

FOR
VETERINARY
USE ONLY

PURINA®
PRO PLAN®
VETERINARY DIETS

EN GASTROINTESTINAL™

NUEVOS LANZAMIENTOS GAMA GASTROINTESTINAL CANINA

SMALL & MINI

LOW FAT



Para más información contacta con tu representante de Purina o llámanos de 9h a 19h, de lunes a viernes a este Tel: 900 802 522

PURINA®

RETRASANDO LA ENFERMEDAD CARDÍACA GOTA A GOTA

Nuevo VETMEDIN® Solución oral:
diseñado para tratar incluso
a los pacientes más difíciles.

- Dosificación más precisa¹
- Más fácil de administrar¹
- Apto para perros alérgicos a la proteína animal¹

**DALES MÁS VIDA PARA AMAR.
ACTÚA AHORA CON VETMEDIN®**



CONSULTA LA FICHA
TÉCNICA AQUÍ.

Referencia:

1. Ficha técnica de VETMEDIN® Solución oral. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/4407+ESP/FT_4407+ESP.pdf. Último acceso: Julio, 2025.

Biomarcadores de daño y remodelación cardíaca, inflamación y estrés oxidativo en perros con cardiopatías. Parte III

Injury and Cardiac Remodeling, Inflammation and Oxidative Stress Biomarkers in Dogs with Cardiac Diseases. Part III

I. Miralles-Plaza,¹ M. J. Fernández-del-Palacio²

¹Hospital Veterinario DRL. c/ Tonico Sansano Mora, 8. 03293 Elx (Alicante).

²Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia. Campus de Espinardo. 30100 Murcia (Murcia).

Resumen

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia actual sobre el uso de biomarcadores cardíacos circulantes en pacientes con enfermedades cardíacas, identificando cuáles de los más utilizados en medicina humana se han investigado en perros. Asimismo, se analizarán los biomarcadores existentes, clasificados en los siguientes grupos: daño de cardiomiocitos, estrés de cardiomiocitos, remodelado de la matriz extracelular, inflamación y estrés oxidativo, activación neurohormonal y disfunción endotelial. Nos centramos en las ventajas y desventajas del uso de biomarcadores en el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización de la terapia de los pacientes con cardiopatías. Además, incluimos las direcciones futuras para mejorar la capacidad predictiva y la reproducibilidad de múltiples modelos de biomarcadores con el fin de avanzar en las nuevas evaluaciones relacionadas con la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica de las enfermedades cardíacas.



Palabras clave: biomarcadores cardíacos, fibrosis miocárdica, insuficiencia cardíaca, daño miocárdico, perros.
Keywords: cardiac biomarkers, myocardial fibrosis, heart failure, myocardial damage, dogs.

Clin Vet Peq Anim 2025, 45 (3): 179-184

Abreviaturas incluidas en el artículo

ANP, péptido atrial natriurético; BNP, péptido cerebral natriurético; CAP, conducto arterioso persistente; C-NPR, receptor del péptido natriurético carboxilo-terminal; CMD, cardiomiopatía dilatada; CMH, cardiomiopatía hipertrófica; CT-proANP, carboxilo-terminal propéptido atrial natriurético; CT-proBNP, carboxilo-terminal propéptido atrial natriurético; cTn, troponinas; cTnI, troponina sérica inhibitoria; cTnT, troponina dependiente del calcio; cTnT, tropomiosina; DSA, defecto de septo interatrial; DSV, defecto de septo interventricular; EMDC, enfermedad mitral degenerativa crónica; ESA, estenosis subaórtica; ET-1, endotelina-1; EP, estenosis pulmonar; Gal-3, galectina-3; Hp, haptoglobina; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IL, interleuquina; MMP, metaloproteinasas de la matriz extracelular; NT-proANP, amino-terminal propéptido atrial natriurético; NT-proBNP, amino-terminal propéptido cerebral natriurético; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SAA, amiloide A sérica; sST2, porción soluble del factor supresor de tumorigénesis de tipo 2; TNF, factor de necrosis tumoral; PICP, propéptido carboxi-terminal del procolágeno de tipo I; PIIP, propéptido amino-terminal del procolágeno de tipo III.

