

Biomarcadores de la falla cardiaca en pequeños animales

Iván Álvarez¹ / Alejandra Uribe² / Sandra Duarte³

Resumen

Tradicionalmente, la evaluación de la función cardiaca se realiza mediante la electrocardiografía, radiografía y ecocardiografía para la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca, la cual no solo resulta de una sobrecarga de volumen o presión, o de lesiones estructurales, sino también de una compleja interacción entre genética, inflamación, factores neurohormonales y bioquímicos que actúan en los miocitos cardiacos, el intersticio cardiaco o ambos. Un aumento del número de enzimas, hormonas, sustancias biológicas y otros marcadores de esfuerzo cardiaco y mal funcionamiento, así como lesiones de los miocitos pueden ser medidos en sangre y son denominados colectivamente como biomarcadores, los cuales son de importancia clínica. Esta revisión se centra en los biomarcadores derivados de la sangre o la orina que no sean los niveles séricos de hemoglobina, electrolitos, enzimas hepáticas y creatinina, que se determinarán como parte rutinaria de la atención clínica para el diagnóstico de las enfermedades cardiacas en pequeños animales.

Palabras clave: biomarcadores, falla cardiaca, pequeños animales.

Heart Failure Biomarkers in Small Animals

Abstract

Traditionally, the evaluation of cardiac function is performed by electrocardiography, radiography and echocardiography for the assessment of patients with heart failure, which results not only from a volume or pressure overload, or from structural damage, but also from a complex interaction between genetics, inflammation, neurohormonal and biochemical factors acting on cardiac myocytes, cardiac interstitium or both. An increased number of enzymes, hormones, biological substances and other cardiac stress and malfunction markers, as well as myocyte damage can be measured in blood and are collectively referred to as *biomarkers*, which are clinically important. This review focused on biomarkers derived from blood or urine that are not the serum levels of hemoglobin, electrolytes, liver enzymes and creatinine, to be established as a routine part of clinical care for the diagnosis of heart diseases in small animals.

Keywords: Biomarkers, heart failure, small animals.

1 MV. Departamento de Anestesiología, Clínica Veterinaria Vidapet, Medellín, Colombia.
✉ alejaur@gmail.com

2 MV. Departamento de Anestesiología, Clínica Veterinaria Vidapet, Medellín, Colombia.
✉ alejaur@gmail.com

3 MV, Daclam. Division of Laboratory Animal Medicine, University of California, Los Angeles, USA.
✉ jespitia@lasalle.edu.co

Biomarcadores da falha cardíaca em animais pequenos

Resumo

Tradicionalmente, a avaliação da função cardíaca é realizada mediante a electrocardiografia, radiografia e eco-cardiografia para a avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca, quando não é apenas o resultado de uma sobrecarga de volume ou pressão, ou de lesões estruturais, mas também de uma complexa interação entre genética, inflamação, fatores neuro-hormonais e bioquímicos que atuam nos miócitos cardíacos, o interstício cardíaco ou ambos. Um aumento do número de enzimas, hormônios, substâncias biológicas e outros marcadores de esforço cardíaco e mal-funcionamento, bem como lesões dos miócitos podem ser medidos no sangue e são denominados coletivamente como biomarcadores, os quais são de importância clínica. Esta revisão se centra nos biomarcadores derivados do sangue ou da urina que não sejam os níveis séricos de hemoglobina, eletrólitos, enzimas hepáticas e creatina, que se determinarão como parte rotineira do atendimento clínica para o diagnóstico das doenças cardíacas em animais pequenos.

Palavras chave: biomarcadores, falha cardíaca, animais pequenos.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los biomarcadores cardiacos, fundamentalmente la troponina cardiaca y los péptidos natriuréticos, hacen parte del diagnóstico y seguimiento de las cardiopatías en el hombre. Recientemente, la investigación en veterinaria ha proporcionado nuevas perspectivas en cuanto a la utilidad de estos biomarcadores para la evaluación de la función cardiaca en el perro y el gato.

Un biomarcador se define como una sustancia elaborada por un tejido específico que puede ser detectada en la circulación. Para ser útil desde el punto de vista clínico, debe liberarse en una cantidad proporcional a la evolución del proceso patológico concreto y proporcionar información sobre la presencia, la severidad y el pronóstico de la enfermedad (1). Lo ideal sería que el biomarcador fuera estable y fácil de detectar mediante análisis disponibles, rápidos y económicos. Los biomarcadores se utilizan en veterinaria habitualmente para evaluar 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 la creatina quinasa carecía de la sensibilidad y especificidad suficientes. Por el contrario, la troponina cardiaca y el péptido natriurético parecen ofrecer información útil en casos de cardiopatía canina. Este trabajo pretende revisar la información veterinaria disponible relativa a estas pruebas y sus posibles aplicaciones en la medicina interna. Este trabajo pretende revisar algunos de los biomarcadores más importantes en medicina veterinaria y ver sus aplicaciones en el diagnóstico de la falla cardiaca en pequeños animales.

