



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**FACTOR NATRIURÉTICO ATRIAL  
SU PAPEL EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA  
EN EL PERRO.  
ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**PRESENTA:**

**LETICIA HERMENEGILDO PALOMARES**

**ASESORA:**

**M. V. Z. ESP. VICTORIA YUKIE TACHIKA OHARA**

**COASESOR:**

**M. EN C. GERARDO GARZA MALACARA**

## AGRADECIMIENTOS

*A la máxima casa de estudios:*

*Universidad Nacional Autónoma de México*

*Mi gratitud verdaderamente profunda por haberme recibido y acogido en estos años de estudio.*

*A mis maestros y médicos:*

*Por transmitir sus conocimientos, experiencias, curiosidad y estimulación intelectual.*

*Su visión y ayuda fueron claves durante la carrera, tan meticulosos, y el ser gente amable que hizo que el camino de preparación fuera divertido.*

*A los seres que mediante su vida aportaron grandes impresiones de la fisiología, patología, medicina y cirugía, gracias por tan valiosa enseñanza.*

*Especialmente agradezco a mis asesores:*

*M. V. Z. Esp. Victoria Yukie Tachika Ohara y*

*M. en C. Gerardo Garza Malacara*

*Por su dedicación a éste trabajo y a la educación, por mostrar la emoción y el disfrute de la medicina.*

*Y por ser un modelo inspirador a imitar...*

*Deuda de gratitud a todos los investigadores cuyos trabajos aparecen citados en las referencias bibliográficas de este trabajo.*

*A mis amigos y compañeros de la universidad:*

*Por ser una guía, por su ayuda,*

*Por compartir el coraje y cansancio,*

*Pero sobretodo por su cariño, amistad y lealtad...*

*A los miembros del H. Jurado:*

*M. C. Gerardo Garza Malacara, M. C. Enrique Flores Gasca, M. V. Z.  
Juan Raúl Aguilar Tovar, M. V. Z. Alejandro Sánchez Pacheco, M. V. Z.  
María Guadalupe Alemán Pérez.*

*Por el tiempo dedicado y  
su valiosa aportación para la mejora de éste trabajo.*

## DEDICATORIAS

*A mis padres:*

*Cecilia y Agustín*

*A mis hermanos:*

*César, Rubén, Javier, Alejandro, Agustín y Hugo.*

*Quienes hicieron esto posible; por su infinito apoyo, paciencia, comprensión  
y cariño.*

*A mis amigos*



“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

José Vasconcelos Calderón (1882-1959).



*"Nuestra tarea debe ser liberarnos a nosotros mismos... ampliando nuestro círculo de compasión para abrazar en él a todas las criaturas vivientes y la totalidad de la naturaleza y su hermosura."*

Albert Einstein (1879 –1955).



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

### **ECA**

Enzima convertidora de la angiotensina

### **EN**

Endopeptidasa neutra

### **FN**

Factor natriurético

### **FNA**

Factor natriurético atrial

### **FNB**

Factor natriurético cerebral (tipo B)

### **FNC**

Factor natriurético tipo C

### **GC**

Gasto cardiaco

### **IC**

Insuficiencia cardiaca

### **ICC**

Insuficiencia cardiaca congestiva

### **Impedancia**

Resistencia a la eyección de un ventrículo determinado).

### **Ley de la Place**

Se refiere al incremento de la tensión de la pared sistólica que estimula la replicación de las sarcómeras en paralelo, incrementando el grosor del miocardio y normalizando así la tensión. (Tensión de la pared = presión x radio/grosor de pared). El incremento del grosor de la pared ventricular compensa la tensión sistólica de pared de un ventrículo sobrecargado de presión.

### **PCP**

Presión capilar pulmonar

### **PDFV**

Presión diastólica final ventricular

### **ProFNA-NT**

Prohormona del factor natriurético atrial N-terminal

### **ProFNB-NT**

Prohormona del factor natriurético cerebral N-terminal

**Relación de Frank-Starling**

La relación de Frank-Starling es un mecanismo adaptativo en el que un incremento en la precarga eleva el funcionamiento cardíaco. Cuanto más se extiende el sarcómero en respuesta al incremento de la precarga, existe una contracción más potente, es decir, cuanto mayor es la presión de llenado, mayor es el volumen de expulsión.

**R-FNA**

Receptor del factor natriurético atrial

**R-FNB**

Receptor del factor natriurético cerebral

**SNA**

Sistema nervioso autónomo

**SNC**

Sistema nervioso central

**SNP**

Sistema nervioso periférico

**SNS**

Sistema nervioso simpático

**SRAA**

Sistema renina angiotensina aldosterona

**VFVP**

Velocidad del flujo venoso pulmonar



## ÍNDICE

Introducción.....	1
Definición de insuficiencia cardiaca.....	2
Enfermedades cardiacas congénitas.....	2
Persistencia del conducto arterioso.....	2
Estenosis de la válvula aórtica.....	3
Estenosis pulmonar.....	4
Defectos del septo ventricular.....	5
Tétrada de Fallot.....	6
PCA reverso con comunicación de derecha-izquierda.....	6
Complejo Eisenmenger.....	7
Defectos del septo atrial.....	7
Displasia valvular mitral.....	7
Displasia valvular tricuspídea.....	8
Enfermedades cardiacas adquiridas.....	9
Enfermedad degenerativa valvular.....	9
Insuficiencia valvular mitral crónica.....	10
Insuficiencia valvular tricuspídea.....	11
Endocarditis infecciosa.....	11
Enfermedades del miocardio.....	12
Cardiomiopatías primarias.....	12
Cardiomiopatía dilatada.....	12
Cardiomiopatía hipertrófica.....	13
Cardiomiopatías secundarias.....	14
Dirofilariasis.....	15
Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.....	16
Disfunción en las poscarga o disfunción sistólica.....	17
Disfunción en la precarga o disfunción diastólica.....	18

Compensación aguda de la insuficiencia cardiaca.....	19
Mecanismos compensatorios.....	19
Mecanismo Frank-Starling.....	20
Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	21
Activación del sistema nervioso simpático.....	25
Desensibilización simpática.....	25
Otras sustancias vasoconstrictoras.....	25
Sustancias vasodilatadoras.....	26
Introducción al factor natriurético atrial.....	28
Farmacocinética del FNA.....	28
Estructura del FNA.....	28
Sitio de producción.....	29
Secreción.....	30
Lugar de acción.....	30
Receptores del FNA.....	31
Metabolismo.....	32
Catabolismo.....	32
Eliminación.....	33
Antagonistas e inhibidores para el FNA y la endopeptidasa neutra.....	33
Acciones por sistemas.....	34
Acciones fisiológicas del FNA.....	34
Efectos renales.....	34
Efectos cardiovasculares.....	35
Interacciones hormonales.....	36
Utilidad práctica del FNA.....	37
Análisis del FNA.....	38
Intervalos de referencia para los factores natriuréticos.....	38
Potencialidad terapéutica.....	40
Utilidad del FNA.....	40

El FNA en el diagnóstico.....	41
FNA y proFNB-NT.....	45
El FNA a futuro.....	47
Mediciones de proFNA.....	49
Factores que influyen las concentraciones de FN circulantes.....	50
El FNA en el pronóstico.....	50
Factores natriuréticos circulantes en enfermedades.....	51
Función cardiaca.....	52
Función pulmonar.....	55
Los FN y la regulación de la homeostasis del fluido.....	55
FNA en el humano.....	55
FNA en el tratamiento.....	56
Perspectivas en investigación.....	58
Inhibidores de la endopeptidasa neutra.....	58
Efectos fisiopatológicos de la endopeptidasa neutra.....	58
Precaución terapéutica.....	59
Fármacos en desarrollo.....	60
Discusión.....	63
Conclusión.....	66
Referencias bibliográficas.....	67

## INTRODUCCIÓN

El manejo de la insuficiencia cardiaca (IC) es una práctica común para el clínico veterinario, ya que al menos uno de cada diez perros sufre algún tipo de problema cardiaco; alrededor del 90% de todos los casos están relacionados a enfermedades cardiacas adquiridas y el 10% restante se vincula con defectos congénitos. En la IC, el corazón no puede bombear sangre a una frecuencia adecuada para mantener los requerimientos metabólicos tisulares o puede hacerlo solo con presiones de llenado elevadas.<sup>1,8</sup> El factor natriurético atrial (FNA) es secretado principalmente como respuesta natural a estados fisiológicos o patológicos,<sup>1, 17, 19, 21</sup> y juega un papel importante en la IC ya que es un antagonista natural del sistema nervioso simpático, de la angiotensina II y de la vasopresina. Está involucrado en la regulación de la presión arterial y el volumen plasmático, por lo que protege a la circulación central contra la sobrecarga de volumen.<sup>2, 8, 19, 21</sup> El sistema de los factores natriuréticos y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) están comprometidos en la regulación de la función vascular, cardiaca y renal.<sup>4, 11, 19, 21</sup> El progreso de la IC se relaciona con la caída en la fracción de eyección e incremento de las presiones de llenado del corazón y se asocia con aumento de los niveles de FNA. De esta manera el FNA puede ser útil para estimar la presencia y posible pronóstico de IC en perros, y podría servir como un marcador funcional de enfermedad cardiaca. El diagnóstico de la IC en la actualidad, se basa en signos clínicos, radiografía de tórax y electrocardiograma, que se complementa con la ecocardiografía que sigue siendo la prueba fundamental. Sin embargo, se necesitan pruebas más sensibles y específicas para llegar a un diagnóstico seguro. También el efecto hemodinámico del FNA, puede ser una alternativa en el área terapéutica como coadyuvante en el tratamiento de perros con IC. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica del papel que juega el FNA en la IC en perros.

## **DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA**

La insuficiencia cardiaca (IC) es el resultado final de una enfermedad cardiaca grave y constituye un síndrome clínico en el que el deterioro del bombeo disminuye la eyección ventricular y dificulta el retorno venoso.<sup>1</sup> Durante la IC, el corazón no puede impulsar sangre a un ritmo adecuado para satisfacer las necesidades metabólicas tisulares o lo puede hacer únicamente elevando las presiones de llenado.<sup>2-4.</sup>

La IC puede manifestarse en un paciente por diversas causas. Debido a la presencia de una malformación congénita en el corazón, o el desarrollo de una enfermedad cardiaca adquirida, existe evidencia de que algunas patologías sistémicas pueden contribuir al desarrollo clínico de IC, como la presencia de neoplasias por ejemplo el hemangiosarcoma.<sup>3-5.</sup>

Las causas de IC en el perro pueden clasificarse en congénitas y adquiridas.

## **ENFERMEDADES CARDIACAS CONGÉNITAS**

Una cardiopatía congénita engloba alteraciones morfológicas y funcionales del corazón y los grandes vasos adyacentes que están presentes en el momento del nacimiento.<sup>1, 6, 7.</sup> También puede surgir de la alteración o el cese del desarrollo embrionario del corazón rudimentario. Las consecuencias finales de estos fallos pueden incluir alteraciones de la anatomía macroscópica o incapacidad del corazón para realizar sus funciones normales de mantener las presiones arteriales y venosas en límites normales y aportar una perfusión adecuada a los tejidos con sangre oxigenada.<sup>1, 3, 8.</sup>

Las malformaciones del corazón y los grandes vasos constituyen un porcentaje relativamente pequeño pero con importancia clínica de las alteraciones cardiovasculares.<sup>3, 9.</sup>

Estudios realizados en Norteamérica indican que la prevalencia de cardiopatías congénitas en perros es hasta del 10% de las patologías cardiacas en general de las admisiones hospitalarias. Los defectos congénitos cardiacos descritos con mayor frecuencia en perros son: persistencia del conducto arterioso, estenosis de la válvula aórtica o subaórtica, estenosis de la válvula pulmonar,<sup>1, 3, 4, 10</sup> defectos del septo ventricular, tetrada de Fallot, entre otras como persistencia del conducto arterioso reverso, complejo de Eisenmenger, defectos del septo atrial y displasias valvulares (mitral y tricuspídea).<sup>2, 5, 8, 11.</sup>

### **Persistencia del conducto arterioso**

La persistencia del conducto arterioso (PCA) es la cardiopatía congénita más frecuente y causa problemas cuando el conducto arterioso, que en vida fetal comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar, no se cierra al momento del nacimiento (imagen 1).<sup>6-8.</sup>

Existen dos formas clínicas de presentación: PCA con flujo de izquierda a derecha y PCA con flujo reverso (de derecha a izquierda).<sup>1, 3, 5.</sup>

Lo más común es encontrar PCA de izquierda a derecha, ya que la presión de la arteria aorta supera a la de la arteria pulmonar. Cuando el conducto no se cierra, la sangre se desvía a través de él desde la aorta caudal a la arteria pulmonar en cada sístole ventricular. Esta comunicación izquierda a derecha ocasiona una sobrecarga de volumen de la circulación pulmonar, atrio y ventrículos izquierdos.<sup>5, 11.</sup>

Los pacientes que cursan con PCA de izquierda a derecha, manifiestan una signología clínica que corresponde a la de una IC izquierda: tos, intolerancia al ejercicio, entre otros.<sup>1, 5.</sup> Y los pacientes que cursan con un PCA de derecha a izquierda pueden manifestar signos clínicos de IC derecha: ascitis, distensión yugular, y pulso yugular positivo.<sup>5,11.</sup>



**Imagen 1.** Persistencia del conducto arterioso. (Tomado de: <http://www.pedsurg.com.pe/ductuspermeable.jpg>).

### **Estenosis de la válvula aórtica**

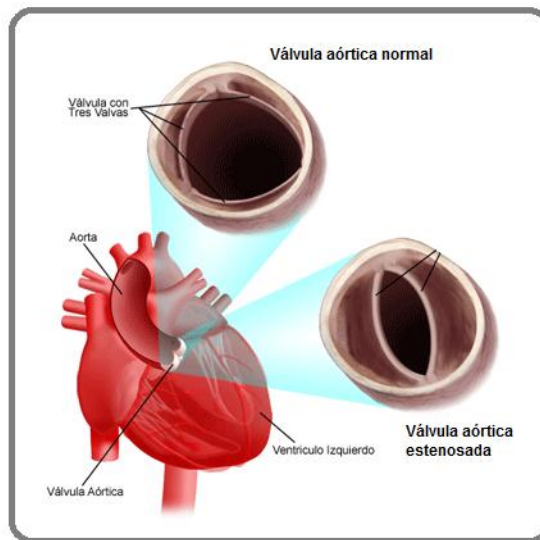
Es una constricción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. La estenosis aórtica puede ser valvular, supra valvular o subvalvular, y con base a las características de la obstrucción puede clasificarse como fija o dinámica; aunque solo la subvalvular es dinámica.<sup>2, 5, 11.</sup>

La estenosis aórtica subvalvular es la malformación cardiaca más frecuente en perros de raza grande y constituye más del 95% de las lesiones identificadas (imagen 2).<sup>1, 2, 11, 12.</sup>

Las lesiones de estenosis subaórtica (ESA) se pueden clasificar en tres grados: leve o grado 1 que consiste en nódulos grisáceos, pequeños y poco elevados en la superficie endocárdica del tabique ventricular por debajo de la válvula aórtica, moderadas o grado 2 que consisten en un aro estrecho de endocardio engrosado grisáceo que se extiende parcialmente sobre el infundíbulo del ventrículo izquierdo, y graves o grado 3 que consisten en una banda fibrosa tipo anillo que rodea completamente el infundíbulo del ventrículo izquierdo inmediatamente por debajo de la válvula aórtica. Este anillo crece sobre el endocardio, se extiende por él y puede afectar la válvula craneoventral de la válvula mitral y la base de las válvulas aórticas. El anillo estenótico consta de fibras reticulares de unión laxa, mucopolisacáridos en la sustancia amorfa y fibras

elásticas. En lesiones avanzadas se pueden encontrar haces aislados de colágeno e incluso cartílago.<sup>3, 4.</sup>

La ESA produce una sobrecarga hemodinámica de presión para el ventrículo izquierdo, aumentando así la poscarga y originando el desarrollo de hipertrofia concéntrica, lo que conduce a procesos congestivos hacia el atrio izquierdo y la vasculatura pulmonar,<sup>7,8,12</sup> presentándose la signología clínica de ICC izquierda,<sup>1, 2</sup> que puede ir desde la presencia de tos, intolerancia al ejercicio, hasta síncope. También se pueden afectar los riñones ya que reciben el 30% del gasto cardíaco, por lo tanto, cuando se tiene ESA, disminuye la perfusión renal y los pacientes pueden presentar insuficiencia renal.<sup>5</sup> Los perros con ESA grave pueden desarrollar IC izquierda por insuficiencia miocárdica, insuficiencia diastólica debida a aumento de la rigidez ventricular, insuficiencia mitral, fibrilación auricular o una combinación de estos factores y es una situación grave que puede llevar a una muerte prematura.<sup>3, 4.</sup>



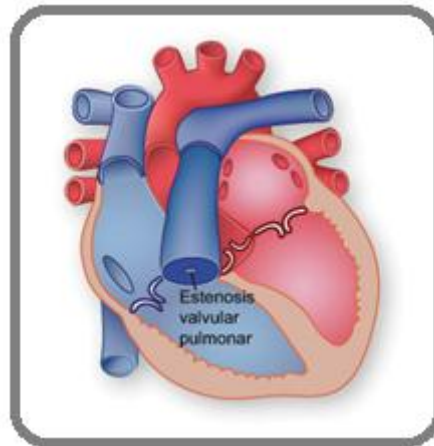
**Imagen 2.** Estenosis de la válvula aórtica. (Adaptada de:

[http://3.bp.blogspot.com/\\_uNuaNpzueto/Sp6COpWU4zI/AAAAAAAAAAM/gkNRtU9mYlo/S740/sm\\_2487.gif](http://3.bp.blogspot.com/_uNuaNpzueto/Sp6COpWU4zI/AAAAAAAAAAM/gkNRtU9mYlo/S740/sm_2487.gif)).

