



PRO PLAN®

HIDRATACIÓN BASADA EN LA CIENCIA

¡AHORA DOS VARIEDADES!



NUEVO



EURICAN®

L4

NUEVA

La última generación de protección contra la leptospirosis



✓ INNOVACIÓN COMPLETADA



5 PROPORCIONA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A **SEROVARIEDADES***

Ahora también frente a *Leptospira interrogans* serogrupo Australis

6 CRITERIOS DE PROTECCIÓN QUE DEMUESTRAN UNA EFICACIA ÚNICA***

- Mortalidad
- Infección
- Colonización renal
- Signos clínicos
- Excreción urinaria
- Lesiones renales



LA ÚNICA VACUNA QUE **PREVIENE LA MORTALIDAD Y PROTEGE FRENTE A LA COLONIZACIÓN Y LAS LESIONES RENALES IRREVERSIBLES.**

*L. Canicola serovariedad Canicola, L. Icterohaemorrhagiae serovariedad Icterohaemorrhagiae, L. Grippityphosa serovariedad Grippityphosa, L. Australis serovariedad Bratislava y L. Icterohaemorrhagiae serovariedad Copenhageni. La duración de la inmunidad para la serovariedad Copenhageni no se ha establecido. Para *Leptospira interrogans* serovariedad Canicola, *Leptospira interrogans* serovariedad Icterohaemorrhagiae y *Leptospira kirschneri* serovariedad Grippityphosa la prevención de la mortalidad y de los signos clínicos no se demostró al final del estudio de duración de inmunidad. La prevención frente a *Leptospira interrogans* serogrupo Icterohaemorrhagiae serovariedad Copenhageni se demostró por desafío dos semanas después de la vacunación. Sin embargo, la duración de la inmunidad para esta serovariedad no se ha establecido.

**La única vacuna que previene la mortalidad y protege frente a la colonización y las lesiones renales.

CONSULTA LA FICHA TÉCNICA AQUÍ:
En caso de duda, consulte a su veterinario.



VISITA LA WEB DE Eurican® L4 AQUÍ:



Boehringer Ingelheim

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

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

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

¹Hospital Veterinario DRL. c/ Tónico 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.

R

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 (2): 93-101

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 de estrés de cardiomiocitos

Sea por causa congénita o adquirida, la evolución de las afecciones cardiovasculares ocasiona modificaciones cardíacas y sistémicas debidas a la activación de mecanismos compensatorios que resulta en el denominado síndrome de ICC.⁶⁵ Los mecanismos compensatorios, tales como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y del sistema nervioso simpático,^{65,66} ocasionan un estrés hemodinámico que conduce al remodelado cardíaco, es decir, alteraciones en la forma, las dimensiones, la estructura y la funcionalidad cardíacas.⁶⁵⁻⁶⁷ Este proceso de remodelado cardíaco^{67,68} va en detrimento de la funcionalidad cardíaca, ya que acelera la apoptosis celular y activa la

aparición de sustancias vasoactivas,⁶⁸ induciendo un estado inflamatorio que deteriora progresivamente la funcionalidad, tanto cardíaca como de otros sistemas orgánicos.⁶⁶ El resultado de este estrés hemodinámico, tanto local como sistémico, conlleva la producción de biomarcadores circulantes tales como los péptidos natriuréticos y el factor de tumorigénesis de tipo 2 con valor diagnóstico y pronóstico.⁶⁹

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos incluyen varios tipos de hormonas muy utilizadas para el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización en distintas cardiopatías.^{9,12,20,41,59} Los dos clínicamente relevantes

Contacto: mirallesivan.vet@hotmail.com

son el ANP (*atrial natriuretic peptide*) y BNP (*brain natriuretic peptide*), los cuales se almacenan como pre-hormonas y son convertidos a prohormonas una vez liberados; asimismo, comparten un aminoácido central y difieren en su grupo terminal (C-carboxilo o N-amina), de ahí su nomenclatura (p. ej., NT-proBNP).²⁰

El BNP se produce por los miocitos atriales y ventriculares, y su síntesis y liberación aumentan en respuesta al estrés parietal por sobrecarga de volumen,⁶⁹ de presión⁷⁰ o por isquemia.⁷¹ El ANP se almacena en gránulos en los cardiomiocitos atriales, fundamentalmente, y es liberado en respuesta al estiramiento miocárdico.⁷² La secreción de ambos puede ser también estimulada por el RAAS, las endotelinas y las catecolaminas.⁷⁰⁻⁷² Se encargan de contrarrestar la acción del RAAS mediante inhibición directa de la renina y la aldosterona, lo que promueve la diuresis y la natriuresis y reduce, así, la volemia y la presión arterial.²⁰ El aclaramiento de estos péptidos depende de la degradación lisosomal por las endopeptidasas mediante su unión al receptor C-NPR y son, posteriormente, excretados por el hígado y el riñón.^{5,73,74}

Aquellos péptidos unidos al grupo carboxilo-terminal (CT-proANP, CT-proBNP) solo permanecen unos pocos minutos en la circulación, mientras que la vida media de los unidos al grupo amino es mayor.^{20,74} Por esta razón, los primeros no son útiles en la práctica clínica. Además, la vida media de las prohormonas de ANP de cualquier grupo terminal es menor que la del BNP debido a su mayor afinidad por el receptor C-NPR.^{20,74}

Aun así, con la finalidad de dejar constancia de la evidencia disponible en perros, los autores refieren a continuación los principales resultados observados en las publicaciones referentes a los ANP en dicha especie.