CLASES DE BIOMARCADORES DE LA FALLA CARDIACA

En la literatura universal se han venido reportando diferentes biomarcadores de la falla cardiaca, muchos derivados de la medicina humana, los cuales se han clasificado en seis tipos que permiten identificar el riesgo de la insuficiencia cardiaca y, por tanto, pueden ser objetivos potenciales de la terapia. Es de aclarar que esta clasificación es tomada de la medicina humana; en medicina veterinaria hasta ahora se está empezando a implementar este tipo de mediciones (tabla 1).

Tabla 1. Biomarcadores de la falla cardiaca en medicina humana y pequeños animales (1)

Inflamación	Estrés oxidativo	Remodelamiento de la matrix extracelular	Neurohormonas	Injuria de los miocitos	Estrés miocitos	Nuevos biomarcadores
Proteína C reactiva	Oxidasas de baja densidad	Matrix metallo-proteinases	Renina	Troponinas I y T	Péptido natriurético cerebral	Cromogranina
Factor de necrosis tumoral alfa	Lipoproteínas	Inhibidor tisular de las metallo-proteinases	Angiotensina II	Kinasa de la cadena ligera de miosina I	Péptido natriurético cerebral porción N-Terminal	Galectina 3
FAS (APO 1)	Mieloperoxidasas	Procolágeno pro-péptido tipo I	Aldosterona	Creatinin kinasa fracción MB	Proadrenomedulina	Adiponectias
Interleuquinas 1, 6, 18	Biopirinas urinarias	Procolágeno plasmático tipo III	Arginina vasopresina			Factor de crecimiento diferencial 15
	isoprostones urinarios y plasmáticos		Endotelinas			

Troponinas

Las troponinas son proteínas miofibrilares que hacen parte del complejo actina-miosina, y regulan la interacción mediada por el calcio entre la actina y miosina tanto en músculo esquelético como en músculo cardiaco. El complejo troponinas consiste en tres tipos de proteínas: la troponina I, la cual inhibe la interacción actina y miosina; la troponina C, que se une al calcio para liberar la inhibición y permitir el acople actina-miosina, y la troponina T, la cual está unida a la tropomiosina.

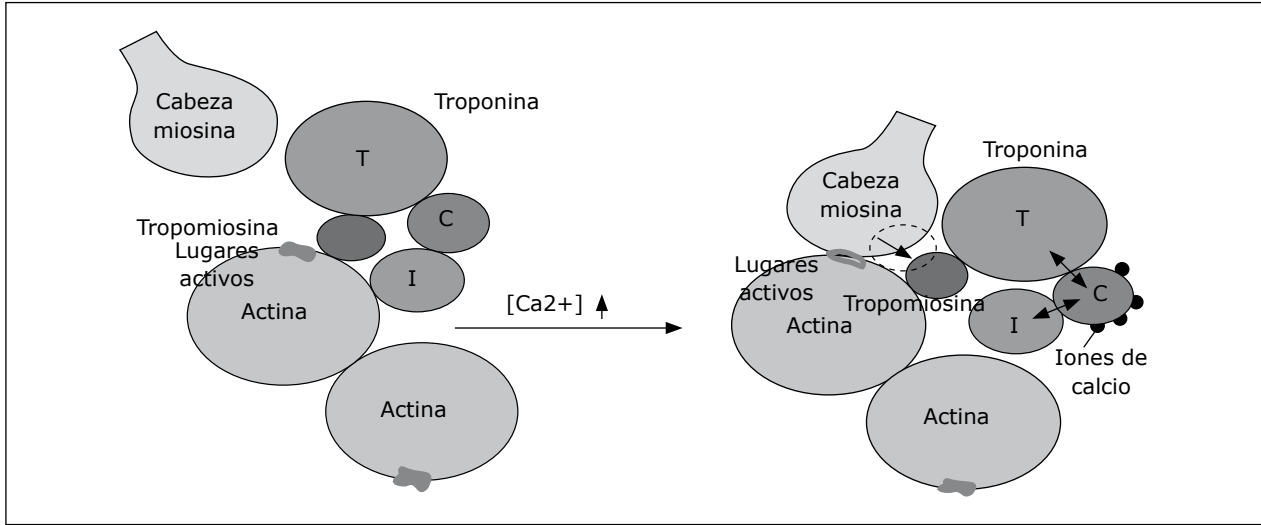
La troponina I (cTnI) es la única proteína medible y expresada en el miocardio en pequeños animales, aunque la troponina T también ha sido categorizada como un biomarcador para el diagnóstico no invasivo en medicina humana, y su aumento se correlaciona con una injuria miocárdica tanto en personas como en animales (2).

La troponina I (cTnI) intramiocárdica se encuentra de manera libre en el citosol y constituye alrededor

de 2 a 4% del total de las troponinas miocárdicas; esta puede ser liberada a la sangre sin evidencia histológica de lesión miocárdica, sin embargo, cuando los niveles se elevan por encima de lo normal puede predecir lesión de los miocitos como consecuencia de una isquemia severa, o de tensiones sobre el miocardio tales como inflamación, estrés oxidativo y la activación neurohormonal. Las troponinas son detectables en la sangre entre 5 a 7 horas después de la lesión cardiaca, el pico máximo aparece entre los dos primeros días, y sus niveles se disipan a las dos semanas de dicha lesión en humanos con infarto agudo de miocardio y en perros con infarto de miocardio experimentalmente (4).