## Estenosis pulmonar

La estenosis pulmonar (EP) es un estrechamiento en cualquier punto del tracto de salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar (imagen 3). La lesión puede ser valvular, subvalvular o supraválvular. Las segundas pueden deberse a lesiones fibrosas fijas o a un engrosamiento del miocardio que provocan un estrechamiento dinámico del tracto de salida durante la sístole. Con frecuencia se observa estenosis valvular y subvalvular combinadas.<sup>3, 5, 7</sup> En la mayoría de los casos de EP, el defecto aparece de forma aislada, y a menudo acompaña a otras alteraciones cardíacas, como la displasia tricuspídea.<sup>1, 3, 6.</sup>

La hipertrofia concéntrica reduce la capacidad diastólica del ventrículo derecho, empeora el llenado ventricular y con frecuencia da lugar a una elevación de la presión atrial derecha.<sup>1, 11.</sup> Cuando la presión en el atrio derecho alcanza los 15 mm Hg, se desarrolla distensión yugular, ascitis, derrame pleural u otros signos de IC derecha.<sup>3, 5.</sup>

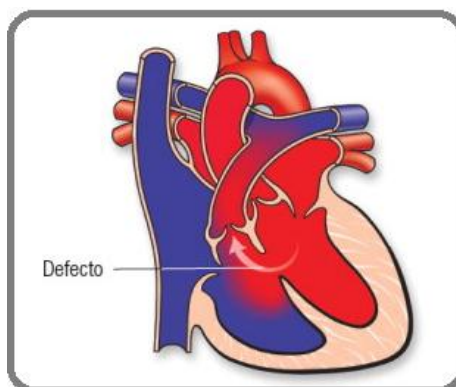


**Imagen 3.** Estenosis pulmonar. (Tomada de: [http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics\\_Esp/Cond/images/fig24\\_pulmsten\\_sp.jpg](http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics_Esp/Cond/images/fig24_pulmsten_sp.jpg)).

### Defectos del septo ventricular

Los defectos del septo ventricular (DSV) consisten en un orificio que permite el paso de sangre de un ventrículo al otro (imagen 4).<sup>1, 6</sup> Los DSV pueden encontrarse como patologías únicas y simples, y combinadas con otros defectos, como el complejo Eisenmenger que, se caracteriza por presentar comunicación interventricular de derecha a izquierda por hipertensión pulmonar.<sup>5</sup>

La mayor parte de los defectos septales ventriculares (DSV) se localizan en la parte alta de la porción membranosa del tabique,<sup>5</sup> casi por debajo de la válvula aórtica sobre la izquierda y debajo de la hojuela tricuspídea septal en la derecha; no obstante, también pueden residir en otras localizaciones del tabique interventricular. Los DSV generan sobrecarga de volumen en los pulmones, atrio izquierdo, ventrículo izquierdo y canal de salida ventricular derecho.<sup>11, 12</sup> El flujo a través de una comunicación interventricular (CIV) tiene lugar durante la sístole ventricular. La magnitud de la comunicación izquierda-derecha ante defectos pequeños (restrictivos) está determinada por el diámetro del defecto y la diferencia de presión sistólica (gradiente) entre los ventrículos. Las comunicaciones grandes pueden sobrecargar el corazón izquierdo o derecho lo suficiente para incrementar las presiones ventriculares diastólicas y ocasionar signos de IC izquierda, derecha o biventricular.<sup>3, 4, 11</sup>

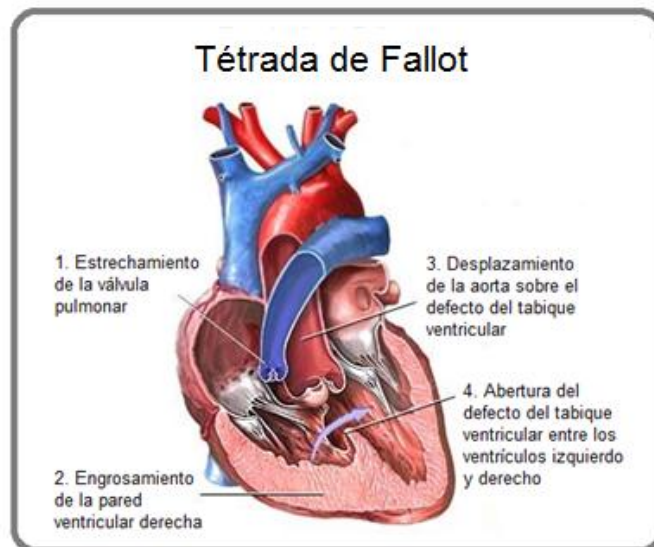


**Imagen 4.** Defecto del septo ventricular. (Tomada de: [http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/image/ucm\\_437975@z\\_extracted~1/medium.jpg](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/image/ucm_437975@z_extracted~1/medium.jpg)).



## Tétrada de Fallot

Las anomalías que se presentan en la tétrada de Fallot (TF) consisten en el defecto del septo ventricular (DSV), estenosis pulmonar (EP), dextraposición de la aorta e hipertrofia ventricular derecha (imagen 5). Esta hipertrofia ventricular derecha es secundaria a las sobrecargas de presión impuestas por la EP y la circulación arterial sistémica.<sup>1, 2, 7, 8, 11, 12.</sup> El flujo de sangre a través de la válvula pulmonar estenosada, ofrece mayor resistencia y la sangre no oxigenada pasa desde el corazón derecho a través del defecto del tabique y se mezcla con la sangre oxigenada que procede del ventrículo izquierdo. Esta condición, sumada a la dextraposición de la aorta (aorta que sale del ventrículo derecho e izquierdo), permite que gran cantidad de sangre sin oxigenación pase directamente a la circulación general, lo que ocasiona hipoxemia arterial, disminución de la saturación de hemoglobina oxigenada, policitemia secundaria y una cianosis característica en los pacientes con TF; una cianosis severa de membranas mucosas craneales y caudales. Que se presenta incluso con el paciente en reposo absoluto.<sup>1, 3, 4.</sup>



**Imagen 5.** Componentes de la tetralogía de Fallot. (Tomada de: [http://4.bp.blogspot.com/\\_m0cB7JQhrRo/R\\_4\\_IaqilDI/AAAAAABOw/dN4BBbMcjrE/s400/18088.jpg](http://4.bp.blogspot.com/_m0cB7JQhrRo/R_4_IaqilDI/AAAAAABOw/dN4BBbMcjrE/s400/18088.jpg)).

## PCA reverso con comunicación de derecha-izquierda

La PCA invertido, es un síndrome clínico en el cual existe una alta resistencia vascular pulmonar que ocasiona comunicación de derecha-izquierda a través de la PCA.<sup>1, 2</sup> La comunicación derecha-izquierda se observa en menor cantidad de pacientes con PCA, que manifiestan fatiga tras el ejercicio, debilidad en los miembros pélvicos, disnea, cianosis diferencial (cianosis de las mucosas caudales con mucosas craneales rosadas), ésta se ocasiona por la localización de la PCA, que comunica de derecha a izquierda desde la arteria pulmonar hacia la aorta descendente, pero evita las ramas proximales de la aorta, lo que aporta un transporte de oxígeno normal a la porción craneal del organismo.<sup>3, 4.</sup>

## Complejo Eisenmenger

El complejo Eisenmenger es el desarrollo de hipertensión pulmonar asociado a un defecto del septo interventricular cardiaco que lleva a una comunicación de derecha a izquierda (imagen 6).<sup>1,7,8</sup> La hipertensión pulmonar sostenida se caracteriza por cambios progresivos e irreversibles en las arterias pulmonares semejantes a los que se presentan en la PCA, como la comunicación entre la circulación sistémica y la pulmonar, así como cianosis.<sup>3, 4, 12</sup> Estos pacientes tienen un pronóstico reservado a corto plazo y muy reservado a largo plazo.<sup>3, 4</sup>

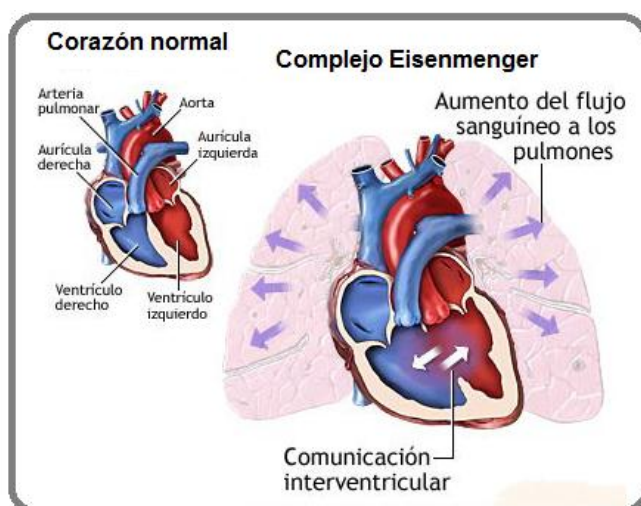


Imagen 6. Complejo Eisenmenger. (Adaptada de: <http://adolfoneda.com/wp-content/uploads/2008/09/22710.jpg>).

## Defectos del septo atrial

Un defecto septal atrial consiste en una comunicación entre los dos atrios a causa de un orificio en el septo interatrial. En la mayoría de situaciones tiene como consecuencia el paso de sangre del atrio izquierdo al atrio y ventrículo derechos, pero si existen anomalías del corazón derecho la comunicación puede ser de derecha a izquierda.<sup>1, 12</sup>

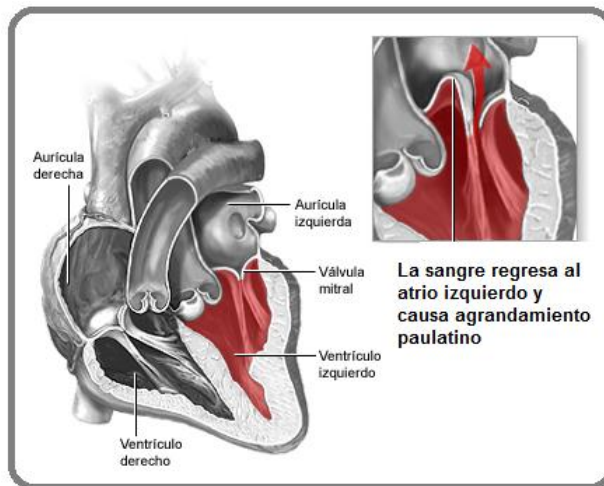
## Displasia valvular mitral

Las malformaciones congénitas del aparato valvular mitral comprenden cuerdas tendinosas acortadas o muy elongadas, inserción directa de la cúspide valvular en un músculo papilar, cúspides valvulares hendidas, acortadas o engrosadas, prolapso de hojuelas valvulares, músculos papilares desplazados hacia arriba o deformados, y dilatación excesiva del anillo valvular (imagen 7). La regurgitación valvular es la anomalía funcional predominante y puede ser pronunciada (imagen 8).<sup>8, 11, 12</sup>

La estenosis del orificio valvular mitral es una malformación que tiene como consecuencia la aparición de un flujo regurgitante y es poco común.<sup>1</sup> La obstrucción del llenado ventricular incrementa la presión atrial izquierda y puede desencadenar el desarrollo de edema pulmonar. Con presentación de signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) izquierda.<sup>1, 11</sup>



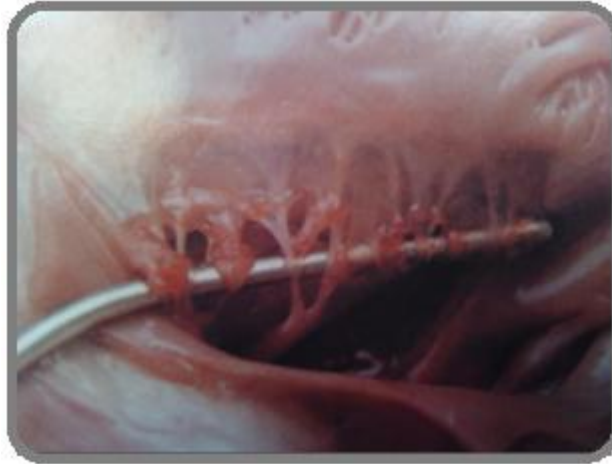
**Imagen 7.** Displasia valvular mitral. Cuerdas tendinosas sumamente cortas. (Tomado de Mucha Carlos J, Aparecido A, Camacho G, Ynaraja E. Atlas de cardiología en pequeños animales. Ed. Intermédica. 2005. Argentina).



**Imagen 8.** Regurgitación valvular debida a displasia valvular. (Adaptada de: <http://3.bp.blogspot.com/-ud0V5D3Ck1w/T5oW4r4HEmI/AAAAAAACEg/UXXDCFmXKak/s1600/Valvula+Mitral.jpg>).

### **Displasia valvular tricuspídea**

La displasia de la válvula tricúspide (DVT) es una malformación congénita de las hojas de la válvula tricúspide, las cuerdas tendinosas o los músculos papilares que suele producir regurgitación tricúspide (imagen 9). Es una alteración cardíaca congénita poco habitual que se presenta en perros y gatos.<sup>1, 6, 7</sup> La DVT es usualmente asociada con incompetencia tricúspide y, raramente, con estenosis tricúspide. La regurgitación tricúspide resulta en una sobrecarga de volumen del atrio y ventrículo derecho y puede progresar a IC derecha.



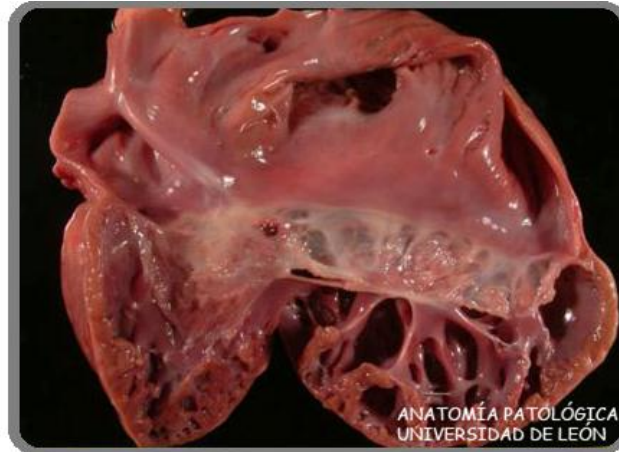
**Imagen 9.** DVT en un canino. Detalle de la valva septal displásica. Se observan las cuerdas tendinosas cortas. (Tomado de Mucha Carlos J, Aparecido A, Camacho G, Ynaraja E. Atlas de cardiología en pequeños animales. Ed. Intermédica. 2005. Argentina).

