(2), 42-56. https://doi.org/10.18359/rmed.1179
- **Freitas, M. V.; Ferreira, F. S.; Barretto, F. L.; Correa, E. S.; Carvalho, C. B. 2015.** Creatinephosphokinase isoenzyme-MB mass (CK-MB MASS) and troponin I (cTnI) in dogs (Canisfamiliaris). Ciência Animal Brasileira, v. 16, n. 3, p. 369-376, 2015. ISSN 1809-6891. Doi: doi.org/10.1590/1089-6891v16i317474. Disponible en:

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180968912015000300369&script=sci_abstract&tlng=pt.

- **Fox, P. R.; Oyama, M. A.; Hezzell, M. J.; Rush, J. E.; Nguyenba, T. P.; *et al.* 2015.** Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay. Journal of veterinary internal medicine, v. 29, n. 1, p. 171-179, 2015. Doi: 10.1111/jvim.12472. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308881.
- **Galié N, Manes A, Brazi A.** The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res. 2004; 61: 227-237
- **Gallay-Lepoutre, J.; Belanger, M. C.; Nadeau, M. E. 2016.** Prospective evaluation of Doppler echocardiography, tissue Doppler imaging and biomarkers measurement for the detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in dogs: A pilot study. Research in veterinary science, v. 105, p. 153-159. Doi: 10.1016/j.rvsc.2016.02.001. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033925.
- **Getty R. 1982.** Sisson y Grossman. Anatomía de los animales domésticos. Tomo I. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson. 188 - 199pp
- **Guzman A, *et al.* 2010.** Troponina en el diagnotico de infarto al miocardio: Consideraciones desde el laboratorio clínico. Rev Med Chile 138:379-382.
- **Hamacher, L.; Dcorfelt, R.; Muller, M.; *et al.* 2015.** Serum Cardiac Troponin I Concentrations in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 29, p. 164-170.
- **Hariu, C. D.; Saunders, A. B.; Gordon, S. G.; Norby, B.; Miller, M. W. 2013.** Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for assessing hemodynamic significance of patent ductus arteriosus in dogs undergoing ductal repair. Journal of veterinary cardiology, v. 15, n. 3, p. 197-204, 2013. Doi: 10.1016/j.jvc.2013.02.006. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933478.
- **Harris, A. N.; Estrada, A. H.; Gallagher, A. E.; Winter, B.; Lamb, K. E.; *et al.* 2017.** Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide

in adult healthy cats. Journal of feline medicine and surgery, v. 19, n. 2, p. 216-223, 2017. Doi: 10.1177/1098612X15623825. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26767980.

- **Hällgren, Karlsson, F. A., Roxin, L-E. & Venge, P. 1978.** Myoglobin turnover — Influence of renal and extrarenal factors. Scand. J. Lab. Clin. Med. 91, 246-25

- **Heishima, Y.; Hori, Y. Nakamura, K.; Yamashita, Y.; Isayama, N.; *et al.* 2018.** Diagnostic accuracy of plasma atrial natriuretic peptide concentrations in cats with and without cardiomyopathies. Journal of Veterinary Cardiology, v. 20, n. 4, p. 234-243. Doi: 10.1016/j.jvc.2018.04.008. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29807749.

- **Hezzell, M. J.; Boswood, A.; Lotter, N.; Elliott, J. 2015.** The effects of storage conditions on measurements of canine N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.Journal of Veterinary Cardiology, v. 17, n. 1, p. 34-41. Doi: 10.1016/j.jvc.2014.10.002. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547663.

- **Hill´s. 2008.** Atlas of veterinary clinical anatomy.

- **Hori, Y.; Iguchi, M.; Heishima, Y.; Yamashita, Y.; Nakamura, K.; *et al.* 2018.** Diagnostic utility of cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of veterinary internal medicine, v. 32, n. 3, p. 922-929. Doi: 10.1111/jvim.15131. Disponible en:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980312/.

- **Hori, Y.; Yamano, S.; Kanai, K.; Hoshi, F.; Itoh, N.; *et al.* 2011.** Clinical implications of measurement of plasma atrial natriuretic peptide concentration in dogs with spontaneous heart disease. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 239, n. 8, p. 1077-1083. Doi: 10.2460/javma.239.8.1077. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21985348.