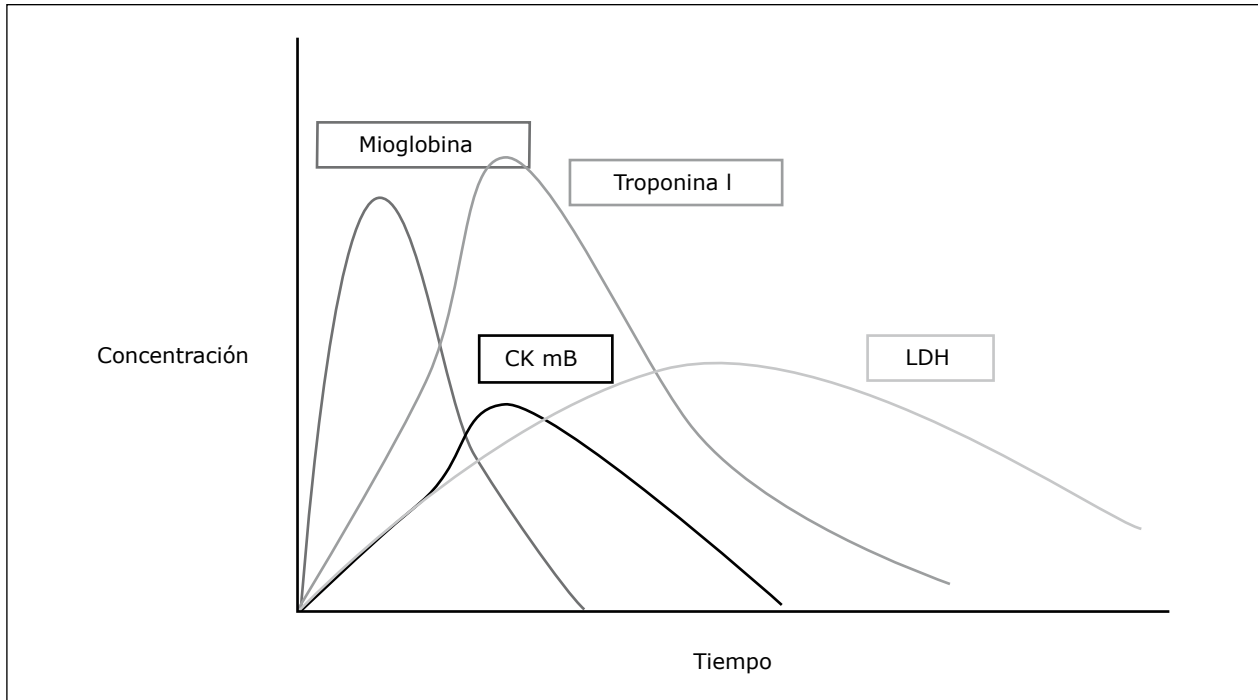
La ventaja principal de utilizar troponinas cardiacas sobre otros biomarcadores tales como la creatinquinasa (CK-MB) es que son más cardioespecíficos y la concentración circulante de la troponina cardiaca sigue siendo detectable durante un tiempo. La figura 2 muestra la manera de expresión de diferentes biomarcadores a lo largo del tiempo (5).

Figura 1. Acople electromecánico. Se esquemata un diagrama del sistema troponinas-tropomiosinas-actina



Fuente: modificado de Ecker (3).

Figura 2. Expresión de marcadores a lo largo del tiempo



Fuente: modificado de French.

Debido a su alta sensibilidad y especificidad, las troponinas cardiacas circulantes se han vuelto muy importantes para la detección precoz del infarto de miocardio en seres humanos (6). Sin embargo, el infarto de miocardio es poco frecuente en la medicina veterinaria, se ha visto en algunos perros y gatos en condiciones que implican daño miocárdico, como la miocardiopatía hipertrófica (7), la cardiomiopatía dilatada (8), la estenosis subaórtica, la degeneración de la válvula mitral, la dilatación vólculo-gástrica (9), el traumatismo torácico y la babesiosis (10), en las que se han encontrado concentraciones elevadas de cTnI.

La estructura molecular de las troponinas es altamente conservada entre diferentes especies y algunas pruebas de evaluación sérica desarrolladas en medicina humana han sido usadas y validadas en diferentes especies animales. La secuencia de nucleótidos de la troponina I del canino y del felino han sido recientemente publicadas demostrando que la cTnI tiene una homología de los aminoácidos del 94 % con los humanos, la cTnI de los gatos mostró una homología del 92 % con los humanos y la homología de la troponina I del perro y el gato es de alrededor del 96 % (11).