Biomarcadores cardíacos de inflamación y estrés oxidativo

Se ha documentado ampliamente que el proceso inflamatorio tanto local como sistémico está implicado en la fisiopatología y en la progresión de la ICC.^{158,159}

La inflamación da lugar a disfunción miocárdica, endotelial y caquexia cardíaca.¹⁶⁰ Los biomarcadores de inflamación se liberan por las células del miocardio lesionado y por las células endoteliales, los leucocitos y las plaquetas circulantes, así como por el hígado y los pulmones.¹⁵⁸⁻¹⁶² Dentro de los más relevantes se encuentran: las citoquinas, las quimiocinas, las proteínas de fase aguda y los elementos celulares.

En situaciones de estrés celular excesivo secundario

a la activación neurohormonal en el contexto de la ICC, se promueven modificaciones celulares que contribuyen a la inflamación.^{65,66,158} La disfunción mitocondrial repetidamente detectada en ICC^{66,158} promueve la génesis y la liberación de especies radicales de oxígeno que, al reaccionar con este, pueden dañar la estructura y alterar la función de macromoléculas tales como los ácidos nucleicos, las proteínas y los lípidos.^{66,159}

Al menos en modelos animales, estas especies radicales de oxígeno modulan las vías de señalización intracelulares que promueven la hipertrofia de cardiomiocitos (mediante la activación de factores de crecimiento), la desdiferenciación celular (hacia cardiomiocitos fenotí-

Contacto: mirallesivan.vet@hotmail.com



picamente parecidos a los fetales, mediante la activación de quinasas específicas como JNK y MAPK), la apoptosis (mediada por el acoplamiento de estos radicales al receptor de las proteínas G) y la fibrosis intersticial (por la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, dada la influencia de las especies reactivas de oxígeno sobre la angiotensina II y la aldosterona).¹⁵⁹

Los efectos maladaptativos de la inflamación crónica subclínica están mediados además por citoquinas y elementos celulares que se expondrán también a continuación. Su investigación podría resultar beneficiosa dado que su determinación es relativamente fácil y económicamente viable.^{158,159} Por ello, la utilidad pronóstica y la monitorización terapéutica constituyen el principal interés para la investigación de estos biomarcadores en la actualidad.^{159,160}

Sin embargo, dado que pueden verse elevados por otras entidades clínicas proinflamatorias e inflamatorias extracardíacas (p. ej., neumonía, cáncer, diabetes, obesidad),¹⁵⁸ existen todavía lagunas sobre cuáles deben ser los valores de corte estándares para su aplicabilidad clínica en cardiología y si el tratamiento antioxidante podría suponer un beneficio añadido a la terapia estándar actual de la ICC.^{15,158,159}

Citoquinas

Las citoquinas son proteínas biológicamente activas de bajo peso molecular que actúan de forma autocrina o paracrina para modular la función celular.^{68,158} Las más descritas como marcadores de inflamación en pacientes con cardiopatías son: TNF α , IL-1, IL-6 y IL-10.¹⁵⁸

El TNF α contribuye al desarrollo de la disfunción cardíaca y a su vez es conocido por su efecto cardioprotector.^{159,163,164} Se trata de una citoquina proinflamatoria sintetizada por el corazón en condiciones patológicas que está implicada en la regulación del metabolismo del óxido nítrico.^{158,159} Estudios experimentales en ratones¹⁶⁴ han demostrado que la inyección intravenosa de TNF α a bajas concentraciones (200 μ g/kg) inhibe el flujo de calcio, lo cual reduce la sobrecarga intracelular del mismo y mejora la disfunción ventricular asociada a isquemias por reperusión. El TNF α se produce en condiciones patológicas tras una lesión miocárdica aguda (estiramiento, isquemia, sobrecarga) induciendo estrés oxidativo y promoviendo la disfunción ventricular por su efecto inotrope negativo.¹⁶³ En pacientes humanos con fallo sistólico, independientemente de la etiología, la terapia de soporte inotrope positivo con dobutamina o milrinona en la fase aguda descompensada ha demostrado reducir los niveles circulantes de TNF α y reclasificar el estadio funcional de los pacientes (clase IV a clase III NYHA) como beneficio clínico.¹⁶⁵

