



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

CARDIOMIOPATÍA DILATADA SECUNDARIA EN PERROS: ACTUALIZACIÓN
DE CAUSAS Y PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

DILATED SECONDARY CARDIOMIOPATHY IN DOGS: UPDATE OF CAUSES
AND DIAGNOSTIC PROTOCOL.

Autor/es

ELENA MARTÍNEZ CARRASCO

Director/es

FAUSTINO MANUEL GASCÓN PÉREZ

Facultad de Veterinaria

2017

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
FISIOPATOLOGÍA	6
ETIOLOGÍA	8
• DESÓRDENES METABÓLICOS	9
• FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS	12
• DÉFICITS NUTRICIONALES	13
• TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	15
• MIOCARDITIS	16
• FACTORES INMUNOLÓGICOS	20
• ALTERACIONES BIOQUÍMICAS	21
• RITMO CARDIACO	21
PROTOCOLO DIAGNÓSTICO	22
PRONÓSTICO DE LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA	30
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	32
RESULTS	33
VALORACIÓN PERSONAL	33
BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

Las miocardiopatías constituyen un conjunto ampliamente heterogéneo de procesos que únicamente tienen en común la afección del músculo cardíaco y la producción de un amplio espectro de formas de disfunción del mismo.

La combinación de dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, o de ambos ventrículos, de origen idiopático o específico, define a la miocardiopatía dilatada, en cuyo estudio vamos a centrarnos en este trabajo fin de grado.

En lo referente a la miocardiopatía dilatada de origen idiopático, se han identificado anomalías en dos o más tipos de genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad, entre los que podemos citar los genes codificadores de proteínas estructurales del aparato contráctil de los miocitos (distrofina y proteína muscular LIM) ^[1].

Por otro lado, el funcionamiento reducido del miocardio también puede estar producido por gran variedad de causas, tales como déficits nutricionales, agentes infecciosos, traumatismos, y anomalías metabólicas que pueden disminuir la capacidad contráctil del miocardio de forma secundaria ^[2].

En el presente trabajo, se realiza una actualización de diferentes aspectos de la cardiomiopatía dilatada canina (DCM), incidiendo en las causas de DCM secundaria y el uso de diversos criterios diagnósticos, para, tomando como base una serie de casos clínicos remitidos por el servicio de cardiología del Hospital Clínico Veterinario (HCV) para una segunda evaluación y previamente diagnosticados de cardiomiopatía dilatada, discutir el protocolo más apropiado para evitar el diagnóstico de falsos positivos.

ABSTRACT

Cardiomyopathies are a widely heterogeneous set of processes that share the affection of the cardiac muscle and the production of a wide spectrum of types of cardiac dysfunction.

The combination of dilatation and systolic dysfunction of the left ventricle, or both ventricles, originated by idiopathic or specific causes, defines dilated cardiomyopathy. This study will focus on this specific type of cardiomyopathy.

In one hand, cardiomyopathy of idiopathic origin, abnormalities have been identified in two or more types of genes involved in the development of this disease, among which can be

mentioned the genes encoding structural proteins of the contractile apparatus of the myocytes (dystrophin and muscle protein LIM) ^[1].

On the other hand, reduced myocardial function may also be caused by a wide variety of causes, such as nutritional deficits, infectious agents, trauma and metabolic abnormalities that may decrease the contractile capacity of the myocardium ^[2]

In the present academic work, an update is made on different aspects of canine dilated cardiomyopathy (DCM), focusing on the causes of secondary DCM and the use of different diagnostic criteria. This diagnostic criteria will be based on a series of clinical cases sent by the service of HCV for a second evaluation and previously diagnosed of dilated cardiomyopathy, to discuss the most appropriate protocol to avoid the diagnosis of false positives.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La remisión de una serie de casos clínicos diagnosticados por un veterinario externo de DCM al Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Zaragoza, para una segunda valoración, ha incitado a realizar el estudio y recopilación de las causas subyacentes que pueden desencadenar anomalías en el músculo cardíaco, más aún cuando en todos los casos examinados se comprobó que se había realizado un diagnóstico erróneo. Esta situación ha permitido plantear el actual trabajo para profundizar en el origen de los posibles errores diagnósticos y proponer un protocolo adecuado con las conclusiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre las fuentes empleadas para la realización de este trabajo, citar el motor de búsqueda PubMed, que permite acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación, el buscador Google Académico, la biblioteca de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza y la base de datos virtual de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

Como base de la discusión se ha realizado una revisión de cinco casos que acudieron al servicio de cardiología del HCV para una segunda valoración diagnóstica, previamente diagnosticados por otro veterinario externo de cardiomiopatía dilatada, que afectaban a pacientes caninos de razas no predispuestas, y cuyo diagnóstico no fue confirmado en nuestro servicio.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Las patologías cardiacas probablemente constituyan uno de los grupos de enfermedades más frecuentes en la clínica diaria de pequeños animales. Paradójicamente también es posible que sea uno de los grupos de enfermedades que más problemas plantea al clínico tanto desde el punto de vista de su reconocimiento, como a la hora de realizar un protocolo terapéutico específico una vez diagnosticada la enfermedad.

La cardiomiopatía se define como una enfermedad primaria del músculo cardíaco de etiología desconocida, en la que es el propio músculo el que se presenta estructural y funcionalmente alterado; por otro lado, las patologías que afectan al músculo cardíaco secundarias a toxinas, déficits nutricionales, endocrinopatías o agentes infecciosos se definen como “cardiomiopatías secundarias” [1].

Clasificamos las cardiomiopatías generalmente en cuatro grandes categorías fisiopatológicas en base a una evaluación ecocardiográfica. Dentro de cada clasificación puede presentarse un amplio rango de presentaciones tanto clínicas como morfológicas. Dichas categorías son: Cardiomiopatía dilatada (DCM), cardiomiopatía hipertrófica (HCM), cardiomiopatía restrictiva (RCM) y cardiomiopatía ventricular derecha arritmogénica (ARVC) [2].

La cardiomiopatía dilatada es la segunda enfermedad en importancia de las cardiomiopatías adquiridas, detrás de la endocardiosis valvular mitral. Se trata de una patología con mal pronóstico a medio plazo que normalmente cursa con fallo cardiaco congestivo y puede dar lugar a muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares [3].

La prevalencia de la cardiomiopatía dilatada es comparativamente baja con respecto a otras enfermedades cardiacas como la degeneración de la válvula mitral, aunque sigue siendo una de las cardiopatías adquiridas más habituales [3].

Se trata de una enfermedad típica de razas grandes y/o gigantes, estimándose una incidencia entre el 0.5-1%, sin embargo, en determinadas razas susceptibles de padecer la enfermedad la prevalencia puede ser muy importante [4]. Por ejemplo, en Europa, la prevalencia en el Doberman se ha cuantificado en un 58% existiendo además, una mayor prevalencia en el caso de los machos [5].

En cuanto a la edad de presentación, esta se sitúa entre los cuatro y los diez años [6]. Hay que mencionar la existencia de referencias bibliográficas que hablan de presentaciones más

tempranas de esta patología, como es el caso de la raza de Perro de aguas portugués que puede sufrir dicha alteración durante las primeras semanas de vida. El Lobero irlandés, también es bastante precoz en cuanto a la aparición de esta enfermedad, estando la cifra media de presentación de los primeros síntomas en los cuatro años de edad ^[7].

Lo que parece estar fuera de toda duda, es que la cardiomiopatía dilatada puede ser diagnosticada en perros de todas las edades, pero el riesgo de padecerla se incrementa sustancialmente con la edad.

Tradicionalmente, se ha descrito una predisposición con respecto al sexo, siendo los machos los que desarrollaban la enfermedad con mayor probabilidad, con una relación macho/hembra 2/1. En otros estudios se observa una mayor predisposición por parte de las hembras, o sencillamente, no se registra predisposición sexual ^[8].

Existe una clara predisposición racial a padecer dicha alteración que, junto con la distribución familiar de los afectados, sugiere la existencia de un origen genético en la mayoría de los casos, de hecho se ha demostrado, igual que en los seres humanos, una transmisión autosómica dominante de esta enfermedad en el perro. Normalmente, hay un mayor número de afectados entre razas grandes/ gigantes, como Doberman, Lobero Irlandés, Gran Danés, Galgo Afgano, Bóxer, Dálmata, y también, en toda la variedad de Cocker Spaniels. Se estima una incidencia del 0,5-1,1% en las razas predispuestas ^[8].

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia cardiaca se desencadena cuando una anomalía en el funcionamiento cardiaco provoca que el corazón no bombee la cantidad de sangre suficiente para cubrir las necesidades de perfusión tisular del organismo, lo que conlleva a la necesidad de elevar las presiones de llenado del mismo.

La incapacidad del corazón de bombear la suficiente cantidad de sangre para satisfacer las necesidades de los tejidos corporales puede deberse tanto a un llenado deficiente de las cámaras cardiacas como al compromiso de la capacidad contráctil del músculo cardiaco.

El defecto funcional más característico de la cardiomiopatía dilatada consiste en la disminución de la capacidad de contractilidad ventricular. La dilatación progresiva de las cámaras cardiacas produce una degeneración de la función sistólica, aumentando así la pérdida de elasticidad diastólica y generando un aumento de la presión diastólica final,

congestión venosa, y por consiguiente, la instauración de una insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) ^[1].

Dicha disminución de la capacidad contráctil del miocardio resulta de una incapacidad de contracción de las fibras miocárdicas, que genera un aumento del volumen sistólico y diastólico final, lo que conlleva a su vez a que no se produzca la eyección de gran parte de la sangre contenida en la cámara cardiaca debido a que el músculo cardiaco se encuentra debilitado.

Como consecuencia a estas alteraciones, se produce una disminución del volumen de eyección contribuyendo a una reducción de la presión sanguínea sistémica y desencadenando procesos neurohormonales compensatorios, en un intento por preservar el volumen minuto cardíaco.