Los rangos de referencia citados a continuación de los valores normales del perro y el gato fueron realizados usando un analizador para troponinas humanas llamado Biosite Triage Meter, el cual mostró que los valores normales de troponina I para el perro y el gato son de 0,05-0,12; sin embargo, estos valores deberían correlacionarse con enfermedad cardiaca (12)

Endotelina

La endotelina (ET) es un péptido de 21 aminoácidos identificados y aislado por Yanagisawa en 1988. La familia de las ET consta de tres péptidos

relacionados: ET-1, ET-2 y ET-3. En los seres humanos, la ET-1 es la forma circulante predominante y se genera principalmente por las células del endotelio con un poco de la producción también en el corazón, riñón, sistema nervioso central y pituitaria posterior. La estructura de ET-1 es altamente conservada entre muchas especies de mamíferos (13)

La ET es un potente vasoconstrictor, y las concentraciones plasmáticas de este péptido típicamente se incrementan en pacientes humanos con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC); adicionalmente, estudios previos encontraron que los niveles de ET se correlacionan con el grado de hemodinámica y funcionalidad cardiaca (14). Por otra parte, los efectos celulares de la ET incluyen la proliferación celular, constricción del músculo liso vascular, hipertrofia cardiaca de miocitos y la activación de los fibroblastos cardiacos los cuales son asociados tanto con las manifestaciones clínicas de falla cardiaca como con la remodelación del corazón.

Un estudio del 2004 valoró los niveles plasmáticos de ET-1 evaluados por inmunorreactividad (Elisa) tanto en gatos sanos como en gatos cardiopatas incluyendo enfermedades tales como cardiomiopatía hipertrófica (HCM), la cardiomiopatía dilatada (CDM) y la cardiomiopatía restrictiva o no clasificada. Los niveles plasmáticos de ET fueron entre 0,6536-0,924 fmol/ml en los gatos control y 0,922-2,209 fmol/ml en gatos cardiopatas, lo cual indica que las endotelinas pueden llegar a ser un biomarcador prometedor de la ICC en gatos (figura 3) (15).

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

En las cardiopatías se produce una sobreestimulación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona que provoca hipertrofia cardiaca, sobrecarga

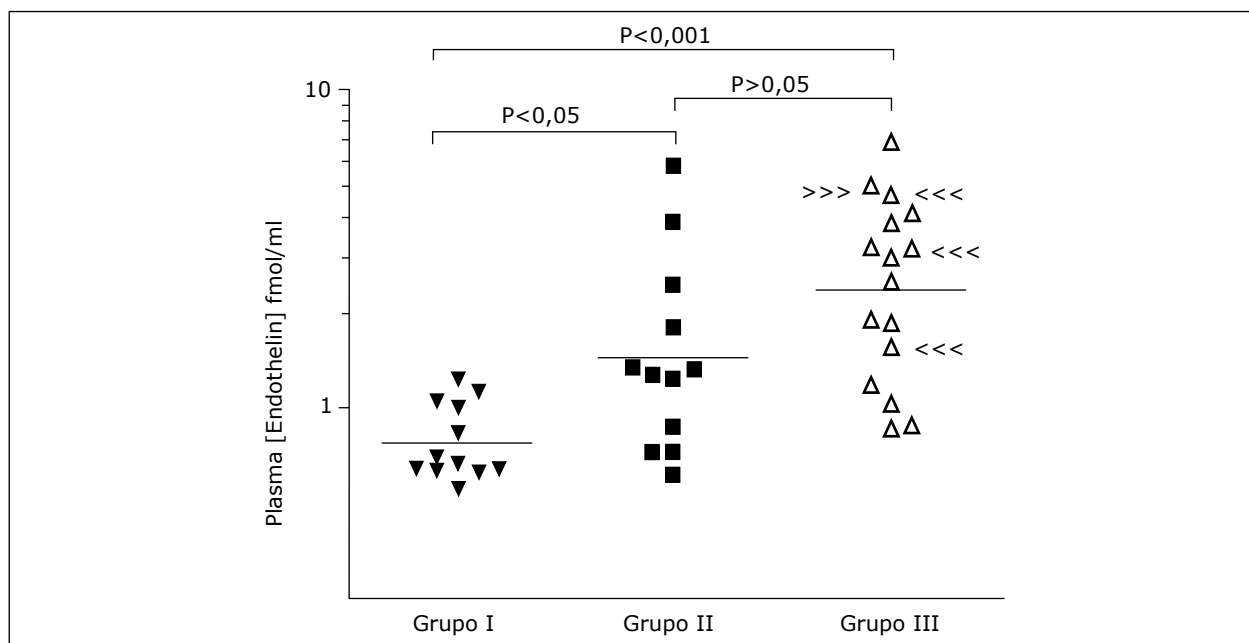
del volumen y congestión. Los péptidos natriuréticos contrarrestan estos efectos estimulando la natriuresis, perfusión renal, diuresis y vasodilatación, y mejorando la función cardíaca diastólica. Los niveles circulantes del péptido natriurético auricular (PNA) y del péptido natriurético de tipo B (PNB) aumentan en respuesta a un aumento de la tensión de la pared del miocardio. El PNA procede de las aurículas, mientras que el PNB procede de los miocitos auriculares y ventriculares. Los dos se liberan como moléculas precursoras, las proteasas séricas rompen estas moléculas para formar cantidades iguales de fragmentos C-terminales activos (llamados C-PNA y C-PNB) y fragmentos N-terminal inactivo (NT-proPNA y NT-proPNB) (figura 4).

El C-PNA y el C-PNB poseen una semivida muy corta, y la determinación de la concentración circulante puede ser difícil mientras que el NT-proPNA

y el NT-proPNB tienen semividas más prolongadas y son más estables durante la manipulación y la recogida de las muestras, lo que hace que su determinación sea más práctica en el ámbito clínico.