Elevaciones del TNF α conducen también a la apop-

tosis de miocitos y disfunción endotelial al inducir la síntesis de radicales libres de oxígeno en las mitocondrias y en las membranas plasmáticas.⁶⁶ En perros con ICC secundaria a EMDC y CMD idiopática,¹⁶⁶ se han evidenciado aumentos significativos de sus concentraciones ($p = 0,030$) respecto al grupo control (determinadas mediante ELISA) en correlación con una disminución de la actividad de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa ($p = 0,046$, $r = -0,412$) y un aumento de la actividad del malondialdehído ($p = 0,014$, $r = 0,474$), un marcador de peroxidación lipídica, que conducen a la caquexia cardíaca.¹³¹

La familia de las IL-1 tienen efectos tanto deletéreos (IL-1 β) como favorables (sST2) a nivel cardíaco.^{167,168} La IL-1 β se produce por miocitos y fibroblastos en hipoxia e isquemia miocárdica, deprimiendo el cronotropismo e inotropismo sinérgicamente con el TNF α , y actuando sobre los miocitos promueven su hipertrofia, apoptosis y arritmogénesis.^{66,168} El mecanismo por el que ocasiona disfunción sistólica está relacionado con la disminución de la respuesta β -adrenérgica de los canales lentos de calcio¹⁶⁹ y con la desregulación de genes importantes en la regulación de la homeostasis de este en el retículo sarcoplásmico de los cardiomiocitos.¹⁷¹

Asimismo, elevaciones de IL-1 β se han relacionado con un aumento de la expresión de la enzima necesaria para la producción de óxido nítrico en las mitocondrias,¹⁵⁹ lo cual reduce la contractilidad miocárdica. En humanos con ICC tanto aguda como crónica los niveles de IL-1 β aumentan según la severidad del daño independientemente de su etiología (cardiomiopatía isquémica, hipertensiva, dilatada e inflamatoria).¹⁵⁹ En enfermedad coronaria, la IL-1 se ha empleado como biomarcador relacionado con la formación y rotura de la placa arterosclerótica, mediando la supresión de células endoteliales después del daño,¹⁷¹ aumentando la producción del inhibidor del plasminógeno tisular y aumentando la expresión de metaloproteinasas en fibrosis postinfarto.¹⁷² El papel de la IL-1 como biomarcador de riesgo de desarrollo de arritmias (prolongación del potencial de acción de los canales del calcio y disminución de la expresión de los receptores de la rianodina) ha sido también investigado en estudios experimentales, tanto en ratones¹⁷³ como en perros.¹⁷⁴

Los niveles de IL-6 aumentan en personas con disfunción ventricular tanto asintomática como sintomática.^{66,67} Se ha empleado como biomarcador pronóstico con cardiomiopatía isquémica¹⁷⁵ y dilatada.¹⁷⁶ En ratones, se ha descrito que las IL-6 promueven la hipertrofia miocárdica y tienen efecto cardioprotector de apoptosis,¹⁶⁰ y se ha documentado su producción local por el miocardio en fallo cardíaco (estimulada por el

estímulo adrenérgico del sistema nervioso y el TNF α de la respuesta inflamatoria), y en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos por la angiotensina II. Por ello, se ha relacionado la activación neurohormonal con la activación de citoquinas y la inflamación en ICC tanto en animales¹⁶⁸ como en humanos.¹⁷⁷ En cuanto a decisiones terapéuticas, los niveles de IL-6 se han correlacionado positivamente con los niveles de norepinefrina circulantes, y el tratamiento con IECAs¹⁷⁸ y antagonistas de los receptores tipo I de la angiotensina II ha demostrado reducir los niveles plasmáticos de IL-6 en humanos con ICC.¹⁷⁹

La IL-10 se produce por los monocitos, linfocitos TH2, mastocitos, linfocitos T reguladores y linfocitos B.⁶⁶ La IL-10 actúa antagonizando la producción de TNF α , IL-1 y IL-6, y reduce la producción de óxido nítrico.⁶⁶ En personas con ICC, su elevación se ha correlacionado con mayor mortalidad.⁶⁷ En la especie canina, se han investigado sus concentraciones en correlación con los niveles séricos de CRP tanto en perros sanos como en enfermos por endometritis, angiostrongilosis y en pacientes postoperatorios mediante inmunoensayo ELISA, sin encontrar una clara correlación con las concentraciones de CRP y observando bajos niveles de IL-10, incluso en estados inflamatorios graves.¹⁸⁰

