

# Biomarcadores cardiacos en pequeños animales

## Cardiac biomarkers in small animals

S. Jaquete-de la Fuente,<sup>1</sup> D.M. Porteiro-Vázquez,<sup>2</sup> A. Meléndez-Lazo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Clínica Veterinaria Virgen de la Candelaria. c/ Rómulo Alberto Marrero 5. 38010 Santa Cruz de Tenerife.

<sup>2</sup>Hospital Veterinario Puchol. c/ Saucedo 8. 28050 Madrid.

<sup>3</sup>Laboratorio Veterinario LABOKLIN. Av. Industria 4, Edif. 3, Portal A, 1ºA. 28108 Alcobendas (Madrid).

### Resumen

La evaluación de la función cardiaca en pequeños animales se realiza habitualmente a través de pruebas como la radiografía, la ecocardiografía y la electrocardiografía. Sin embargo, los biomarcadores cardiacos pretenden ser una herramienta complementaria muy útil en la mayoría de los casos, aportándonos información adicional a la obtenida por las pruebas tradicionales. Las troponinas y los péptidos natriuréticos son los biomarcadores más conocidos y empleados en la actualidad para la evaluación de daño miocárdico y sobrecarga de volumen, respectivamente. También nos permiten diferenciar entre signos respiratorios de origen cardiogénico y no cardiogénico. La tendencia observada en los diferentes estudios es combinar distintos biomarcadores con el fin de obtener un diagnóstico, una evolución y un pronóstico más certeros.



**Palabras clave:** cardiopatía, troponinas, péptidos natriuréticos, daño miocárdico, cardiología, monitorización, pronóstico.  
**Keywords:** cardiopathy, troponins, natriuretic peptides, myocardial damage, cardiology, monitoring, prognosis.

*Clin Vet Peq Anim* 2019, 39 (4): 199-205

### Introducción

Las pruebas complementarias que se utilizan con mayor frecuencia en medicina veterinaria para el diagnóstico de patologías cardiacas son la auscultación, la electrocardiografía y la ecocardiografía. Hoy en día, el uso de biomarcadores en cardiología no está muy extendido, mientras que se utilizan de forma habitual para el diagnóstico de otras patologías sistémicas en otras áreas de la medicina veterinaria. El uso de biomarcadores cardiacos puede ofrecer ventajas cuando el resto de las pruebas no están disponibles, no son concluyentes o se requiere cuantificación de la función y/o el daño cardiaco en determinados casos, como puede ser en el seguimiento del tratamiento de una cardiopatía diagnosticada, en pacientes con alto riesgo de cardiomiopatías hereditarias o en pacientes críticos sin patología cardiaca previa.<sup>1</sup>

Los biomarcadores son indicadores medibles que libera el órgano o tejido de estudio y que son directamente proporcionales a la extensión del daño o la alteración en la función de dicho órgano o tejido.<sup>2</sup> La cuantificación de un biomarcador debe ser reproducible y exacta. Por otro lado, debería ser sensible y específico para la patología que se evalúa. De este modo, el biomarcador puede aportar información adicional a aquella que se extrae de las pruebas tradicionales. Además, la rapidez en obtener los resultados y un precio razo-

nable contribuyen a extender el uso de los biomarcadores. Algunos de ellos requieren condiciones específicas de conservación de las muestras para ser medidos de forma fiable (p. ej., transporte en refrigeración), por lo que se recomienda contactar con el laboratorio de referencia para asegurar unos resultados válidos.<sup>3</sup>

El objetivo de esta revisión es recopilar los estudios más relevantes hasta el momento sobre biomarcadores cardiacos y valorar su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de determinadas enfermedades con el fin de servir de guía al clínico de pequeños animales, permitiéndole incorporarlos en el protocolo diagnóstico de las patologías cardiacas siendo consciente de sus limitaciones y sus aplicaciones potenciales.

### Fisiología de los biomarcadores cardiacos más comunes

Los biomarcadores más utilizados en la práctica de pequeños animales son la troponina cardiaca I (cTnI) y las dos formas del péptido natriurético tipo B (BNP, por sus iniciales en inglés), es decir, el fragmento terminal C (C-BNP) y el fragmento terminal N (NT-proBNP).