Recientemente se ha empezado a disponer de pruebas Elisa específicas para el NT-proPNA y el NT-proPNB en el perro. En la actualidad, la determinación de las concentraciones plasmáticas o séricas de los péptidos natriuréticos se considera parte de los análisis que se realizan para diagnosticar enfermedades cardiovasculares en el hombre. En urgencias puede utilizarse el NT-proPNB junto con la exploración física, radiografía torácica y electrocardiografía para distinguir entre las causas respiratorias primarias de disnea y la insuficiencia cardíaca congestiva (16). El PNB permite predecir de manera independiente el riesgo de muerte o de insuficiencia cardíaca en el paciente asintomá-

Figura 3. Diagrama de dispersión de los valores de la endotelina en los tres grupos de estudio*



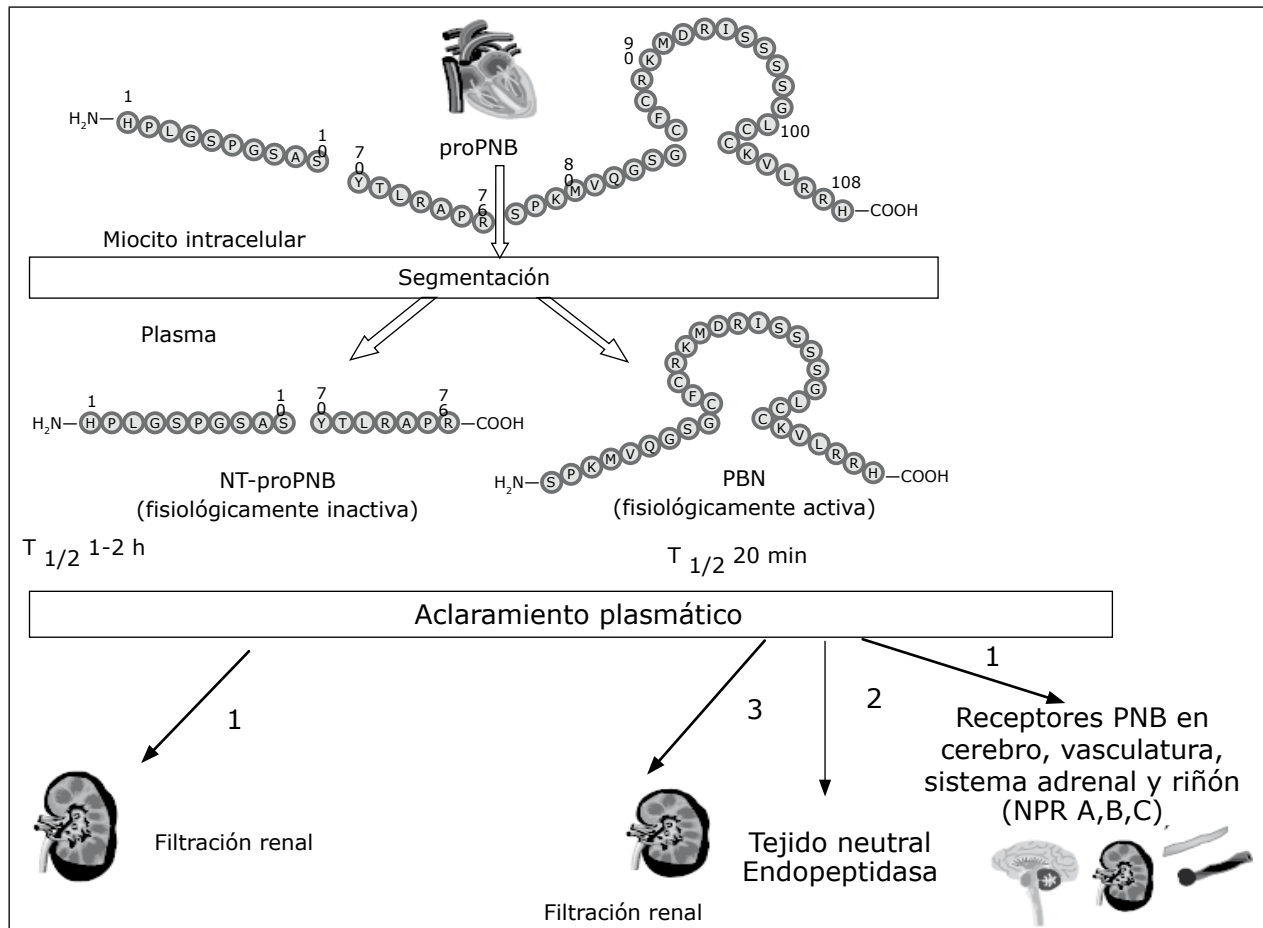
* Grupo I, gatos sanos o control; grupo II, gatos con enfermedad miocárdica y sin insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o tromboembolismo sistémico, y grupo III, gatos con enfermedad del miocardio con ICC, tromboembolismo sistémico o ambos.