- **Hynynen, MM y Khalil, RA. 2006.** El sistema de endotelina vascular en la hipertensión: patentes y descubrimientos recientes. *Patentes recientes*

sobre descubrimiento de fármacos cardiovasculares, *1* (1), 95-108. https://doi.org/10.2174/157489006775244263

- **Idexx Laboratories. 2013.** Interpretive Criteria for the Canine Cardiopet® proBNP Test. Disponible en: <https://www.idexx.com.br/ptbr/veterinary/support/documents-resources/reference-laboratories-resources/>.
- **ISACHC. 1995.** Recommendations for the diagnosis of hearth disease and the treatment of hearth failure in small animals. Ed.A.G. Miller y L.P.Tilley, W.B. Saunders, Filadelfia, 2da ed., p.469-502
- **Jaffe AS, Ordoñez-llanos J. 2010.** Troponinas ultrasensibles en el dolor torácico y los síndromes coronarios agudos, ¿un paso hacia adelante? Rev Esp Cardiol; 63(7):763-9.
- **Kagen, L. J. 1984.** Extension of myocardial infarction and serum myoglobin. Int. J. Cardiol. 6, 337–339
- **Kanno, N.; Hori, Y.; Hidaka, Y.; Chikazawa, S.; Kanai, K.; Hoshi, F.; Itoh, N. 2016.** Plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with right-sided congestive heart failure. Journal of Veterinary Medical Science, v. 78, n. 4, p. 535-542, Apr. Doi: 10.1292/jvms.15-0435. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607133.
- **Katz A. 2001.** Energy utilization. Work and heat. Physiology of the heart. 3rd edition.
- **Kallner A, Sylvén C, Broding U, Loogna E, Svenhamm K. 1989.** Early diagnosis of acute myocardial infarction. A comparison between chemical predictors. Scand J Clin Invest, 49, pp. 633-9
- **Khan FY. 2009.** Rhabdomyolysis: a review of the literature. Neth J Med. 2009 Oct;67(9):272-83.
- **Kellihan HB, Mackie BA, Stepien RL. 2011.** NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. J Vet Cardiol; 13(3):171-82.

- **Kent M, *et al*. 2010.** Elevated cardiac troponin I in a dogs with an intracranial meningioma and evidence of myocardial necrosis. Journal of the American Animal Hospital Association 46, 48-55.
- **Kimmenade V, Januzzi J, Roland RJ. 2009.** The Evolution of the Natriuretic Peptides - Current Applications in Human and Animal Medicine. J Vet Cardiol; 11(Supl 1):S9-21.
- **Kittleson M, Kienle R. 1998.** Small Animal Cardiovascular Medicine. Mosby, Baltimore.
- **Knight, D.H. 1989.** Pathophysiolgy of hearth failure, en Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed S.J. Ettinger, W.B. Saunders, Filadelfia, p. 899.
- **Knight D. 1996.** Phatophysiology of heart failure and clinical evaluation of cardiac function in textbook of internal medicine in small animals.
- **Kobayashi, K.; Hori, Y.; Chimura, S. 2014.** Plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with pulmonic stenosis. Journal of Veterinary Medical Science, v. 76, n. 6, p. 827-831. Doi: 10.1292/jvms.13-0554. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108765/.
- **Köster, L. S.; Lobetti, R. G.; Kelly, P. 2015.** Canine babesiosis: a perspective on clinical complications, biomarkers, and treatment. Veterinary medicine: research and reports, v. 6, p. 119. Doi: 10.2147/VMRR.S60431. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065580/.
- **Kurtel H, Ghandour S. 1999.** Endothelins and inflammation: the gastrointestinal system. Pathophysiology; 6: 77-89.
- **Lanhorn, R.; Tarnow, I.; Willesen, J. L.; Kjelgaard-Hansen, M.; Skovgaard, I. M.; Koch, J. 2014.** Cardiac troponin I and T as prognostic markers in cats with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of veterinary internal medicine, v. 28, n. 5, p. 1485-1491. Doi: 10.1111/jvim.12407. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056593.

- **Lanhorrn, R.; Willesen, J. L. 2016.** Cardiac troponins in dogs and cats. Journal of veterinary internal medicine, v. 30, n. 1, p. 36-50. Doi: 10.1111/jvim.13801 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvim.13801>.