### Troponinas

Las troponinas I, T y C (cTnI, cTnT y cTnC respectivamente) forman un complejo de tres proteínas mio-

Contacto: [sjaqufue@myuax.com](mailto:sjaqufue@myuax.com)



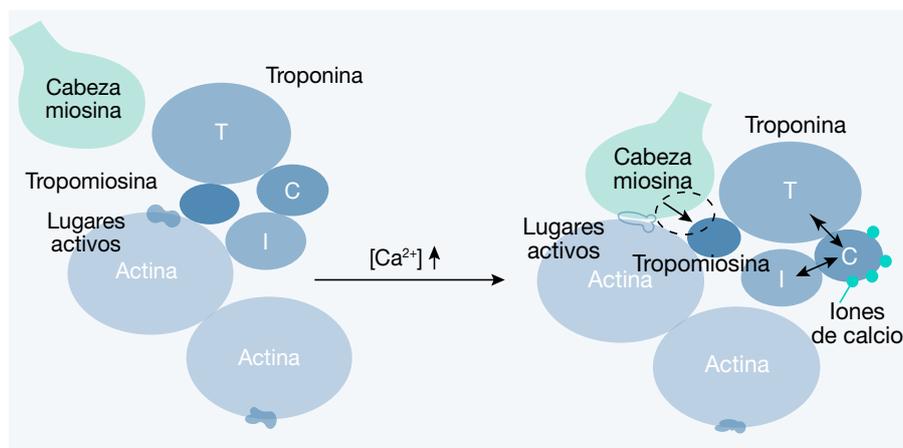
cárdicas ligadas a la actina dentro de los cardiomiocitos. Su nombre deriva de la función que realizan: la cTnI ejerce una acción inhibitoria de la miosina ATPasa y de la unión actina-miosina; la cTnT se encarga de unir el complejo de troponinas a la tropomiosina; mientras que la cTnC es capaz de ligar iones de calcio (Fig. 1).

Si se produce un daño en el sarcolema y en los cardiomiocitos, la troponina se separa de la actina y se produce una liberación de troponinas al espacio extracelular y, de ahí, a circulación periférica. Una vez producido el daño miocárdico, se puede detectar un aumento de las troponinas a las 4 horas, alcanzando un pico entre las 12 y 24 horas para disminuir, posteriormente, durante los 5-20 días siguientes en función de la magnitud del daño.<sup>4-7</sup>

La cTnC presenta la misma isoforma para el tejido cardiaco que esquelético, por lo que no se utiliza como biomarcador cardiaco. Por el contrario, la cTnI y la cTnT son marcadores específicos de necrosis o daño celular miocárdico, por lo que su aumento se utiliza de forma rutinaria en medicina humana como uno de los primeros criterios para diagnosticar infarto agudo de miocardio.

Pese a que su elevación es sensible para la detección de daño miocárdico también en animales, no es específica de ninguna de las enfermedades subyacentes, por lo que su utilidad es limitada en este sentido. Además, animales con enfermedad cardiaca leve pueden tener niveles normales de cTnI. También hay que considerar que, aunque se necesitan más estudios al respecto, los niveles de cTnI aumentan lenta pero significativamente con la edad.<sup>8</sup>

Respecto a la relación de las troponinas con la funcionalidad renal, los resultados son contradictorios.



**Figura 1.** Representación esquemática del acoplamiento de los componentes del sistema troponina-tropomiosina-actina. Adaptado de Ecker, R (2004)<sup>4</sup>

Dos estudios recientes describen una elevación de la cTnI en animales azotémicos, pero se desconoce si su aumento es causado por una disminución de la filtración renal, una enfermedad cardiaca o un daño en el miocardio causado por toxinas urémicas. Por este motivo, se recomienda interpretar con cautela los resultados de la cTnI en pacientes con insuficiencia renal.<sup>9,10</sup>

Debido a que, con frecuencia, estados leves a moderados de enfermedad cardiaca producen aumentos leves en la concentración de troponinas, algunos estudios desarrollados en años previos pueden haber subestimado la utilidad de las troponinas para la valoración del daño miocárdico en medicina humana y veterinaria. El desarrollo de estas técnicas permitirá aumentar la sensibilidad (y, en consecuencia, la utilidad) de los biomarcadores cardiacos.<sup>1</sup>