Fuente: Prosek (15).

tico, por lo que es una valiosa herramienta para la evaluación del riesgo y el diagnóstico de las enfermedades. La determinación de las concentraciones de PNB también ayuda a controlar la respuesta a corto plazo al tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva (17). En el hombre, la función renal, el sexo, la obesidad y la edad influyen en los niveles sanguíneos del péptido natriurético y deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Recientemente se han publicado varios estudios en los que se evalúa la actividad de los péptidos natriuréticos sanguíneos, el NT-proPNB en caninos.

Boswood et ál. (18) observaron una diferencia significativa entre perros con cardiopatía asintomática, perros con insuficiencia cardiaca y perros con enfermedad respiratoria primaria. Considerando un valor umbral de 210 pmol/l, el NT-proPNB tenía un valor de predicción positivo del 94% y un valor de predicción negativo del 77% para diagnosticar las cardiopatías (con o sin insuficiencia cardiaca) (18). Esto significa que los perros positivos al test tenían una probabilidad del 94% de tener una cardiopatía (con o sin insuficiencia cardiaca), mientras que los negativos tenían una probabilidad

Figura 4. NT-proPNB formado cuando el proPNB es catalizado por las endopeptidasas séricas para formar el C-PNB*



* El NT-proPNB es biológicamente inactivo, pero tiene una estabilidad mayor que el C-PNB y, dado que el NT-proPNB se forma en una proporción 1:1 con respecto al C-PNB, la determinación del NT-proPNB refleja la cantidad de C-PNB biológicamente activo que se produce en situaciones de falla cardiaca.

Fuente: Modificado de Omland.

del 77 % de no padecer cardiopatías. En otro estudio realizado por Oyama et ál. (19) en 119 perros con valvulopatía mitral, 18 con cardiomiopatía dilatada y 40 perros control sanos, el NT-proPNB sérico permitía diferenciar a los perros con cardiopatía de los perros sanos, con un valor predictivo positivo del 97 %, y un valor predictivo negativo del 61 % cuando se utilizaba un valor umbral de 445 pmol/l. Además, se observó una correlación entre el NT-proPNB y la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, el tamaño cardíaco ecocardiográfico y la función renal. Por otro lado, el nivel de NTproPNB podría servir para identificar a los perros con hipertrofia cardíaca radiográfica y clínicamente significativa, con un valor umbral de 680 pmol/l (valor predictivo positivo, 81 %; valor predictivo negativo, 86 %).

Los resultados de estos estudios sugieren que puede utilizarse la determinación del NT-proPNB junto con otras herramientas diagnósticas, entre ellas la exploración física, la radiografía y la ecocardiografía para contribuir al diagnóstico de las cardiopatías en perros. Los laboratorios que ofrecen la medición de NT-PNB sostienen que la cardiopatía es poco probable en pacientes con NT-proPNB sérico o plasmático ≤ 566 pmol/l. En la actualidad se están llevando a cabo estudios prospectivos para determinar si puede utilizarse el NT-proPNB para el seguimiento individual de perros con valvulopatía mitral asintomática, y evaluar el riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva.

En un estudio evaluaron 46 perros con tos o distrés respiratorio y determinaron que los perros con insuficiencia cardíaca congestiva tenían como media una concentración del NT-proPNB significativamente superior que los perros con enfermedad respiratoria, valores medios en enfermedad cardíaca de 2554 pmol/l, y valores medios en enfermedad respiratoria a 357 pmol/l (20). Estos resultados res-

paldan la posibilidad de que el NT-proPNB pueda contribuir a determinar la causa subyacente de los signos respiratorios en los perros. De hecho, en un estudio realizado en 116 perros presentados en centros de referencia por signos respiratorios de moderados a intensos (es decir, tos, sibilancias, disnea, etc.), un valor de NTproPNB sérico > 1200 pmol/l tenía un valor de predicción positivo del 85,5 % y uno negativo del 81,6 % para diferenciar a perros con insuficiencia cardíaca congestiva de perros con enfermedad respiratoria primaria (21). Estos resultados son similares a los resúmenes científicos presentados por Fine et ál. y Wess et ál., en los que se demuestra una buena sensibilidad para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca congestiva en perros con enfermedad respiratoria (20, 22).

Determinar la causa de los signos respiratorios en los perros de razas pequeñas de edad más avanzada, en los cuales la valvulopatía mitral y las enfermedades respiratorias primarias crónicas suelen aparecer de manera simultánea, puede ser muy difícil. Encontrar un nivel de NT-proPNB > 1200 pmol/l en estos casos puede ser particularmente útil cuando no se dispone o son poco claros el historial y los resultados de la exploración física o radiográfica. Un análisis rápido desde un primer momento, como el disponible en las urgencias hospitalarias para humanos, sería valioso en veterinaria para los pacientes a los que no se les puede realizar una radiografía hasta estabilizarse debido a la gravedad de la insuficiencia respiratoria. En casos de enfermedad pulmonar severa e hipertensión pulmonar simultánea, el NT-proPNB puede estar falsamente elevado y puede confundir la interpretación de los resultados del análisis.