Dado que la homología del CT-ANP entre perros, gatos y humanos es alta,⁵ los estudios realizados hace más de dos décadas utilizaron las pruebas disponibles en humanos para determinar los niveles de este biomarcador en el perro, con éxito.⁷⁵ No obstante, dado que la prueba no está fácilmente disponible y que los estudios limitados en veterinaria con este biomarcador han resultado con frecuencia contradictorios, no se recomienda de forma rutinaria la medición de CT-ANP en pequeños animales.⁵

Por otro lado, varios estudios realizados en perros con pruebas para la determinación de NT-proANP han demostrado su capacidad tanto para diferenciar entre causas cardíacas y respiratorias de distrés respiratorio, como para documentar la progresión de la enfermedad en perros con EMDC.^{75,76}

El estudio realizado por Haggstrom y cols.⁷⁵ determinó que los niveles de NT-proANP eran más sensibles

que los de NT-proBNP para discriminar perros asintomáticos con cardiomegalia por EMDC de perros sintomáticos por ICC. Sin embargo, la técnica de análisis fue desarrollada y validada en el propio laboratorio del Departamento de Fisiología en la Universidad de Suecia y, en ese momento, tampoco se habían desarrollado en la práctica clínica los test disponibles en la actualidad para la determinación de BNP o sus proformas.

Otro estudio más reciente,⁷⁶ realizado prospectivamente con perros en varias fases de EMDC, empleó un análisis comercial validado y específicamente diseñado para la especie canina (VETSIGN Canine CardioSCREEN pro-ANP 31-67; Guildhay Ltd. Biomedica, Viena, Austria) con el que se determinó que valores de corte de NT-proANP >1587 fmol/ml podrían distinguir perros con ICC por EMDC con un 83 % de sensibilidad y un 86 % de especificidad. Esta investigación declaró, además, que existen diferencias entre sexo para los niveles de este biomarcador, con valores medios de 1036 fmol/ml en machos y 836 fmol/ml en hembras.

En cuanto a la habilidad diagnóstica, Tarnow y cols.⁷⁷ evidenciaron que las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de NT-proANP pueden documentar la progresión de la enfermedad y la severidad de la insuficiencia mitral en un estudio realizado con perros a lo largo de 5 años, en línea con lo reportado más tarde por Eriksson y cols.⁷⁸ Este último puso de manifiesto que valores de corte >1000 pmol/l pueden ser empleados en la estratificación del riesgo de desarrollo de ICC en un tiempo medio de 11 meses (rango 5,6-12,6 meses) en comparación con aquellos con valores <1000 pmol/l (media de 54 meses; $p < 0,001$) para pacientes caninos con EMDC. Sin embargo, en este estudio se reclutaron únicamente perros cavalier king charles spaniel, lo que limita extrapolar los resultados al resto de la población canina.

Dicho esto, aunque la vida media del NT-proBNP no haya sido reportada en perros, basándose en datos de medicina humana se considera el biomarcador de estrés de cardiomiocitos más estable de todos y, por tanto, el más utilizado,⁵ por lo que será descrito en profundidad en esta revisión.

A temperatura ambiente (25 °C), el NT-proBNP canino tiene una estabilidad de retención de sus concentraciones iniciales del 90 % y del 76 % a las 48 horas en plasma y en suero, respectivamente,⁷⁹ mientras que otros investigadores⁸⁰ reportaron una estabilidad muy diferente (29 % de retención de las concentraciones basales) a las 48 horas. Estos indicaron que aproximadamente el 80 % de las muestras en suero tenían concentraciones del biomarcador muy diferentes tras su almacenamiento, lo cual tiene un impacto relevante en la interpretación clínica de los resultados.⁸⁰ En humanos,

la estabilidad de las muestras a la misma temperatura es también variable, con una retención del 92 % en plasma y tan solo un 10 % en suero a las 72 horas de la obtención de la muestra.⁷⁹

En cuanto a las pruebas disponibles para su determinación, existe un ensayo de primera generación que requiere obtener la muestra en un tubo con inhibidor de las proteasas o bien congelar la muestra, por lo que sus dificultades de manejo no facilitan su aplicación clínica.⁵ Existe, sin embargo, un test de segunda generación [Canine and Feline Cardiopet[®] proBNP Assay IDEXX Laboratories Inc., Westbrook (ME)] cuya muestra puede almacenarse en EDTA a temperatura ambiente con un límite de detección superior de 10 000 pmol/l.

Recientemente, se ha desarrollado y validado un test rápido cuantitativo con mayor precisión que el anterior (Vcheck Canine NT-proBNP Test Kit, Bionote URIKA, LLC, Mukilteo, WA, EE. UU.)⁸¹ disponible en España, que requiere de la obtención de suero o plasma tras centrifugación inmediata de la muestra sanguínea y determinación de NT-proBNP en las primeras 2 horas.⁸¹ Esta prueba ofrece resultados en 15 minutos, tiene un valor mínimo de detección de 650 pmol/l y, además, mejora la habilidad diagnóstica por rangos de edad, con valores de corte de 750 pmol/l en perros menores de 8 años y valores de 1280 pmol/l en aquellos mayores de 8 años para considerar causa cardíaca subyacente. La aplicación clínica incluye:

- Diferenciar causas cardíacas de respiratorias en pacientes disneicos (valores >1800 pmol/l).
- Monitorización de perros con EMDC y diferenciación entre aquellos con o sin ICC (zona gris 900-1800 pmol/l).
- Detección de CMD en fase oculta en el dóberman, con valores de corte >735 pmol/l.