- **Lee, G.; Twerenbold, R.; Tanglay, Y.; Reichlin, T.; Honegger, U.; *et al*. 2016.** Clinical benefit of high-sensitivity cardiac troponin I in the detection of exerciseinduced myocardial ischemia. American heart journal, v. 173, p. 8-17, 2016. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.11.010. Disponible en: https://europepmc.org/abstract/med/26920591.

- **Lewis, D. H. *et al*. 2012.** The immunopathology of sepsis: patoghen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. Journal of Veterinary Internal Medicine, Lawrence, v. 26, n. 3, p. 457-482, May/June.

- **Lima, G. V.; Ferreira, F. S. 2017.** N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review. Veterinary world, v. 10, n. 9, p. 1072. Doi: 10.14202/vetworld.2017.1072-1082. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639106/.

- **Luis V, Swift S. 2000.** Manual de medicina y cirugía cardiorespiratoria en pequeños animales: p27- 38.

- **Luck RP, Verbin S. 2008.** Rhabdomyolysis review of clinical presentation, etiology, diagnosis and management. Pediatr Emerg Care. 24:262-8.

- **Maack T. 2006.** The Broad Homeostatic Role of Natriuretic Peptides. Arq Bras Endocrinol Metabol; 50(2):198-207.

- **Machen, M. C.; Oyama, M. A.; Gordon, S. G.; Rush, J. E.; Achen, S. E.; *et al*. 2014.** Multi-centered investigation of a point-of-care NT-proBNP ELISA assay to detect moderate to severe occult (pre-clinical) feline heart disease in cats referred for cardiac evaluation. Journal of Veterinary Cardiology, v. 16, n. 4, p. 245-255. Doi: 10.1016/j.jvc.2014.09.002. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456274.

- **Maestre-Serrano, Ronald, Guevara-Rozo, Edilma, Colmenares-de Escamilla, Irma, & Pachón-Muñoz, Ernesto. (2008).** Expresión de osoenzimas de L-lactato: NAD+ Óxido-reductasa (LDH; EC. 1.1.1.27) durante el desarrollo embrionario del pez combatiente siames Betta splendens (REGAN, 1909). Universitas Scientiarum, 13(1), 11-20. Retrieved October 25, 2020, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-74832008000100002&lng=en&tlng=es.
- **Mattin, M. J.; Boswood, A.; Church, D. B.; Brodbolt, D. C. 2018.** Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom.Journal of Veterinary Internal Medicine. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvim.15251>.
- **Mebazaa, Alexandre MD, PhD *; Tavernier, Benoit MD, PhD †; Callebert, Jacques PhD ‡, 2002.** Disfunción cardíaca en shock séptico humano, Medicina pulmonar clínica: julio - Volumen 9 - Número 4 - p 206-212
- **Mehta, NJ, Khan, IA, Gupta, V., Jani, K. y Smith, P. 2002, octubre**. La lesión miocárdica predice la disfunción miocárdica y el mal resultado en el síndrome de sepsis. (Cardiología e intervención cardiovascular: 2:30 pm-4:00pm). *Pecho*, *122* (4), 14S.
- **Menaut, P.; Connolly, D. J.; Volk, A.; Pace, C.; Luis Fuentes, V.; *et al*. 2012.** Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats. Journal of Small Animal Practice, v. 53, n. 12, p. 673-678. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01301.x.
- **Mendes, T., Sousa, P., Moura, R. and Carvalho, R., 2019.** BIOMARCADORES CARDÍACOS E SUA APLICABILIDADE CLÍNICA EM CÃES E GATOS. Enciclopédia Biosfera, 16(29), pp.412-436
- **Miller S M, Tilley P L. 1995.** Manual of Canine and Feline Cardiology. WB. Sauders Company, Philadelphia. 2 ed.