Quimiocinas

Son glicoproteínas quimiotácticas que estimulan la migración de leucocitos, regulan la producción de citoquinas y pueden inducir la formación de radicales libres de oxígeno en respuesta a un evento inflamatorio.⁵⁰ Se diferencian entre ellas según la secuencia de aminoácidos (KC, MCP-1, CXC, CC, C y CX3C).⁵⁰ Se han visto elevadas en pacientes humanos con ICC.¹⁸¹ En perros con EMDC y CMD, el estudio de Rubio y cols.¹⁸³ ha mostrado que los niveles de quimiocina KC (principal mediador por quimiotaxis en neutrófilos) estaba elevada en aquellos en estadios C ($p < 0,010$) y D ($p < 0,050$) en comparación con los perros con cardiopatía en fase preclínica y perros sanos, hallándose también correlación positiva con elevaciones de CRP, haptoglobina, ferritina, leucocitos totales y neutrófilos circulantes. De forma similar, en el estudio de Zois y cols.¹⁸⁴ se reportaron elevaciones de la MCP-1 (proteína 1 quimioatrayente de los monocitos) en perros con ICC y, en otro trabajo,¹⁸³ esta quimiocina se correlacionó positivamente con las concentraciones de cTnI y las dimensiones internas normalizadas del ventrículo izquierdo en diástole.

De ello se puede deducir que las estrategias terapéuticas orientadas a prevenir la inflamación y el estrés oxidativo pueden contribuir a la mejoría clínica y a retrasar la progresión de la ICC en perros con EMDC y CMD.

Proteínas de fase aguda

La evaluación de las proteínas de fase aguda también ha despertado interés por su potencial relación con el proceso inflamatorio subyacente que acontece durante la progresión de ciertas enfermedades cardiovasculares.¹⁸⁵ A continuación, se expone una breve revisión sobre aquellas más relevantes en el ámbito clínico, tales como: proteína C reactiva, amiloide A sérico, ferritina, haptoglobina y albúmina.

La reacción de fase aguda es una respuesta sistémica que ocurre al principio de un proceso inflamatorio con el objetivo de restaurar la homeostasis.¹⁸⁵ Estos eventos están acompañados de una sobreexpresión de ciertas proteínas (positivas de fase aguda) y el bloqueo de otras (negativas de fase aguda).^{66,185,186}

En el transcurso de las enfermedades cardiovasculares se produce elevación de algunas proteínas positivas como la proteína C reactiva (CRP), la haptoglobina (Hp), el amiloide A sérico (SAA), los leucocitos y la ferritina, y reducción de otras negativas como la paraxonasa-1 (PON1) y la albúmina^{160,185,186} junto con variaciones en el conteo de elementos celulares, tales como los leucocitos y el sistema mononuclear fagocítico.^{66,158-160}

Proteína C reactiva

La CRP, sintetizada en el hígado, responde a un estímulo inflamatorio activando la vía clásica del complemento,⁹ elevándose en pacientes con disfunción cardíaca y riesgo de desarrollo de ICC.¹² Se emplea clínicamente como biomarcador sustituto de la IL-1 con valor predictivo independiente de eventos adversos en pacientes humanos con ICC aguda y crónica.¹⁸⁵

En perros, un estudio clínico ha mostrado concentraciones de CRP significativamente superiores en ICC por EMDC (mediana 2,65 mg/l; rango 1,09-5,09), pero no en estadios asintomáticos de la enfermedad ($p < 0,0001$);¹⁸⁷ asimismo, en los perros en estadio D, se observó una reducción estadísticamente significativa de CRP dos semanas después del tratamiento estándar conforme a las guías ACVIM.¹⁵ Además, en otro estudio longitudinal realizado en perros,¹⁸⁸ se han documentado elevaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en estadios avanzados de la EMDC que se correlacionaron de forma positiva con las concentraciones de cTNI ($p < 0,001$) respecto al grupo control y a los perros en fases asintomáticas ($p = 0,019$); se documentó también que los valores de CRP disminuyeron a lo largo del estudio ($p = 0,03$), conforme los pacientes fueron estabilizando su cuadro clínico tras el tratamiento.¹⁸⁸

En perros con CMD y EMDC, agrupados según presentaban o no ICC, se determinó que los niveles de CRP eran significativamente superiores al grupo

control ($p = 0,012$), sin observar correlaciones del biomarcador en aquellos con cardiopatía preclínica.¹⁶⁶

De lo expuesto puede deducirse que, a pesar de no ser un biomarcador específico de ICC, la CRP puede utilizarse para monitorizar el tratamiento de los perros con EMDC en estadios avanzados de la enfermedad, obteniendo un valor basal para el individuo en el momento del diagnóstico y evaluar su tendencia.