En la actualidad, para diagnosticar una cardiomiopatía oculta en perros se suele necesitar la ecocardiografía y monitorización con Holter, técnicas que son relativamente caras, incómodas (el perro

lleva el Holter durante 24 horas) e inasequibles para algunos propietarios. En un estudio realizado en 118 perros de raza doberman, pinscher, boxer y gran danés, el NT-proPNA, el C-PNB y la tropoina cardiaca fueron significativamente diferentes entre los 21 perros diagnosticados con cardiomiopatía oculta en comparación con los perros sanos. De los tres biomarcadores, el PNB tenía la mayor sensibilidad y especificidad (95,2 y 61,9%, respectivamente) para detectar la enfermedad oculta (19). En la actualidad se están llevando a cabo más estudios para evaluar la utilidad del NT-proPNB y del NT-pro PNA como pruebas de detección de una cardiomiopatía oculta. Un biomarcador que permita detectar una cardiomiopatía precoz en pacientes asintomáticos tendría una gran utilidad clínica. En función de los resultados de estos estudios, los valores umbrales, los valores de sensibilidad, especificidad y predicción negativa y positiva contribuirán a determinar cómo utilizar este análisis en un ámbito clínico en perros con predisposición, como los doberman, boxer y gran danés.

A medida que la prueba del NT-proPNB va siendo cada vez más asequible, hay algunos factores relativos a la interpretación de los resultados que deben considerarse. En un estudio en el que se compararon perros sanos con perros con azotemia renal (con estructura cardiaca normal), el grupo con disfunción renal presentó un nivel medio de NT-PNB sérico de 1069 pmol/l (intervalo 179-2071), significativamente superior en comparación con el grupo sano (media 282 pmol/l, intervalo 179-578 pmol/) (23). Por tanto, la disfunción renal puede elevar falsamente las concentraciones de NT-proPNB en el perro al igual que en el hombre.

Poco se sabe con respecto a la variación diaria de las concentraciones de NT-proPNB. En teoría, la dieta, la ingestión de agua y el ejercicio podrían

influir en la concentración de NT-proPNB tanto en perros sanos como en enfermos. En un estudio en el que se evaluó la variación semanal del NT-proPNB en perros sanos, la variabilidad en suero y plasma fue de hasta un 51 % en algunos perros (24).

La determinación de NTproPNB también puede ser útil para detectar una cardiomiopatía oculta en perros asintomáticos. Las recomendaciones actuales indican que la cardiopatía es improbable en perros si el nivel de NT-proPNB es < 566 pmol/l. En los pacientes con signos respiratorios es probable que un valor de NT-proPNB superior a > 1200 pmol/l esté asociado con insuficiencia cardiaca congestiva. La mayoría de la bibliografía actual hace referencia a la prueba del NT-proPNB, siendo la utilidad clínica del NT-proPN ligeramente menos clara. Se necesitan más estudios para determinar la mejor manera de utilizar esta prueba junto con el NT-proPNB u otros biomarcadores cardiacos, como la tropoina cardiaca.

HOMOCISTEÍNA

La homocisteína (Hcy) es un producto azufrado intermedio del metabolismo de la metionina y se metaboliza por las vías metabólicas de la vitamina B12 o B6 en los seres humanos; la hiperhomocisteinemia (HHcy) es un marcador de la deficiencia de folato y vitamina B, y se considera un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y trombosis. Específicamente, el aumento de la HHcy está asociado con falla cardiaca congestiva, así como con la severidad de la enfermedad.

Las altas concentraciones plasmáticas de homocisteína, y los bajos niveles de las vitaminas B son factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria y cerebral, y para enfermedades vasculares periféricas.

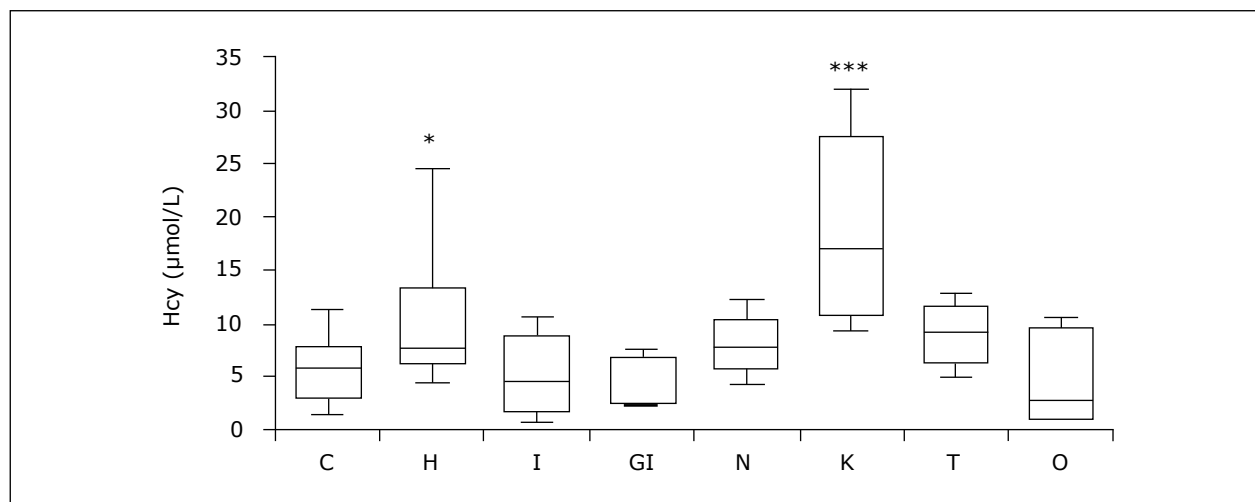
Adicionalmente, también se considera un marcador de falla renal ya que los niveles de homocisteína están inversamente correlacionados con la tasa de filtración glomerular (TFG) y una correlación positiva con la creatinina sérica.