En cualquier caso, la interpretación de sus resultados debe realizarse teniendo en cuenta la variabilidad individual y temporal dentro de un mismo individuo.^{5,12,81-83} En efecto, se han documentado concentraciones más altas en perros de raza labrador, terranova y galgo, mientras que los teckel tienen las más bajas.⁸⁴ Otros factores que pueden afectar a las mediciones de NT-proBNP son la enfermedad renal^{85,86} y la hipertensión pulmonar,⁸⁷ donde pueden verse falsamente elevadas debido a un fallo excretor o a hipertensión pulmonar precapilar por enfermedad respiratoria, respectivamente.

En pacientes humanos, la *European Society of Cardiology* (ESC)⁸⁸ recoge valores de corte de NT-proBNP de 125 pg/ml y 300 pg/ml en cardiopatías crónicas y agudas, respectivamente, como referencias para discriminar pacientes con disnea por causa cardíaca de otras causas. Otro estudio⁸⁹ propone valores específicos

para la edad, donde niveles >450 pg/ml en personas de menos de 50 años, >900 pg/ml para aquellas entre 50-75 años y >1800 pg/ml en mayores de 75 años son diagnósticos de ICC.

En perros con EMDC observar un cambio del 70,8 % en un perro sano y un 58,2 % en perros con diagnóstico previo de EMDC en fase preclínica con respecto al valor basal debe considerarse significativo para evidenciar progresión de la enfermedad.⁸³ Por ello, la recomendación clínica de los autores respecto a la utilidad del NT-proBNP en la estratificación del riesgo de ICC por EMDC se basa en la obtención de un valor basal para el paciente y monitorizar la tendencia.

Hasta la publicación del artículo mencionado anteriormente, diversos estudios ya habían demostrado la utilidad clínica del NT-proBNP en el diagnóstico de la ICC en perros presentados con motivo de distrés respiratorio. Empleando la prueba de primera generación, se puede determinar que la causa de los signos clínicos es cardíaca cuando el paciente presenta:

- Valores superiores a 1158 pmol/l⁸⁷ en perros con EMDC. En este estudio realizado en Norteamérica se enviaron al laboratorio las muestras de suero separado a 4 °C. Dado que en la mayoría de estudios consultados las muestras fueron conservadas en congelación (teóricamente para obtener valores más precisos del biomarcador transcurridas más de 48 horas desde su obtención), este aspecto podría considerarse una incidencia o limitación metodológica. Esta incidencia en el transporte de las mismas podría justificar la obtención de un valor de corte inferior al de otros estudios.^{90,91}
- Valores superiores a 1400 pmol/l⁹⁰ en perros con distintas cardiopatías (EMDC, CMD, conducto arterioso persistente) e incluso arritmias (fibrilación atrial) en perros de Norteamérica. En este estudio, las muestras fueron congeladas a -20 °C sugiriendo una mejor conservación de estas, de acuerdo con los resultados obtenidos por otros investigadores.⁹¹ Además, inicialmente las determinaciones se realizaron en suero y posteriormente en plasma, realizando el análisis estadístico de todas en su conjunto para permitir la obtención de resultados significativos respecto al grupo control, dado que la población en estudio fue pequeña (n = 46).⁹⁰ Esta decisión se tomó también porque en gatos, la determinación de NT-proBNP debe ser realizada en plasma,⁹⁰ y, con el fin de evitar confusión en la institución donde se realizó el estudio, la recolección de las muestras se continuó siguiendo esta declaración.⁹⁰
- Valores superiores a 1725 pmol/l⁹¹ en suero conservado a -20 °C determinados en una mayor po-

blación (119 perros) con EMDC y CMD en Norteamérica, correlacionando además los niveles de este biomarcador con la frecuencia cardíaca, respiratoria y dimensiones de cámaras cardíacas en ecocardiografía. En este estudio, valores de corte >445 pmol/l podrían utilizarse para discriminar perros con cardiopatías de los controles, con una sensibilidad del 83,2 % y una especificidad del 90,0 %.

- Valores superiores a 210 pmol/l,⁹² incluyendo tanto pacientes con cardiopatías compensadas y descompensadas (EMDC, CMD) como con enfermedades respiratorias. Esta investigación no encontró influencia de edad ni de sexo sobre los niveles circulantes de NT-proBNP entre grupos.⁹² La población incluida en este caso fueron perros de Europa. En este estudio, la variabilidad en el manejo de las muestras pudo dar lugar a la disparidad de resultados respecto a los estudios previos,^{87,90,91} puesto que algunas de ellas fueron enviadas congeladas al laboratorio (sin especificar la temperatura) y otras no.⁹²

En otro estudio realizado por Fox y cols.⁹³ en el que se empleó una prueba de segunda generación, se obtuvieron resultados >2447 pmol/l con una sensibilidad del 81,1 % y una especificidad del 73,1 % para considerar la causa cardíaca.⁹³ En este caso, las determinaciones fueron realizadas con plasma, que ha demostrado una mayor capacidad de recuperación del biomarcador respecto al suero.^{92,93}

Para los clínicos que trabajan actualmente remitiendo las muestras al laboratorio de referencia IDEXX, valores >1800 pmol/l deben interpretarse como indicativos de ICC en un perro con signos compatibles, mientras que valores <900 pmol/l la hacen muy poco probable.⁵ Una limitación en la aplicabilidad de este biomarcador en los servicios de urgencias es el retraso en la obtención de resultados. Además, en caso de elevación de las concentraciones circulantes, se requiere igualmente de la realización de pruebas adicionales para evaluar la severidad y determinar la causa de la ICC y guiar el tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes con resultados en zona gris.⁵

En la detección de cardiopatía preclínica, Oyama y cols.²⁵ determinaron que concentraciones superiores a 6,21 pg/ml permiten identificar perros con CMD oculta con una sensibilidad del 95,2 % y una especificidad del 61,9 %. En dóberman con CMD preclínica, Wess y cols.⁹⁴ establecieron los valores de corte de NT-proBNP >400 pmol/l con una sensibilidad y especificidad del 81,1 % y 75,0 %, respectivamente. También en dóberman asintomáticos⁷⁰ resultados >457 pmol/l detectan CMD en fase oculta con una sensibilidad del 96 % y

especificidad del 87,8 % cuando se combinan con monitorización Holter y ecocardiografía. Las recomendaciones de la ESVC³⁹ incluyen el cribado de la CMD en perros dóberman a partir de los 3-4 años de edad con NT-proBNP, al menos en aquellos casos donde las pruebas confirmatorias no pueden ser realizadas por limitación económica.