En perros con dirofilariosis,¹⁸⁹ se han evidenciado incrementos de CRP en comparación con perros sanos, independientemente de la carga parasitaria ($p < 0,001$). Asimismo, la CRP estaba significativamente elevada ($p < 0,001$) en aquellos con HP leve a grave, pero no en aquellos sin esta, estableciendo que, en perros diagnosticados de dirofilariosis, valores de corte de CRP $> 6,8$ mg/dl deben alertar al clínico de la coexistencia de HP, estando esta positivamente correlacionada con su severidad cuando los valores superan los 29,8 mg/dl. En este sentido, el uso de CRP en dirofilariosis puede emplearse tanto con fines diagnósticos de HP y endarteritis como con fines pronósticos y en la monitorización terapéutica.¹⁸⁹

Proteína amiloide A sérica (SAA)

La SAA es una apolipoproteína de alta densidad secretada por los macrófagos y el endotelio de los capilares del hígado estimulados por las citoquinas anteriormente mencionadas.¹⁹⁰ Se ha considerado importante como biomarcador proaterogénico en pacientes humanos con trombosis y con gran valor pronóstico en infarto de miocardio y en angina.¹⁹⁰ Asimismo, se ha observado una elevación persistente en pacientes con fibrilación atrial,¹⁹¹ lo que sugiere que la inflamación asociada al remodelado atrial podría constituir el sustrato anatómico y el mecanismo de perpetuación de la arritmia.

Según el conocimiento de los autores, no existen estudios en perros con cardiopatías utilizando la SAA, aunque su utilidad como biomarcador de inflamación sistémica en afecciones neurológicas, neoplásicas y gastrointestinales con un valor superior a 56,4 mg/l ha sido bien establecida.^{186,192}

Ferritina

La relación entre la ferritina y la enfermedad cardiovascular es aún controvertida.¹⁶² Fisiopatológicamente, la inflamación crónica restringe la circulación de hierro libre ocasionando su almacenamiento en forma de ferritina¹⁹³ y, dado el estado inflamatorio asociado a las cardiopatías,⁶⁶ se han investigado ésta y otros analitos relacionados con el metabolismo del hierro.

Se han reportado aumentos de ferritina que aceleran la oxidación del colesterol LDL, lo cual induce la

inflamación vascular y la progresión de aterosclerosis en humanos.¹⁹³ Alteraciones tanto por deficiencia como por sobrecarga de los niveles séricos de hierro, determinados con la medición de ferritina circulante, se han asociado a mayor riesgo de desarrollar ICC incluso sin anemia concurrente.¹⁹³

Las observaciones en perros en distintos estadios de EMDC revelan que los niveles séricos de hierro libre disminuyen¹⁹⁴ conforme aumenta el estadio de clasificación ACVIM,¹⁵ lo que se asocia a tiempos de supervivencia más cortos.¹⁹⁴ Sin embargo, no se han encontrado diferencias hasta la fecha de los niveles de ferritina en perros en distintos estadios de EMDC.¹⁹⁴ Las mayores limitaciones observadas en los estudios incluyen la ausencia de pruebas específicas comercialmente disponibles en el perro y se necesitan de más estudios que investiguen la potencial utilidad de la ferritina como biomarcador en cardiopatías.

Haptoglobina (Hp)

Es una proteína plasmática que se une a la hemoglobina para su detoxificación.^{185,186} Su utilidad diagnóstica y pronóstica se ha estudiado en humanos con diabetes mellitus¹⁸⁵ y su aplicabilidad en pacientes veterinarios es actualmente limitada.¹⁸⁶

En perros con HP por dirofilariosis, la Hp se ha visto elevada un mes después del tratamiento adulticida, a pesar de normalizarse la CRP.⁶² Otro artículo¹⁸³ en perros con y sin ICC por CMD y EMDC mostró elevaciones significativas de Hp en correlación positiva con el estadio clínico. No obstante, los grupos no fueron subdivididos según la causa subyacente de ICC, por lo que se necesitan investigaciones con grupos poblacionales más homogéneos para poder establecer relaciones claras entre este biomarcador de inflamación y cardiopatías concretas.