- **Milne, E. M.; Doxey, D. L. 1987.** Lactate dehydrogenase and its isoenzymes in the tissues and sera of clinically normal dogs. Research in veterinary science, v. 43, n. 2, p. 222-224. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3685636.
- **Murray, R. 2010.** Harper Bioquimica Ilustrada, McGraw-Hill Interamericana de España S.L.
- **Nance JR, Mammen AL. 2015.** Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. Muscle Nerve. Feb. DOI 10.1002/mus.24606.
- **Nelson, D., Cox, M. & Lehninger, A. 2006.** Principios de bioquímica, Omega.
- **Neumeier, D. 1987.** Herz- und Skelettmuskulatur. In: Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, Ist edn. (Greiling, H. & Gressner, A. M., eds.) Schattauer, Stuttgart, pp. 605-634.
- **O'Brien PJ, Smith DE, Knechtel TJ. 2006.** Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. Lab Anim; 40:153-171.
- **Ohlstein, Eliot & Douglas, Stephen. 1993.** Endothelin-1 modulates vascular smooth muscle structure and vasomotion: Implications in cardiovascular pathology. Drug Development Research. 29. 108 - 128. 10.1002/ddr.430290207.
- **Oyama, M. A.; Sisson, D. D. 2004.** Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. Journal Veterinary Internal Medicine, v. 18, n. 6, p. 831-9, Nov/Dec. ISSN 0891-6640. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638266.
- **Oyama, Mark. 2007.** Evaluation of heart function using blood-based tests: current use and future applications. En: SOCIETA CULTURALE ITALIANA VETERINARI PER ANIMALI DA COMPAGNIA. (56.2007. Italia). Proceedings of the SCIVAC International Congress. Italia: IVIS.
- **Oyama MA, Reynolds C. 2008.** Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. Veterinary Focus; 18(3):1-6.

- **Oyama, M. A. 2015.** Using cardiac biomarkers in veterinary practice. Clinics in laboratory medicine, v. 35, n. 3, p. 555-566. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.005. Disponible en: https://www.labmed.theclinics.com/article/S0272-2712(15)00047-5/pdf

- **Parikh, R. H.; Seliger, S. L.; Defilippi, C. R. 2015.** Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. Clinical Biochemistry, v. 48, n. 4-5, p. 247-253, Mar. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.01.004. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617663.

- **Pasqual Olivé, Maria. 2019.** Nuevas medidas radiográficas para detectar incrementos de tamaño del ventrículo izquierdo en perros. http://hdl.handle.net/10459.1/68072.

- **Pelander, L.; HÄggstrÖm, J.; Ley, C. J; Ljungvall, I. 2017.** Cardiac Troponin I and Amino-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide in Dogs With Stable Chronic Kidney Disease. Journal Veterinary Internal Medicine, v. 31, n. 3, p. 805-813, May. Doi: 10.1111/jvim.14703. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28370332.

- **Pérez, N. 2007.** Biomarcadores Cardiovasculares en Medicina Veterinaria Cardiología Veterinaria, 2,8- 15.

- **Pino O, *et al*. 2008.** Determinación de los niveles séricos de enzimas cardiacas en perros adultos con enfermedad cardiovascular. Rev Inv Vet Perú; 19(2):144-147.

- **Proaño, K. 2012.** Determinación de la variante entre biomarcadores cardiacos especiales (troponina I,,CK-MB, mioglobina), con relación a los biomarcadores tradicionales (AST, CK, LDH), en pacientes con diferentes grados de enfermedad cardiaca. (Tesis Pregrado). Universidad de las Américas, Quito.

- **Prosek R, Sisson DD, Oyama MA, Solter PF. 2007.** Distinguish plasma atrial natriuretic factor, b-type natriuretic factor, endothelin and cardiac troponin I in cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using. J Vet Intern Med; 21(2):238-42.