La utilidad pronóstica del NT-proBNP está limitada en la actualidad porque las investigaciones publicadas se realizaron con pruebas de primera generación. Las concentraciones de NT-proBNP se correlacionaron con la severidad de la EMDC.^{91,96} Valores superiores a 1500 pmol/l se han considerado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ICC en un intervalo de 3-6 meses en perros asintomáticos con EMDC,⁹⁷ siendo un predictor de mortalidad en 6 meses en perros sintomáticos por ICC secundaria a EMDC.⁹⁸ En dos estudios^{96,99} se estableció que concentraciones superiores a 466 pmol/l y 740 pmol/l fueron, respectivamente, predictivas de progresión de la enfermedad o mortalidad en perros con EMDC, debido a estrés crónico de cardiomiocitos. En el estudio de Wolf y cols.¹⁰⁰ se puso de manifiesto que perros que continuaron con elevaciones de NT-proBNP superiores a 965 pmol/l entre 7 y 30 días después de haber comenzado el tratamiento para la ICC tenían tiempos de supervivencia más cortos. No se han encontrado publicaciones referentes a perros beneficiados de la cirugía de reparación valvular, ya incluida como opción terapéutica en las guías internacionales.¹⁵

En cardiopatías congénitas, se han documentado correlaciones positivas de los niveles circulantes de NT-proBNP y la severidad de la comunicación vascular en un estudio de cohorte con 139 niños prematuros con CAP.¹⁰¹ En perros, se ha especulado que el uso de este biomarcador puede emplearse para monitorizar la respuesta al tratamiento quirúrgico de cierre del CAP por toracotomía¹⁰² y mediante técnicas de cardiología intervencionista,¹⁰³ observando reducciones estadísticamente significativas 90 días después de la intervención, además de correlacionarse con índices radiográficos y ecocardiográficos de remodelado cardíaco. En estenosis pulmonar severa en cachorros¹⁰⁴ no siempre se detectan elevaciones de NT-proBNP, aunque en el conjunto de cardiopatías congénitas incluidas en un estudio (ESA, ventrículo derecho de doble cámara, CAP, EP, DSV), los niveles de NT-proBNP eran significativamente mayores (mediana 1102 pmol/l) que en aquellos cachorros con soplos inocentes (mediana 326 pmol/l; $p < 0,001$).¹⁰⁴ Por ello, durante la actividad clínica en medicina preventiva y general en pequeños animales, la determinación del biomarcador puede estar justificada como protocolo de cribado, especial-

mente en cachorros con soplos holosistólicos, pansistólicos y continuos, que permitan respaldar la opinión del clínico en la realización de pruebas adicionales como la ecocardiografía.

En medicina humana, además de utilizar los péptidos natriuréticos como biomarcadores para la monitorización de la ICC,¹⁰⁵ en los últimos años los patólogos forenses se han centrado en evaluar su utilidad en el diagnóstico *postmortem* de muerte por causa cardíaca, sobre todo cuando los cambios morfológicos son muy sutiles.¹⁰⁶ En el conocimiento de los autores, no hay datos en veterinaria del uso de los péptidos natriuréticos en la evaluación *postmortem*.

Porción soluble del factor de tumorigénesis de tipo 2

El ST2 es la forma circulante del receptor de la interleuquina-1 (IL-1) que se expresa en cardiomiocitos y otras células.¹⁰⁷ El receptor tiene dos isoformas: una transmembrana y una porción soluble circulante (sST2), que puede estar transmembrana o en el citosol.¹⁰⁷ El ligando para ambas isoformas es la citoquina interleuquina-33 (IL-33) que, cuando se une a la isoforma transmembrana, adquiere propiedades protectoras antihipertróficas y antifibróticas.¹⁰⁸ Cuando el sST2 se une a la IL-33 y la retira de la circulación, promueve la hipertrofia cardíaca, la fibrosis miocárdica y la disfunción ventricular.¹⁰⁸

Se ha sugerido su utilidad pronóstica en humanos con ICC¹⁰⁹ tanto crónica¹¹⁰⁻¹¹² como aguda de distinta naturaleza^{113,114} y también en enfermedad coronaria,¹¹⁵ de modo que fue incluido en las *Guidelines of the American College of Cardiology Foundation (ACCF)*¹¹⁶ y de la *American Heart Association (AHA)*¹¹⁶ como prueba adicional para estratificación del riesgo en pacientes con ICC. Parikh y cols.¹¹⁷ estimaron que valores de sST2 >35 ng/ml son predictivos de muerte cardiovascular en la población geriátrica con fracción de eyección preservada; mientras que, para ICC con fracción de eyección reducida, se han propuesto valores >65 ng/ml.¹⁰⁸