Albúmina

Esta proteína negativa de fase aguda se ha relacionado inversamente con el riesgo de enfermedad coronaria aguda, cáncer y muerte por otras causas en pacientes humanos.¹⁹⁷

La hipoalbuminemia en humanos por debajo de 3,5 g/dl se ha asociado a mayores tasas de morbi-mortalidad dadas sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas.¹⁹⁷ Sin embargo, en pacientes con hipoalbuminemia y fallo cardíaco, no parece haber evidencia hasta la fecha de que la suplementación intravenosa o el soporte nutricional en general sean beneficiosos en mejorar la evolución clínica de la ICC por cualquier causa.¹⁹⁷ No se han encontrado publicaciones sobre la utilidad de la albúmina como biomarcador en perros con cardiopatías.

Células inflamatorias

Los leucocitos y subtipos asociados han sido investigados en pacientes con cardiopatías debido a su asociación con la inflamación miocárdica local y sistémica.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

En humanos, los infiltrados leucocitarios se producen durante la fase proinflamatoria temprana tras un infarto de miocardio y participan en el proceso de reparación posterior interactuando con la matriz extracelular, los miocitos y las células endoteliales.⁶⁶ Los neutrófilos son reclutados de forma similar durante las primeras horas tras isquemia y su adhesión está mediada por moléculas como las inmunoglobulinas, las integrinas y las selectinas.¹³ La neutrofilia se ha asociado al desarrollo de ICC aguda por infarto¹⁹⁸ y la linfopenia se ha asociado a peor pronóstico en personas con ICC.¹⁹⁹

Las ratios neutrófilos-linfocitos, monocitos-linfocitos y plaquetas-linfocitos se han propuesto como biomarcadores inflamatorios en pacientes humanos^{200,201} y caninos^{202,203} con enfermedades cardiovasculares. En un estudio²⁰² realizado en perros de distintas razas con EMDC distribuidos en los cuatro estadios clínicos se observaron ratios de neutrófilos y monocitos significativamente superiores ($p < 0,001$) al grupo control (3,05; 0,21), siendo mayores en aquellos con ICC (4,99; 0,56) y significativamente más bajos tras su estabilización clínica, en correlación con los hallazgos radiográficos y ecocardiográficos empleados para el diagnóstico, el estadiaje y la monitorización. En otro estudio retrospectivo²⁰³ realizado en perros con EMDC también se observaron diferencias significativas entre grupos en la ratio neutrófilos-linfocitos en asociación a la necesidad de emplear dosis más altas de diuréticos y tiempos de hospitalización más largos. Sin embargo, similar a lo descrito en humanos con ICC aguda por miocarditis,²⁰¹ no se observaron diferencias en la ratio plaquetas-linfocitos, probablemente debido a la mayor vida media de las plaquetas y a la menor probabilidad de observar fluctuaciones en la fase aguda de la cardiopatía descompensada.

En resumen, existen varios biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo que parecen concurrir en la promoción de la inflamación crónica asociada al desarrollo de ciertas cardiopatías, tanto en humanos como en perros. En cambio, la inflamación asociada a otras comorbilidades puede exacerbar los parámetros mencionados y, a pesar de los esfuerzos por determinar los mecanismos fisiopatológicos que se producen a nivel celular en fases avanzadas de las cardiopatías, deben establecerse todavía relaciones más sólidas sobre el grado de disfuncionalidad cardíaca y el estado clínico de los

pacientes con los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo, así como con las patologías concurrentes.

Biomarcadores de activación neurohormonal y disfunción endotelial

Endotelinas

Aunque los péptidos natriuréticos son los biomarcadores circulantes de estrés de cardiomiocitos liberados a la circulación tras la activación neurohormonal y el estiramiento miocárdico, otro biomarcador como la endotelina-1 (ET-1), una hormona producida por el endotelio vascular, ha sido también evaluado en animales.²⁰ Su importancia clínica ha sido reemplazada por los péptidos natriuréticos, pero se ha sugerido su moderado valor diagnóstico en diferenciar causas cardíacas de respiratorias en perros con distrés respiratorio (valor $>1,26$ fmol/ml en perros con ICC). En CMD, elevaciones de la misma tanto en perros en fase preclínica (ET-1 mediana 1,25 fmol/ml; rango 0,98-1,60) como en sintomáticos por ICC (mediana 2,51 fmol/ml; rango 2,10-3,0), se han asociado a peor pronóstico, en correlación con las dimensiones de atrio izquierdo ($p < 0,0001$) y las dimensiones ventriculares indexadas en superficie de área corporal, tanto en sístole como en diástole ($p < 0,0001$ y $p < 0,0003$, respectivamente).