## ENFERMEDADES CARDIACAS ADQUIRIDAS

### Enfermedad degenerativa valvular

La enfermedad degenerativa valvular (EDV) es la patología cardiovascular mas frecuente en los perros. Es un proceso degenerativo no asociado a inflamación ni a un agente infeccioso que afecta principalmente a las valvas y cuerdas tendinosas del aparato valvular, y en menor grado puede afectar a los músculos papilares y el endocardio (imagen 10). La enfermedad valvular degenerativa crónica también se conoce como endocardiosis, degeneración mixomatosa de las válvulas atrioventriculares, fibrosis valvular crónica e insuficiencia valvular atrioventricular.<sup>5, 8-10.</sup>

En la mayoría de los casos, se afecta únicamente la válvula mitral, mientras que la afección de la válvula tricúspide es poco común. Y en menor frecuencia se afectan ambas válvulas. Las válvulas aórtica y pulmonar normalmente no se ven afectadas.<sup>5, 11.</sup> La EDV resulta en anomalías de las valvas o cúspides de las válvulas atrioventriculares y de las cuerdas tendinosas, lo que puede generar prolapsos valvulares. Un prolapso valvular se refiere a una porción del cuerpo de la válvula que se protruye de manera anormal hacia el atrio durante la sístole. Esto provoca congestión, y por tanto, IC. Como un intento por mantener al organismo en un estado funcional, el miocardio incrementa su función contráctil. Esto lleva al desarrollo de hipertrofia excéntrica; un agrandamiento de la cámara cardíaca y dilatación. La regurgitación atrioventricular severa lleva a agrandamiento de los atrios, por lo que pueden desarrollarse arritmias como la fibrilación atrial, que empeora la hemodinamia y predispone a la presentación de hipertensión pulmonar y a signos clínicos de IC del lado izquierdo. Si esto sucede en la válvula tricúspide, se presentan signos clínicos de ICC derecha.<sup>1-3, 5, 8.</sup> Los procesos degenerativos en las válvulas del corazón pueden causar el reemplazo de tejido endocárdico normal por un tejido fibroso poco elástico, lo que puede favorecer la ruptura de cuerdas tendinosas y la aparición de signos agudos de IC en un paciente estable y en tratamiento.



**Imagen 10.** Enfermedad degenerativa valvular. (Tomada de: <http://www3.unileon.es/personal/wwdmavpp/fotos%20Casos%202004-05/N05-182/Dscf0007.jpg>).

### Insuficiencia valvular mitral crónica

La insuficiencia valvular mitral crónica (IVMC) en perros normalmente está causada por una degeneración mixomatosa progresiva de las válvulas atrioventriculares. La IVMC es frecuente en el perro y se ha estimado que supone del 75% al 80% de las cardiopatías caninas. La enfermedad requiere varios años para que evolucione desde una forma leve, asintomática, a una IVMC grave con signos de IC. Aunque, muchos perros afectados no desarrollan signos clínicos de enfermedad durante su vida. La IVMC supone el 75% de los casos de ICC en perros, siendo una proporción considerable en perros afectados.<sup>2-4, 7, 10.</sup>

La insuficiencia mitral puede deberse a alteraciones en las valvas valvulares, dilatación del anillo atrioventricular, ruptura de las cuerdas tendinosas o una contracción inapropiada de los músculos papilares (imagen 11). Normalmente pueden identificarse más de uno de estos factores cuando existe IVMC. Las consecuencias de IVMC dependen de diversos factores: la reducción del flujo efectivo, el volumen regurgitante, el tamaño y capacidad del atrio izquierdo y la vasculatura pulmonar, el desarrollo de taquiarritmias (atriales o ventriculares) o tromboembolia y ruptura de la pared del atrio izquierdo.<sup>3, 4.</sup>

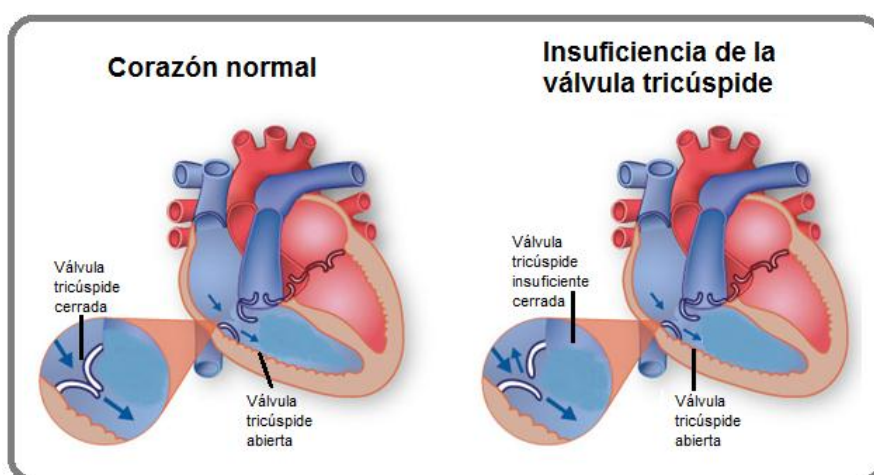


**Imagen 11.** Insuficiencia valvular mitral crónica. (Tomada de: <http://m1.paperblog.com/i/50/503506/cirugia-percutanea-valvula-mitral-L-MSpb4E.jpeg>).



## Insuficiencia valvular tricuspídea

La insuficiencia valvular tricuspídea (IVT), aparece frecuentemente de forma concomitante con una IVMC como consecuencia de cambios valvulares primarios, dilatación ventricular derecha secundaria o por ambos factores (imagen 12). En estas circunstancias, los cambios degenerativos del aparato valvular tricúspide son idénticos a los que se encuentran en la IVMC. Otras afecciones que pueden afectar el aparato valvular tricúspide incluyen endocarditis infecciosas y, rara vez, ruptura de las cuerdas tendinosas. La IVT secundaria o funcional, puede aparecer como consecuencia de una dilatación ventricular derecha en todas las afecciones asociadas a un incremento de la presión ventricular derecha. Estas incluyen dirofilariosis, tromboembolia pulmonar, hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda e hipertensión pulmonar idiopática.<sup>2, 3, 6, 7, 10.</sup> Además de la dilatación ventricular derecha, se desarrolla dilatación atrial derecha, lo que contribuye a la dilatación del anillo tricúspide y a IVT. Y como consecuencia de una presión incrementada en el atrio derecho puede desarrollarse signos de IC derecha.<sup>3, 4, 11.</sup>

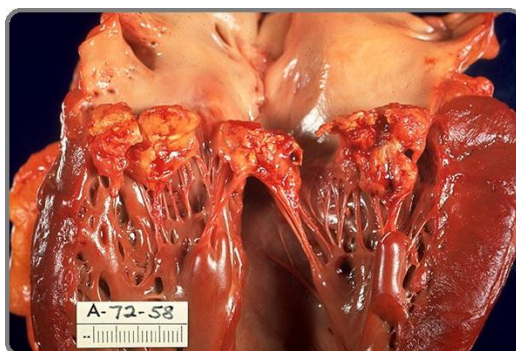


**Imagen 12.** Insuficiencia de la válvula tricúspide. (Adaptada de: [http://www.texasheartinstitute.org/images/ph\\_listen\\_tricuspid-valve-insufficiency\\_esp\\_2.jpg](http://www.texasheartinstitute.org/images/ph_listen_tricuspid-valve-insufficiency_esp_2.jpg)).

## Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad potencialmente mortal que aparece en el endocardio por la colonización de microorganismos, y con frecuencia ocasiona destrucción de las válvulas o de otras estructuras dentro del corazón (imagen 13). La bacteremia ya sea persistente o transitoria es la etiología más frecuente, y es un requisito para el establecimiento de la infección endocárdica.<sup>3, 4.</sup> La superficie endocárdica de la válvula se infecta en forma directa por el paso de la sangre. Las válvulas que se afectan con más frecuencia son la mitral y aórtica.<sup>11</sup> Las vegetaciones pueden ocasionar tromboembolia o infecciones metastásicas, que afectan a múltiples sistemas corporales y producen una gran variedad de signos clínicos. La vegetación asociada a la endocarditis infecciosa afecta principalmente el corazón izquierdo, con la mayor incidencia en la válvula mitral.<sup>3, 4.</sup>

Los microorganismos identificados con mayor frecuencia en perros con endocarditis han sido las especies de *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp* o *Escherichia coli*. Microorganismos adicionales que se han aislado de las válvulas infectadas incluyen *Corynebacterium (Arcanobacterium) sp*, *Pasteurella sp*, *Pseudomona aeruginosa (P. pyocyanea)*, *Erysipelothrix rhusiopathiae (E. tonsillaris)* y *Bartonella vinsonii* subsp. *Berkhoffii*.<sup>1, 11, 12</sup> En casos de endocarditis infecciosa aguda o hiperaguda ocurre necrosis y destrucción del borde valvular o de las cuerdas tendinosas, lo que ocasiona insuficiencia valvular e IC.<sup>3,4.</sup>



**Imagen 13.** Endocarditis infecciosa con degeneración valvular pronunciada. (Tomado de: <http://pathmicro.med.sc.edu/ghaffar/hemo-card.jpg>).

## ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO

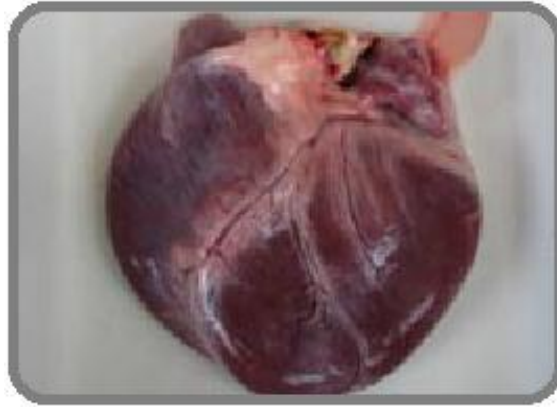
Las enfermedades que afectan el funcionamiento contráctil del miocardio llevan a una condición de insuficiencia miocárdica la que a su vez genera estados de IC.<sup>2, 3.</sup> La insuficiencia miocárdica se clasifica en primaria y secundaria, de acuerdo a la patología que la ocasione. La insuficiencia miocárdica primaria se refiere a una cardiomiopatía (de acuerdo con la organización mundial de la salud [*World Health Organization (WHO)*]), es decir, una enfermedad idiopática que no es el resultado de un desorden sistémico identificable o de otro tipo de enfermedad congénita o adquirida. La insuficiencia miocárdica secundaria se debe a enfermedades del músculo cardíaco que son secundarias a otras patologías.<sup>5, 11, 12.</sup>

### CARDIOMIOPATÍAS PRIMARIAS

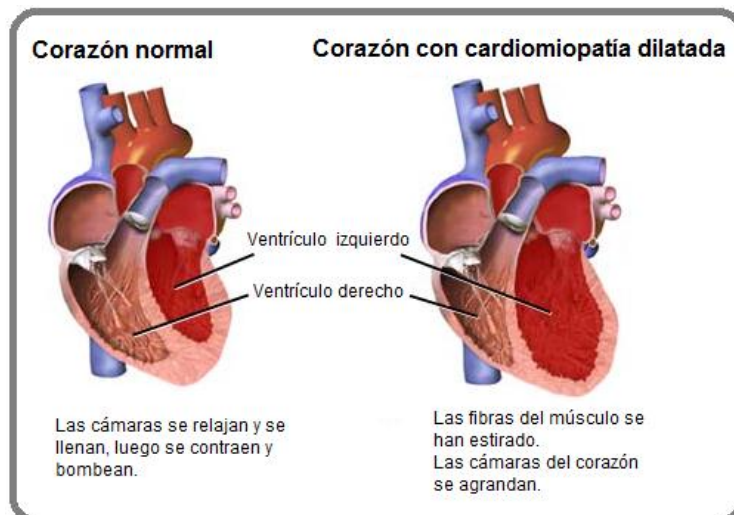
Los perros se afectan comúnmente por dos tipos de cardiomiopatías: la cardiomiopatía dilatada, y la cardiomiopatía hipertrófica.<sup>5, 12, 13.</sup> Aunque también se han descrito la miocarditis y cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.<sup>3, 4, 11.</sup>

#### Cardiomiopatía dilatada

La cardiomiopatía dilatada (CMD) se caracteriza por una reducción de la contractibilidad miocárdica (disfunción sistólica) con presencia de arritmias o sin ellas (imagen 14).<sup>11</sup> La dilatación de la cámara cardíaca progresa como secuela del deterioro del bombeo sistólico y volumen minuto (imagen 15).<sup>1-3,11</sup> Y la activación neurohormonal crónica contribuye al daño miocárdico progresivo, así como también al síndrome de la ICC. Los signos de IC con volumen minuto reducido e ICC izquierda o derecha son comunes en perros con CMD.<sup>8, 11-13.</sup>



**Imagen 14.** CMD en un canino. (Tomado de: <http://www.veterinariamachado.com/wp-content/uploads/2011/10/CARDIOMIOPATIA.jpg>).



**Imagen 15.** Imagen comparativa del corazón normal y el corazón que presenta cardiomiopatía dilatada. (Adaptada de: [http://3.bp.blogspot.com/\\_0QQ0zmQsapc/TLY79ILxa4I/AAAAAAAAABM/mMslrHWKMG8/s1600/cardiomiopatia2.jpg](http://3.bp.blogspot.com/_0QQ0zmQsapc/TLY79ILxa4I/AAAAAAAAABM/mMslrHWKMG8/s1600/cardiomiopatia2.jpg)).

### Cardiomiopatía hipertrófica

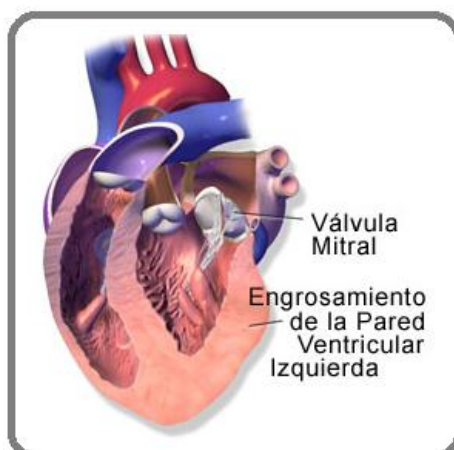
La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) se caracteriza por hipertrofia concéntrica del tabique interventricular y la pared libre del ventrículo izquierdo (imagen 16). La CMH y la variante denominada cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (CMHO) son formas infrecuentes de miocardiopatía canina.<sup>3, 11, 12.</sup>

En esta patología el miocardio del ventrículo izquierdo se encuentra engrosado y la cámara cardiaca es reducida por la hipertrofia concéntrica (imagen 17), lo que ocasiona una rigidez de la cámara cardiaca, y promueve una disfunción diastólica lo que hace que se disminuya la precarga, se agrande el atrio izquierdo y se desarrolle una ICC.<sup>5, 11.</sup>





**Imagen 16.** Cardiomiopatía hipertrófica. Corte transversal de un corazón. Se observa engrosamiento de la pared libre y del septo interventricular y los músculos papilares que dejan casi sin luz al ventrículo izquierdo y como el septo comprime también al derecho, en la parte inferior de la imagen. Al fondo en la parte superior se observa la gran dilatación de la aurícula derecha. (Tomado de: [http://1.bp.blogspot.com/\\_GWI7dmxmSgl/SZQNcOvG4VI/AAAAAAAAAFM/r2fd7Evf1W0/s400/Blog003.jpg](http://1.bp.blogspot.com/_GWI7dmxmSgl/SZQNcOvG4VI/AAAAAAAAAFM/r2fd7Evf1W0/s400/Blog003.jpg)).