Otras publicaciones han considerado su valor pronóstico independientemente de los niveles de NT-proBNP, cTnT y otras variables en ICC, tanto con fracción de eyección preservada como reducida en pacientes hipertensos,¹¹⁸ sin diferencias respecto al sexo, la edad, el índice de masa corporal ni la funcionalidad renal.¹¹⁹ Además, se ha relacionado con el riesgo de muerte por arritmias ventriculares¹²⁰ y concentraciones elevadas (>104 ng/ml durante las primeras 48 horas del ingreso) en pacientes con ICC en estadio IV AHA tenían más posibilidad de fracaso terapéutico.¹²¹ Asimismo, los niveles elevados de sST2 después de trasplante cardíaco se han asociado también a mayor riesgo de fracaso del mismo.¹²²

En una subpoblación de 296 pacientes humanos con ICC y fracción de eyección preservada (disfunción diastólica)¹²³ pertenecientes al estudio PARAMOUNT,¹²⁴ los niveles de sST2 se asociaron a ratios E/E' más altos y mayores dimensiones del atrio izquierdo. Niveles elevados de sST2 no solo se han asociado a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, sino que parecen ser más altos en correlación con aumentos de la presión sistólica ventricular derecha e hipoquinesia miocárdica detectables en pacientes disneicos por HP.¹²⁵ En cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, la funcionalidad de ambos ventrículos es menor cuanto mayores son los niveles de sST2, potenciando así su utilidad también diagnóstica.¹²⁶

En perros, el sST2 como biomarcador cardíaco apenas se ha investigado. En una publicación,¹²⁷ se estudiaron las diferencias entre perros sanos y perros con formas leves y graves de dirofilariosis, no encontrando diferencias significativas entre grupos. Se desconoce si el almacenamiento de las muestras durante un año a -80 °C pudo afectar a los resultados o si la fisiología del biomarcador es distinta entre especies, además de que la población estudiada fue muy pequeña y tampoco se determinaron sus niveles después del tratamiento.¹²⁷

En otro estudio¹²⁸ realizado con perros sintomáticos y asintomáticos por EMDC empleando la misma prueba comercial (Canine Interleukin 33 Receptor ST2 ELISA Kit, MyBioSource, Inc., San Diego, CA, EE.UU.), tampoco se detectaron diferencias entre los perros con cardiopatía ni con los grupos control.

Sin embargo, en un estudio más reciente con un diseño más adecuado, incluyendo 64 perros tanto sanos como con EMDC en estadios B1, B2 y C,¹²⁹ se observaron aumentos de sST2 en el grupo B1 seis meses después de la inclusión, en correlación con empeoramiento de la función diastólica, refiriendo valores de 1424 ng/ml (sanos), 1623 ng/ml (B1), 1339 ng/ml (B2) y 1587 ng/ml (C). Sin embargo, dado que el sST2 es también un biomarcador de inflamación susceptible de ser alterado por otras causas y a que la disfunción diastólica puede desarrollarse asimismo con la edad, no es posible establecer una relación directa entre los hallazgos del estudio;¹²⁹ por lo que, quizás, la evaluación del biomarcador a más largo plazo podría mostrar su utilidad como indicador de progresión de la enfermedad en fases más avanzadas de la misma.

Por tanto, aunque en humanos el sST2 es un biomarcador atractivo por su precisión, su razonable coste y su valor fundamentalmente pronóstico en ICC cuando se combina con los péptidos natriuréticos y las cTn, se requiere todavía de estudios en veterinaria que evalúen su potencial cambio a lo

largo del tiempo para ser incluidos en la práctica clínica.

Biomarcadores de remodelado cardíaco

El proceso de remodelado cardíaco (fenómenos de dilatación e hipertrofia), visible macroscópicamente en ecocardiografía o en estudios *postmortem*, está estrechamente relacionado con el concepto de fibrosis miocárdica detectable microscópicamente en histopatología o, más recientemente, mediante biomarcadores circulantes.¹⁸ La fibrosis miocárdica es un proceso clave de remodelación estructural en diversas enfermedades cardiovasculares que conduce a la disfunción diastólica y sistólica, y predispone a la aparición de arritmias y a la muerte.¹³¹

La fibrosis miocárdica se inicia y se mantiene gracias a una interacción compleja entre factores de crecimiento, citoquinas, hormonas, fibroblastos, cardiomiocitos y células inflamatorias,¹³¹ lo cual produce un aumento de la síntesis de fibras de colágeno tipo I (gruesas) en detrimento de la degradación del tipo III (finas) y acumulándose en el miocardio.¹⁸ Pequeños incrementos en el ratio del colágeno tipo I:III y cambios en su organización durante la progresión de las cardiopatías resultan en pérdida progresiva de compliancia y alteraciones en la capacidad de transmisión de la fuerza de contracción.¹⁸

Se pueden distinguir dos patrones distintos de fibrosis miocárdica:¹⁸ a) fibrosis focal o de reemplazo (p. ej., después de un infarto de miocardio) y fibrosis difusa o reactiva (p. ej., hipertensión arterial sistémica, CMH).

La identificación de una molécula dada como un verdadero biomarcador de fibrosis miocárdica requiere la demostración de que sus niveles en sangre se correlacionan directamente con los parámetros cuantitativos utilizados para definir la fibrosis en la biopsia endomiocárdica.¹⁸ Aunque la biopsia del tejido es la técnica idónea para el diagnóstico *antemortem* de fibrosis en humanos,¹⁸ se han propuesto varios biomarcadores circulantes para la evaluación no invasiva de este fenómeno.

En los siguientes epígrafes se describirán algunos de los biomarcadores mejor estudiados implicados en la fibrosis cardíaca.