Modelo multimarcador predictivo y futuras direcciones

Aunque el enfoque guiado por biomarcadores para predecir la evolución natural de la ICC y detectar poblaciones vulnerables en términos de mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular y hospitalización por ICC parece prometedor, existe incertidumbre en cuanto al número óptimo de biomarcadores que deben emplearse, la carga económica después de la implementación de la estrategia y el impacto de las medidas de biomarcadores en la modificación del manejo de la ICC.

Actualmente, el enfoque para la búsqueda de nuevos biomarcadores en medicina humana está basado en principios comunes de aprendizaje automático, lo que permitirá evaluar menos variantes de biomarcadores relacionados con el riesgo de muerte por cualquier causa u hospitalización relacionada con ICC. En relación a este aspecto, el estudio de Chirinos y cols.²⁰⁶ evaluó las concentraciones de 49 biomarcadores plasmáticos en pacientes humanos con ICC incluidos en un ensayo de tratamiento de la misma con fracción de eyección preservada con un antagonista de la aldosterona (TopCat) y encontraron que el modelo formado por el factor de crecimiento de fibroblastos-23, osteoprotegerina, TNF α y su receptor soluble I, IL-6, YKL-40, proteína de unión a ácidos grasos-4, GDF15, angiopoyetina-2, MMP-7,

sST2 y NT-proBNP predijeron los resultados en pacientes con ICC de fracción de eyección preservada.

En otro estudio,²⁰⁷ la incorporación del sST2 mostró un aumento en la potencia discriminativa de todo el modelo (AUC 0,798). De esto se desprende que una estrategia de tratamiento impulsada por biomarcadores se adapta mejor al perfil metabólico del paciente que el tratamiento convencional de ICC.²⁰⁸ Sin embargo, existen muchas dudas en cuanto al número óptimo de biomarcadores seleccionados en las puntuaciones de múltiples marcadores, la carga económica y el impacto de las medidas de biomarcadores en la modificación del manejo de la IC.

No se especifica la preferencia por la evaluación genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica en comparación con la determinación de un único biomarcador, y se requieren más datos para su evaluación.²⁰⁹ En este sentido, los microARN libres y empaquetados, las vesículas extracelulares circulantes y los precursores de varias células (células progenitoras endoteliales y precursores mononucleares), que participan en la reparación cardíaca y vascular, se consideran opciones interesantes para futuras investigaciones destinadas a mejorar la personalización en el tratamiento de la ICC.

Conclusión

En esta revisión se han expuesto las investigaciones más destacadas sobre los biomarcadores cardíacos que han demostrado potencial de mejorar el diagnóstico, precisar el pronóstico y monitorizar el tratamiento de

los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la utilidad de cada uno de ellos varía según la fisiopatología de cada cardiopatía, así como la validación de los ensayos y la disponibilidad laboratorial para su determinación en animales.

La cTnI y el NT-proBNP siguen siendo los biomarcadores circulantes más investigados y utilizados en la práctica clínica en perros, al igual que en medicina humana. Sin embargo, su potencia predictiva varía con el fenotipo de la cardiopatía y las posibles comorbilidades. Mientras que la cTnI es útil en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con daño miocárdico, el beneficio del NT-proBNP se centra en la monitorización del tratamiento en las cardiopatías crónicas. En medicina humana, los biomarcadores alternativos como la galectina-3 y el sST2 parecen añadir información pronóstica a los péptidos natriuréticos, especialmente entre pacientes con mayor riesgo de ICC, hecho que en perros aún no se ha validado suficientemente, ya que algunos estudios publicados han obtenido resultados contradictorios. Otros biomarcadores y métodos para su implementación clínica son inciertos y requerirán más estudios futuros. Las futuras direcciones se enfocan en el desarrollo de múltiples biomarcadores, pero aún no está claro si su carga económica y reproducibilidad son adecuadas para su uso en la práctica clínica.

Nota

Este artículo de revisión se ha dividido en tres partes y se ha publicado en tres números consecutivos de *Clínica veterinaria de pequeños animales*.