**Imagen 17.** Cardiomiopatía hipertrófica. Se observa el engrosamiento de la pared ventricular izquierda. (Adaptado de: [http://images.ddccdn.com/cg\\_esp/images/es1290765.jpg](http://images.ddccdn.com/cg_esp/images/es1290765.jpg)).

## CARDIOMIOPATÍAS SECUNDARIAS

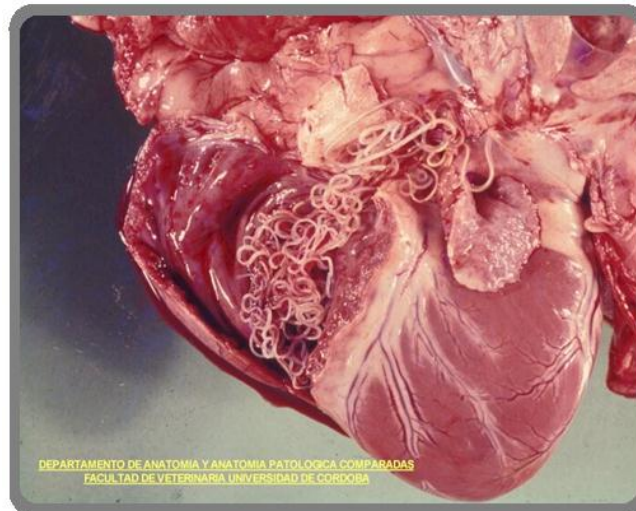
El miocardio puede ser lesionado por una amplia variedad de agentes, por invasión directa del agente infeccioso, toxinas que elabora o por la respuesta inmunológica del huésped.<sup>3,4,11-14</sup> La causas no infecciosas de la miocarditis comprenden agentes cardiotóxicos como el cobalto, catecolaminas, furazolidona, monensina y fármacos como la doxorubicina.<sup>5, 11</sup> Otras causas de enfermedad miocárdica que pueden llevar a insuficiencia miocárdica crónica en perros, son la presencia de agentes infecciosos virales (parvovirus, moquillo, herpesvirus), rickettsias (*Ehrlichia canis*, *Rickettsia rickettsii*), espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*), parásitos (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Neospora caninum*). La isquemia puede causar enfermedad miocárdica por obstrucción de las arterias coronarias o las arteriolas intramurales, o por vasoespasmo prolongado. La miocarditis bacteriana es debida a casos de

bacteremia, sepsis o endocarditis. Los microorganismos involucrados con mayor frecuencia son *Staphylococcus spp* y *Streptococcus spp*. Los infartos miocárdicos han sido relacionados con septicemia, endocarditis bacteriana, embolización coronaria y con neoplasias pulmonares. El hipotiroidismo, la hipercolesterolemia e hiperlipidemia pueden ser otros factores de riesgo.<sup>5, 11, 14.</sup>

### **Dirofilariasis**

La dirofilariasis es una infestación clínica causada por el parásito nemátodo *Dirofilaria immitis*, que es transmitido en forma natural por la picadura de mosquitos de la familia *Aedes spp* y *Culex spp*, que viven en regiones tropicales y subtropicales. Afecta principalmente a miembros de la familia Canidae. A esta enfermedad se asocian condiciones clínicas como el tromboembolismo pulmonar, el síndrome de la vena cava caudal y la IC derecha.<sup>3-5.</sup>

Cuando la infestación por dirofilarias es grave o prolongada, puede dar lugar a un proceso patológico denominado dirofilariasis (imagen 18). En la infestación crónica también se ha reconocido glomerulonefritis, anemia y trombocitopenia. La dirofilariasis grave puede, además, producir manifestaciones multisistémicas agudas y fulminantes, como el síndrome de la vena cava y la coagulación intravascular diseminada. El corazón derecho, compensa primero mediante hipertrofia excéntrica (dilatación y engrosamiento parietal) y, en infecciones graves, se descompensa llevando a IC derecha.<sup>3, 4, 12.</sup>



**Imagen 18.** Infestación por *Dirofilaria immitis*. (Tomado de: [http://www.uco.es/organiza/departamentos/anatomia-y-anat-patologica/atlas/imagenes/cardio/CARDIO\\_033.JPG](http://www.uco.es/organiza/departamentos/anatomia-y-anat-patologica/atlas/imagenes/cardio/CARDIO_033.JPG)).

## FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La función del sistema cardiovascular es mantener la presión sanguínea arterial normal y el gasto cardiaco mientras mantiene las presiones venosa y capilar normales. El mantenimiento de la presión sanguínea arterial y el gasto cardiaco es necesario para proveer un adecuado flujo sanguíneo para la oxigenación y distribución de nutrientes para los tejidos vitales como el cerebro, corazón y riñones, para satisfacer sus demandas metabólicas y retirar los productos de desecho metabólico que éstos producen.<sup>8, 11, 15.</sup>

El sistema cardiovascular, con su bomba y su sistema de distribución, lleva el contenido arterial de oxígeno hasta los tejidos. La medida de su trabajo está dada por el flujo de salida de la bomba hacia el sistema de distribución, que se conoce como el gasto cardiaco o volumen minuto (cantidad de sangre que bombea el corazón en un minuto). En condiciones fisiológicas normales el organismo aumenta el gasto cardiaco para satisfacer las demandas aumentadas de oxígeno.<sup>15-19.</sup>

Luego de ser expulsado el flujo sanguíneo es distribuido por el sistema vascular, regulado por las arterias de distribución bajo control metabólico y simpático, para perfundir los tejidos según su importancia y nivel de actividad. Si la perfusión tisular cae por debajo del consumo, el tejido presenta isquemia que puede llevar a la muerte por necrosis (infarto). Si esto sucede con el corazón, la consecuencia es la caída del gasto cardiaco con el consiguiente déficit generalizado de perfusión (shock).<sup>15-18.</sup>

Durante la IC el deterioro del bombeo disminuye la eyección ventricular y dificulta el retorno venoso. Ante esta situación, el corazón tiene que elevar las presiones de llenado para impulsar sangre a un ritmo adecuado y satisfacer las necesidades metabólicas tisulares.<sup>1, 4, 8.</sup> La IC resulta en una reducción de las funciones del sistema cardiovascular. La presencia de IC se da por la incapacidad del corazón para impulsar sangre adecuadamente (insuficiencia sistólica), o por un llenado ventricular inadecuado (insuficiencia diastólica), o por ambas causas.<sup>2, 4, 8.</sup>

Independientemente de la causa que ocasione la IC, el resultado final es una disminución del gasto cardiaco y una tendencia a la disminución de la presión arterial. Los pacientes con IC grave tienen un gasto cardiaco reducido o inadecuado incluso en reposo, mientras que los pacientes con IC leve o insuficiencia diastólica presentan un aumento inadecuado del gasto cardiaco ante determinadas perturbaciones como el ejercicio o estrés.<sup>4, 19.</sup> El gasto cardiaco esta determinado por los siguientes factores que afectan el funcionamiento del corazón:

**Frecuencia cardiaca.** Es el número de latidos cardiacos por minuto.<sup>19.</sup>

**Precarga.** Es la fuerza que determina la distensión de las paredes musculares del ventrículo al final de la diástole.<sup>5</sup> Es decir, es un concepto que indica la presión de llenado de un ventrículo.<sup>8.</sup>

**Poscarga.** Se refiere a la tensión de la pared miocárdica que esta en función de la impedancia (resistencia a la eyección de un ventrículo determinado) y de la resistencia

arterial periférica o resistencia periférica total. Esta influenciada por la presión intraventricular y el tamaño de la cámara.<sup>19</sup>

Contractibilidad (inotropismo). Es la fuerza con la cual se contrae una célula miocárdica durante la sístole, y se correlaciona con la concentración de iones de calcio en la célula miocárdica.<sup>19</sup> Esta fuerza de contracción está en relación directa con el gasto cardiaco.<sup>8</sup> Es decir, a mayor fuerza de contracción, mayor es el gasto cardiaco.<sup>5</sup>

## **DISFUNCIÓN EN LA POSCARGA O DISFUNCIÓN SISTÓLICA**

La disfunción sistólica ocurre cuando la habilidad del corazón para bombear sangre esta deteriorada.<sup>1-3,8</sup> La contractilidad deteriorada puede ocurrir con la enfermedad cardiaca primaria (cardiomiopatía dilatada idiopática) o por enfermedad cardiaca secundaria debida a enfermedad cardiaca crónica por diferentes causas, que puede llevar a una cardiomiopatía dilatada. La cardiomiopatía por sobrecarga puede ocurrir secundaria a insuficiencia valvular crónica y derivar en lesiones de comunicación de izquierda a derecha como la PCA o el DSV, la deficiencia miocárdica de L-carnitina que ocurre en perros de raza Boxer y Doberman pinscher, cardiomiopatías metabólicas como el hipotiroidismo y uremia crónica, cardiomiopatía tóxica por doxorubicina, cardiomiopatía infiltrativa por neoplasia como el linfosarcoma y la amiloidosis.<sup>1, 2, 8</sup>

La insuficiencia valvular es una de las causas más comunes de disfunción sistólica en la medicina veterinaria. La incompetencia de la válvula atrioventricular debida a endocardiosis, endocarditis o malformación congénita, permite una eyección retrógrada (regurgitación) de sangre dentro del atrio correspondiente durante la sístole, reduciendo el flujo de salida y disminuyendo el gasto cardiaco.<sup>8</sup>

Poscarga excesiva: de manera normal, un incremento abrupto en la poscarga causa un efecto inotrópico positivo. Pero, cuando la sobrecarga hemodinámica es severa, la contractibilidad miocárdica puede llegar a ser deprimida. La poscarga incrementada de forma crónica conduce a una reducción en el índice de eyección y la cantidad de sangre eyectada en una precarga dada.<sup>2, 8</sup>

Precarga inadecuada: en casos en los cuales la precarga inadecuada es la anomalía hemodinámica primaria como en el taponamiento cardiaco, donde la reducción en la precarga disminuye el volumen de golpe y el gasto cardiaco. Normalmente, la precarga reducida puede ser compensada por mecanismos sistémicos que resultan en incrementos en el retorno venoso y volumen diastólico final ventricular. Sin embargo, la efusión pericárdica significativa obstruye la afluencia venosa y limita el volumen diastólico final, e impide al sistema circulatorio compensar completamente para un gasto cardiaco reducido.<sup>8</sup>

## DISFUNCIÓN EN LA PRECARGA O DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

El llenado ventricular adecuado es dependiente de diversos factores como la relajación y elasticidad ventricular (cambios en el largo de la fibra muscular para un cambio en la fuerza) y rendimiento ventricular (cambio en el volumen ventricular para un cambio dado en la presión).<sup>3, 8, 11</sup>. La relajación ventricular puede ser disminuida en diversos desórdenes o enfermedades como la CMH idiopática e isquemia.<sup>2, 19</sup>. Mientras el rendimiento ventricular puede ser reducido por un incremento en la presión de llenado asociada con sobrecarga de volumen, un incremento en la masa muscular o en el grosor de la pared así como con la hipertrofia miocárdica concéntrica, o una disminución en la distensibilidad ventricular (normalmente asociado con compresión extrínseca del corazón). Las enfermedades que resultan en fibrosis miocárdica como la cardiomiopatía restrictiva también causan una disminución en el rendimiento ventricular.<sup>8, 16-20</sup>. La disfunción diastólica puede incrementar la presión diastólica final ventricular, la cual también se transmite al atrio correspondiente y al sistema venoso. La elevación en las presiones venosas puede resultar en edema pulmonar alveolar e intersticial, o ascitis a través de factores hidrostáticos.<sup>3, 8</sup>.

En caso de lesiones agudas del corazón, el gasto cardiaco disminuye y tiene lugar una insuficiencia cardiaca aguda (ICA), esta fase, se conoce como descompensación transitoria e inicia la activación de los mecanismos compensadores. En los perros, la IC habitualmente es un problema crónico y la fase de descompensación transitoria se fusiona con otras fases. A medida que la compensación tiene lugar, el gasto cardiaco y los signos clínicos mejoran de forma constante, debido a que el corazón y la circulación están llevando a cabo un trabajo extra; esta fase compensada se denomina hiperfunción estable. La hiperfunción crónica conduce a una progresión de la disfunción ventricular izquierda, muerte de los miocitos, desarrollo de signos clínicos y muerte.<sup>3, 11, 12</sup>.

La respuesta inicial del organismo con respecto al sistema cardiovascular; es el mantenimiento de la presión arterial media.<sup>19</sup>. Mantener el flujo sanguíneo tisular y las presiones capilares sistémica y pulmonar normales.<sup>1, 3, 12, 15, 18</sup>. Las influencias del sistema nervioso y de las hormonas sobre el sistema cardiovascular se denominan mecanismos neurohumorales o mecanismos de control extrínsecos, ya que actúan sobre los órganos enviando las órdenes desde fuera. Los mecanismos de control cardiovascular local sobre tejidos individuales se denominan mecanismos de control intrínseco. Estos predominan sobre los mecanismos extrínsecos en el control del flujo sanguíneo de los órganos críticos o vitales, que son el corazón (circulación coronaria), el cerebro y los riñones. Los extrínsecos o neurohumorales predominan sobre los intrínsecos cuando se trata del control del riego de los órganos no vitales, entre los que se incluyen el bazo y el resto de la musculatura esquelética. Los órganos no críticos son aquellos que pueden resistir reducciones temporales de flujo sanguíneo y metabólico para que otros órganos críticos puedan disponer de flujo extra, necesario para la supervivencia en una situación de lucha y huida.<sup>21-23</sup>.