La dilatación cardíaca progresa como secuela del empeoramiento del bombeo sistólico y volumen minuto. La caída del volumen minuto puede reflejarse clínicamente como debilidad, síncope y choque cardiogénico. La dilatación de las cámaras cardiacas y la disfunción de los músculos papilares a menudo no permiten la aposición sistólica de las hojuelas mitrales y tricúspides, produciéndose insuficiencia valvular. De este modo, gran parte de los perros que presentan DCM padecen de enfermedad valvular auriculoventricular degenerativa grave (endocardiosis) ^[1].

La progresión de la cardiomiopatía dilatada se describe dividiéndola en dos fases, la fase asintomática oculta, y la fase clínica establecida ^[2].

Durante la fase asintomática oculta no hay signos clínicos evidentes, se desencadenan varios mecanismos compensatorios que actúan de forma conjunta para mantener la perfusión tisular y prevenir la insuficiencia cardiaca congestiva. Los mecanismos compensatorios actúan bajo influencia neurohormonal y endocrina, mediante el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina aldosterona, endotelinas, catecolaminas y vasopresina, con el objetivo de compensar los desequilibrios hemodinámicos que se desencadenan por el fallo cardiaco.

Como consecuencia a la intensificación de estos mecanismos de compensación, se produce una hipertrofia excéntrica del miocardio, que genera un aumento del volumen diastólico del ventrículo izquierdo con el fin de mantener un correcto volumen de eyección.

En función de la progresión de la enfermedad, conforme aumenta el deterioro clínico, los sistemas de compensación se manifiestan de una forma más intensa.

En la fase asintomática, a pesar de no haber signos clínicos evidentes, encontramos alteraciones miocárdicas o eléctricas que incluyen el aumento de las dimensiones ventriculares, la disminución de la contractilidad miocárdica y complejos ventriculares prematuros ^[2].

Estos efectos con el paso del tiempo se vuelen deletéreos, produciendo un aumento del estrés miocárdico y un incremento de la postcarga y de la necesidad de oxígeno del músculo cardiaco. Todo ello contribuye a la remodelación del corazón, y al aumento del desarrollo de arritmias cardiacas.

Durante la fase clínica establecida, se produce el desarrollo de signos clínicos tales como intolerancia al ejercicio tanto intenso como leve, dificultad respiratoria, anorexia, tos, distensión abdominal, síncope y fallo cardíaco congestivo. Es común encontrar arritmias en forma de complejos ventriculares prematuros, taquicardia y fibrilación ventricular ^[3].

La muerte se debe a un fallo cardíaco congestivo avanzado refractario a terapia médica o muerte súbita. Muchos otros perros con fallo cardíaco avanzado son eutanasiados debido a distrés respiratorio crónico, intolerancia a la actividad grave, anorexia y pérdida de peso ^[2].

ETIOLOGÍA

El término *cardiomiopatía* significa literalmente “enfermedad del músculo cardiaco”, y define una afección del corazón en la cual, la alteración primaria recae sobre el tejido muscular cardiaco, el miocardio. El término primario hace referencia a que la enfermedad cardiaca no es secundaria a un problema valvular, enfermedad periférica, enfermedad coronaria vascular o a alteraciones congénitas. La mayoría de las cardiomiopatías primarias son de etiología desconocida, idiopáticas ^[2].

Por otro lado, en el caso de las cardiomiopatías secundarias, la afectación miocárdica se desarrolla como consecuencia de alteraciones sistémicas multiorgánicas ^[2].

Se conocen numerosas situaciones, como enfermedades de carácter sistémico, procesos infecciosos, metabólicos, desequilibrios electrolíticos o la acción de determinadas sustancias, que pueden causar repercusión a nivel cardiovascular y que, en muchas ocasiones pueden tener graves consecuencias sobre la correcta funcionalidad del músculo cardiaco.

Reconocer estas causas subyacentes puede aportarnos mucha información, ayudarnos en el tratamiento, evolución, y, en ocasiones, en la prevención de graves repercusiones cardiovasculares.

Debido a esto, es necesario, en numerosas enfermedades sistémicas o durante el tratamiento con determinados fármacos, realizar pruebas cardiovasculares con el objetivo de valorar si la funcionalidad cardíaca presenta posibles alteraciones secundarias, y si éstas precisan de un tratamiento específico o si pueden modificar el pronóstico de nuestro paciente.

A continuación, se realiza una descripción de las patologías que inducen alteraciones en el correcto funcionamiento del músculo cardíaco.

DESÓRDENES METABÓLICOS

Entre las alteraciones metabólicas que se relacionan con la cardiomiopatía dilatada se incluye el hipotiroidismo, la diabetes mellitus y el feocromocitoma.

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es una endocrinopatía común en perros, diagnosticada a menudo en animales de edad avanzada y en la que parece haber una predisposición racial en perros de raza Labrador, Golden Retriever y Cocker Spaniel entre otros ^[2].

Los efectos cardiacos del hipotiroidismo raramente tienen consecuencias graves, sin embargo, el hipotiroidismo puede agravar la insuficiencia cardíaca y complicar el manejo del paciente.

La actividad biológica de la hormona tiroidea, triyodotironina (t3), afecta a la regulación del metabolismo basal global del organismo, siendo el miocardio un órgano diana en el que actúa a nivel de la membrana celular provocando cambios en la acción de la bomba sodio-potasio. Las hormonas tiroideas (HT) ejercen importantes acciones sobre el corazón y los vasos, induciendo modificaciones hemodinámicas y efectos mediados sobre las células miocárdicas a través de la expresión de varios genes.

La disminución de la contractilidad cardíaca y la reducción del gasto cardiaco en pacientes hipotiroideos, se explica por modificaciones en la expresión génica causadas por el déficit de hormonas tiroideas ^[9]. Estas alteraciones se traducen en una menor actividad de la enzima Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoplásmico y un aumento de la proteína que inhibe esta enzima, llamada fosfolamban. Ambas proteínas se encuentran implicadas en la regulación del calcio intracelular, elemento vital para el proceso contráctil del corazón ^[10]. También se encuentra

reducida la actividad de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$, la síntesis de proteínas mitocondriales y la síntesis de las propiedades contráctiles de la miosina, todo ello como consecuencia del déficit de hormona tiroidea ^[2].

La conducción cardíaca también se encuentra disminuida como resultado de una disminución del índice de disparo sinauricular, un aumento del umbral de activación y un período refractario prolongado del tejido conductor. El tono vagal acentuado en el hipotiroidismo también disminuye la frecuencia cardíaca y acentúa arritmias sinusales ^[2].

La hormona tiroidea desempeña un importante papel en el metabolismo lipídico y del colesterol, debido a ello, los animales hipotiroideos están predispuestos a niveles elevados de colesterol y triglicéridos. La hipercolesterolemia puede provocar aterosclerosis e infarto de miocardio. El mecanismo subyacente se relaciona con una disminución de los receptores hepáticos de LDL, como también de su actividad, lo que determina una disminución de la depuración sanguínea del colesterol LDL ^[9].

El hipotiroidismo influye a nivel cardiovascular con la aparición de bradiarritmias a la auscultación, pulso débil y sonidos cardíaco disminuidos ^[10].

En la evaluación ecocardiográfica de un paciente hipotiroideo con la funcionalidad cardíaca comprometida, se puede observar una disminución de los parámetros de función sistólica y diastólica, reducción del espesor del músculo cardíaco, insuficiencia valvular, y aparición de infiltrado de tipo granular en el miocardio. En el caso de que aparezca hipertensión asociada puede generarse hipertrofia miocárdica con un aumento de los valores de masa ventricular.

DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus es una enfermedad caracterizada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Los signos clínicos derivan de las alteraciones progresivas a nivel del metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas; lo que conlleva la presencia de hiperglucemia, glucosuria y otras alteraciones del metabolismo lipídico (lipidosis hepática, hipercolesterolemia e hiperlipidemia).

Como consecuencia se pueden desencadenar enfermedades micro y macro vasculares, hipertensión arterial, neuropatía de origen autónomo, desequilibrios electrolíticos asociados y cardiomiopatía de origen diabético ^[11].

La cardiomiopatía diabética a nivel celular se asocia con alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos y de la homeostasis del calcio. Como consecuencia se puede desarrollar un

aumento de la rigidez de de la pared ventricular y un deterioro de la contractilidad del miocardio. Estudios en animales han demostrado que la diabetes inducida de forma experimental produce defectos en el transporte celular del calcio, defectos en las proteínas contráctiles y un incremento de la formación de colágeno que genera pequeños cambios tanto anatómicos como fisiológicos en los miocardiocitos. Otros estudios publicados han sugerido que el incremento en la utilización de ácidos grasos asociado a la disminución de la utilización de glucosa produce una acumulación de ácidos grasos tóxicos intermedios que inhibe la utilización de glucosa por el miocardio. Esto podría derivar a una depleción de ATP, aumentando la necesidad de consumo de oxígeno miocárdico, lo que conduce a su deterioro [13].

La miocardiopatía diabética se caracteriza por la existencia de disfunción ventricular diastólica, sistólica o mixta. Las alteraciones propias en los cardiomiocitos incluyen especialmente la hipertrofia celular y la miocitólisis. Las bases fisiopatológicas de las alteraciones de las células cardiacas consisten en el acumulo de productos tóxicos por la glicosilación terminal y las alteraciones del metabolismo energético, así como el acumulo de hidrogeniones y el aumento del estrés oxidativo [11].

Entre los hallazgos histopatológicos más destacados en pacientes diabéticos encontramos la presencia de fibrosis perivascular y/o intersticial, hipertrofia miocelular, acumulo de colágeno de tipo VI, acumulo de glucoproteínas e incremento de las concentraciones miocardiocíticas de triglicéridos y colesterol [12].

FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es un tumor funcional originado en las células cromafines productoras de catecolaminas que afecta a la región medular de las glándulas adrenales. La presencia de niveles elevados de catecolaminas actúa de forma directa sobre el sistema cardiovascular provocando hipertensión, cefalea, ansiedad, sudoración y palidez [2].