En la literatura veterinaria, las publicaciones sobre la posible utilidad de la homocisteína como factor de riesgo o como un pronóstico o biomarcador de diagnóstico son poco frecuentes. Un estudio evaluó los niveles séricos de homocisteína en caninos con diferentes patologías y encontró elevaciones significativas en caninos cardiopatas y con enfermedad renal haciendo de este biomarcador una posible herramienta serológica para evaluar al paciente tanto cardiopata como con nefropatía (figura 5) (25).

CONCLUSIONES

Los biomarcadores cardiacos son una nueva y prometedora herramienta para el diagnóstico de las cardiopatías en los perros. Determinar los niveles de NT-proBNP puede contribuir al diagnóstico de la cardiopatía y a identificar la causa de los signos respiratorios en el perro. Los niveles de troponina cardiaca reflejan la gravedad de la lesión miocárdica subyacente y están probablemente relacionados con el pronóstico. A medida que avance la investigación y sean más accesibles estas pruebas, su uso será cada vez mayor en la práctica clínica y es probable que se aclaren más otras aplicaciones, como la evaluación del riesgo, el seguimiento del tratamiento y la capacidad de pronóstico.

Figura 5. Concentración de homocisteína (Hcy)^a



^a C: control, H: cardiopatas, I: inflamación, GI: enfermedades gastrointestinales, N: neoplasia, K: enfermedad del riñón, T: trauma; O: otros (varios).

* Diferencias estadísticamente significativas.

REFERENCIAS

1. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
2. Herdon WE, Kittleson MD, Sanderson K, et ál. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002;16:558e64.
3. Ecker R. Fisiología Animal, Mecanismos y adaptaciones. 4 edición. Madrid: McGraw-Hill; 2004.
4. Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, et ál. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:799e806.
5. Mair J. Tissue release of cardiac markers; from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1077e84.
6. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
7. Herdon WE, Kittleson MD, Sanderson K, et ál. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002;16:558e64.
8. Connolly DJ, Cannata J, Boswood A, et ál. Cardiac troponin in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Feline Med Surg* 2003;5:209e16.
9. Schober K, Cornand C, Kirbach B, et ál. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:382e8.
10. Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med* 2002;16:63e8.
11. Rishniw M, Barr SC, Simpson KW, et ál. Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes. *Am J Vet Res* 2004;65:53e8.
12. Adin Darcy B, et ál. Cardiac troponin I concentrations in normal dogs and cats using a bedside analyzer. *Journal of Veterinary Cardiology* 2005;7:27e32.
13. Biondo AW, Wiedmeyer CE, Sisson DD, Solter PF. Comparative sequences of canine and feline endothelin-1. *Vet Clin Pathol* 2003;32:188-194.
14. Pacher R, Bergler-Klein J, Globis S, et ál. Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:1293-1299.
15. Prosek RD, Sisson D, Oyama MA, Biondo AW, Solter PF. Measurements of Plasma Endothelin Immunoreactivity in Healthy Cats and Cats with Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2004;18:826-830.
16. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et ál. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
17. Maisel A, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3(1):24-34.
18. Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, et ál. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract* 2008;49(1):26-32.
19. Oyama M, Sisson D, Solter P. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am J Vet Res* 2007;68(1):42-47.
20. Fine D, Declue A, Reiner C. Evaluation of circulating amino terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232(11):1674-167.
21. Oyama M, Rush J, Rozanski E, et ál. NT-pro-BNP assay distinguishes cardiac vs primary respiratory causes of respiratory signs in dogs (abstr) in Proceedings. 26th Annu Forum Am Coll Vet Intern Med; 2008.
22. Wess G, Timper N, Hirschberger J. The utility of NT-pro-BNP to differentiate cardiac and respiratory causes

- of coughing or dyspnea in dogs (abstr) in Proceedings. 25th Annu Forum Am Coll Vet Intern Med; 2007.
23. Schmidt M, Reynolds C, Estrada A, et ál. Effect of renal dysfunction on Nterminal pro-B-type natriuretic peptide: a canine biomarker for heart disease (abstr) in Proceedings. 26th Annu Forum Am Coll Vet Intern Med; 2008.
 24. Kellihan H, Oyama M, Reynolds C, et ál. Weekly variability of plasma and serum NT-pro-BNP measurements in normal dogs (abstr) in Proceedings. 26th Annu Forum Am Coll Vet Intern Med; 2008
 25. Paltrinieri S, Rossi S, Rossi G, Giordano A. Homocysteine measurement by an enzymatic method and potential role of homocysteine as a biomarker in dogs. J Vet Diagn Invest 2008;20:644-649.
 26. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. Crit Care Med 2008;36(issue 1):S17-S27.