### Péptidos natriuréticos

El miocardio produce hormonas que promueven la diuresis de agua y sodio (natriuréticas) y vasodilatación. Se secretan por parte de los cardiomiocitos auriculares (y, en menor medida, por los ventriculares) como precursores denominados proANP y proBNP (precursores del péptido natriurético tipo A y B, respectivamente). Cuando se produce una remodelación cardiaca, con el consecuente alargamiento de los cardiomiocitos, aumenta la producción de proBNP y proANP, que rápidamente se catalizan en fragmentos N-terminal (fisiológicamente inactivo) y C-terminal (fisiológicamente activo). Los fragmentos C-terminales, C-BNP y C-ANP, producen vasodilatación y diuresis gracias a su unión a receptores natriuréticos específicos que se encuentran en tejido vascular y renal (Fig. 2).

Tanto C-BNP como C-ANP tienen vidas medias cortas, mientras que NT-proBNP y NT-proANP son más estables y, por lo tanto, más prácticos para su uso en la clínica diaria. En veterinaria, existen tests para detectar C-BNP y NT-proBNP, y de este último, además, pruebas rápidas para perro y gato.

En medicina humana, la medición de C-BNP y NT-proBNP se usa principalmente para diferenciar entre causas cardiacas y no cardiacas de sintomatología respiratoria, así como para estimar la morbilidad en pacientes con enfermedad car-

diaca crónica. La diferenciación de causas cardíacas de respiratorias es una de sus principales aplicaciones también en medicina veterinaria, en patologías como la cardiomiopatía dilatada (DCM) oculta de Doberman Pinscher y la HCM en gatos, así como factor pronóstico en perros con MMVD o DCM.<sup>11-13</sup>

## ¿Respiratorio o cardíaco?

Con frecuencia es complicado diferenciar un origen cardíaco o respiratorio primario en los pacientes con sintomatología respiratoria. En los casos en los que la historia clínica, el examen físico y pruebas como la radiografía torácica y la ecocardiografía permitan llegar al diagnóstico, no será necesario utilizar biomarcadores con este fin, aunque pueden tener utilidad para monitorizar el tratamiento en los casos con patologías cardíacas secundarias.

Las concentraciones de cTnI son mayores en perros y gatos con signos respiratorios causados por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), pero su utilidad es limitada debido al solapamiento de valores entre estos pacientes y otros con signos respiratorios por causas extracardíacas. Los aumentos de la cTnI no son específicos de enfermedad cardíaca, ya que cualquier causa que da lugar a hipoxemia e isquemia miocárdica va a resultar en elevaciones de la cTnI.<sup>14,15</sup>

Diferentes estudios han demostrado la utilidad de C-BNP y NT-proBNP para este fin en perros<sup>11,15,16</sup> y de

NT-proBNP en gatos.<sup>17,18</sup> En líneas generales, si un valor de NT-proBNP es elevado en un paciente con disnea, es más probable que la dificultad respiratoria sea por una insuficiencia cardíaca congestiva y no por una patología respiratoria.

Lamentablemente, a día de hoy no existen biomarcadores que por sí solos permitan distinguir de forma definitiva entre causas respiratorias o cardíacas de disnea y, por este motivo, se utilizan como prueba complementaria a otras pruebas instrumentales.<sup>19</sup>

## Aplicación y limitaciones de los biomarcadores en patologías cardíacas

### Marcadores de daño miocitario

Antes de la disponibilidad de troponinas, los marcadores de lesión de miocitos eran poco utilizados, aunque se describió el uso de la creatin-quinasa (CK) para la identificación de daño en músculo esquelético y miocárdico.