Pueden desencadenarse complicaciones potencialmente letales como taquiarritmias, isquemia cardiaca, aumento de la presión arterial sistémica, enfermedad cerebrovascular e hipertrofia miocárdica por la liberación aguda e incontrolada de catecolaminas [14].

Como hemos dicho, la cardiomiopatía en el feocromocitoma está producida por la presencia de niveles excesivos de catecolaminas, que genera alteraciones en la función del sarcolema, en la homeostasis del calcio y reducción de la densidad de receptores β adrenérgicos cardiacos; así mismo, se produce una lesión de tipo isquémica debido a la

acumulación de radicales libres, deterioro de las fibras miocárdicas y alteraciones microvasculares. Todo ello explicaría la reducción de la funcionalidad sistólica mediada por las catecolaminas. Al mismo tiempo, la demanda miocárdica de oxígeno se incrementa con una disminución en su aporte debido a la vasoconstricción coronaria ^[15].

Los signos clínicos incluyen ansiedad, disnea, anorexia, fiebre, poliuria y polidipsia, epistaxis, ascitis, colapso y muerte. En la valoración electrocardiográfica se podrían observar arritmias supraventriculares y ventriculares, signos de crecimiento del ventrículo izquierdo con ondas R elevadas y cambios en el segmento ST ^[12].

FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS

Dentro de los fármacos empleados en las terapias antitumorales, las antraciclinas son antibióticos citotóxicos que se emplean de manera frecuente para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer ^[16]. Su mecanismo de acción consiste en su unión al ácido desoxirribonucleico interfiriendo así en la síntesis de ácidos nucleicos, inhiben la replicación del ADN y transcripción del ARN, generan radicales libres que dañan el ADN e inhiben las topoisomerasas II. Dentro de este grupo, los fármacos más utilizados son la doxorubicina, la epirubicina, la daunorrubicina y la idarrubicina entre otros.

El mecanismo por el cual estos fármacos producen daño cardíaco no se conoce con exactitud, pero parece estar relacionado con la producción de radicales libres por parte de los compuestos hierro-antraciclina, la producción secundaria de histamina y de catecolaminas y la presencia de alteraciones en el transporte de calcio, todo ello conlleva una reducción del volumen minuto, arritmias y degeneración de los miocitos ^[16].

La cardiotoxicidad inducida por estos fármacos guarda relación directa con su concentración sérica máxima ^[1], por lo que el principal factor de riesgo de la toxicidad inducida por antraciclinas es la dosis acumulativa. El riesgo de que se genere daño cardíaco se reduce con tiempos de infusión prolongados a dosis bajas. El daño y la fibrosis progresiva que se genera en el miocardio se desarrolla en asociación con dosis acumulativas mayores de 160 mg/m³, en ocasiones con tan solo 100 mg/m³ ^[1].

En el 2015 en un caso de un linfoma en un Cocker Spaniel de ocho años de edad, emitido por Lee Ye-Rin, se realiza un estudio comparativo entre el efecto cardiotóxico entre la epirubicina y la doxorubicina, habiendo tratado durante varios ciclos al paciente, asegura que la cardiotoxicidad de la epirubicina es menor que la doxorubicina, y la propone como terapia alternativa ^[17].

Actualmente se recomienda realizar una valoración ecocardiográfica antes de comenzar un protocolo con doxorubicina, y además realizar una revisión antes del 2º o 3º ciclo en función de cuáles hayan sido los resultados iniciales. En el caso de encontrar signos de disminución de la función sistólica o diámetros ventriculares aumentados en la revisión ecocardiográfica, se recomienda no administrar doxorubicina y buscar una terapia alternativa ^[18].

Algunos autores defienden el uso de carvedilol como fármaco cardioprotector desde el inicio del protocolo con doxorubicina ^[12]. Recientemente se ha descrito el uso de desrazoxano como fármaco cardioprotector mediante dos mecanismos de acción, en primer lugar, previene la cardiotoxicidad actuado como quelante del hierro, y en segundo lugar tiene efecto antineoplásico por inhibición de la topoisomerasa II ^[12].

Otra sustancia que se asocia con el deterioro del músculo cardíaco es el alcohol etílico, especialmente al administrarse vía intravenosa en el tratamiento de intoxicación con glicol de etileno, en estos casos puede producir depresión miocárdica marcada y muerte; por ello, se recomienda la administración lenta de una disolución diluida (en torno al 20%) ^[1].

Otras sustancias cardiotóxicas incluyen toxinas vegetales como el gospol, la robinia negra, ranúnculo, cobalto o la cocaína.

DÉFICITS NUTRICIONALES

Hay estudios que relacionan determinadas alteraciones nutricionales, tales como el déficit de taurina y/o L-carnitina, con la cardiomiopatía dilatada.

DÉFICIT DE TAURINA

En el caso de los gatos existe relación entre concentraciones plasmáticas bajas de taurina y el desarrollo de problemas en el miocardio ^[1]. En esta especie, la suplementación con taurina en la dieta ha manifestado una mejoría de la sintomatología clínica, una recuperación de la funcionalidad miocárdica y un aumento de la esperanza de vida ^[19]. La especie felina presenta predisposición para sufrir déficit pues tiene una capacidad reducida de producir taurina endógena debido a que presenta bajas concentraciones de las enzimas necesarias para su síntesis, por lo que este aminoácido debe ser incluido en la dieta.

En el caso de los perros, no se considera que exista necesidad de suplementar con taurina la dieta, ya que presentan capacidad de síntesis a partir de dos aminoácidos sulfurados, metionina y cisteína ^[20].

La taurina se halla significativamente más concentrada y en mayor proporción en las células del músculo cardíaco. Está relacionada con numerosos procesos metabólicos, destacando por su actividad antioxidante y por su capacidad de regulación del equilibrio hídrico ^[1]. Promueve la natriuresis y la diuresis a través de su actividad osmorreguladora a nivel renal, y mediante la regulación de liberación de vasopresina y del factor natriurético atrial. Tiene efecto inotrópico positivo al regular el flujo del intercambio iónico, participando en la modulación de la contractilidad miocárdica a través de la homeostasis miocárdica de calcio y en la regulación metabólica y osmótica del miocardio ^[2].

Por otro lado, la taurina actúa como antagonista de la angiotensina II, reduciendo sus efectos adversos como la hipertrofia cardíaca por sobrecarga de volumen y el remodelado del músculo cardíaco.

Contrario a los gatos, como hemos dicho, los perros sí son capaces de sintetizar cantidades adecuadas de taurina. Sin embargo, algunas razas como Cocker Spaniel y Golden Retriever, estudios han demostrado que pueden estar predispuestas al déficit de taurina cuando se les suministra cierto tipo de dieta, a base de arroz y cordero, muy bajas en proteína o altas en fibra, debido a que sus necesidades son más elevadas o a anomalías metabólicas específicas de estas razas. Dicho déficit debe ser corregido a través de la dieta con el fin de evitar graves consecuencias como la degeneración del músculo cardíaco ^[21].

DÉFICIT DE L-CARNITINA

La L-carnitina es un aminoácido sintetizado a partir de dos aminoácidos, metionina y lisina. Gran parte de las reservas de carnitina se encuentran principalmente en el músculo esquelético y en el cardíaco, representando cerca del 95%-98% del total de L-carnitina corporal ^[22].

Se trata de una proteína vital para el transporte de los ácidos grasos dentro de la matriz mitocondrial en el miocardiocito, permitiendo su incorporación al ciclo de los ácidos tricarboxílicos y producción de ATP. Los ácidos grasos constituyen una reserva de combustible esencial para el músculo cardíaco, por lo que la L-carnitina es una molécula indispensable para que el flujo energético al miocardio se produzca correctamente. Además es la molécula que se encarga del transporte de metabolitos potencialmente tóxicos fuera de la mitocondria en forma de ésteres de carnitina. La excesiva producción de tales metabolitos puede llevar a la depleción de L-carnitina, pudiendo desencadenarse isquemia miocárdica ^[22].

La deficiencia de carnitina libre miocárdica ocurriría en el 50-90% de los perros con cardiomiopatía dilatada ^[22]. Entre las causas de déficit de carnitina podemos encontrar las siguientes: ingesta inadecuada, incapacidad para metabolizar carnitina debido a deficiencias enzimáticas, disminución de la síntesis endógena debido a un trastorno hepático, pérdida en exceso debido a diarrea o diuresis o trastornos hereditarios que provoquen su filtración a través de los túbulos renales entre otras ^[23].

El déficit de carnitina puede causar necrosis muscular, mioglobinuria, miopatía por depósito de lípidos, hipoglucemia, hígado graso e hiperamonemia con dolores musculares, fatiga confusión y miocardiopatía ^[23].

Sin embargo, la concentración plasmática de carnitina no puede ser considerada como un indicador de su déficit a nivel del músculo cardíaco, ya que en la gran parte de los perros con deficiencia de carnitina miocárdica que ha sido diagnosticada mediante biopsia endomiocárdica mostraban concentraciones plasmáticas normales e incluso elevadas de este aminoácido ^[2].

Por otra parte, la suplementación con L-carnitina manifiesta pocos indicios de mejora en la evaluación ecocardiográfica, no suprime las arritmias preexistentes ni previene la muerte súbita ^[1].

Lo mismo que sucede en el caso de la taurina, existen razas con predisposición al déficit de este aminoácido. Esta deficiencia ha sido observada en razas como el Doberman y el Bóxer ^[21], que a menudo presentan una concentración sérica normal. Entre las causas asociadas a esta deficiencia, aunque no se sabe con exactitud, parecen estar asociados problemas de absorción, pérdidas a nivel renal o trastornos en el transporte de los ésteres de carnitina a través de la mitocondria, impidiendo la entrada en el miocardio de cantidades adecuadas de carnitina procedentes del plasma, o impidiendo la salida de carnitina de los miocitos.