Procolágeno

Las moléculas de procolágeno tienen una estructura de triple hélice de colágeno maduro entre dos dominios terminales (amino y carboxilo): a) el propéptido carboxi-terminal del procolágeno de tipo I (PICP); b) el propéptido amino-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP). Ambos se forman durante la conversión extracelular del

procolágeno por proteasas específicas, y son liberados a la circulación durante la síntesis y la degradación del colágeno de tipo I y III, respectivamente.¹³²

En personas con CMD, el PICP ha resultado de especial utilidad en la monitorización del tratamiento con espironolactona en el estudio de Izawa y cols.¹³³ Este estudio demostró una regresión del grado de fibrosis en biopsia endomiocárdica en correlación con reducciones de los niveles circulantes del PICP y mejoría ecocardiográfica significativa de los tiempos de relajación isovolumétrica (TRIV) y del índice de contractilidad (dp/dt). Similares resultados se han observado en pacientes con ICC por cardiomiopatía isquémica y CMD idiopática:¹³⁴ incremento de los niveles de PICP y PIIINP paralelamente a las dimensiones ventriculares, empleándose como biomarcadores predictivos del riesgo de hospitalización, fallecimiento o necesidad de trasplante cardíaco.¹³⁴

Las concentraciones séricas de PIIINP y su correlación con fibrosis miocárdica han sido escasamente investigadas en perros y no se dispone todavía de datos respecto a la utilidad del PICP en esta especie.

El PIIINP canino es una molécula estable que no requiere condiciones de manejo especiales, ni se degrada significativamente durante su almacenamiento a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$,¹³² lo cual lo podría convertir en un biomarcador potencialmente atractivo. Sin embargo, a diferencia de lo observado en humanos, un estudio preliminar en perros con EMDC¹³² ha mostrado una correlación negativa entre las concentraciones séricas de PIIINP y las dimensiones ventriculares determinadas mediante ecocardiografía. Asimismo, se observó un solapamiento importante de los niveles circulantes del biomarcador entre los perros sanos y aquellos en diferentes estadios de la enfermedad.

Más tarde, una prueba inmunológica previamente validada para la medición de las concentraciones séricas de PIIINP en humanos se empleó en un estudio prospectivo en 22 caninos de diferentes razas con ICC sintomática por EMDC.¹³⁵ Los animales incluidos murieron o fueron eutanasiados por causa cardíaca. Se recogieron muestras de tejido miocárdico en todos los especímenes en los 3 días posteriores al fallecimiento para establecer el grado de fibrosis en histopatología. Los resultados indicaron que las dimensiones ecocardiográficas telediastólicas del ventrículo izquierdo y las concentraciones séricas de PIIINP eran mayores en los especímenes con mayor grado de fibrosis miocárdica. Sin embargo, la asociación observada fue más débil que la descrita en humanos con cardiomiopatías. Dentro de las limitaciones de este estudio¹³⁵ cabría destacar que las concentraciones séricas de PIIINP no se midieron inmediatamente antes del fallecimiento o

de la eutanasia, ni se evaluó el volumen de colágeno tipo III en las biopsias, sino que se determinó el grado de fibrosis de forma subjetiva. Además, en conocimiento de los autores, tampoco se conoce el tiempo de vida media de este biomarcador en el perro, con lo que no es posible realizar comparaciones directas con los estudios realizados en medicina humana.

De lo expuesto anteriormente se puede deducir que la determinación del grado de fibrosis en cardiología canina mediante biomarcadores es un campo que requiere de estudios adicionales, dado que no se conoce la prevalencia de la misma en las distintas enfermedades ni la influencia de factores individuales como la edad, la raza o las enfermedades sistémicas. Además, la utilidad del procolágeno como biomarcador en humanos se ha focalizado en patologías miocárdicas, especialmente en cardiopatía isquémica, enfermedades con un grado y distribución de fibrosis muy diferentes a la EMDC, la cardiopatía más prevalente en perros.^{15,16}

Galectina-3

La galectina-3 (Gal-3) es un producto de los macrófagos perteneciente a la familia de las lecitinas (porción soluble-galactosidasa) que puede encontrarse en una amplia variedad de células.¹³⁶ La Gal-3 puede detectarse tanto en el núcleo como en el citoplasma, y también en el compartimento extracelular.¹³⁶ Su función principal está relacionada con la cascada inflamatoria que se activa tras el daño miocárdico y con las vías reguladoras de la contractilidad cardíaca mediante la transformación de fibroblastos a miofibroblastos durante el remodelado cardíaco.¹³⁷

Los niveles circulantes de Gal-3 son mayores en plasma que en suero, con buenas correlaciones entre muestras frescas y congeladas ($R = 0,997$) y entre mediciones con distintos métodos (ELISA y pruebas inmunológicas rápidas i-STAT System).¹³⁸

La principal utilidad clínica de la Gal-3 en pacientes humanos ha sido establecida con fines pronósticos en ICC,¹³⁹ con resultados variables como se expone a continuación.

Aunque la mayoría de los estudios se han realizado en ICC con fracción de eyección reducida, el papel pronóstico de la Gal-3 parece ser más preciso en pacientes con fracción de eyección preservada por cualquier causa que es, además, la forma más frecuente en la que debuta el fallo cardíaco en la población general humana, correlacionando sus niveles plasmáticos y miocárdicos con la severidad de la disfunción diastólica.¹³⁸

En ICC aguda por isquemia, los resultados de los dos principales estudios realizados en medicina humana mostraron una evidencia controvertida sobre su uso con fin pronóstico porque, en el primero, determina-

ciones únicas a la admisión fueron predictivas de mortalidad a los 4 años, independientemente de los marcadores de severidad en ecocardiografía,¹⁴⁰ mientras que en el segundo,¹⁴¹ solo cuando se relacionó con los niveles circulantes de NT-proBNP se asoció a potenciales complicaciones por disfunción renal a los 30 días. Este último hallazgo podría explicarse porque la población incluida eran personas de edad avanzada, donde más de la mitad de ellos tenían tasas de filtrado glomerular disminuidas.