## COMPENSACIÓN AGUDA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La disminución del gasto cardiaco produce una reducción inicial de la presión arterial sistémica debido a que se expulsa una menor cantidad de sangre hacia la aorta y la resistencia y la impedancia se mantienen hasta este momento normales; es decir, no se ha presentado vasoconstricción. Cuando disminuye la presión sistólica intraventricular se produce una disminución inicial del volumen residual, a través de los barorreceptores arteriales el organismo detecta inmediatamente la disminución de la presión sistólica, así como la disminución del flujo sanguíneo y la perfusión tisular. La respuesta inicial es una vasoconstricción de las arteriolas sistémicas; esta contracción de las arteriolas se consigue mediante un incremento de las concentraciones de norepinefrina; por medio de la estimulación de receptores  $\alpha_1$ , angiotensina II, vasopresina y endotelina circulantes, y a un aumento de la descarga del sistema nervioso simpático (SNS).<sup>1, 17-19</sup> Las catecolaminas también aumentan la capacidad de contracción, mediante el estímulo de los receptores  $\beta_1$ , y de la frecuencia cardiaca. Estos mecanismos hacen que el volumen de latido vuelva a ser normal y la contracción arteriolar aumenta la resistencia y a su vez la impedancia del flujo de salida aórtico. El aumento del flujo hacia la aorta y de la resistencia permite recuperar una presión sanguínea normal.<sup>1, 19</sup>

Cuando se recupera la homeostasia, el corazón crea un mecanismo de protección ante el estímulo prolongado de las catecolaminas, posterior a la compensación inicial. Por lo que los receptores cardiacos  $\beta_1$  sufren un proceso denominado de acomodamiento que hace que las catecolaminas no puedan estimularlos con la misma intensidad. Entonces la capacidad de contracción disminuye de nuevo, aunque no por completo. Ante esta situación el corazón necesita un sistema alterno para aumentar el volumen de latido.<sup>1, 8</sup>

En la insuficiencia cardiaca crónica, el organismo eleva de forma permanente los niveles de catecolaminas, angiotensina II, vasopresina y endotelina circulantes para mantener la vasoconstricción y a su vez la presión arterial sistémica. Al inicio, el volumen diastólico final es incrementado para aumentar el volumen minuto, mediante el mecanismo de Frank-Starling y de forma crónica por la presencia de hipertrofia excéntrica.<sup>8</sup> Los riñones son estimulados para retener sodio y agua, para aumentar el volumen sanguíneo y por lo tanto, el retorno venoso al ventrículo.<sup>1, 11, 12</sup> Los signos clínicos que se observan en el curso de la IC se deben principalmente a la activación crónica de los mecanismos compensadores que tratan de mantener la presión arterial.<sup>3</sup> Y en un intento de mantener la presión arterial, el sistema cardiovascular permite que la presión venosa aumente y redistribuye el gasto cardiaco, manteniendo el flujo sanguíneo dando prioridad a los órganos esenciales.<sup>3, 8, 11, 15, 16</sup>

## MECANISMOS COMPENSATORIOS

El sistema cardiovascular está ligado al sistema nervioso central (SNC) y al sistema renal y endócrino, para mantener las variables cardiovasculares dentro de parámetros

normales. La prioridad de esta integración, es mantener la presión arterial y un volumen plasmático eficaz.<sup>4, 15, 24.</sup>

### **Mecanismo Frank-Starling**

La relación de Frank-Starling es un mecanismo adaptativo en el que un incremento en la precarga eleva el funcionamiento cardiaco. Cuanto más se extiende el sarcómero en respuesta al incremento de la precarga, existe una contracción más potente, es decir, cuanto mayor es la presión de llenado, mayor es el volumen de expulsión.<sup>19</sup> El retorno venoso determina la precarga del ventrículo. El mecanismo de Frank-Starling esta relacionado con los incrementos en la precarga para incrementar el rendimiento cardiaco. Los incrementos fisiológicos en volumen diastólico final ventricular son asociados con incrementos en el largo de la fibra miocárdica. Esto permite a los sarcómeros acercarse al límite superior de su función para un alargamiento óptimo, donde es capaz de generar la cantidad de fuerza máxima durante la contracción.<sup>1, 2, 8, 19.</sup> Los cambios hemodinámicos que suceden en el mecanismo de Frank-Starling, pueden ser asociados a los que se presentan ante el ejercicio, ya que el rendimiento cardiaco se aumenta durante el ejercicio, mediante un incremento en el ritmo y contractibilidad cardiacos por incremento en la actividad del SNS, incremento del retorno venoso (precarga) con una contracción más vigorosa (mecanismo de Frank-Starling) y una poscarga reducida asociada con resistencia vascular periférica reducida. De esta manera el funcionamiento cardiaco es incrementado durante el ejercicio en ausencia de IC.<sup>8</sup>

Durante la IC, el gasto cardiaco y el funcionamiento ventricular pueden ser mantenidos dentro de los límites normales durante el reposo debido a que la fibra muscular se alarga al final de la diástole ventricular y la precarga es elevada. De esta manera el funcionamiento se mantiene, a través del mecanismo de Frank-Starling.<sup>8, 19.</sup> En la IC los factores que normalmente ayudan a mantener el rendimiento cardiaco durante el ejercicio, causan incrementos en la precarga y en la presión diastólica final ventricular (especialmente en un ventrículo incompetente), con la amenaza de formación de edema.<sup>8, 18.</sup>

El aumento del llenado ventricular (precarga) produce mayor fuerza de contracción y eyección de sangre. El mecanismo de Frank-Starling es una propiedad del corazón, que permite ajustes latido a latido que equilibran la salida de los ventrículos e incrementan el volumen minuto global en respuesta a los incrementos agudos de las cargas hemodinámicas. Los aumentos agudos de la carga cardíaca se deben al desarrollo o exacerbación repentina de la insuficiencia valvular, hipertensión arterial y obstrucciones en el canal de salida. El efecto del mecanismo de Frank-Starling colabora en la normalización del volumen minuto, bajo condiciones de mayor carga de presión y/o volumen, pero también incrementa el esfuerzo parietal ventricular y el consumo de oxígeno. El esfuerzo parietal ventricular guarda relaciones directas con la presión y dimensiones internas del ventrículo, pero inversas con el espesor de la pared (ley de La Place).<sup>3, 11, 12, 20.</sup>

## Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un sistema compensatorio neurohormonal complejo que funciona para mantener la presión sanguínea relativamente normal y la perfusión tisular cuando el rendimiento cardíaco está reducido.<sup>8, 17, 22.</sup>

En la ICC la disminución del gasto cardíaco disminuye el flujo sanguíneo renal, lo que estimula la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular que está innervado por fibras del SNS a través de la estimulación directa de receptores adrenérgicos  $\beta_1$ . La renina es producida por células epiteloides que están situadas en la capa media de las arteriolas aferentes.<sup>21, 22.</sup> Así como en la mácula densa que es una región de tejido especializado situada en los túbulos distales que modula la secreción de renina aumentándola cuando detecta una disminución en los niveles de cloro y sodio.<sup>1</sup> La renina inicia una cascada de conversión del angiotensinógeno (péptido precursor) que es producido en el hígado, en angiotensina I (forma inactiva), que posteriormente es convertida en angiotensina II (forma activa) por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en la sangre (Figura 1). La ECA se encuentra principalmente en el pulmón, en los límites tisulares y en las células endoteliales de la luz de los vasos sanguíneos de todo el sistema vascular. Ésta enzima también participa en la degradación de otras cininas vasodilatadoras.<sup>3, 11, 18, 19.</sup>

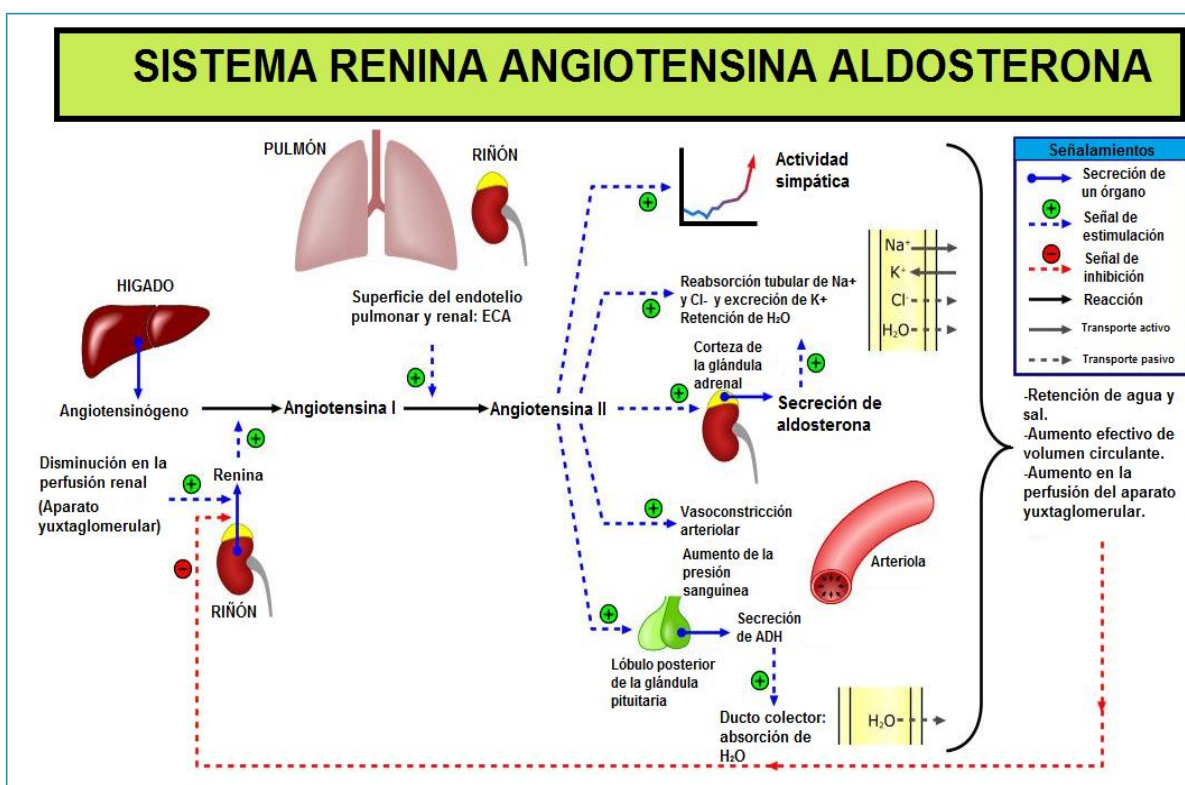


Figura 1. Activación del SRAA. (Adaptado de: <http://handresen.perulactea.com/wp-content/uploads/2008/08/u5.jpg>).



La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, causa activación del SNS y un incremento en la síntesis y liberación de aldosterona; además de tener varios efectos: 3, 8, 11.

- Favorece la acción de las catecolaminas para tratar de eliminar el estado de hipotensión.<sup>18</sup>
- La angiotensina II puede convertirse en angiotensina III que también actúa como un vasoconstrictor.
- Puede estimular la corteza adrenal para la secreción de aldosterona.
- Aumenta la fracción de filtración glomerular en la nefrona a través de la constricción de la arteria renal eferente y contracción mesangial mediada por estimulación simpática en presencia de un volumen minuto y perfusión renal reducidos.<sup>18-20</sup> En los capilares peritubulares aumenta las presiones oncóticas y disminuyen las hidrostáticas, incrementando la reabsorción de líquido y sodio tubulares.<sup>25</sup>
- Retiene sodio mediante el efecto directo sobre los túbulos renales.
- Aumenta la sed mediante la acción del SNC y aumenta el volumen plasmático
- Aumenta la síntesis y liberación de la hormona antidiurética (ADH), mediante efectos en el núcleo supraóptico del hipotálamo y en la neurohipófisis posterior.<sup>19-21</sup> También se libera por estimulación de los barorreceptores reduciendo las presiones de perfusión del SNC y por la estimulación de quimiorreceptores. La ADH es un potente vasoconstrictor y los niveles circulantes elevados provocan un aumento de la retención de líquidos en los túbulos distales de la nefrona. Además puede producir un incremento de la secreción de hormona adrenocorticotropa y de los niveles de cortisol.<sup>19, 24-27</sup> La ADH también potencia los efectos de la noradrenalina y angiotensina II.<sup>3, 11</sup>
- Aumenta la fuerza de contracción del miocardio, permitiendo el incremento de la entrada de iones de calcio a la célula en las fases de más susceptibilidad a la contracción.
- Aumenta la síntesis de noradrenalina y liberación en todo el SNA, incluyendo las fuentes miocárdicas.
- Aumento de la liberación de catecolaminas de las células cromafínicas de la médula adrenal.<sup>19</sup>
- Estimula factores de crecimiento, favoreciendo la remodelación de los vasos y el miocardio.
- Puede estimular remodelación vascular al reducir la síntesis de óxido nítrico o mediante el aumento de la degradación local de bradicinina por parte de la ECA. La remodelación vascular ocasiona cambios estructurales que disminuyen la distensibilidad del sistema arterial.<sup>3</sup>
- Estimula el crecimiento de las células del músculo liso, dando lugar a hiperplasia celular, hipertrofia y apoptosis.<sup>3</sup>
- Facilita la síntesis y liberación de norepinefrina neuronal, bloquea la recaptación de norepinefrina neuronal, e incremento de la secreción de epinefrina adrenal.<sup>11</sup>

El aumento del nivel de angiotensina II se asocia a la formación de superóxido (agresión oxidativa), secreción de endotelina, activación de plasminógeno, producción de FNT- $\alpha$  (inflamación), hipertrofia de fibroblastos y aumento de la producción de

colágeno. De manera, que el resultado final es la fibrosis de los miocitos y las paredes vasculares. La angiotensina II desempeña un papel clave en el desarrollo de la hipertrofia patológica, ejerciendo efectos citotóxicos sobre el miocardio, ocasionando necrosis de miocitos y contribuyendo a la disfunción del miocardio. La estimulación de los receptores de angiotensina ( $AT_1$ ) es responsable de la alteración de la expresión genética y reprogramación genética de los miocitos y fibroblastos cardiacos, lo que conduce a un aumento de la actina  $\alpha$  esquelética, el FNA y cadena pesada de la miosina  $\beta$ , así como a un aumento de fibronectina y empeoramiento de la función cardiaca.<sup>17,18, 25- 27.</sup>

La activación del SRAA contribuye a la vasoconstricción, lo que incrementa la poscarga y el consumo de oxígeno miocárdico e induce retención de sodio y agua a nivel renal. La remodelación cardiaca y de los vasos periféricos es estimulada por el SRAA, esta condición favorece la progresión de la disfunción ventricular izquierda. La angiotensina II induce necrosis de miocitos asociada a un aumento de la apoptosis y contribuye a la disfunción del miocardio y a la perpetuación y progreso de la disfunción ventricular izquierda.<sup>2-4.</sup> Estos efectos en conjunto incrementarían el volumen de la carga y la presión arterial media. El mantenimiento de la presión arterial sanguínea es vital para la perfusión adecuada del cerebro y el corazón. Estos mecanismos homeostáticos son imprescindibles en hipovolemias agudas debidas a hemorragias o shock.<sup>1, 19.</sup>

La aldosterona es sintetizada en la zona glomerular de la corteza adrenal. Causa retención de sodio en el túbulo contorneado distal del riñón para promover reabsorción de sodio y agua. Estos mecanismos son activados para tratar de incrementar el volumen plasmático para mejorar las presiones de llenado y aumentar la presión sanguínea que se encuentra disminuida debida a la hipotensión. La aldosterona promueve fibrosis del miocardio y músculo liso vascular, por lo que reduce la distensibilidad del sistema arterial. También incrementa la excreción de potasio y magnesio.<sup>3-5, 8, 19-23.</sup>

Los mecanismos neuroendocrinos incluyen sistemas de vasoconstricción/retención de sodio y sistemas vasodilatadores/natriuréticos. Los mecanismos neuroendocrinos funcionan en su totalidad durante la ICC grave.<sup>3, 18, 25.</sup> En la ICC se aumenta la actividad nerviosa simpática y se produce una atenuación del tono parasimpático. Las respuestas vagales tienden a ser inmediatas pero de corta duración, mientras que las simpáticas son más lentas pero de mayor duración.<sup>3, 8.</sup>

Los perros con ICC de aparición natural ocasionada por CMD e insuficiencia mitral presentan un aumento de las concentraciones de noradrenalina. El aumento de la liberación de noradrenalina desde las terminaciones adrenérgicas y su salida hacia el plasma, así como la disminución de la recaptación por parte de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, causan un incremento de las concentraciones de noradrenalina durante el curso de la ICC. La disminución del rendimiento ventricular izquierdo conduce a una hipotensión relativa, lo que estimula a los barorreceptores a activar el SNS.<sup>3, 8, 18, 20, 25.</sup> En pacientes con ICC los niveles plasmáticos de noradrenalina están aumentados, pero presentan una disminución de noradrenalina local en los atrios y ventrículos, que amortigua la respuesta a la activación simpática.