Parece que la deficiencia de L-carnitina no es una causa primaria de cardiomiopatía dilatada, si no que indica que puede tratarse de una consecuencia secundaria a alteraciones genéticas o adquiridas ^[22].

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

El complejo dilatación vólvulo-gástrica es una emergencia que pone en riesgo la vida de nuestro paciente. En perros que sufren dilatación y torsión gástrica se produce hipoxia y necrosis del tejido gástrico y/o esplénico afectado, produciéndose múltiples cambios

vasculares añadidos: hipotensión, desequilibrios ácido-base y electrolíticos severos con la presencia de toxinas procedentes de la necrosis tisular que actúa a nivel miocárdico ^[12]. Este tipo de toxinas miocárdicas producen degeneración, necrosis y en algunos casos fibrosis del músculo cardíaco. Un porcentaje alto de pacientes desarrollan arritmias que incluyen complejos auriculares y ventriculares prematuros, taquicardia sinusal, taquicardia auricular, fibrilación auricular y ventricular, y menos frecuentes bloqueos o bradiarritmias ^[2].

Experimentalmente se ha observado que los perros que padecen dilatación/torsión sufren disminución del gasto cardíaco, reducción de la capacidad de contracción miocárdica, de la presión arterial media, de la resistencia total periférica, de la perfusión coronaria y del consumo miocárdico de oxígeno ^[12].

La electrocardiografía puede revelar arritmias ventriculares y de manera ocasional auriculares ^[2].

Del mismo modo, en animales que padecen pancreatitis, se produce la liberación de factor depresor del miocardio desde el páncreas provocando una disminución de la capacidad contráctil del músculo cardíaco. Las enzimas pancreáticas activadas pueden también dañar el miocardio o jugar un importante papel en la formación de trombos, provocando isquemia en el músculo cardíaco ^[12].

Otros procesos inflamatorios y/o necrotizantes como peritonitis, obstrucción por cuerpo extraño o íleo paralítico entre otros, pueden producir alteraciones cardiovasculares con la aparición de arritmias y miocarditis secundarias por las toxinas generadas.

MIOCARDITIS

La miocarditis se define como un proceso inflamatorio agudo o crónico que afecta al músculo cardíaco en respuesta a la acción de diversos agentes infecciosos, químicos y/o físicos, se trata de una causa importante de miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita ^[24].

Las infecciones provocadas por virus cardiotropos constituyen una causa importante de miocarditis o miocardiopatía inflamatoria y pueden inducir una respuesta inmunitaria causante de inflamación pese a haberse eliminado el patógeno ^[25]. Durante la fase aguda, un desencadenante específico induce una respuesta inmunitaria que puede ser de diferente gravedad, desde transitoria y leve hasta fulminante. En el caso de la miocarditis viral, si el

huésped no logra eliminar el virus patógeno, se produce una infección crónica, con o sin inflamación persistente.

La bacteriemia o pericarditis microbiana puede ocasionar inflamación supurativa focal o multifocal y la formación de abscesos en el miocardio. Así, un proceso inflamatorio localizado en otro foco corporal también puede ser fuente de inflamación miocárdica. Los signos clínicos varían desde subclínicos e inespecíficos como pérdida de peso, malestar y estado febril, a aparentes y específicos como arritmias o disturbios en la conducción cardíaca ^[25].

La biopsia endomiocárdica proporciona un diagnóstico etiológico definitivo que puede conducir a tratamientos específicos como antivirales o sustancias inmunosupresoras ^[26].

ENFERMEDAD DE LYME

La borreliosis o enfermedad de Lyme, está causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, su transmisión se produce por la picadura de garrapatas de la especie *Ixodes spp* ^[27].

La sintomatología poco específica dificulta el diagnóstico, el paciente puede encontrarse en estado letárgico, depresivo y en ocasiones puede mostrar signos de cojera, dolor articular, o linfadenopatía. La clínica tiene relación con los mecanismos que el sistema inmune activa para la eliminación del agente patógeno ^[25].

La borreliosis en animales es un proceso generalmente agudo, en la mayor parte de los casos con intensa antibioterapia el animal supera la enfermedad, sin embargo, el pronóstico puede ser malo si se desarrolla una segunda fase de la enfermedad que afecta al corazón, los riñones y el sistema nervioso central ^[1]. En pacientes infectados en los que se desarrolló esta segunda fase se identificaron manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva, deterioro de la capacidad contráctil miocárdica y arritmias ventriculares asociadas a esta enfermedad ^[28].

Los exámenes macroscópicos post mortem de los individuos afectados manifestaban dilatación de las cámaras cardíacas, hipertrofia del ventrículo izquierdo, degeneración de la válvula mitral, ascitis e hidropericardio ^[27]; entre los hallazgos histológicos destacan áreas de necrosis miocárdica, infiltrados de células plasmáticas, macrófagos, infiltración granulocítica en el ventrículo izquierdo, neutrófilos y linfocitos ^[28].

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Los protozoarios *Trypaosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Neosporum caninum* y *Hepatozoom canis* también pueden afectar al músculo cardíaco ^[29].

En especial, la tripanosomiasis (enfermedad de Chagas) es una patología rara causada por el protozoo *T. cruzi* que afecta principalmente a perros jóvenes en los estados del sudeste de Estados Unidos. Los organismos son portados por los insectos de la familia *Reduviidae*.

Entre las dos y las cuatro semanas postinfección se desarrolla el estadio agudo de la enfermedad, este es el momento en el que se produce el daño cardíaco, cuando los tripomastigotes se rompen desde las células miocárdicas produciendo una insuficiencia miocárdica, alterando la conducción cardíaca y produciendo arritmias. En el caso de que los animales sobrevivan a esta fase, pueden mantenerse asintomáticos durante meses, en este tiempo puede desarrollarse una degeneración miocárdica y debido a esto, cardiomiopatía dilatada ^[1]. El daño miocárdico durante esta fase se relaciona con mecanismos inmunes o con la liberación de productos tóxicos.

La sintomatología clínica de la fase aguda se relaciona con una insuficiencia cardíaca izquierda y en la mayoría de los casos derecha. Se describe en los pacientes una clínica inespecífica de letargia y depresión junto con síntomas gastrointestinales como anorexia y diarrea. Puede producirse colapso y muerte en un perro previamente sano ^[2].

Durante la fase crónica de la enfermedad las manifestaciones clínicas están asociadas a la cardiomiopatía dilatada, generalmente predominan signos clínicos relacionados con la insuficiencia cardíaca derecha: mucosas pálidas, pulso femoral débil y ascitis. La evaluación radiográfica, puede mostrar cardiomegalia, edema pulmonar, efusión pleural hepatomegalia y ascitis ^[2].

En el examen ecocardiográfico a medida que la enfermedad se cronifica, la contractibilidad ventricular y el grosor de la pared disminuyen, mientras que las cámaras cardíacas se dilatan. Las alteraciones de la conducción, latidos ectópicos y las arritmias sostenidas pueden ser vistas durante las fases aguda y crónica ^[1].

Entre las pruebas que confirman la presencia de anticuerpos contra *T.cruzi* destacamos la prueba de antígeno de fluorescencia indirecta, la hemaglutinación directa y la prueba de fijación del complemento.

El tratamiento para la forma crónica de la enfermedad se dirige a reforzar la fuerza contráctil del miocardio, control de las manifestaciones congestivas y suprimir las arritmias. En el caso del estadio agudo, el tratamiento se orienta a la erradicación del organismo y reducción de la inflamación miocárdica ^[29].

En ocasiones, la toxoplasmosis y neosporosis pueden desarrollar un proceso de miocarditis como consecuencia de un proceso sistémico generalizado, especialmente en pacientes inmunodeficientes. Tras la infección inicial, puede producirse el enquistamiento del organismo en el corazón y en otros tejidos del cuerpo, con la ruptura de estos quistes se produce la expulsión de los bradizoitos, lo que conlleva a que se generen reacciones de hipersensibilidad y necrosis tisular. Sin embargo, a menudo predominan otras alteraciones sistémicas sobre los signos de miocarditis ^[2].

PARVOVIROSIS

La respuesta inmune que se desencadena frente la infección vírica inicial limita el daño provocado por la viremia durante la infección temprana y protege contra el desarrollo de miocarditis. Sin embargo, si esta respuesta es insuficiente, posiblemente el virus no sea eliminado por completo y el daño celular progrese. Además del daño celular directo, hay persistencia de fragmentos virales que ocasionan una respuesta inmune adversa. Es en esta etapa, en la que se presentan los síntomas clínicos de la enfermedad, los cuales varían según el grado de daño miocárdico ^[26].

La infección causada por el parvovirus canino tipo 2 (CPV-2) produce miocarditis necrotizante en cachorros, generando alta mortalidad aguda o una lesión cardíaca progresiva, pudiendo desencadenar un cuadro de cardiomiopatía dilatada ^[30].

El síndrome de la miocarditis parvoviral se caracteriza por una miocarditis necrotizante aguda, especialmente en el caso de cachorros de cuatro a ocho semanas de vida, que carecen de la protección materna, produciendo la muerte súbita del cachorro. Algunos cachorros que sobreviven a la fase aguda desarrollan insuficiencia cardíaca semanas o meses más tarde, y mueren de arritmias cardíacas o cardiomiopatía dilatada entre los seis y los doce meses posteriores.

Estudios experimentales en los que se inoculó el parvovirus canino tipo 2 (CPV-2), oral e intraperitoneal en cachorros seronegativos de cinco días de edad, el análisis anatomopatológico post mortem 23 días postinoculación manifestaba dilatación de las cámaras cardíacas con un vetado pardo en el miocardio, evidenciando macroscópicamente una insuficiencia cardíaca congestiva; microscópicamente se apreciaban cuerpos de inclusión

intranucleares basófilos, degeneración de miocitos e infiltrados focales de células mononucleares^[31].