Las troponinas se utilizan con el fin de valorar el efecto que tienen algunas enfermedades cardíacas y extracardíacas en la integridad del miocardio. Diferentes estudios relacionan la presencia de alteraciones histopatológicas, tanto en cardiomiopatías primarias como secundarias (miocarditis), con el aumento de las troponinas. Este biomarcador representa una medida cuantitativa del daño miocárdico, pero no determina su etiología.<sup>20,21</sup>

En algunos estudios, se describe que el grado de aumento de las troponinas es proporcional a la extensión del miocardio dañado, pero los resultados son inconsistentes de acuerdo con estudios similares.<sup>8,22,23</sup>

Las troponinas podrían ser útiles en pacientes con episodios de pérdida de consciencia asociados a síncope cardiogénico o epilepsia. Un estudio reciente señaló que la concentración de cTnI en perros con síncope cardiogénico es mayor que en perros con convulsiones por epilepsia, pero no ha identificado un punto de corte óptimo para diferenciar entre ambos procesos.<sup>24</sup>

Es posible que la anemia de lugar a daño en los cardiomiocitos en gato como se demuestra con el aumento de la cTnI en gatos anémicos, probablemente por isquemia como consecuencia de la hipoperfusión.<sup>25</sup> La medición de la cTnI puede ser de utilidad para evaluar la gravedad de la

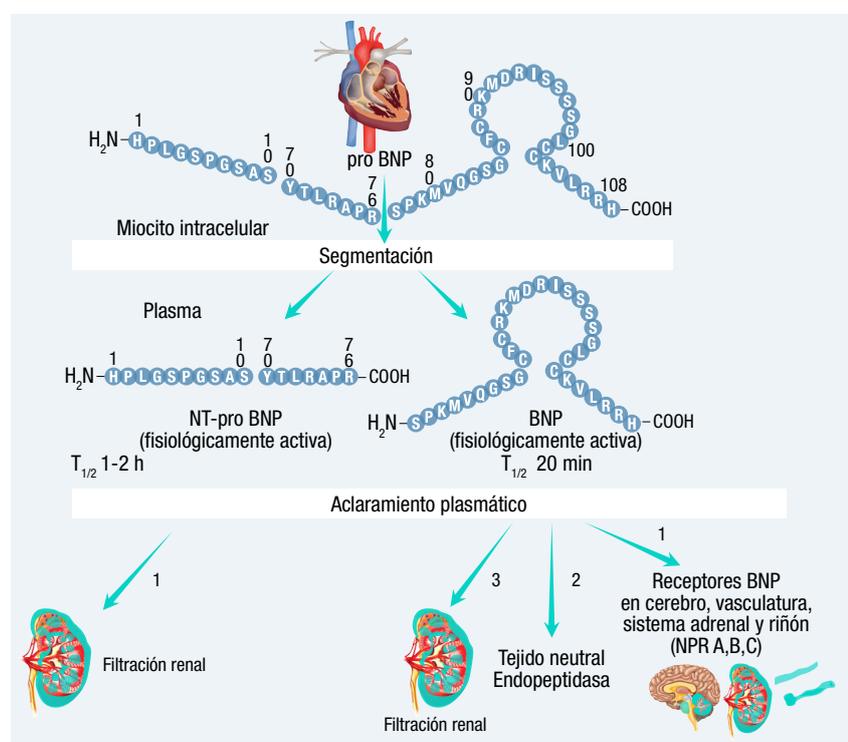


Figura 2. Metabolismo de los péptidos natriuréticos. Adaptado de Omland, T (2008)<sup>12</sup>

HCM en gatos cuando se han descartado otras posibles causas de daño cardiaco.<sup>26</sup>

Se ha encontrado cierta utilidad de las troponinas a la hora de establecer un pronóstico en perros con DCM<sup>8</sup> para predecir el riesgo asociado a la colocación de marcapasos,<sup>21</sup> y para evaluar la respuesta al tratamiento en gatos hipertiroideos tratados con yodo radioactivo.<sup>27</sup> También se han evaluado como biomarcadores sensibles para detectar cardiotoxicidad en perros tratados con doxorubicina.

### Marcadores de estrés miocitario

Aunque los péptidos natriuréticos son los más conocidos biomarcadores de estrés miocitario, existen otros menos conocidos y poco estudiados en veterinaria.

El receptor soluble de interleucina 2 (ST2) es una proteína soluble que se asocia de forma independiente y es altamente predictivo de mortalidad a un año en pacientes humanos con fallo cardiaco.<sup>28</sup>

La adrenomedulina es otro péptido producido en mayor cantidad por los miocitos en condiciones de estrés y es capaz de predecir el pronóstico de forma independiente en infarto de miocardio.<sup>29</sup> En perros con fallo cardiaco inducido de forma experimental también se han observado aumentos de adrenomedulina.<sup>30</sup>

Aunque estos biomarcadores no están disponibles en la actualidad para su uso en veterinaria, dan una idea de lo beneficioso que puede resultar el uso de un abordaje de las patologías cardiacas mediante el uso de múltiples biomarcadores al mismo tiempo (Tabla 1).