El aumento en la concentración de noradrenalina cerca de los receptores adrenérgicos  $\beta$  conduce a la regulación negativa de estos receptores.<sup>3, 11.</sup>

El aumento de la actividad simpática es parcialmente responsable de la vasoconstricción y la retención de sodio y agua, mientras que la disminución de los depósitos de noradrenalina y los cambios en los receptores adrenérgicos conducen a una disminución de la respuesta contráctil de los miocitos y la respuesta cronótropa del nódulo sinusal durante el ejercicio. La estimulación adrenérgica crónica también da lugar a un aumento de la poscarga y el consumo de oxígeno miocárdico, así como a la aparición de arritmias ventriculares y favorece la progresión de la disfunción ventricular izquierda. La remodelación del corazón y de los vasos periféricos, también estimulada por la activación simpática crónica, favorece aún más la progresión de la disfunción ventricular izquierda. Se sabe, que la estimulación adrenérgica  $\beta_2$  da lugar a vasodilatación y puede ser antiapoptósica y cardioprotectora.<sup>15, 18, 25.</sup>

Los cambios en la presión arterial son detectados principalmente por los barorreceptores de alta presión. Estos barorreceptores son receptores de estiramiento que se encuentran en las paredes del corazón y los vasos sanguíneos y son estimulados por distensión de las estructuras en las cuales se localizan y emiten señales a mayor velocidad cuando se eleva la presión en estas estructuras.<sup>21, 22.</sup> Estos cambios se detectan en el cayado aórtico y el seno carotídeo, también por los mecanorreceptores del miocardio ventricular, los receptores de volumen de los atrios, grandes venas, el aparato yuxtglomerular de los riñones, y la circulación pulmonar. Cuando se presenta un episodio de presión arterial baja se activan mecanismos neuroendocrinos para restablecer la presión arterial normal.<sup>15, 18, 25.</sup>

La vía aferente de los nervios vago y glossofaríngeo produce un reflejo de aumento de la conducción simpática, a través del SNA e incrementa la liberación de catecolaminas desde la médula adrenal.<sup>19-23.</sup> Las catecolaminas como la adrenalina y la noradrenalina aumentan la frecuencia cardíaca y producen estados de hipertensión transitoria, por vasoconstricción periférica y vasodilatación central. El aumento de la frecuencia cardíaca y la taquicardia lleva a una fatiga muscular que finalmente puede producir disminución del gasto cardíaco por insuficiencia miocárdica secundaria a isquemia. Las catecolaminas sensibilizan al miocardio para la generación de arritmias, que puede acentuarse si ya existe isquemia. Al generarse arritmias se desencadena una insuficiencia miocárdica secundaria y disminuye el gasto cardíaco.<sup>5</sup>

La estimulación simpática de los receptores  $\beta_1$  provoca el aumento de las glándulas adrenales y de la contractilidad, lo que incrementa la presión arterial media. La estimulación de los receptores  $\alpha_1$  genera la contracción del músculo liso vascular. La vasoconstricción arteriolar causa un incremento de la presión arterial media, y la vasoconstricción venosa produce un incremento de la presión venosa y en el retorno venoso al corazón, lo que causa un aumento de la presión de llenado (precarga), mediante el mecanismo de Frank-Starling.<sup>18, 19.</sup>

### **Activación del sistema nervioso simpático**

La actividad del sistema nervioso simpático (SNS) aumenta en parte por la inhibición de un barorreflejo parasimpático mediado, así como por la activación del SRAA. Una rápida activación del SNS ayuda a mantener el gasto cardiaco, la presión sanguínea y la perfusión tisular incrementando el retorno venoso al corazón (debido a la vasoconstricción de los vasos esplénicos), la vasoconstricción de otros lechos vasculares, y otros efectos cardiacos cronotrópicos e inotrópicos positivos. La activación temprana del SNS en la IC es benéfica en un principio, pero se convierte en inadecuada cuando se activa de forma crónica.<sup>8, 17-20.</sup>

### **Desensibilización simpática**

La activación crónica del SNS está asociada con niveles elevados de norepinefrina a nivel plasmático, disminución de norepinefrina cardiaca, baja regulación y desensibilización de los  $\beta_1$  receptores adrenérgicos y función barorrefleja anormal. La baja regulación de los  $\beta_1$  receptores adrenérgicos ocurre relativamente pronto (de 24-72 horas) después de la activación del SNS inicial, se hace progresivamente más difícil para el SNS contrarrestar la contractilidad deteriorada. La activación crónica del SNS también sobrecarga el corazón incrementando el retorno venoso hacia el corazón que ya está sobrecargado en volumen, por incremento en el consumo de oxígeno miocárdico que incrementa el ritmo cardiaco y la sobrecarga de volumen.<sup>1,2, 8, 11, 15-17.</sup>

Los beneficios circulatorios a corto plazo de la estimulación simpática (aumento de la contractilidad, frecuencia cardíaca y retorno venoso) se vuelven perjudiciales con el tiempo al incrementar la tensión poscarga y los requerimientos de oxígeno miocárdicos, potenciar el terreno para las arritmias y contribuir con el daño celular y remodelación del miocardio. El mecanismo regulatorio normal del SNS y el sistema hormonal depende del funcionamiento de los barorreceptores arteriales y atriales. La sensibilidad barorreceptora esta atenuada en la ICC, lo cual contribuye a la activación simpática y hormonal sostenida debido a la reducción de los efectos vagales inhibitorios. La disfunción barorreceptora mejora con la reversión de la IC, el incremento de la contractilidad miocárdica, reducción de las condiciones de carga del corazón o inhibición de la angiotensina II, que deprime en forma directa la sensibilidad barorreceptora.<sup>3, 11, 18, 25.</sup>

### **Otras sustancias vasoconstrictoras**

La endotelina es la sustancia vasoconstrictora más potente para el músculo liso vascular. Se encuentra en el cerebro, riñones y células endoteliales.<sup>21, 22.</sup> El aumento se correlaciona con la presión del atrio derecho y la presión capilar pulmonar. El incremento de la concentración de endotelina durante la IC probablemente se debe a un aumento de la producción y no a una disminución de su eliminación. Se ha observado que la hiperexpresión de endotelina cardiaca es suficiente para aumentar las citocinas inflamatorias y ocasionar una cardiomiopatía inflamatoria que da lugar a la IC y muerte. La activación de endotelina miocárdica y plasmática precede a la

activación de SRAA miocárdico y plasmático, aunque la angiotensina II aumenta más la concentración de endotelina. La endotelina desempeña un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial y el flujo sanguíneo durante la ICC.<sup>2-4.</sup>

La vasoconstricción está mediada por el aumento del tono simpático, la activación del SRAA y un aumento de la concentración de endotelina. La ADH se transforma en un potente vasoconstrictor en pacientes hiponatrémicos. Estos mecanismos dan lugar a venoconstricción, que incrementa la presión venosa y el retorno venoso hacia el corazón. La vasoconstricción ayuda a mantener la presión arterial, pero el aumento de la poscarga reduce el volumen sistólico. Los ventrículos insuficientes dependen de la poscarga y el volumen sistólico disminuye con cualquier incremento de la poscarga. Cuando el gasto cardiaco es bajo, el sistema cardiovascular lo redistribuye, reduciendo la perfusión sanguínea de los órganos menos vitales. Los aumentos de la poscarga también incrementan el consumo de oxígeno miocárdico al elevar la tensión parietal.<sup>2, 3, 11, 18.</sup>

### **Sustancias vasodilatadoras**

El óxido nítrico (ON), es el principal regulador fisiológico del tono vascular sanguíneo basal. El ON se produce en las células miocárdicas y regula la función cardiaca a través de efectos dependientes e independientes de los vasos.<sup>21, 22.</sup> Los factores vasculodependientes incluyen la regulación del tono vascular coronario, trombogenicidad y propiedades proliferativas e inflamatorias, así como la comunicación celular que favorece la angiogenia. Los factores independientes de los vasos comprenden los efectos directos del ON en diversos aspectos de la contractilidad de los miocitos, desde la regulación fina del acoplamiento excitación-contracción hasta la modulación de la señal autónoma y la respiración mitocondrial. El ON también mantiene la arquitectura cardiaca y previene la hipertrofia patológica. También puede compensar la ICC en las situaciones de reposo al antagonizar las fuerzas vasoconstrictoras neuroendocrinas.<sup>2, 3, 25.</sup>

La adrenomedulina, es un péptido vasodilatador y natriurético de 52 aminoácidos, que también puede sintetizarse en el corazón en respuesta a sobrecarga de volumen o de presión.<sup>15-17.</sup>

Los factores natriuréticos (FN) son hormonas contrarreguladoras involucradas en la homeostasis del volumen y la remodelación cardiovascular. Constan del factor natriurético atrial (FNA), factor natriurético cerebral (FNB), factor natriurético tipo C (FNC), y los más recientes factor natriurético dendroaspis y urodilatina. Los FN estimulan la natriuresis, diuresis, vasodilatación periférica y la inhibición del SRAA.<sup>1-4, 8, 15.</sup> Las concentraciones de FNA y el FNB están elevadas en pacientes con disfunción ventricular izquierda; estos valores séricos se correlacionan con la gravedad de la IC y pueden tener un valor pronóstico.<sup>4, 28.</sup>

El estiramiento inducido libera el FNA que sirve para facilitar la excreción de sodio. Sin embargo, los efectos del FNA pueden ser rápidamente anulados debido a la degradación por la endopeptidasa neutra (EN) y a los efectos de sobreestimulación del SRAA y el SNS.<sup>8, 17-21.</sup>

Inicialmente, los mecanismos compensatorios permiten al cuerpo estabilizarse por la disminución del gasto cardiaco, debido al incremento en el volumen sanguíneo y la presión sanguínea. Sin embargo, con la cronicidad, los mecanismos compensatorios no son aptos y facilitan la progresión de la IC.<sup>29-34.</sup>

Los efectos sostenidos del SNS y el SRAA continúan para incrementar la cantidad de trabajo del corazón por incremento del volumen sanguíneo y retorno venoso hacia el corazón que ha sido maximizado con esta habilidad para compensar mediante hipertrofia excéntrica. Las presiones de llenado ventricular comienzan a incrementar, con la amenaza de formación de edema. El inicio de la formación de edema es variable, dependiendo de la severidad y el inicio de disfunción ventricular. Los perros con cardiomiopatía pueden tener un edema leve, y solo muestran signos clínicos mínimos, como taquipnea e intolerancia al ejercicio.<sup>8, 25, 28-31.</sup>

Ante la IC, el organismo responde para tratar de compensar la hipotensión y el gasto cardiaco disminuidos. Los mecanismos que fueron activados en un inicio para compensar la IC, al estar activados de forma constante, terminan por causar una descompensación del organismo que ya cursa con una IC. Entonces, se presenta un estado de hipertensión severa, ante una incapacidad de compensación por parte del organismo de controlar altos volúmenes sanguíneos, por lo que este estado de hipertensión arterial aumenta la poscarga, alterando nuevamente el gasto cardiaco.<sup>3-5, 34-38.</sup>

Cuando los mecanismos compensatorios tratan de equilibrar el gasto cardiaco que se encuentra disminuido, se vuelven descompensatorios y favorecen estados de hipertensión grave. El organismo que en un inicio activó mecanismos para elevar el volumen sanguíneo para restablecer la presión arterial media y el gasto cardiaco, ahora necesita eliminar el exceso de volumen.<sup>5, 36, 38.</sup>

Los ajustes principales del volumen sanguíneo se llevan a cabo en primer término a nivel renal e involucran importantes sistemas reflejos y hormonales que regulan la excreción de agua y sal. Los receptores de distensión atrial y los barorreceptores participan en esta regulación.<sup>16-21.</sup> Los receptores de estiramiento en el atrio izquierdo y en las venas pulmonares están implicados en la regulación del volumen sanguíneo, al ser estimulados inducen un aumento de la diuresis por distintos factores: como la disminución de la secreción de ADH, la reducción de la descarga simpática renal, disminución de la liberación de renina y la que es objeto de este trabajo la liberación de los FN, principalmente del FNA.<sup>15, 39.</sup>

Por esta razón, el objetivo de esta tesis es el de describir la importancia que tienen los factores natriuréticos en la insuficiencia cardiaca y como se pueden utilizar como marcadores de función cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

## INTRODUCCIÓN AL FACTOR NATRIURÉTICO ATRIAL

En 1956, a través de microscopia electrónica se observaron gránulos citoplasmáticos parecidos a los de células endocrinas en cardiomiocitos atriales de cerdos de Guinea. En estos años se reportó que la distensión del atrio izquierdo de perros inducía diuresis. Estas observaciones sugirieron una función endocrina potencial del corazón. Posteriormente se identificó que los extractos ricos en gránulos de tejido atrial demostraron inducir diuresis profunda al ser inyectada de forma intravenosa. El profesor Adolfo de Bold bioquímico argentino reconoció por primera vez en el año de 1981 la función endocrina del corazón al demostrar su hipótesis que elaboró al observar los gránulos aparentemente secretorios en el interior de algunos cardiomiocitos atriales. Identificó primeramente a un péptido de 28 aminoácidos con actividad diurética; es decir el FNA. Esta actividad diurética similar se ha identificado en todas las especies vertebradas estudiadas hasta la fecha. Se han hecho estudios extracardíacos para la identificación de FNA en otros tejidos incluyendo el cerebro, hipófisis, pulmón y riñón para la caracterización de una familia de factores natriuréticos (FN).<sup>39</sup> Los FN son hormonas de estructura similar, pero genéticamente distintas que comparten un anillo central que contiene 17 aminoácidos, unidos por cadenas disulfuro entre dos residuos de cisteína, con un número variable de colas carboxi y amino terminales.<sup>4</sup>

Posteriormente se aisló un segundo factor natriurético del cerebro porcino y se denominó factor natriurético cerebral (FNB) y se encuentra en el cerebro, pero en mayor cantidad en el corazón, incluidos los ventrículos. La forma de esta hormona presente en la circulación sanguínea contiene 32 residuos de aminoácidos. Un tercer factor natriurético fue denominado tipo C (FNC), este contiene 22 residuos de aminoácidos y también hay una forma de 53 aminoácidos de mayor peso molecular. El FNC se encuentra en cerebro, hipófisis, riñones y células endoteliales vasculares. Sin embargo hay poca cantidad en el corazón y en la circulación sanguínea, al parecer es sobretodo un mediador paracrino.<sup>21</sup>

Desde el descubrimiento del FNA, se ha demostrado que el corazón no sólo es una bomba, sino también un órgano endocrino que libera hormonas específicas en respuesta a estímulos definidos.<sup>3, 4</sup>

## FARMACOCINÉTICA

### Estructura del FNA

El FNA es una hormona polipeptídica con un anillo característico de 17 aminoácidos formado por un enlace de disulfuro entre dos cisteínas. Se forma a partir de una gran molécula precursora que contiene 151 residuos de aminoácido, entre ellos un péptido de señal de 24 aminoácidos. Es sintetizada en los miocitos del atrio del corazón y participa en la regulación de la homeostasis hidrosalina. La forma circulante de este polipéptido tiene 28 residuos de aminoácidos (Figura 2).<sup>21</sup>





El FNA también está presente en las neuronas desde la porción anteromedial del hipotálamo hasta las zonas de la parte baja del tronco del encéfalo, y son las que intervienen en la regulación neural del aparato cardiovascular. En general, los efectos del FNA en el cerebro son opuestos a los de la angiotensina II, y los circuitos neurales que contienen dicho factor al parecer participan en reducir la presión arterial y favorecer la natriuresis.<sup>21</sup>

## Secreción

El principal estímulo para la secreción del FNA es la distensión o estiramiento de los atrios por sobrecarga de volumen o aumento de la presión atrial.<sup>39</sup> Los atrios responden directamente a la distensión *in vivo*, liberando el FNA inmediatamente desde los gránulos sintetizados y almacenados previamente en los atrios, en proporción directa a la distensión atrial por incrementos de la presión venosa central, lo que tiene lugar durante la expansión del volumen intravascular.<sup>4, 21.</sup>

Otro estímulo para la secreción de FNA es el incremento de la frecuencia cardiaca (taquicardia).<sup>3</sup> La secreción de FNA también se estimula por sustancias vasoactivas incluyendo la angiotensina II, las catecolaminas (vía adrenoreceptores  $\alpha_1$ ), la endotelina-1 y la vasopresina. El factor de crecimiento fibroblástico básico, la hipoxia, la sustancia P y el factor  $\beta$  de crecimiento transformante también estimulan la liberación de FNA.<sup>39, 40.</sup> La secreción de FNA es mediada por el incremento intracelular de la concentración de calcio y parece ser dependiente de la actividad contráctil de los cardiomiocitos.<sup>38, 39.</sup>

Cuando se incrementa el volumen de líquido extracelular de forma experimental mediante la infusión de solución salina o la inmersión en agua con la cabeza afuera, produce aumento del volumen intravascular e incremento 5 a 6 veces la presión en el atrio derecho, produciendo un incremento similar en la liberación de FNA. La dieta hipersódica es otro factor que induce aumento de la liberación de FNA.<sup>21, 39.</sup>