- **Quiroz, J., Villanueva, H. & García, D. 1999**. Mioglobina/CK-MB. Un método de diagnóstico rápido en el infarto agudo de miocardio. Rev.Cubana Cir. Cardiovascular, 13, 40-45.
- **Rascón, P., Rodriguez, J. & Rodriguez, A. 2015.** Manual clínico del perro y el gato, Elsevier Health Sciences Spain.
- **Reimann, M. J.; Ljungvall, I.; HillstrÖm, A.; MØller, J. E.; Hagman, R.; *et al*. 2016.** Increased serum C-reactive protein concentrations in dogs with congestive heart ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.16 n.29; p. 2019 435 failure due to myxomatous mitral valve disease. The Veterinary Journal, v. 209, p. 113-118. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.12.006>.
- **Richards, AM. 2010.** Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca; aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. Rev Esp Cardiol; 63(6):635-9.
- **Rossi GP, Seccia TM, Albertin G, Pessina AC. 2000.** Measurement of endothelin: Clinical and research use. Ann Clin Biochem. 37: 608-626.
- **Ruaux, C.; Scollan, K.; Suchodolski, J. S.; Steiner, J. M.; Sisson, D. 2015.** Biologic variability in NT-pro BNP and cardiac troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. Veterinary clinical pathology, v. 44, n. 3, p. 420430. Doi: 10.1111/vcp.12268. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108974.
- **Ruskoaho H. 2003.** Cardiac Hormones as Diagnostic Tools in Heart Failure. Endocr Rev; 24(3):341- 56.
- **Russell TA. 2000.** Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. Nephrol Nurs J. Dec; 27(6):567-75.
- **Sanchez G, 2015.** Función Hepática y Parámetros Analíticos, Artículo Científico Madrid, pág 4.
- **Santaló, M., Guindo, J. & Ordoñes, J. 2003.** Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Rev. Esp. cardiol, 56, 703-720.
- **Scarfó, 2013**. Importancia de la Mioglobina (Mb) durante el ejercicio intermitente.

https://g-se.com/importancia-de-la-mioglobina-mb-durante-el-ejercicio-intermitente-bp-i57cfb26d5a90d#:~:text=Como%20la%20hemoglobina%20(Hb)%2C,o%20an%C3%B3xicas%20(sin%20ox%C3%ADgeno).

- **Schaer, 2006**. M. MEDICINA CLINICA DEL PERRO Y DEL GATO. EDITORIAL Manson. España – Barcelona. Pp. 579
- **Scheffer, J., Gonzáles, F.** (2004). Enzimología Clínica en Medicina Veterinaria. Universidad Nacional de Río Grande del Sur, Puerto Alegre. 11-14pp.
- **Scheider MP, Boesen E, Pollock DM. 2007.** Contrasting actions of endothelin eta and etb receptor in cardiovascular disease. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47: 731-759.
- **Schiffrin EL. 2005.** Vascular endothelin in hypertension. Vascul Pharmacol; 43: 19-29.
- **Schober, K. 2010.** Biochemical markers of cardiovascular disease. In: Ettinger, S.; Feldman, E. (Ed.). Textbook of veterinary internal medicine. 2. St. Louis: Elsevier Saunders. p.940-994
- **Shah R. 2007.** Endothelins in health and disease. Eur J of Intern Med. 17: 272-282
- **Sharp CR, Rozanski EA. 2014.** Efectos cardiovasculares y sistémicos de la dilatación gástrica y el vólvulo en perros. Temas en Companion Anim Med. 29: 67-70.
- **Sheyin, O. *et al*. 2015.** The prognostic significance of troponin in patients with sepsis: a meta: analysis. Heart Lung, Saint Louis, v. 44, n. 1, p. 75-81, Jan/Feb.
- **Shields, E.; Seiden-Long, I.; Massie, S.; Passante, S.; Leguillette, R. 2016.** Analytical validation and establishment of reference intervals for a 'highsensitivity'cardiac troponin-T assay in horses. BMC veterinary research, v. 12, n. 1, p. 104. Disponible en:https://doi.org/10.1186/s12917-016-0737-1
- **Silvestrini P, Piviani M, Alberola J, RodriguesCortes A, Planellas M, Roura X, *et al*. 2012.** Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with

leishmaniasis: correlation with age and clinicopathologic abnormalities. Vet Clin Path 41(4):568-574.

- **Singletary, G. E.; Morris, N. A.; O'sullivan, M. L; Gordon, S. G.; Oyama, M. A. 2012.** Prospective Evaluation of NT-pro BNP Assay to Detect Occult Dilated Cardiomyopathy and Predict Survival in D oberman Pinschers. Journal of veterinary internal medicine, v. 26, n. 6, p. 1330-1336. Doi: 10.1111/j.19391676.2012.1000.x. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22998090.

- **Smith, K. F.; Quinn, R. L.; Rahilly, L. J. 2015a.** Biomarkers for differentiation of causes of respiratory distress in dogs and cats: Part 2-lower airway, thromboembolic, and inflammatory diseases. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, v. 25, n. 3, p. 330-348, May-Jun. Doi: 10.1111/vec.12317. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040815.