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

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Summary

The objective of this review is to summarize the current evidence on the use of circulating cardiac biomarkers in patients with heart diseases, identifying which of the most commonly used in human medicine have been investigated in dogs. Furthermore, the existing biomarkers will be analyzed, classified into the following groups: cardiomyocyte damage, cardiomyocyte stress, extracellular matrix remodeling, inflammation and oxidative stress, neurohormonal activation, and endothelial dysfunction. We focus on the advantages and disadvantages of using biomarkers in the diagnosis, prognosis, and therapy monitoring of patients with heart diseases. Additionally, we include future directions aimed at improving the predictive capacity and reproducibility of multiple biomarker models in order to advance new assessments related to the genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics of heart diseases.

Bibliografía

Puedes descargar la bibliografía en este enlace: <http://bit.ly/42jfp41>

Juntos cuidamos su corazón



Espironolactona, la pareja perfecta del benaceprilo

Cardalis®
Benazepril-Spirolactone
COMBINED FOR LIFE



Combinación
única



Aumenta la esperanza de vida en
comparación con benaceprilo solo
en perros con ICC^{1,2}



Principios activos recomendados
por el ACVIM para tratar la ICC³



Comprimidos
palatables

CARDALIS® 2,5 mg/20 mg comprimidos para perros (Hidrocloruro de benazepril 2,5 mg, espironolactona 20 mg) - **CARDALIS® 5 mg/40 mg comprimidos para perros** (Hidrocloruro de benazepril 5 mg, espironolactona 40 mg) - **CARDALIS® 10 mg/80 mg comprimidos para perros** (Hidrocloruro de benazepril 10 mg, espironolactona 80 mg). **CARDALIS®** es un comprimido oral palatable, ovalado y ranurado. **PRESENTACIÓN:** frasco de 30 comprimidos. **Indicaciones:** Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva causada por la enfermedad valvular degenerativa crónica canina (con el uso complementario de un diurético, cuando sea preciso). Este medicamento de combinación fija únicamente debe utilizarse en perros que requieran la administración de ambas sustancias activas a esta dosis fija. **Vía oral.** **DOSIFICACIÓN:** Los comprimidos deben administrarse al perro una vez al día a la dosis de 0,25 mg de hidrocloruro de benazepril /kg y 2 mg de espironolactona / kg. **CONTRAINDICACIONES:** No usar durante la gestación ni la lactancia. No usar en animales destinados o que se tenga previsto destinar a la reproducción. No usar en perros que padezcan de hipoadrenocorticism, hiperkalemia o hiponatremia. No usar conjuntamente con Anti-inflamatorios No Esteroides (AINE) en perros con insuficiencia renal. No usar en caso de hipersensibilidad a los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o a algún excipiente. No usar en casos de insuficiencia en el gasto cardíaco debido a una estenosis aórtica o pulmonar. **REACCIONES ADVERSAS:** En machos no castrados tratados con espironolactona se observa frecuentemente atrofia reversible de próstata. Titular de la autorización de comercialización: Ceva Santé Animale 10, av. De La Ballastière 33500 Libourne (Francia). Números de la autorización de comercialización: EU/2/12/142/001; EU/2/12/142/003; EU/2/12/142/005. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

1. CARDALIS®. Marketing authorisation file, CEVA Santé Animale, 2012. • 2. CARDALIS™, Freedom of Information, 2020, July 27. NADA#141-538. • 3. Keene et al. 2019. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. J Vet Intern Med. 33(3):1127-1140.



LÍDER EN FORMACIÓN CONTINUA VETERINARIA.

Descubre nuestros **posgrados** y **cursos cortos** para **veterinarios** y **ATVs**.

¿Por qué elegir un posgrado de Improve Veterinary Education?



Por nuestros programas actualizados e innovadores



Amplia variedad de temas y especialidades



Por la participación de los alumnos en casos reales



Por las acreditaciones reconocidas por la International School of Veterinary Postgraduate Studies (ISVPS)



Por nuestras modernas instalaciones



Soporte continuo a nuestros alumnos



Por tener un equipo docente formado por grandes especialistas



Tarifas a tu medida



Experiencia y Excelencia desde 1998

Contacta con nosotros



LLÁMANOS
+34 911 881 568



ESCRÍBENOS
INFO.ES@IMPROVEINTERNATIONAL.COM



+34 602257885



IMPROVEVETEDUCACIONES



VISITA NUESTRA WEB
WWW.IMPROVEVETERINARYEDUCATION.COM/ES