En la actualidad, este síndrome cada vez es menos frecuente gracias a la producción de anticuerpos maternos en respuesta a la exposición viral y vacunación. Sin embargo, la infección puede inducir de forma progresiva una cardiomiopatía dilatada en perros jóvenes que sobreviven a la infección neonatal^[30].

Mediante la realización de una biopsia endomiocárdica se podría demostrar la presencia de la inflamación cardíaca asociada a la infección vírica.

En raras ocasiones, hongos (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* y *Paecilomyces*), rickettsias (*Ehrlichia canis*, *Bartonella elizabethae*, *Rickettsia rickettsii*)^[32] y algas (*Prototheca*) inducen miocarditis, generalmente en animales inmunodeprimidos que exhiben alteraciones sistémicas^[2].

MIOCARDITIS TRAUMÁTICA

Las arritmias cardíacas postraumáticas son frecuentes en pacientes que han sufrido un traumatismo no penetrante o romo en la región torácica y corazón. Las mismas pueden aparecer como consecuencia de un desequilibrio autónomo, isquemia o alteraciones electrolíticas o ácido/base, más que como resultado de la inflamación cardíaca per se.

Los accidentes traumáticos pueden ocasionar contusiones cardiopulmonares, avulsión del los músculos papilares de la válvula auriculoventricular, perforación del tabique y ruptura de pericardio o corazón. En estos casos, puede advertirse una insuficiencia cardíaca aguda con volumen minuto reducido y arritmias. La avulsión traumática de los músculos papilares causa sobrecarga de volumen aguda y el comienzo de una insuficiencia cardíaca congestiva^[1].

🚦 FACTORES INMUNOLÓGICOS

Determinados procesos inmunológicos podrían estar implicados en los procesos de patogénesis de DCM. Han sido detectados anticuerpos autoinmunes contra los receptores cardíacos β adrenérgicos, contra el transportador de ADP/ATP mitocondrial y contra la miosina de las fibras cardíacas^[1].

En especial, se ha relacionado el Lupus Eritematoso Sistémico (SLE) con lesiones tanto en pericardio como en el músculo cardíaco. Se trata de una enfermedad crónica de etiología autoinmune, caracterizada por la presencia de remisiones y exacerbaciones constantes de la enfermedad que puede afectar a cualquier aparato y sistema del organismo.

Genera hipersensibilidad y afecta a capilares de pequeño calibre, vénulas y grandes vasos. La pericarditis, secundaria a la vasculitis, es una de las manifestaciones más características de la enfermedad. En la mayoría de los casos, la pericarditis se encuentra asociada a derrame pleural, fiebre, taquicardia y depresión de los ruidos cardiacos ^[2].

En la mayoría de los casos estudiados la disfunción miocárdica parece estar asociada a pacientes con hipertensión arterial sistémica, enfermedad coronaria por aterosclerosis, vasculitis o valvulopatías derivados del lupus eritematoso sistémico ^[33].

En el estudio anatomopatológico la miocarditis se caracteriza por edema intersticial, degeneración de miocardiocitos, agregados focales de células plasmáticas, monocitos, linfocitos y neutrófilos en el intersticio miofibrilar, así como focos de necrosis y fibrosis. La distribución focal del daño cardiaco sugiere que éste es ocasionado por el depósito de complejos autoinmunes que conducen a la activación del sistema de complemento y provocan la inflamación y daño miocárdico localizado ^[34]. Es posible que diversos autoanticuerpos circulantes generen el daño de manera directa, entre los cuales destacan, anticuerpos antimiocardio, antifosfolípidos y antimiosina ^[35].

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Varias alteraciones bioquímicas parecen tener estrecha relación con la cardiomiopatía dilatada; entre ellas podemos encontrar una producción inadecuada de ATP mitocondrial, reducción de los niveles de mioglobina, alteración de la actividad y de la concentración de sistemas enzimáticos mitocondriales, regulación anormal del calcio y alteración en los receptores de membrana ^[36].

En perros de raza Doberman diagnosticados de cardiomiopatía dilatada se ha constatado a través de varios estudios, un aumento de la actividad de las enzimas proteolíticas metaloproteínasa-9 y elastasa, ambas implicadas en respuestas de tipo inflamatorio, con un importante papel en la remodelación estructural del miocardio y, consecuentemente en la insuficiencia cardiaca congestiva ^[37].

RITMO CARDIACO

La presencia crónica de taquicardia, asociada a determinadas taquiarritmias puede inducir disfunción ventricular reversible en diferentes grados, en función de la duración de la taquicardia ^[2].

Hay estudios que afirman que la taquicardia sostenida puede generar cardiomiopatía dilatada. Debido a la taquicardia se produce un aumento en la necesidad miocárdica de oxígeno, se reduce el tiempo disponible para el ensanchamiento diastólico ventricular y para la perfusión coronaria, debido a ello, los perros pueden desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva ^[38].

Entre los mecanismos fisiopatológicos que se desarrollan en la insuficiencia cardiaca inducida por la taquicardia se incluyen un aumento del consumo de oxígeno por el músculo cardiaco, alteraciones en la homeostasis del calcio y alteraciones en las concentraciones de Ca^{2+} ATPasa y de noradrenalina en el retículo sarcoplásmico de las fibras del ventrículo ^[36].

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Una característica particular del sistema cardiovascular, respecto a otros sistemas orgánicos, es el hecho de que afecciones asintomáticas pueden ser detectadas incluso en estadios muy precoces mediante un examen físico de rutina. Anomalías en la auscultación pueden estar presentes durante largos periodos de tiempo antes de que el animal manifieste sintomatología clínica. Esto justifica que un correcto y exhaustivo examen clínico sea imprescindible e insustituible.

El protocolo diagnóstico en la cardiomiopatía dilatada debe seguirse de forma escrupulosa ya que la pérdida de datos podría provocar errores en el momento de establecer un diagnóstico. Estos son algunos de los aspectos del protocolo diagnóstico de la DCM descritos en la bibliografía:

ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO COMPLETO

Los datos obtenidos mediante la anamnesis y el examen físico deben proporcionarnos criterios suficientes para orientar el diagnóstico.

Los hallazgos varían significativamente con el grado de descompensación cardíaca; el volumen cardiaco reducido con elevado tono simpático y vasoconstricción periférica conducen a la prolongación del tiempo de relleno capilar, que se manifiesta con palidez en las mucosas y debilidad en el pulso arterial femoral ^[2].

Suelen manifestarse clínicamente los efectos de la insuficiencia cardiaca congestiva izquierda, y/o derecha, tales como: aumento de los ruidos respiratorios, crujidos pulmonares, distensión o pulsaciones venosas yugulares, taquipnea, efusión pleural, ascitis, y/o hepatoesplenomegalia ^[1]. El tono cardíaco puede estar más disminuido debido a la efusión

pleural y a la escasa fuerza contráctil. A menudo, mediante la auscultación también puede advertirse soplo sistólico debido a la regurgitación mitral o tricúspide con una intensidad de leve a moderada.

RADIOLOGÍA TORÁCICA

La radiología torácica en pacientes con cardiomiopatía dilatada juega un importante papel, en primer lugar nos permitirá valorar el tamaño de la silueta cardíaca (vertebral heart size) y vasos pulmonares; y en segundo lugar, determina la posible presencia y severidad de un edema pulmonar o derrame pleural^[39].

Por lo general, la cardiomegalia generalizada es evidente, aunque puede predominar el agrandamiento cardíaco izquierdo, en otros casos, puede tener la suficiente magnitud como para simular la silueta cardíaca globoidea típica de efusiones pericárdicas masivas.

En contraste, en el caso de determinadas razas, como Dóberman y Bóxer parece producirse agrandamiento atrial izquierdo sin cardiomegalia marcada^[1]. Las venas pulmonares distendidas y un aumento en la opacidad intersticial o alveolar, en especial en las regiones hiliares y dorsocaudales, indican insuficiencia cardíaca izquierda y edema pulmonar.

En el caso de que se tratase de insuficiencia cardíaca derecha, se observaría efusión pleural, distensión de vena cava caudal, hepatomegalia y ascitis^[2].

ANALÍTICA HEMATOLÓGICA Y BIOQUÍMICA

En cuanto al análisis hematológico y bioquímico de pacientes con cardiomiopatía dilatada, pueden observarse signos de azotemia debido a la reducción de la perfusión renal, aumento de las enzimas séricas hepáticas y ácidos biliares debido a la congestión que se produce en este órgano, los electrolitos y las concentraciones proteicas a menudo están en el rango normal, pero puede haber hipoproteinemia leve, hiponatremia e hiperpotasemia. Como resultado de la activación neurohormonal, en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada aumentan las concentraciones séricas de norepinefrina y urinarias de catecolaminas.

ELECTROCARDIOGRAFÍA

En pacientes con cardiomiopatías el estudio electrocardiográfico (ECG) puede poner de manifiesto distintas alteraciones tanto en el ritmo como en la frecuencia cardíaca. Sin embargo, un ECG normal no descarta la presencia de una cardiomiopatía^[2].

Las arritmias, a menudo, son la primera manifestación clínica de patología cardíaca y se recomienda una evaluación temprana en razas con alto riesgo de padecer DCM. Los ECG de

rutina pueden detectar arritmias frecuentes pero su sensibilidad puede ser limitada en perros con arritmias infrecuentes o intermitentes ^[2]. Estos son algunos de los signos que se asocian con un alto índice de sospecha de cardiomiopatía en el examen electrocardiográfico ^[39]:

- Criterios para aumento ventricular izquierdo: Duración QRS > 0,06 segundos, amplitud de onda R > 3,0 mV.
- Criterios para aumento auricular izquierdo: Duración de onda P > 0,04 segundos.
- En Irish Wolfhounds la fibrilación auricular es a menudo un signo temprano de enfermedad, de forma contraria a otras razas donde la fibrilación auricular se relaciona con un estado de enfermedad avanzado.
- Latidos ventriculares prematuros o supraventriculares frecuentes u ocasionales.
- Bloqueo de rama izquierda.
- Taquicardia ventricular.
- Uno o más complejos ventriculares prematuros en Doberman o Bóxer.