- **Smith, K. F.; Quinn, R. L.; Rahilly, L. J. 2015b.** Biomarkers for differentiation of causes of respiratory distress in dogs and cats: Part 1-cardiac diseases and pulmonary hypertension. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, v. 25, n. 3, p. 311-329, May-Jun. Doi: 10.1111/vec.12318. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040814.

- **Solter, P. F.; Oyama, M. A.; Machen, M. C.; Trafny, D. J.; Sisson, D. D. 2015.** Detection by ELISA of C-terminal proBNP in plasma from cats with cardiomyopathy. The Veterinary Journal, v. 206, n. 2, p. 213-217. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.07.015. Disponible en: https://europepmc.org/abstract/med/26324638.

- **Stevenson, C. K.; Kidney, B. A.; Duke, T.; Snead, E. C.; Mainar-Jaime, R. C.; Jackson, M. L. 2007.** Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs.Veterinary clinical pathology, v. 36, n. 3, p. 234-239. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806070.

- **Tharwat, Mohamed & Al-Sobayil, Fahd. 2013.** The effect of tick infestation on the serum concentrations of the cardiac biomarker troponin

I, acid-base balance and haematobiochemical profiles in camels (Camelus dromedarius). Tropical animal health and production. 46. 10.1007/s11250-013-0464-6.

- **Tilley LP, Smith FW, Oyama MA, Sleeper MM. 2008.** Manual of canine and feline cardiology. Cuarta Edición. Missouri: EISEVIER. Páginas 443
- **Tiruvoipati, R.; Sultana, N.; Lewis, D. 2012.** Cardiac troponin I does not independently predict mortality in critically ill patients with severe sepsis. Emergency Medicine Australasia, Oxford, v. 24, n. 2, p. 151-158, Apr.
- **Trachsel DS, Grenacher B, Weishaupt MA, Schwarzwald CC. 2012.** Plasma atrial natriuretic peptide concentrations in horse with heart disease, a pilot study. Vet J; 192(2):166-70.
- **Trow, TK y Taichman, DB. 2009.** Bloqueo del receptor de endotelina en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar: antagonismo selectivo y dual. Medicina respiratoria, 103 (7), 951-962. doi: 10.1016 / j.rmed.2009.02.016
- **Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. 1999.** Lesión de células miocárdicas en shock séptico. Crit Care Med; 27 (9): 1775-1780. doi: 10.1097 / 00003246-199909000-00012.
- **Ural K, Pasa S, Gultekin M, Balikci C. 2017.** Interpretación de los hallazgos electrocardiográficos, ecocardiográficos y bioquímicos durante las diferentes etapas de la leishmaniasis visceral canina. Revista Mvz Córdoba [Internet]. 22(3):6225-40.
- **Valdez, Neil. 2013.** Endotelina-1: vasoconstrictor intrínseco del endotelio vascular. Revista Med. 21. 42. 10.18359/rmed.1179.
- **Visconti G, 2010**. Función hepática y parámetros analíticos, LAV, vol4.
- **Wess, G.; Simak, J.; Mahling, M.; Hartmann, K. 2010.** Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. Journal of veterinary internal medicine, v. 24, n. 4, p. 843-849. Disponible en_ https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0516.x.

- **Willard M, Tvesten H, Turnwald G. 2001.** Diagnóstico clinicopatológico práctico en los pequeños animales. 3a ed. Buenos Aires: Ed. Inter-Médica XXI-2002. 428 p.
- **Winter, R. L.; Sounders, A. B.; Gordon, S. G.; Buch, J. S.; Miller, M. W. 2017.** Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. Journal of veterinary cardiology, v. 19, n. 2, p. 124-131. Disponiblle en: < https://doi.org/10.1016/j.jvc.2016.11.001>.
- **Wolf, J.; Gerlach, N.; Weber, K.; Klima, A.; Wess, G. 2013.** The diagnostic relevance of NT-pro BNP and pro ANP 31-67 measurements in staging of myxomatous mitral valve disease in dogs. Veterinary clinical pathology, v. 42, n. 2, p. 196-206. Doi: 10.1111/vcp.12044. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614733.
- **Ynaraja, E.** 2008. Guía de auscultación clínica en perros y gatos. Ekuore.