### Marcadores de remodelación

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares se acompañan de fenómenos de remodelación miocárdica.

Las metaloproteasas de matriz (MMP) son enzimas proteolíticas que regulan la remodelación del tejido conjuntivo cardiaco y las concentraciones de algunas de ellas (y de sus inhibidores) se encuentran aumenta-

das en patologías cardiacas en medicina humana, tales como hipertensión,<sup>31</sup> infarto agudo de miocardio<sup>32</sup> y DCM.<sup>33</sup> El principal problema de las MMP es su inespecificidad, ya que pueden estar aumentadas por otras patologías sistémicas como linfoma,<sup>34</sup> osteoartritis<sup>35</sup> o daño espinal<sup>36</sup> e incluso durante la gestación.<sup>37</sup>

### Marcadores de disfunción endotelial

En la mayoría de las patologías cardiacas que ocurren en medicina humana, la disfunción endotelial puede estar presente como causa de la inflamación sistémica y de la alteración en el metabolismo de los lípidos. Los factores que predisponen al daño endotelial en medicina humana (p. ej., aterosclerosis, diabetes tipo II, síndrome metabólico) no son frecuentes en medicina veterinaria y, por este motivo, se ha estudiado cómo la enfermedad cardiaca puede afectar al endotelio vascular. Los principales biomarcadores estudiados en veterinaria incluyen los productos del metabolismo del óxido nítrico (NOx), el factor de von Willebrand, las dimetilargininas y la L-Arginina.<sup>38</sup> Se han encontrado disminuciones de NOx en perros con DCM y valvulopatía mitral.<sup>39,40</sup>

Aunque los biomarcadores de daño endotelial suponen un campo interesante de investigación en los pacientes con cardiopatías, en la actualidad no hay suficientes evidencias científicas que respalden su uso en estas patologías.

### Marcadores de inflamación

Se sabe que la inflamación ejerce un papel en el desarrollo del fallo cardiaco, pero esta relación no se ha podido demostrar con certeza. Se han descrito varios mecanismos por los que la inflamación puede estar implicada en la progresión de la enfermedad cardiaca: la producción de citoquinas en el miocardio en respuesta a la estimulación adrenérgica crónica, la inflamación secundaria a la necrosis durante el infarto de miocardio, una perfusión deficiente del tejido miocárdico, la alte-

Tabla 1. Utilidad diagnóstica de los biomarcadores cardiacos en perro y gato

Indicación	Marcador	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Diferenciar signos respiratorios cardiacos vs. no cardiacos en gatos	NT-proBNP <sup>19,20</sup>	220; 265 (pmol/l)	90-94	88
Diferenciar signos respiratorios cardiacos vs. no cardiacos en perros	NT-proBNP <sup>18,33</sup>	1158; 1400 (pmol/l)	86-92	81
	C-BNP <sup>13,34</sup>	17,4; 6,0 (pg/ml)	86-90	78-81
Detección de cardiomiopatía en gatos con riesgo	cTnI <sup>35,36</sup>	0,157; 0,20 (ng/ml)	85-87	84-97
	NT-proBNP <sup>37,38</sup>	95; 99; 100 (pmol/l)	71-92	94-100
Detección de cardiomiopatía en Doberman Pinscher	NT-proBNP <sup>39,40</sup>	457; 550 (pmol/l)	70-79	81-90
	C-BNP <sup>41</sup>	6,2 (pg/ml)	95	61

Adaptado de Oyama MA, 2015<sup>1</sup>. Cada punto de corte se refiere a cada una de las referencias citadas.

ración en la permeabilidad vascular y la traslocación bacteriana intestinal secundaria a hipoperfusión.<sup>41-43</sup> De lo que no hay duda alguna es del efecto nocivo de la inflamación a largo plazo sobre el fallo cardíaco crónico.