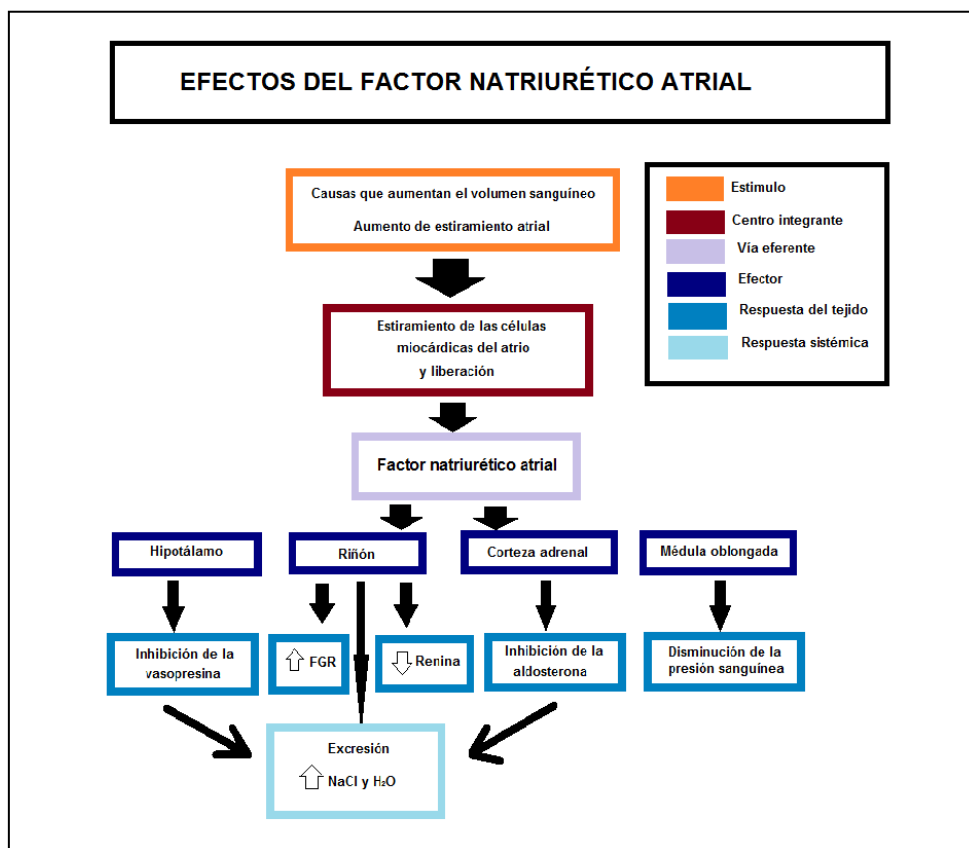
Después de la secreción de los gránulos de almacenamiento atrial, el proFNA (de 126 aa) es dividido por proteasas de la membrana basal y miocárdicas en un fragmento FNA-C terminal (FNA-CT) biológicamente activo de 28 aminoácidos y el proFNA-N terminal (proFNA-NT) de 98 aminoácidos en perros y humanos. Los dos péptidos se secretan en la circulación en cantidades de iguales.<sup>3, 4, 40.</sup>

Los mecanismos y factores expuestos producen un aumento de la liberación de FNA, con elevación de los niveles plasmáticos, esto conduce a una respuesta natriurética y diurética sumamente importante para la homeostasis del volumen de líquido extracelular.<sup>40</sup>

## Lugar de acción del FNA

Una vez liberado por los atrios cardiacos, el FNA entra en la circulación y actúa principalmente sobre los riñones, donde causa incrementos de la filtración glomerular y reducciones en la reabsorción de sodio en los conductos colectores, induciendo

diuresis y natriuresis (figura 3). De forma experimental, las infusiones de grandes cantidades de FNA incrementan inicialmente la eliminación de sal y de agua por la orina y causan ligeras reducciones de volumen sanguíneo.<sup>39, 40.</sup> Aunque en menos de 24 horas, este efecto puede ser superado por una ligera reducción de la presión arterial que normaliza la diuresis, a pesar de un exceso continuo de FNA.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Algunos efectos del Factor natriurético atrial. (Adaptado de: <http://t3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTsze6XU67VH3uMpAseO5s8nL3wulau3JO38DYkoCmelbSldQa6SMvGL25c3w>).

## Receptores del FNA

El FNA se une a receptores específicos con la finalidad de producir sus acciones biológicas.<sup>15</sup> Los receptores del FNA están ampliamente distribuidos en el organismo, se encuentran en los pulmones, corazón (cardiomiocitos y vasos coronarios), riñones, glándulas suprarrenales, endotelio vascular, superficie celular, músculo liso, fibroblastos, y sistema nervioso central.<sup>1-4, 39, 40.</sup>

Las acciones biológicas del FNA están mediadas por el aislamiento y la caracterización de dos receptores específicos. El primero y por el cual el FNA tiene la máxima afinidad es el receptor del FN tipo A (RFN-A), que está distribuido en la membrana celular y muestra dominios citoplásmicos.<sup>4, 21, 39.</sup> Este receptor está acoplado a una estructura enzimática llamada guanilil ciclasa que cataliza el paso de guanosin trifosfato (GTP) a guanosin monofosfato cíclico (GMPc), que es el segundo mensajero del FNA, es decir, el encargado de generar los efectos finales (receptor similar al del ON).<sup>15, 39.</sup> El segundo mensajero GMPc activa la proteína cinasa G la cual

puede fosforilar y alterar la actividad de varias proteínas transportadoras de iones incluyendo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPasa al igual que los canales de  $\text{Na}^+$ . La consecuente disminución en la reabsorción de sodio dentro de los túbulos se da bajo el efecto natriurético y diurético del FNA.<sup>39</sup> Así, la secuencia es FNA → RFNA → aumento de GMPc → acción, por lo que se compara con el ON, que interacciona con sus respectivos receptores, y también eleva la producción de GMPc intracelular, que se encarga de sus efectos.<sup>15</sup>

El segundo receptor para el FNA es el tipo C (RFN-C), que fija los tres FN (FNA, FNB y FNC) pero tiene un dominio citoplásmico muy truncado. Debido a que no posee la cola intracitoplasmática, no produce segundo mensajero, y no contiene una cinasa semejante dominante, ni guanilato ciclasa actuando como receptor de “limpieza”. Algunas pruebas indican que ejerce su acción a través de las proteínas C, al activar la fosfolipasa C e inhibir la adenil ciclasa.<sup>4, 15, 21, 39</sup> Se ha planteado que este receptor no desencadena ningún cambio intracelular, y que más bien es un receptor depurador que elimina a los FN de la circulación sanguínea y que los libera más tarde, ayudando a mantener una concentración sanguínea constante de las hormonas.<sup>4, 21</sup>

El FNA se une a RFN-C induce síntesis de ON y puede estar involucrado en retroalimentación negativa autocrina-paracrina, mecanismo que regula la síntesis, secreción y la concentración plasmática del FNA.<sup>39</sup>

## **Metabolismo**

Los FN son metabolizados por una metaloenzima (contiene zinc) llamada endopeptidasa neutra (EN). La EN es que se encuentra en el borde en cepillo de la membrana de las células de los túbulos renales del riñón, también esta presente en muchos tejidos como los pulmones, el intestino, glándulas adrenales, cerebro, corazón, endotelio vascular, músculo liso y vasos periféricos.<sup>15</sup>

La EN junto con la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), una metaloenzima también de la membrana y con ubicación similar aunque con mecanismos diferentes, favorecen los efectos vasoconstrictores, la retención hidrosalina y la proliferación celular (activación de angiotensina II, inactivación de FNA y bradicinina).<sup>15</sup>

La EN atenúa la inhibición de la hipertrofia cardíaca inducida por sobrecarga de presión o volumen y puede ser útil en la reducción de riesgo de muerte súbita asociada con hipertrofia cardíaca.<sup>39</sup> Los FN, el SRAA y las cininas funcionan con una regulación controlada, pues sus efectos son opuestos y deben ser balanceados para mantener una circulación adecuada. Las relaciones entre los tres sistemas son muy importantes en la fisiopatología de la hipertensión arterial y la IC.<sup>15</sup>

## **Catabolismo**

El FNA presente en la circulación tiene una vida media breve.<sup>21</sup> En seres humanos, la semivida plasmática de FNA y FNB es de 1 a 3 minutos y de 20 a 22 minutos, respectivamente, y la de ambos factores N-terminales es de 60 a 120 minutos.<sup>3</sup> La

depuración de FNA en el plasma se realiza principalmente en los pulmones, hígado y riñones. La EN y el RFN-C son igual en cantidad y potencia, estos representan aproximadamente el 75% de la depuración del FNA en la circulación. El orden de disminución de susceptibilidad de los FN para su degradación por la EN es FNC > FNA > urodilatin > FNB.<sup>39</sup>

La EN tiene poca especificidad y también metaboliza angiotensina II, adrenomedulina, bradicinina, endotelina-1 y sustancia P.<sup>15, 39.</sup>

Las concentraciones plasmáticas de FNA y FNB son incrementadas en anomalías cardíacas congénitas que causan distensión atrial (sobrecarga de volumen) incluyendo DSV, atresia valvular tricuspídea, PCA y defecto septal atrial. Y posteriormente estas concentraciones incrementan en perros con IC inducida por ritmo ventricular rápido, IC espontánea y regurgitación mitral (sobrecarga de volumen), o a una sobrecarga de presión del corazón, tratando de restaurar el balance perdido.<sup>15, 39</sup> Las concentraciones plasmáticas del FNA están elevadas en la ICC, y su valoración cada vez se utiliza más en el diagnóstico de este trastorno. La concentración de FNA en el plasma es de casi 5 fmol/mol en el ser humano normal que ingiere cantidades moderadas de cloruro de sodio.<sup>21.</sup> La concentración plasmática de FNA también puede cambiar rápidamente en respuesta a alteraciones agudas de la postura, carga de volumen o taquicardia. Por lo que el FNA es un buen marcador de sobrecarga aguda de volumen o de cambios hemodinámicos rápidos.<sup>4, 21.</sup> La expresión de FNA y FNB se incrementan en cardiomiopatías de humanos, perros y bovinos. La hipertensión sistémica induce hipertrofia ventricular izquierda, que es asociada con incremento en las concentraciones plasmáticas de FNA y FNB.<sup>39</sup>

## **Eliminación**

EL FNA es eliminado mediante dos mecanismos principales: primero, la unión a RFN-C que lo remueve por mediación de receptores, endocitosis e hidrólisis lisosomal de uniones. El RFN-C es reciclado en la superficie celular. El segundo mensajero GMPc, es catabolizado hacia guanosin monofosfato (GMP) inactivo por la fosfodiesterasa-5.<sup>39</sup>

El segundo mecanismo de degradación es por la enzima inespecífica EN que se encuentra unida a la membrana de forma competitiva.<sup>39</sup> Sin embargo, la degradación enzimática a través de la EN parece no ser tan importante para los fragmentos N-terminales, lo que da lugar a vidas medias más largas. Una cantidad menor de FNA se elimina a través del riñón (menor al 15%) y mediante otras enzimas degradantes inespecíficas. Por lo que los principales lugares de extracción de FNA son órganos como el hígado, pulmones y riñones.<sup>4, 39.</sup>

## **Antagonistas e inhibidores para el FNA y la endopeptidasa neutra**

El fosforamidón, candoxatril y tiorfan y su prodroga activa, el ecadotril, inhiben la EN y prolongan la vida media del FN. Además, la EN cataboliza también el vasodilatador bradicinina y el vasoconstrictor angiotensina II, endotelina-1, y la sustancia P.

El componente HS-142-1 es un nonapeptido antagonista de la guanilato ciclasa que bloquea la señal de transducción para FNA, urodilatin, y FNB sobre RFN-A y FNC sobre RFN-B. Un péptido con anillo eliminado designado FNA-C es un ligando específico para RFN-C que bloquea la depuración del receptor y prolonga la vida media de los FN. El zaprinast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 y prolonga la vida de guanosin monofosfato cíclico (GMPc), generado por los FN. Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 también pueden prolongar los efectos del óxido nítrico, que comparte GMPc como segundo mensajero reforzando así los efectos antihipertensivos de los FN.<sup>39</sup>

## ACCIONES POR SISTEMAS

### Acciones fisiológicas del FNA

Los efectos biológicos del FNA están mediados por los dos receptores específicos; el RFN-A y el RFN-C.<sup>1, 4, 39</sup>

Principalmente el FNA tiene la función de proteger el sistema cardiovascular contra una sobrecarga de volumen.<sup>39</sup> También disminuye el tono simpático de la vasculatura periférica y reduce o modula el umbral de activación de los vasos aferentes, inhibiendo efectivamente la taquicardia refleja y la vasoconstricción que típicamente se desarrolla cuando el volumen sanguíneo disminuye.<sup>21, 39</sup>

A nivel vascular; causa vasodilatación periférica y venodilatación relajando el músculo liso vascular de las arteriolas y las vénulas, contrarrestando los efectos de las sustancias vasoconstrictoras. El segundo mensajero GMPc, activa la proteína cinasa G la cual puede fosforilar y alterar la actividad de varias proteínas transportadoras de iones incluyendo  $\text{Na}^+$ -  $\text{K}^+$  ATPasa y canales de  $\text{Na}^+$ . La subsecuente reducción de la concentración de calcio promueve la relajación del músculo liso vascular. Los canales de potasio también están involucrados en la vasorelajación inducida por el FNA.<sup>1, 2, 4, 15, 17-21, 39</sup>

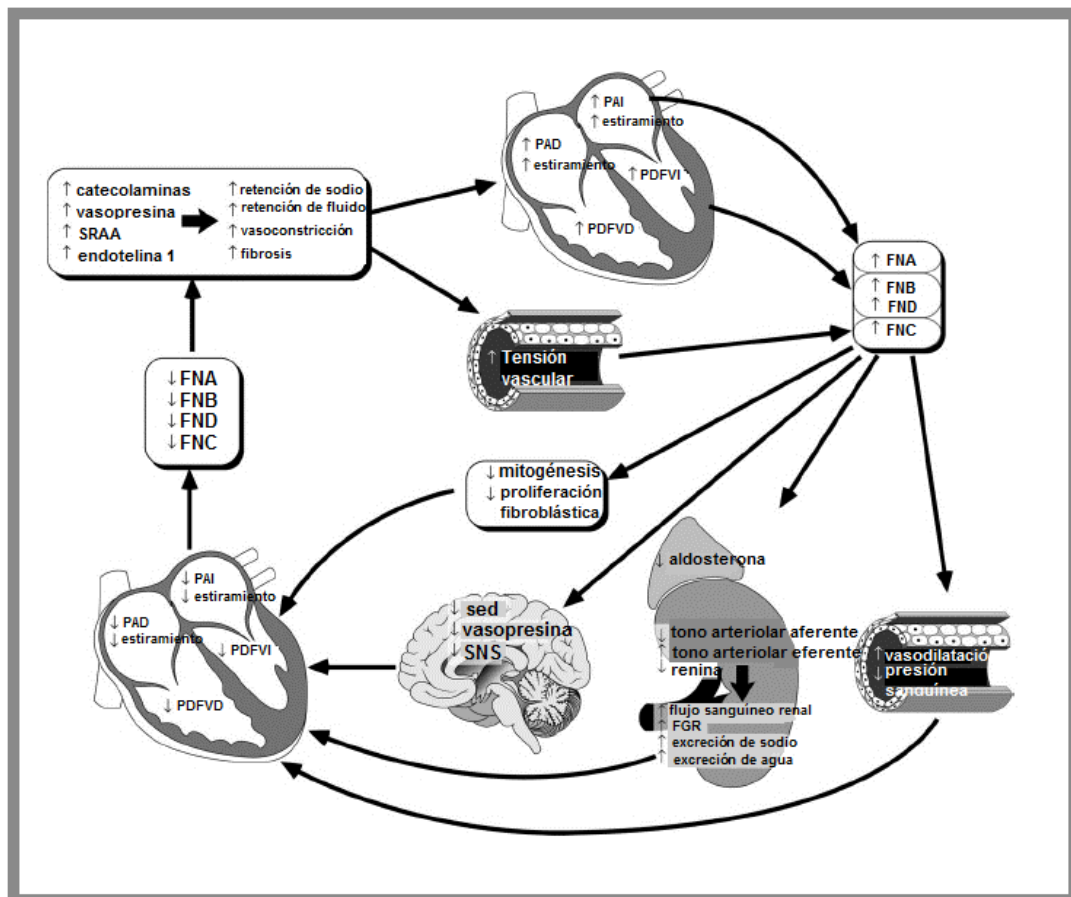
### Efectos renales

El FNA presente en la circulación sanguínea actúa en los riñones causando una potente natriuresis y diuresis. Este efecto es ocasionado al dilatarse las arteriolas renales aferentes y al haber constricción de las arteriolas eferentes con relajación de las células mesangiales. Esto aumenta la presión en los capilares glomerulares, aumentando la velocidad de filtración glomerular (VFG), produciendo una mayor excreción de sodio y agua.<sup>21, 39</sup> También, inhibe y disminuye la reabsorción de sodio a nivel del túbulo contorneado proximal de los riñones, lo que aumenta el hematocrito. Otras acciones consisten en un incremento de la permeabilidad capilar, lo cual origina extravasación de líquido y una declinación de la presión arterial.<sup>21</sup> Se ha demostrado que el FNA no afecta los sistemas de transporte de sodio, como la ATPasa Na-K, ya que son lugares de acción diferentes al de los diuréticos convencionales.<sup>41</sup>