En ICC crónica,¹³⁹ los resultados son más prometedores. En pacientes humanos con cardiomiopatía hipertrófica, las elevaciones de Gal-3 se han correlacionado significativamente con el riesgo de muerte por causa cardíaca, convirtiéndose en un parámetro predictor de arritmias y determinante de la necesidad de profilaxis antiarrítmica.¹⁴² En el *Advising and Counseling in Heart Failure* (COACH),¹⁴³ la Gal-3 fue un predictor independiente de mortalidad o readmisión a los 18 meses del diagnóstico ICC por cualquier causa en pacientes con fracción de eyección preservada y clases II-IV de la *New York Heart Association*,¹⁴⁴ en comparación con pacientes con niveles estables ($p = 0,046$). En el *Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure trial*,¹⁴⁵ los autores determinaron que su aumento a las 6 y 12 semanas se asoció a mayor riesgo de mortalidad o necesidad de hospitalización, independientemente del tratamiento recibido y los niveles circulantes de NT-proBNP.

Los estudios sobre el uso de la Gal-3 como biomarcador en perros con cardiopatías son aún escasos. Los resultados del trabajo de Sakarin y cols.,¹⁴⁶ en perros con EMDC han mostrado que la expresión de Gal-3 en el músculo cardíaco se correlacionó con el grado de fibrosis miocárdica, siendo sus concentraciones circulantes superiores en el grupo de enfermos (1,49 ng/ml) respecto a los sanos (0,42 ng/ml).¹⁴⁶ Sin embargo, a diferencia de lo observado en humanos, no pudo evidenciar utilidad pronóstica, dado que no hubo correlación entre la concentración de Gal-3 circulante y el estadio de la enfermedad o los parámetros ecocardiográficos.

Otro estudio, realizado en 119 perros de diferentes razas, evaluó los niveles circulantes de Gal-3 en animales sanos, perros con cardiopatías y perros enfermos por otras causas.¹⁴⁷ Los análisis se realizaron utilizando un inmunoensayo comercial para su uso en perros (Dog antigen galectin-3 ELISA kit, BlueGene Biotech, Shanghai, China, Cat. No. E08G0052). Se evidenció que aquellos perros con enfermedad cardíaca de distinta naturaleza (1,12 +/- 0,83 ng/ml) o afecciones no cardíacas de tipo dermatológico y endocrinopatías (2,27 +/- 2,59 ng/ml) tenían niveles de Gal-3 circulantes significativamente superiores a

los perros sanos (0,64+/-0,15 ng/ml). Además, entre los perros con cardiopatías, aquellos con patrones de hipertrofia concéntrica tenían valores superiores de Gal-3 que aquellos con hipertrofia excéntrica, por lo que podría considerarse un biomarcador de fibrosis para cardiopatías con sobrecarga de presión. Entre los índices ecocardiográficos evaluados se observó que el cociente E'/A' (Doppler tisular) estaba positivamente correlacionado con los niveles de Gal-3, lo que sugiere su potencial capacidad como biomarcador predictor del desarrollo de disfunción diastólica por remodelado cardíaco. En el mismo estudio, en los perros con EMDC, se observó una correlación positiva entre los niveles de Gal-3 y las concentraciones de NT-proBNP ($p = 0,007$). Una limitación de este estudio es que el grupo control lo conformaron perros exclusivamente beagle y, dado que la influencia de la raza ha sido determinada para otros biomarcadores⁵ previamente descritos distintos a la Gal-3, no puede descartarse la influencia de este aspecto sobre las diferencias de las mediciones obtenidas.

Otra publicación más reciente¹²⁹ investigó la utilidad diagnóstica de la Gal-3 y de otros biomarcadores (sST2, NT-proBNP, cTnI) para diferenciar perros sanos de perros con EMDC en fases B1, B2 y C, así como su utilidad pronóstica en la detección de progresión de la enfermedad a lo largo de seis meses de estudio. En línea con lo determinado por Lee y cols. en el estudio anterior,¹⁴⁷ en este estudio tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre perros sanos (6380,50 [4462,49-7656,29] pg/ml) y cardiopatas (5069,60 [4334,51-7049,37] pg/ml), ni tampoco entre las distintas fases de la enfermedad.

En conclusión, aunque la Gal-3 en humanos parece un biomarcador cardíaco prometedor con fines pronósticos, existen todavía numerosas preguntas sin respuesta sobre la relación de esta y la ICC en perros.

Metaloproteinasas de la matriz extracelular

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son proteasas dependientes del calcio y el zinc, producidas y secretadas como zimógenos inactivos. Su transcripción, translación, secreción y activación son mediadas por la angiotensina II, la endotelina-1, las catecolaminas, el TNF y la interleuquina-1, la tripsina, la plasmina y la uroquinasa.¹⁴⁸ En enfermedades cardiovasculares caninas, las más influyentes son la MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-13 y MMP-14.¹⁴⁸

En paciente humanos se ha documentado un aumento significativo de MMP tras infarto de miocardio siguiendo la activación local de citoquinas e infiltración de células inflamatorias.¹⁴⁹ Estudios realizados para evaluar su potencial diagnóstico y

pronóstico en pacientes con ICC por CMD han mostrado que niveles elevados de MMP-9 pueden predecir aquellos pacientes con dilatación ventricular.¹⁴⁸ Asimismo, se ha documentado la reducción de los niveles de MMP-2 en pacientes antes y después de trasplante cardíaco,¹⁵⁰ aunque su utilidad clínica está todavía por determinar.