### Marcadores neurohormonales

Las patologías cardíacas se asocian a alteraciones en las concentraciones circulantes de distintas neurohormonas, que están relacionadas con una evaluación desfavorable del paciente cardíaco.<sup>44,45</sup> Las más estudiadas y que parecen tener una mayor relevancia clínica son los péptidos natriuréticos. Otra de estas neurohormonas estudiadas es la endotelina-1 (ET-1). Se produce en el endotelio vascular y, al parecer, un aumento en la concentración del marcador circulante de la endotelina (Big ET-1) se asocia a un peor pronóstico en perros con CMD.<sup>46</sup> Aunque en medicina humana parecen aportar información pronóstica complementaria a los péptidos natriuréticos, en veterinaria esta aplicación aún está en entredicho.

### Estudios sobre biomarcadores cardíacos en patologías extracardiacas o cardíacas no primarias seleccionadas

#### Dilatación-torsión de estómago

Las concentraciones de cTnI y NT-proBNP aumentaron durante la hospitalización, pero solo las concentraciones de cTnI fueron significativamente mayores en perros con un mayor grado de arritmias.<sup>47</sup>

#### Convulsiones generalizadas

En perros que habían sufrido convulsiones generalizadas, las concentraciones de cTnI estaban más aumentadas que en los controles y los animales con mayor número de convulsiones tenían concentraciones más altas.<sup>48</sup>

#### Dirofilariosis

Los niveles de cTnI fueron normales en animales con dirofilariosis, mientras que los de cTnI estaban aumentados respecto a los animales seronegativos. Probablemente, esto es debido a que la cTnI tiene menor tamaño, lo que hace que un menor daño dé lugar a una mayor cantidad de troponinas liberadas.<sup>49,50</sup> En perros con dirofilariosis (clasificados en estadios del I al IV en función de la gravedad de la infección), los animales clasificados en los estadios I y II mostraban niveles

de cTnI y NT-proBNP dentro de la normalidad, los de estadio III algo aumentados y en estadio IV muy elevados, en muchos casos por encima del límite de medición de ambos biomarcadores, lo que implica que pueden ser de utilidad para establecer el estadio de la enfermedad.<sup>51</sup>

La cTnI también se ha empleado para evaluar la efectividad del tratamiento adulticida en animales infectados.<sup>52</sup> Los niveles de cTnI bajaron con el tratamiento y llegaron a normalizarse en muchos casos, pero permanecieron aumentados en aquellos animales en los que el daño miocárdico persistía.

#### Meningitis-arteritis que responde a esteroides (MRSA)

Se observó un aumento de la cTnI en 5 de los 14 perros evaluados, aunque se encontraron alteraciones ecocardiográficas en 12 de los 14 perros. Cuatro de los 5 perros con alteraciones de la cTnI normalizaron los niveles del biomarcador tras el tratamiento con corticosteroides.<sup>53</sup>

### Conclusión

A pesar de los numerosos estudios, únicamente dos tipos de biomarcadores han demostrado su utilidad en la clínica diaria para distintas patologías: las troponinas y los péptidos natriuréticos. Se requieren más estudios prospectivos que consigan demostrar qué biomarcador o combinación de biomarcadores son los más adecuados para evaluar una patología determinada o su pronóstico, así como considerar todos los factores extracardiacos que pueden influir en sus concentraciones.

Los biomarcadores no deben usarse como una prueba independiente, sino como una prueba complementaria a las ya existentes, debiendo interpretarse en el contexto del cuadro clínico y en conjunto con las otras pruebas realizadas.

La tendencia en medicina humana es la investigación del proteoma y metaboloma, donde se estudia todo el conjunto de proteínas y metabolitos circulantes con el fin de identificar biomarcadores potenciales aplicables a distintas patologías, incluidas las cardíacas.

Los biomarcadores deben interpretarse en conjunto con las otras pruebas realizadas

**Fuente de financiación:** este trabajo no se realizó con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

**Conflicto de intereses:** el autor declara que no existe conflicto de intereses.

## Summary

The evaluation of cardiac function in small animals is usually performed through tests such as radiography, echocardiography and electrocardiography. However, cardiac biomarkers claim to be a very useful complementary tool in most cases, providing additional information. Troponins and natriuretic peptides are the best known and currently used biomarkers for the evaluation of myocardial damage and volume overload, respectively. It also allows us to differentiate between respiratory signs of cardiogenic and non-cardiogenic origin. The trend observed in the different studies is to use a combination of different biomarkers in order to obtain an accurate diagnosis, evolution and prognosis.