En animales con alto riesgo de padecer cardiomiopatías se recomienda el método de monitorización Holter para la detección de DCM, ya que se considera el método de elección para la detección de arritmias con mayor sensibilidad, valorar la duración en el tiempo de las mismas y evaluar la respuesta al tratamiento una vez instaurado.

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es el método de elección no invasivo para valorar las dimensiones de las cámaras cardíacas, el funcionamiento miocárdico y para diferenciar la efusión pericárdica o insuficiencia valvular crónica que se desarrolla en la cardiomiopatía dilatada. La dilatación cardíaca y el escaso movimiento sistólico del tabique y de la pared ventricular son hallazgos que caracterizan este tipo de cardiomiopatía ^[1]

Generalmente se ven afectadas todas las cámaras cardíacas, pero las dimensiones ventricular y atrial derecha pueden permanecer normales, especialmente en Doberman y Boxer.

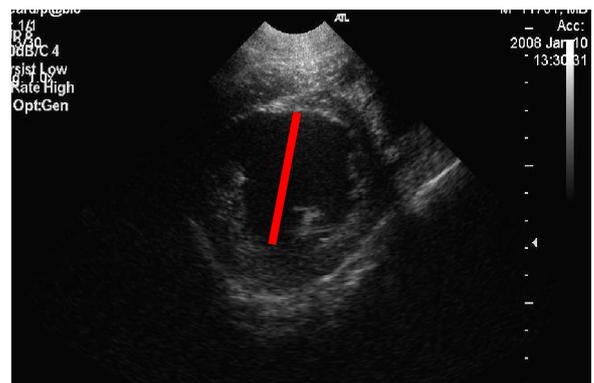
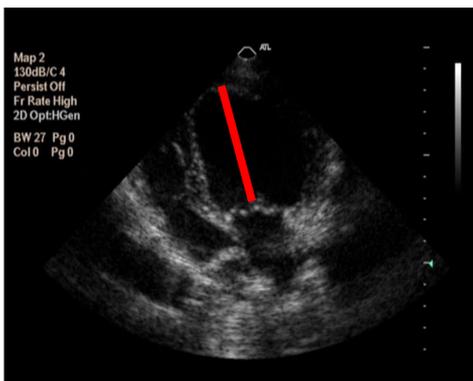
A continuación se revisan una serie de factores pronósticos y las guías europeas en las que se propone un sistema de puntuación para el diagnóstico de la cardiomiopatía dilatada canina, elaborado por el Grupo de Trabajo de ESVC compuesto por Joanna Dukes-McEwam, Michelle Borgarelli, Anna Tidholm, Andrea C. Vollmar y Jens Häggström ^[40]

CRITERIOS MAYORES PARA EL DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE LA CMD:

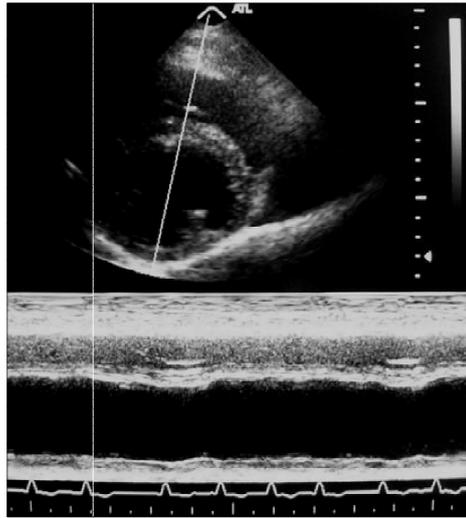
1. Tamaño ventricular izquierdo en sístole o diástole aumentado respecto al esperado, para un perro de una determinada superficie corporal o raza (cada vez hay disponibles más estudios que especifican las dimensiones e índices cardiacos en las diferentes razas).



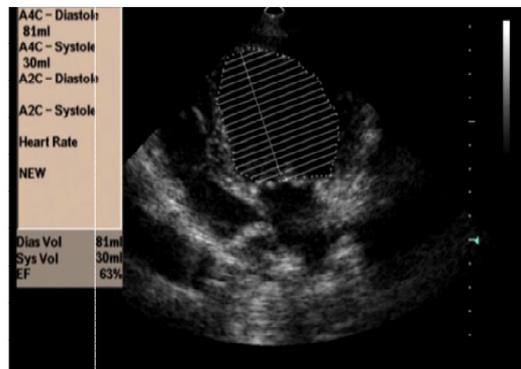
2. Incremento de esfericidad. El índice de esfericidad se calcula dividiendo la longitud ventricular izquierda, usando el corte paraesternal derecho eje largo en diástole, desde el ápex hasta el anillo mitral, entre la medida del ventrículo izquierdo en el modo M, eje corto a nivel de músculos papilares en diástole en paraesternal derecho. Si el índice está por debajo de 1.65 se considera que la esfericidad está aumentada.



3. Fracción de acortamiento. En modo M debe ser menos de 25-20%, dependiendo de las razas.



4. Fracción de eyección. Puede obtenerse mediante la fórmula de cubo o Teichholz en el modo M, pero se recomienda emplear la fórmula de los discos que usa la regla modificada de Simpson, en esta fórmula, el corte apical izquierdo debe partir exactamente del ápex cardiaco. En la primera se sobreestima el volumen de ventrículos dilatados. En las CMD la fracción de acortamiento se encuentra por debajo del 40%.

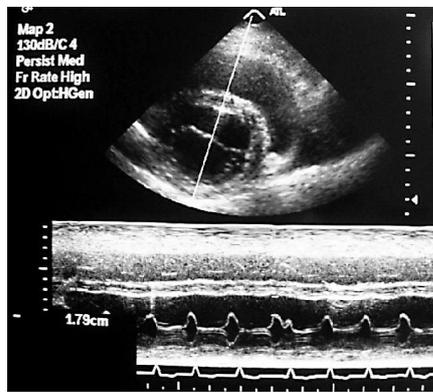


CRITERIOS MENORES PARA EL DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE LA CMD:

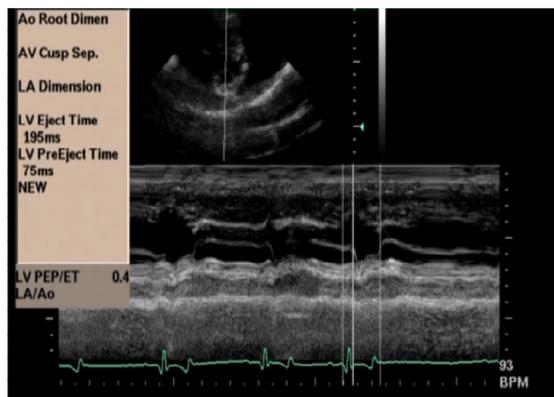
1. Presencia de arritmia ventricular en razas predispuestas a la enfermedad, como Bóxer y Doberman

2. Fibrilación auricular.

3. Aumento de la distancia EPSS (E-point septal separation). En modo M eje corto paraesternal derecho a nivel del aparato mitral, es la distancia que separa el punto de máxima apertura de la válvula mitral (punto E), con el septo interventricular, esta distancia no debe superar los 0,6 mm.

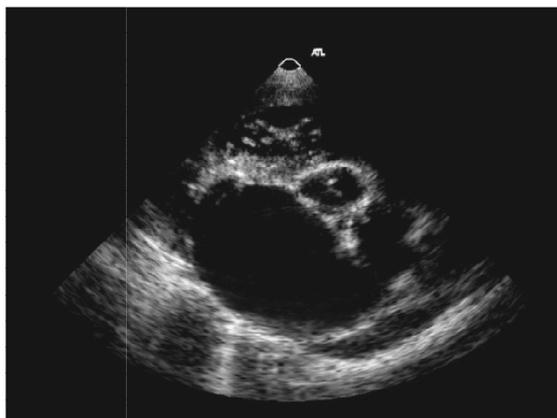


4. Ratio PEP:ET. El ratio entre el tiempo preeyectivo y el tiempo de eyección se obtiene con el modo M a nivel de la válvula aórtica. Por encima de 0,4 se considera que está dentro de un rango normal.



5. Fracción de acortamiento en rangos dudosos. Hay que tener especial cuidado en animales atléticos o de razas muy grandes.

6. Aumento del tamaño auricular. En una o en las dos aurículas.



SISTEMA DE PUNTUACIÓN

- Cada criterio mayor suma 3 puntos.
- Cada criterio menor suma 1 punto.
- Un animales con 6 o más puntos se considera que padece CMD.

BIOMARCADORES CARDIACOS

Recientemente, a parte de los métodos tradicionales que se emplean para la evaluación de la funcionalidad cardíaca, como los citados anteriormente; debemos incluir la medición de determinados parámetros moleculares, muy empleados en medicina humana, que nos ofrecen bastante información sobre el diagnóstico y seguimiento de las cardiopatías. Se trata de los llamados biomarcadores, se definen como aquellos parámetros que objetivamente pueden medirse y evaluarse como indicadores de un proceso biológico normal, un proceso patológico o como una respuesta farmacológica frente a una intervención terapéutica, de acuerdo con la definición del Biomarkers Definition Working Group^[41].

Durante un proceso que pueda generar la necrosis y consecuente pérdida de la integridad de la membrana celular, se produce el paso de macromoléculas intracelulares al tejido intersticial, desde donde son absorbidas por los capilares y el sistema linfático llegando finalmente a la circulación sistémica. Estas moléculas se denominan marcadores biológicos.

Las troponinas son proteínas asociadas al músculo que regulan la interacción, mediada por el calcio, entre actina y miosina. Están formadas por tres proteínas distintas, I, C y T. La troponina C (Tnc), puede encontrarse tanto nivel del músculo cardíaco como en el esquelético, siendo exactamente igual en ambos, por lo que en el caso de que debamos evaluar lesiones en el miocardio su valor es nulo. Sin embargo, se ha demostrado que tanto la troponina I (TnI) como la troponina T (TnT), presentan una secuencia de aminoácidos que se encuentra exclusivamente en los miocitos^[42].