En perros, estudios de inmunohistoquímica de válvula mitral sana han mostrado MMP-1, -2, -3, -14 e inhibidor tisular de la metaloproteinasa de tipo 2 (TIMP-2) en células intersticiales, similar a lo descrito en humanos.¹⁵¹ La excepción son las MMP-14, que no han sido detectadas en válvulas sanas ni enfermas en personas.^{151,152}

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha en perros sobre estas proteasas son contradictorios. En tejido valvular mitral de perros con EMDC se ha detectado una menor expresión inmunohistoquímica de MMP-2 y MMP-9 y una mayor expresión de MMP-14, TIMP-2 y TIMP-3.¹⁵³ En el estudio de Obayachi y cols.,¹⁵⁴ se puso de manifiesto una mayor expresión de MMP-1 y MMP-3 y menor expresión de MMP-2 y MMP-9 en perros con EMDC, aumentando progresivamente la expresión de MMP-1 y MMP-13 conforme la enfermedad avanza en severidad en otra publicación.¹⁵⁵ De todos estos resultados, se puede concluir que quizá la MMP-1 está involucrada en la destrucción de la membrana basal de las válvulas enfermas, al menos en estadios avanzados de la enfermedad.¹⁵⁶

El trabajo de Ljungvall y cols.¹⁵⁷ realizado con 75 perros con EMDC evaluó la actividad plasmática de MMP-2 y MMP-9 y sus proformas, sin encontrar diferencias significativas en las concentraciones circulantes de MMP entre las cuatro fases de la enfermedad. Aunque la forma inactiva de la MMP-2 fue detectada, no se detectó MMP-2 activa en la circulación. Esto podría estar influenciado porque la sobreexpresión de la MMP-2 quizá no acontece hasta estadios más avanzados de ICC, por lo que la inclusión de más pacientes en estadios C y D podría ser necesaria en estudios futuros con el fin de evaluar este biomarcador. Además, se identificó que la actividad de la MMP-9 era inversamente proporcional a las dimensiones internas del ventrículo izquierdo en sístole, pudiendo potencialmente emplearse como biomarcador de remodelado cardíaco en perros con EMDC,¹⁵⁷ aunque las asociaciones encontradas no permiten todavía estandarizar su uso.

En definitiva, aunque se ha planteado el papel de las MMP en el remodelado cardíaco, existe un largo camino aún por recorrer para utilizarlas como biomarcadores, dado que se trata de sustancias inespecíficas que coexisten en el tejido conectivo de otros muchos órganos y sistemas.¹⁴⁸

Nota

Este artículo de revisión se ha dividido en tres partes

que se publican 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/42jfp4I>

EL ANTIPARASITARIO ORAL MÁS COMPLETO QUE PREVIENE LA DIROFILARIOSIS

ELEVA SU PROTECCIÓN ANTIPARASITARIA
A OTRO NIVEL



PARÁSITOS EXTERNOS:



PULGAS



GARRAPATAS



ÁCAROS

PARÁSITOS INTERNOS:



NEMATODOS
INTESTINALES



DIROFILARIA
IMMITIS



NEMATODOS
PULMONARES



NEMATODOS
OCULARES

» Ahora disponible a partir de 1,35 kg

LA DIROFILARIOSIS CANINA AVANZA: UNA MIRADA REAL »

Nueva serie de **videopíldoras** ya disponible

Profundiza en esta enfermedad parasitaria en expansión junto a un gran experto y dos destacados veterinarios clínicos con experiencia en **zonas emergentes**.



Dr. J. Alberto Montoya-Alonso
Bi-PhD, MA, MSc, DVM,
catedrático de medicina y cirugía
animal en la ULPGC



Miren Salanueva
Clínica Veterinaria
Dejando Huella
(Navarra)



José Miguel Rabaneda
Servicios Veterinarios
Valle del Fardes
(Granada)



Escanea el QR
y empieza por la primera píldora:
**¿Por qué cada vez veo
más casos de dirofilariosis?**

1. Tielmans E, et al. 25th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP). 2015, 16-20 Aug; Abstracts:512.
2. Otsuki T. 25th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP). 2015, 16-20 Aug; Abstracts:525.



CONSULTA LA WEB DE PRODUCTO
Y LA FICHA TÉCNICA AQUÍ
En caso de duda,
consulte a su veterinario.



NexGard
SPECTRA®



dale un descanso a las alergias



Nuestra deliciosa y amplia gama de productos favorece unos resultados visibles, con alivio de las sensibilidades alimentarias y ambientales para que todos puedan descansar tranquilamente.

- 1 Derm Complete:** se puede utilizar en más del 95% de los perros adultos con alergias, incluidas las alergias ambientales y las reacciones adversas al alimento*
- 2 NUEVO z/d Low Fat:** proteína de soja hidrolizada altamente digestible para perros con concurrencia de sensibilidades alimentarias y a la grasa

GRACIAS A LA CIENCIA.

*Datos de archivo de Hill's (válido para Derm Complete para adultos)

PROBIOTERAPIA

biomeCare
by ecuphar

ProAuris

Gotas óticas probióticas para perros



Ayuda a reequilibrar y mantener el microbioma ótico en oídos propensos a sobrecrecimientos bacterianos y/o tras un tratamiento antimicrobiano

ProAtop

Spray probiótico cutáneo para perros



Ayuda a reequilibrar y mantener el microbioma cutáneo en perros propensos a picores e irritación por piel atópica

Un escudo probiótico para su piel y oídos



Tecnología patentada para mantener las bacterias vivas y favorecer un microbioma saludable en la piel y el oído.



 **Ecuphar**
An Animalcare Company