## Bibliografía

- Oyama MA. Using Cardiac Biomarkers in Veterinary Practice. *Clin Lab Med.* 2015;35(3):555-566.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
- Hanon EA, Sturgeon CM, Lamb EJ. Sampling and storage conditions influencing the measurement of parathyroid hormone in blood samples: a systematic review. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(10).
- Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113(6):1333-1344.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113(19):2335-2362.
- Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS. Cardiac Troponin I and T Alterations in Dog Hearts With Myocardial Infarction: Correlation With Infarct Size. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(2):241-247.
- MacRae AR. Assessing the Requirement for the 6-Hour Interval between Specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem.* 2006;52(5):812-818.
- Oyama MA, Sisson DD. Cardiac Troponin-I Concentration in Dogs with Cardiac Disease. *J Vet Intern Med.* 2004;18(6):831-839.
- Sharkey LC, Berzina I, Ferasin L, Tobias AH, Lulich JP, Hegstad-Davies RL. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;234(6):767-770.
- Pelander L, Häggström J, Ley CJ, Ljungvall I. Cardiac Troponin I and Amino-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide in Dogs With Stable Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 2017;31(3):805-813.
- De Francesco TC, Rush JE, Rozanski EA, et al. Prospective Clinical Evaluation of an ELISA B-Type Natriuretic Peptide Assay in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Dogs Presenting with Cough or Dyspnea. *J Vet Intern Med.* 2007;21(2):243-250.
- Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;232(10):1496-1503.
- Connolly DJ, Soares Magalhaes RJ, Syme HM, et al. Circulating Natriuretic Peptides in Cats with Heart Disease. *J Vet Intern Med.* 2008;22(1):96-105.
- Herndon WE, Rishniw M, Schrope D, Sammarco CD, Boddy KN, Sleeper MM. Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233(8):1261-1264.
- Prošek R, Sisson DD, Oyama MA, Solter PF. Distinguishing Cardiac and Noncardiac Dyspnea in 48 Dogs Using Plasma Atrial Natriuretic Factor, B-Type Natriuretic Factor, Endothelin, and Cardiac Troponin-I. *J Vet Intern Med.* 2007;21(2):238-242.
- Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, et al. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;235(11):1319-1325.
- Connolly DJ, Soares Magalhaes RJ, Fuentes VL, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J Vet Cardiol.* 2009;11:S41-S50.
- Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, et al. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol.* 2009;11:S51-S61.
- Smith KF, Quinn RL, Rahilly LJ. Biomarkers for differentiation of causes of respiratory distress in dogs and cats: Part 1 - Cardiac diseases and pulmonary hypertension. *J Vet Emerg Crit Care.* 2015;25(3):311-329.
- Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(3):381-388.
- Church WM, Sisson DD, Oyama MA, Zachary JF. Third degree atrioventricular block and sudden death secondary to acute myocarditis in a dog. *J Vet Cardiol.* 2007;9(1):53-57.
- Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N, Archer J. Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J Small Anim Pract.* 2005;46(3):139-145.
- Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2007;116(11):1242-1249.
- Dutton E, Dukes-McEwan J, Cripps PJ. Serum cardiac troponin I in canine syncope and seizures. *J Vet Cardiol.* 2017;19(1):1-13.
- Lalor SM, Gunn-Moore DA, Cash R, Foot A, Reed N, Mellanby RJ. Serum Cardiac Troponin I concentrations in cats with anaemia - a preliminary, single-centre observational study. *J Small Anim Pract.* 2014;55(6):320-322.