Se relaciona su presencia con la degradación del aparato contráctil de los miocitos debido a una patología de carácter crónico, sin embargo, niveles normales de troponina no excluyen el diagnóstico de síndrome coronario agudo, lo que puede generar falsos negativos. Del mismo modo, se han descrito falsos positivos en pacientes con fallo renal, rabdomiolisis, y distrofia muscular, en los que no existía lesión en el miocardio. Diversos estudios señalan que la TnI se eleva en ausencia de necrosis cuando se producen episodios isquémicos prolongados^[43].

Las troponinas son detectables en sangre a partir de las 5-7 horas tras la lesión cardíaca y permanecen elevadas en el plasma hasta siete días en el caso de la TnI y 14 en el caso de la TnT^[41]. La principal ventaja de emplear las troponinas cardíacas sobre otros biomarcadores tales como la creatinquinasa (CK-MB), es que presentan mayor cardioespecificidad y además, la concentración circulante de troponina cardíaca sigue siendo detectable durante un tiempo.

En el campo de la medicina humana debido a su alta sensibilidad y especificidad, las troponinas cardiacas se han vuelto muy importantes para la detección precoz del infarto de miocardio. Aunque el infarto de miocardio es menos frecuente en medicina veterinaria, se han descrito situaciones en las que la funcionalidad del músculo cardiaco se encontraba comprometida, (como la cardiomiopatía dilatada, la miocardiopatía hipertrófica, la estenosis subaórtica o la degeneración de la válvula mitral), detectándose concentraciones elevadas de Tnl^[42].

En las cardiopatías se produce una sobreestimulación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca hipertrofia cardiaca, sobrecarga de volumen y congestión. Para contrarrestar estos efectos, los péptidos natriuréticos actúan estimulando la natriuresis, perfusión renal, vasodilatación y mejorando la función cardiaca diastólica. Debido a ello, aumentan los niveles circulantes de péptido natriurético auricular (PNA), y de péptido natriurético de tipo B (PNB), en respuesta a un aumento de la tensión en la pared del miocardio^[42].

El PNA procede de las aurículas, y el PNB de los miocitos auriculares y ventriculares; ambos se liberan como moléculas precursoras, las proteínas séricas rompen estas moléculas para formar cantidades iguales de fragmentos C-terminales activos (llamados C-PNA y C-PNB), los cuales poseen una semivida muy corta y su determinación es difícil, y fragmentos N-terminal inactivo (NT-pro PNA y NT-pro PNB), que tiene semividas más prolongadas y son más estables durante su manipulación y toma de muestras, lo que hace que su determinación sea más práctica.

Resultados de estudios comparativos realizados en perros con valvulopatía mitral, cardiomiopatía dilatada y perros sanos, evidenciaron que el NT-pro PNB permitía diferenciar individuos cardiopatas de aquellos que no lo eran. Estos estudios sugieren que la determinación del NT-proPNB junto con otras herramientas diagnósticas, puede emplearse para diagnosticar cardiomiopatías en fase oculta, evaluar la progresión de valvulopatías asintomáticas y controlar el riesgo de desarrollar una insuficiencia cardiaca congestiva^[43].

Sin embargo, la eliminación tanto de NT-pro BNP como de cTnl, es dependiente en parte de la excreción renal, por lo que los valores pueden elevarse en pacientes con insuficiencia renal. Ambos biomarcadores pueden encontrarse elevados por enfermedad o lesión cardíaca que se desencadena como resultado de enfermedad extracardiaca primaria como hipertensión sistémica, hipertiroidismo o hipertensión pulmonar. En animales con estas

condiciones, los valores elevados de biomarcadores pueden ser difíciles de interpretar por lo que debe hacerse con cuidado para evitar posibles falsos positivos en el diagnóstico ^[2].

Estos marcadores pueden emplearse con tres fines: Para la valoración del pronóstico tras la existencia de lesiones miocárdicas, en el diagnóstico de infarto de miocardio y como guía de actuaciones terapéuticas.

PRONÓSTICO DE LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA

La evolución de la cardiomiopatía dilatada está condicionada por numerosos factores entre ellos, factores genéticos y metabólicos. Debido a este condicionamiento multifactorial y al variado estatus clínico en el que se diagnostican los pacientes, el pronóstico de la enfermedad es difícil de definir.

Se han detectado varios factores asociados a una negativa evolución ^[40]:

- El grado de insuficiencia cardiaca, en el momento del diagnóstico, aquellos animales clasificados con grado dos o tres tienen peor pronóstico.
- Ascitis. La presencia de ascitis se asocia con un menor tiempo de supervivencia.
- Fracción de eyección. Cifras de eyección menores de 40% y ESV-I de 60 ml/m², se consideran cifras de disfunción sistólica.
- Patrón restrictivo en el flujo transmitral. La medición del flujo transmitral y de las venas pulmonares ha demostrado que el empeoramiento de la función diastólica condiciona negativamente la evolución de la cardiomiopatía dilatada.

A pesar de que la media de supervivencia es desesperanzadora, es difícil valorar cómo evolucionará cada paciente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las características de los casos que han sido revisados, son las siguientes: Los cinco casos se corresponden con razas no pertenecientes a las más susceptibles de sufrir cardiomiopatía dilatada primaria; en primer lugar una hembra entera Border Collie de siete años de edad, un Labrador macho entero de seis años, un Golden Retriever macho entero de ocho años de edad, un macho entero Pastor Vasco de nueve años y un macho entero Cocker Spaniel de siete años de edad.

En todos los casos la visita se produce para recoger una segunda opinión sobre un diagnóstico de cardiomiopatía dilatada, basado en una sintomatología de fatiga, empleando

como criterios la reducción de la fracción de acortamiento, aumento del diámetro de las cavidades, y reducción del espesor de la pared ventricular.

En el hospital se realizó el protocolo diagnóstico, para descartar la DCM, y otras pruebas que no se habían realizado en el veterinario de origen: anamnesis exhaustiva y examen físico completo, hematología y perfil bioquímico con marcadores de lesión hepática, renal y pancreática, electrocardiograma y ecocardiografía. Además de descartar posibles efectos tóxicos por tratamientos crónicos o intoxicaciones. El resultado emitido tras la realización de todas las pruebas convenientes fue que los pacientes no padecían cardiomiopatía dilatada.

Lo descrito anteriormente, pone de manifiesto que una discreta reducción de la fracción de acortamiento con leve dilatación de cavidades no es suficiente para confirmar un diagnóstico de cardiomiopatía dilatada y la especificidad del diagnóstico es mucho menor si empleamos únicamente como criterio diagnóstico la fracción de acortamiento. En el caso de que tengamos la sospecha de que un perro de raza no predispuesta a DCM sufre cardiomiopatía dilatada lo más probable es que sea debida a una causa externa al miocardio, y por lo tanto, catalogada de cardiomiopatía dilatada secundaria.

Otro dato interesante es que todos los pacientes estaban siendo tratados para ICC (benazepril, espironolactona, pimobendan), pero los propietarios no observaron ninguna mejoría en la sintomatología, pudiendo deducirse de esta respuesta que, o bien el tratamiento no estaba bien ajustado, o que el diagnóstico no era correcto. En dos de los casos, concretamente en el caso del Labrador y el Golden Retriever, confirmamos la presencia de hipotiroidismo, que no había sido descartado en origen, además en el caso del Border Collie se observó que la serología era positiva a *Ehrlichia canis*, tras estos diagnósticos, procedimos al tratamiento de estas patologías y la sintomatología de fatiga remitió, aunque en el caso del hipotiroidismo cuando hay presencia concomitante con DCM la respuesta al tratamiento no suele ser positiva, pero en estos casos no había DCM.

Son muchas las causas que pueden afectar al miocardio y provocar pérdida de capacidad funcional en el mismo, y por lo tanto, de contractibilidad cardíaca. Por lo que en estos casos, es muy importante seguir minuciosamente el protocolo y no olvidar ninguna prueba que nos permita dar con la causa primaria de la patología cardíaca.

A continuación se propone un protocolo a seguir en el diagnóstico de cardiomiopatía dilatada canina:

- Evaluación clínica: Historia clínica exhaustiva. Anamnesis completa. Examen físico preciso.
- Electrocardiograma (ECG)
- Radiografía de tórax
- Análisis laboratoriales
 - Evaluación de la funcionalidad renal, mediante análisis de los niveles de urea y creatinina.
 - Evaluación de alteraciones hidroelectrolíticas.
 - Análisis de enzimas hepáticas y bilirrubina.
 - Hormonas tiroideas
 - Serología para leishmaniosis, tripanosomiasis americana, borreliosis y parvovirus.
 - Detección de anticuerpos antimiocárdicos o de modificaciones en el proteinograma (IgG, Ig M)
 - Péptidos natriuréticos
 - Troponinas en suero.
- Frotis sanguíneo
- Ecocardiograma/ Ecodoppler Cardíaco color
- Holter ECG 24h
- Biopsia endomiocárdica
- Necropsia y examen anatomopatológico post mortem.

Referente al protocolo terapéutico de la DCM secundaria, citar brevemente que varía en función de la fase clínica en la que se encuentre el paciente. El objetivo terapéutico de la fase oculta se centra en retrasar lo máximo posible la progresión de los síntomas, en el caso de que la fase clínica esté establecida, la cardiomiopatía se trata como una insuficiencia cardiaca congestiva, suplementando la dieta con taurina y carnitina. Es importante conocer las causas subyacentes que alteran la funcionalidad cardiaca, establecer un tratamiento correcto para frenar la progresión del daño y si la patología que produce la DCM es de origen no cardiaco tratarla de forma específica.

CONCLUSIONES

-En primer lugar, una reducción en la fracción de acortamiento es un criterio insuficiente para diagnosticar DCM primaria y secundaria.

-El diagnóstico diferencial de los principales síndromes cardíacos, debe tenerse muy claro: tos, fatiga, síncope, disnea, ascitis. El olvido de alguna causa puede provocar un error en el diagnóstico y orientación del caso.

-A la vista de la información encontrada, y de los casos que hemos tenido ocasión de contrastar, proponemos realizar en casos de un diagnóstico dudoso de DCM el protocolo anteriormente citado.

-En caso de muerte es aconsejable realizar una necropsia del animal con un análisis histológico del miocardio.

RESULTS

-First of all, the reduction of the shortening fraction is an insufficient criterion for diagnosing primary and secondary DCM.

-The differential diagnosis of the major cardiac syndromes should be very clear: cough, fatigue, syncope, dyspnea, ascites. The underestimation of one symptom may result in an error of the diagnosis and orientation of the case.

- According to the information found, and to the cases contrasted in the HCV, we propose to perform the previously mentioned protocol in cases of a doubtful diagnosis of DCM,.

-In case of death it is advisable to carry out a necropsy of the animal with a histological analysis of the myocardium.

VALORACIÓN PERSONAL

Aunque partía de una base forjada a lo largo de estos cinco años sobre anatomía y fisiopatología cardíaca, la redacción y contenido de este trabajo ha supuesto un verdadero reto. Desconocía el amplio abanico de causas subyacentes que pueden originar alteraciones en el músculo cardíaco y desencadenar una insuficiencia cardíaca con un posible desenlace fatal para nuestro paciente. Al profundizar sobre el tema, he sido consciente de lo esencial que es realizar un protocolo diagnóstico ordenado y en base al cuadro clínico, desarrollar un diagnóstico diferencial lo más completo posible, para identificar el origen de la patología y que nuestra terapia sea un éxito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson, R.W; Couto C.G. (2010) Medicina Interna de Pequeños Animales. 4ª Edición. Elsevier. Madrid.
2. Tilley L.P; Oyama M.A; Smith W.K; Sleeper M.M. (2016) Manual de Cardiología Canina y Felina. 5ª Edición. Multimédica Ediciones Veterinarias. España.
3. Manubens J; García L. (2013). Diagnóstico y manejo terapéutico de la cardiomiopatía dilatada. (Nº 198. Pp: 39-44).
4. Lamas A. (2012) Cardiomiopatía dilatada. Revista Canis et Felis. (Nº 118. Pp: 64-67).
5. Oyama M.A. (2007) Actualización en la Cardiomiopatía dilatada canina. Nuevas estrategias terapéuticas. Guión Congreso AMVAC Madrid, Medicina y Cirugía del Sistema Cardiorrespiratorio.
6. Miller, M.W. (2008) Cardiomiopatía dilatada. La consulta veterinaria en 5 minutos. Intermédica. 4ª Edición. (Vol. 1. Pp:202-204)
7. Prosek R. (2010) Cardiomiopatía Dilatada. El consultor en la clínica veterinaria. 1ª Edición. Intermédica. (Vol 1. Pp: 183-185)
8. Jorro M; Pastor D; Franch J; Manubens J. (2000) Cardiomiopatía dilatada. Guía Clínica Cardiología del perro y el gato. Temis Pharma. (Pp: 134-143).
9. Soto J.R; Verbeke P. (2015) Disfunción tiroidea y corazón. Ev. Med. Clin. Condes. (Vol 26 núm. 2 Pp: 186-197).
10. Perel C.E. (2006) Insuficiencia cardíaca y tiroides. Daño miocárdico en el hipotiroidismo. Insuf Card; (Vol 1. Pp: 43-51).
11. Codinach P; Freixa R. (2002) Miocardiopatía diabética: Concepto función cardiaca y patogenia. An. Med. Interna (Madrid). (Vol 19 núm. 6. Pp: 313-320).
12. Esteve P. (2015) Cardiología y Nefrología en la clínica diaria de pequeños animales. Munster. España.
13. Rodriguez B; McNeill JH. (2000) The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. Cardiovasc Res. (Vol 26. Pp: 913-22).
14. Edmondson E.F; Bright J.M; Halsey C. H; Ehrhart E. J. (2014). Pathologic and cardiovascular characterization of pheochromocytoma-associated cardiomyopathy in dogs. Vet Pathol. (Vol 52. Pp:338-343)
15. Sanabria C; Vendrell M. (2016) Cardiomiopatía severa secundaria a feocromocitoma: utilidad del sulfato de magnesio. Reporte de un caso. Revista Colombiana de Anestesiología. (Vol 44, núm. 1. Pp:58-62)

16. Vicente-Hernández B; Sarre-Álvarez D. (2015) Cardiotoxicidad por antracíclicos. Artículo de revisión. *Med Int Méx.* (Vol 31, núm 5. Pp: 567-577).
17. Lee YR; Kang M; Park H. (2015) Anthracycline-induced cardiomyopathy in a dog treated with epirubicin. *Case Report;* (Vol 56, núm. 6. Pp: 571-574).).
18. Pérez C; Tornos P; Agustí MA. (2009) Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclina. Servicio de cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. *Med Clin (Barc).* (Vol 133, núm. 8. Pp: 311-313)
19. Pion PD; Kittleson MD; Rogers QR; Morris JG. (1987) Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science.* (Vol 237, pp: 764-768)
20. Pion PD; Sanderson SL; Kittelson MD. (1998) The effectiveness of taurine and levocarnitine in dogs with heart disease. *The Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practic.* (Vol 28, núm 6. Pp: 1495-1514).
21. Pibot P; Biourge V. (2010) Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina. Enfermedades cardiovasculares- Influencia de la nutrición. (Pp: 336-366).
22. Sanderson SL. (2006) Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *Veterinary clinics of North America: Small animal Practice.* (Vol 36, núm. 6. Pp: 132-1343)
23. Morley J. Deficiencia de carnitina. *Manual MSD. Trastornos nutricionales/Desnutrición*
24. Galve B; Manterola FA; Ballester M; Castro A. (2000) Guía práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev. Esp. Cardiol.* (Vol 53, núm.3)
25. López I; Herrera H (2006). Miocarditis viral. Artículo de revisión. (Vol 13 núm 3).
26. Dominguez F; Khül U; Pieske B; García- Pavia P. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. (2016) *Revista Española de Cardiología.* (Vol 69. Pp: 178-87).
27. Appel MJ. (1990) Lyme disease in dogs and cats. *Compend Continuing Education.* (Vol 12. Pp: 617-626).
28. Manson J. (2003) Myocarditis and dilated cardiomyopathy: An inflammatory link. *Cardiovasc Res.* (Vol 60, núm 1 Pp: 5-10).
29. Janus I; Nowak M; Ciaputa R; Cepiel A. (2014) Myocarditis in dogs: etiology, clinical and histopathological features. *Irish Veterinary Journal.* (Vol 67, núm 1 Pp:28).
30. Ford J; McEndaffer L; Rensaw R; Molesan A. (2017) Parvovirus Infection Is Associated With Myocarditis and Myocardial Fibrosis in Young Dogs. *Vet Pathol.*
31. Meunier PC; Cooper BJ; Appel MJ; Slauson DO. (2000) Experimental viral myocarditis: parvoviral infection of neonatal pups. *Vet Pathol.* (Vol 21, núm. 5 Pp:509-15).

32. Satilli RA; Battai S; Perego M; Tursi M; Grego E; Marzufero C; Gianella P. (2017) Bartonella-associated inflammatory cardiomyopathy in a dog. *J Vet Cardiol.* (Vol 19, núm 1 Pp: 74-81).
33. Gomez MA, Amezcua-guerra LM. (2008) Manifestaciones cardiovasculares en el lupus eritematoso generalizado. *Arch. Cardiol. Méx.* [online]. (Vol 78, núm 4. Pp:421-430).
34. Logar D; Kveder T; Rozman B, Dobovisek J. (1990) Possible association between Ro-antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* (Vol 49, núm 8. Pp: 627–629).
35. O'neill TW; Mahmoud A; Tooke A; Thomas RD, Maddison PJ (1993) Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus? *Clin Exp Rheumatol* (Vol 11. Pp: 409–412).
36. Tidholm A; Häggström J; Borgarelli M. (2001) Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J.* (Vol 162, núm. 2. Pp: 92-107).
37. Wess G; Schulze A; Butz V; Simak J; Killich M; Keller LJ; Maeurer J; Hartmann K. (2010) Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman in various age groups. *Journal of veterinary internal medicine.* (Vol 24. Pp:533-538).
38. Foster SF; Hunt GB; Thomas SP; Ross DL; Pearson MR; Malik R. (2006) Tachycardia-induced cardiomyopathy in a young Boxer dog with supraventricular tachycardia due to an accessory pathway. *Aust Vet J.* (Vol 84 núm. 9. Pp: 326-31).
39. Ynaraja E; Montoya J. A. (2005) Manual clínico de cardiología básica en el perro y el gato. Editorial Servet. España.
40. Dukes-McEwan J; Borgarelli M; Tidholm A; Vollmar CA; Häggström J. (2003) Proposed Guidelines for the Diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology.* (Vol 5 núm. 3)
41. Caro-Vadilo A. (2005) Troponinas: marcadores de lesión miocárdica en perros. *Clin. Vet. Peq. Anim.* (Vol 25 núm 3. Pp: 183-187).
42. Álvarez I; Urribe A; Duarte S. (2012) Biomarcadores de la falla cardiaca en pequeños animales. *Rev. Med. Vet.* (Núm 24. Pp: 59-70).
43. Capdevilla C; Portolés M; Hernández A; Pallarés V; Cosín J. (2001) La troponina T como posible marcador del daño miocárdico menor. Su aplicación en el miocardio aturdido y en la isquemia silente. *Revista Española de Cardiología.* (Vol 54, núm 5. Pp: 580-591).
44. Sisson DD; Solter PF; Oyama MA. (2007) Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measureet of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am J Vet Res.* (Vol 68 núm 1. Pp:42-47)