26. Hori Y, Iguchi M, Heishima Y, *et al.* Diagnostic utility of cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2018;32(3):922-929.
27. Connolly DJ, Guitian J, Boswood A, Neiger R. Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *J Feline Med Surg.* 2005;7(5):289-300.
28. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1458-1465.
29. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, *et al.* Prognostic Value of Midregional Pro-Adrenomedullin in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(14):1525-1532.
30. Jougasaki M, Grantham JA, Redfield MM, Burnett JC. Regulation of cardiac adrenomedullin in heart failure. *Peptides.* 2001;22(11):1841-1850.
31. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, *et al.* Matrix metalloproteinases / tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006;113(17):2089-2096.
32. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH, *et al.* Specific Temporal Profile of Matrix Metalloproteinase Release Occurs in Patients After Myocardial Infarction. *Circulation.* 2006;114(10):1020-1027.
33. Schwartzkopff B, Fassbach M, Pelzer B, Brehm M, Strauer BE. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(4):439-444.
34. Gentilini F, Calzolari C, Turba ME, *et al.* Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and plasma activity of matrix metalloproteinase (MMP) 2 and 9 in lymphoma-affected dogs. *Leuk Res.* 2005;29(11):1263-1269.
35. Salinardi BJ, Roush JK, Schermerhorn T, Mitchell KE. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in serum and synovial fluid of osteoarthritic dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2006;19(1):49-55.
36. Levine JM, Ruaux CG, Bergman RL, Coates JR, Steiner JM, Williams DA. Matrix metalloproteinase-9 activity in the cerebrospinal fluid and serum of dogs with acute spinal cord trauma from intervertebral disk disease. *Am J Vet Res.* 2006;67(2):283-287.
37. Schafer-Somi S, Ali Aksoy O, Patzl M, *et al.* The Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Serum of Pregnant and Non-Pregnant Bitches. *Reprod Domest Anim.* 2005;40(1):46-50.
38. Moesgaard SG, Holte AV, Mogensen T, *et al.* Effects of breed, gender, exercise and white-coat effect on markers of endothelial function in dogs. *Res Vet Sci.* 2007;82(3):409-415.
39. Pedersen HD, Schütt T, Søndergaard R, Qvortrup K, Olsen LH, Kristensen AT. Decreased Plasma Concentration of Nitric Oxide Metabolites in Dogs with Untreated Mitral Regurgitation. *J Vet Intern Med.* 2003;17(2):178.
40. de Laforcade AM, Freeman LM, Rush JE. Serum Nitrate and Nitrite in Dogs with Spontaneous Cardiac Disease. *J Vet Intern Med.* 2003;17(3):315.
41. Anker SD. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90(4):464-470.
42. Niebauer J, Volk H-D, Kemp M, *et al.* Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353(9167):1838-1842.
43. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, *et al.* Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561-1569.
44. Sisson DD. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2004;34(5):1105-1126.
45. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. Epstein FH, ed. *N Engl J Med.* 1999;341(8):577-585.
46. O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2007;21(1):92-99.
47. Aona BD, Rush JE, Rozanski EA, Cunningham SM, Sharp CR, Freeman LM. Evaluation of echocardiography and cardiac biomarker concentrations in dogs with gastric dilatation volvulus. *J Vet Emerg Crit Care.* 2017;27(6):631-637.
48. Dutton E, Carmichael N, Michal U, Cripps PJ, Boswood A. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with generalised seizures. *J Small Anim Pract.* 2018;59(3):167-173.
49. Carretón E, Corbera JA, Juste MC, Morchón R, Simón F, Montoya-Alonso JA. *Dirofilaria immitis* infection in dogs: Cardiopulmonary biomarker levels. *Vet Parasitol.* 2011;176(4):313-316.
50. Sribhen C, Kasemsant N, Kaewmokul S, Sribhen K. Blood chemistry profile and cardiac troponin T concentration in Thai stray dogs infected with heartworms. *Kasetsart J (Nat Sci).* 1999;33(2):251-257.
51. Carretón E, Morchón R, Simón F, Juste MC, Méndez JC, Montoya-Alonso JA. Cardiopulmonary and inflammatory biomarkers in the assessment of the severity of canine dirofilariasis. *Vet Parasitol.* 2014;206(1-2):43-47.
52. Carretón E, Morchón R, González-Miguel J, Juste MC, Simón F, Montoya-Alonso JA. Utility of cardiac biomarkers during adulticide treatment of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. *Vet Parasitol.* 2013;197(1-2):244-250.
53. Spence S, French A, Penderis J, *et al.* The occurrence of cardiac abnormalities in canine steroid-responsive meningitis arteritis. *J Small Anim Pract.* 2019;60(4):204-211.