## Efectos cardiovasculares

Los FN tienen una potente actividad vasodilatadora, pero selectiva para algunos lechos vasculares. El efecto vasodilatador se debe a activación de guanil ciclasa y aumento de GMPc que actúa como segundo mensajero para la relajación vascular. La arteria renal y la aorta son muy sensibles a las acciones relajadoras del FNA, mientras que las arterias mesentéricas, coronarias, femoral, vertebral y carótida, responden poco, al igual que las pequeñas arterias y venas. Estos agentes producen disminución de la presión arterial media por vasodilatación periférica selectiva sobre todo a nivel renal (arteriola aferente), esto conduce a una disminución del gasto cardíaco y a una disminución de la presión arterial.<sup>41</sup>

El FNA incrementa la permeabilidad vascular, ocasionando una redistribución del volumen plasmático al espacio extravascular, tiene efectos antiproliferativos por la inhibición del crecimiento celular del musculo liso; de esta forma reduce el remodelado, proceso al que contribuye también la propiedad antifibrótica del FNA, con la consiguiente reducción de colágena, de importancia en distintas enfermedades cardiovasculares.<sup>1-4, 15-19, 39.</sup> El FNA, junto con el FNB y el FNC inhiben la proliferación de fibroblastos, acciones que pueden retardar el remodelado vascular asociado con hipertensión crónica (figura 4).<sup>39, 40.</sup>



**Figura 4.** Efectos del FNA. FNA: factor natriurético atrial, FNB: factor natriurético cerebral, FND: factor natriurético dendoaspis, FNC: factor natriurético tipo C, FGR: filtración glomerular renal, PAD: presión arterial derecha, PAI: presión arterial izquierda, PDFVD: presión diastólica final ventricular derecha, PDFVI: presión diastólica final ventricular izquierda, SNS: sistema nervioso simpático, SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona. (Adaptada de <http://www.sepeap.org/archivos/revisiones/cardiologia/pna.jpg>).

## Interacciones hormonales

El FNA antagoniza e inhibe el SRAA; con lo cual se produce un descenso tensional y una reducción de la precarga y poscarga, pues la vasodilatación es mixta: arteriolar y venular. Antagoniza el SNS y disminuye la actividad simpática por efectos sobre el SNC, inhibe la secreción de renina y aldosterona (en la corteza suprarrenal), inhibe la liberación y acción de la ADH, evitando la fibrosis miocárdica y modulando el crecimiento celular y la hipertrofia miocárdica.<sup>1-4, 15, 17, 19, 39</sup> Los efectos antitróficos, que también son opuestos a la angiotensina II, pueden inhibir el remodelado estructural de los vasos, que ocurre en respuesta a la hipertensión y a la lesión vascular (figura 5).<sup>15, 39</sup>



**Figura 5.** Los efectos de los factores natriuréticos son opuestos a los del SRAA. (Adaptada de [http://t2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcReOD7-LQ-SwPosearP4SUvsudPkLc2E5BHJem-UUFTlvzBPVW6\\_urH62f6TQ](http://t2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcReOD7-LQ-SwPosearP4SUvsudPkLc2E5BHJem-UUFTlvzBPVW6_urH62f6TQ)).

El FNA, el FNB y el FNC inducen vasoconstricción en la circulación mesentérica, la cual puede contrarrestar la reducción del volumen plasmático e impedir la hipotensión precipitada por redistribución de flujo sanguíneo lejos de los intestinos.<sup>39</sup>

En general, el FNA contrarresta la acción de varios agentes vasoconstrictores y disminuye la presión sanguínea. El FNA en conjunto con el FNB también coordina el control del tono vascular mediante la homeostasis del líquido y los electrolitos por sus efectos a nivel renal.<sup>15, 21</sup>

El FNA produce una disminución de las presiones de llenado ventricular, un incremento en el índice cardiaco y disminuye la hipertensión que se presenta en el paciente con IC, puede inhibir el remodelado estructural de los vasos, que ocurre en respuesta a la hipertensión y a la lesión vascular.<sup>2-4</sup>

## UTILIDAD PRÁCTICA DEL FNA

Los signos clásicos en la IC son un ciclo vicioso de taquicardia y vasoconstricción que aumentan el trabajo cardíaco, la retención de sodio y agua, lo que provoca la formación de edema y efusiones.<sup>19</sup> El descubrimiento del FNA con actividad biológica potente, involucra al corazón como un órgano endocrino e identifica una comunicación química entre el corazón y el riñón.<sup>41</sup>

Debido a que los FN actúan como reguladores clave en la homeostasis de la sal, el agua y en el control de la presión arterial, tienen un valor potencial como marcadores en el diagnóstico, pronóstico y como herramientas en la terapéutica de diversas afecciones clínicas asociadas a expansión del volumen de líquidos, como la ICC.<sup>2,3</sup>

La activación de sistemas neurohormonales en la IC, es benéfico a corto plazo para mantener rendimiento cardíaco y la perfusión de los órganos, pero es perjudicial a largo plazo y contribuye al trastorno miocárdico progresivo y el deterioro clínico en pacientes con ICC. Los FN están relacionados estructuralmente y funcionan en el control integrado de la función renal y cardiovascular. El FNA disminuye la precarga cardíaca, suprime la secreción de renina y aldosterona ejerciendo funciones natriuréticas. Se ha encontrado que las concentraciones de FNA están aumentadas en los perros con ICC.<sup>42,43</sup>

Actualmente se realizan investigaciones sobre el uso de marcadores circulantes de la integridad celular miocárdica (marcadores de filtrado) y de proteínas específicas de la función cardíaca (marcadores funcionales), de su capacidad diagnóstica y de su potencial para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas y permitir valorar el pronóstico en pacientes con alteraciones cardiovasculares. La diferenciación bioquímica de cardiopatías o para definir el estado funcional del corazón en ciertas poblaciones de pacientes basándose en proteínas marcadoras circulantes ya disponibles, como troponinas cardíacas, factores natriuréticos o la endotelina, puede ser una posibilidad.<sup>3,4</sup> Esta posibilidad de identificar perros con IC inicial asintomática, mínimamente sintomática o pacientes en riesgo de deterioro súbito de una enfermedad activa mediante pruebas bioquímicas sería de gran importancia, desde diferentes puntos de vista. Podría permitir a médicos detectar animales con alteraciones cardíacas de forma precisa y temprana. Lo que permitiría una intervención terapéutica más rápida y reduciría la morbilidad y mortalidad asociadas a los estadios avanzados de cardiopatías, también evitaría tratamientos innecesarios en animales no afectados o con alteraciones leves. Otras afecciones como la miocarditis, cardiopatía isquémica e hipertensión pulmonar que siguen siendo difíciles de identificar de forma precisa con los métodos de diagnóstico actuales, podrían detectarse de forma más específica.<sup>3,4</sup>

Las pruebas bioquímicas podrían ayudar a identificar el estado de los animales con resultados dudosos en otras modalidades diagnósticas, como los perros con función sistólica en el límite en ecocardiografías, animales con arritmias de origen desconocido o perros con cardiomegalia cuestionable en radiografías torácicas. Otras aplicaciones incluirían la monitorización de los efectos de fármacos potencialmente cardiotoxicos o de enfermedades extracardíacas sobre la integridad y la función miocárdicas.<sup>3,4</sup>



Los marcadores bioquímicos probablemente aportaran información pronóstica importante y podrían ser útiles para monitorizar el éxito de tratamiento o determinar la necesidad de cambiar los protocolos de tratamiento. La aplicación y el descarte de ciertas poblaciones de razas en busca de enfermedades miocárdicas asintomáticas, tales como la cardiomiopatía hipertrófica y cardiomiopatía dilatada.<sup>3,4</sup> Estudios recientes en humanos y hallazgos preliminares en perros y gatos con cardiopatía indican que los marcadores bioquímicos de la función cardiovascular, como los FN, la endotelina, así como las catecolaminas circulantes, vasopresina, aldosterona y citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), pueden utilizarse para identificar pacientes con cardiopatía, predecir la gravedad de la enfermedad, monitorear el tratamiento y obtener información del pronóstico.<sup>3,4</sup>

## **ANÁLISIS DEL FNA**

La medición de los FN se realiza mediante inmunoanálisis competitivos como el radioinmunoanálisis (RIA) y el electroinmunoanálisis (EIA). Y los análisis no competitivos o tipo sándwich (IRMA [ensayos inmunorradiométricos] y EIMA [ensayos inmunoenzimométricos]). El método RIA utiliza marcadores radiactivos y normalmente requieren un paso de extracción prolongado antes de que los FN puedan medirse. El método IRMA es generalmente más sensible y específico, no requiere extracción ni purificación de las muestras plasmáticas. El proFNA es una molécula mayor que el FNA-CT activo, lo que hace que sea más sencillo utilizar análisis inmunométricos diseñados para medir estas moléculas. También las concentraciones mayores de los fragmentos N-terminales (de 25 a 50 veces) y las semivididas plasmáticas mayores conducen una precisión analítica superior. Los anticuerpos frente a FNA son universales, mientras que los anticuerpos frente a FNB son específicos de especie. Por lo tanto, a diferencia de los análisis de FNA o proFNA-NT, los análisis de FNB-CT o FNB-NT de seres humanos no se pueden utilizar en perros y gatos.<sup>3,4</sup>

*In vitro* el proFNA es estable en ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) en sangre completa a temperatura ambiente, lo que es suficiente para el uso habitual. El proFNA parece ser estable hasta 48 horas y proFNA-NT durante 6 horas en sangre completa. El FNA sólo es estable durante 2 o 3 horas en sangre a temperatura ambiente y es estable hasta varios meses en plasma congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$ .<sup>3,4</sup> El proFNA-NT es estable en las muestras de sangre durante 2 a 3 días a temperatura ambiente, y parece factible que las pruebas colectadas en la clínica puedan enviarse a un laboratorio de diagnóstico para la valoración.<sup>44-50</sup>

## **Intervalos de referencia para los factores natriuréticos**

Debido a la falta de estandarización de los análisis y la diferencia en la metodología, no se ha podido aplicar rangos de referencia de forma general para los FN y sus fragmentos prohormonales N-terminales. Ya que depende del tipo de análisis, del laboratorio y de la especificidad de especie. Se ha establecido que las concentraciones plasmáticas normales de FN aumentan con la edad y que son dependientes del sexo y del peso corporal. Por lo que, los límites de referencia varían, dependiendo de la naturaleza de la población de control y del ensayo utilizado.<sup>3,4,50,51</sup> Los resultados de estudios en perros son consistentes con investigaciones en humanos y gatos. Las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT, son comparables

entre estudios, donde un aumento significativo de la concentración plasmática de proFNA-NT y de FNA-CT fue detectado también en gatos con ICC.<sup>43-50.</sup>

En el procedimiento para medir los FN en humanos y animales, la determinación por diferentes métodos inmunoanalíticos se puede afectar por diversos problemas analíticos concernientes a la pérdida de sensibilidad, especificidad y precisión. Las pruebas comerciales aún no están estandarizadas y los resultados obtenidos con análisis de diferentes fabricantes pueden diferir de forma notable, afectando los intervalos de referencia y por lo tanto los límites de decisión.<sup>3, 4.</sup> Estudios clínicos a pequeña escala en perros sanos han reportado valores semejantes para FNA plasmático utilizando un RIA humano (medias entre 10 y 22 pmol/l).<sup>3, 4.</sup> Y debido a que las concentraciones plasmáticas de FN N-terminal son mayores que las de FNA, se ha descrito una concentración de proFNA-NT en animales normales (media, menor a 500 pmol/l en perros) y se ha sugerido un punto de corte óptimo (700 pmol/l) para la descompensación cardíaca en perros que presentan valvulopatía crónica degenerativa (VCD).<sup>3, 4.</sup>

El proFNA se almacena intacto en los gránulos densos del centro de los cardiomiocitos atriales. Los aumentos en la presión sanguínea o el volumen sanguíneo son el gatillo de la hendidura proteolítica del proFNA hacia el fragmento C-terminal maduro (hormona activa) y el fragmento N-terminal (proFNA-NT), que se liberan concomitantemente de los gránulos secretorios. Los fragmentos N-terminales de FNA son liberados en concentraciones iguales con los fragmentos C-terminales maduros. Sin embargo, desde que la depuración es notablemente más baja que la de los fragmentos C-terminales maduros, las concentraciones plasmáticas de los fragmentos N-terminales son más altas que la hormona madura. En humanos se ha encontrado que la variación biológica de los fragmentos N-terminales es menor que los fragmentos C-terminales maduros y por consiguiente estos pueden satisfacer mejor los propósitos de diagnóstico.<sup>42</sup>

El proFNA del perro comparte un 87% de homología con el proFNA humano. Los ensayos de uso humano que contienen los fragmentos proFNA pueden ser adecuados para su uso en perros, dependiendo de las secuencias del péptido que sea empleado en la preparación de los anticuerpos antipéptidos.<sup>47</sup> La secuencia de aminoácidos de FNA en gatos es similar a la de humanos, perros, vacas y caballos (72, 76, 76 y 80% de secuencia homóloga, respectivamente). La evaluación de las concentraciones plasmáticas del FNA-CT en gatos puede ser útil en la estimación de la severidad y pronóstico de enfermedad cardíaca. Sin embargo, las implicaciones clínicas y básicas de la evaluación de la concentración de FNA-CT son todavía controversiales.<sup>49.</sup>

La vida media corta de los polipéptidos puede imponer límite sobre su utilidad como marcador diagnóstico. Lo acortado de la vida media de un péptido, hace que sea más probable su degradación significativa y que ocurra antes de que las concentraciones del péptido puedan ser medidas. La vida media del fragmento proFNA es significativamente más larga que la del FNA, lo que lo hace más atractivo como un marcador diagnóstico.<sup>47.</sup>

Para la utilidad clínica, deben validarse las pruebas de diagnóstico en las circunstancias en que probablemente serán usados. Las pruebas de diagnóstico pueden usarse de varias maneras. A menudo, se usan para intentar determinar la

causa de anomalías clínicas demostradas por un paciente. Así, es pertinente ver si una prueba puede distinguir entre animales con anomalías clínicas causadas por enfermedades subyacentes diferentes. Los signos clínicos asociados normalmente con la enfermedad cardíaca son tos, disnea e intolerancia al ejercicio. Estos signos también son causados frecuentemente por enfermedad respiratoria.<sup>47</sup>

En la medición de proFNA 31-67 se encontró que el péptido plasmático en EDTA dio las concentraciones significativamente más altas, pero pareció ser menos preciso distinguiendo a pacientes con enfermedad cardíaca de aquellos con enfermedad respiratoria. Probablemente se necesite un valor de corte más bajo para este péptido ya que podría parecer apropiado usar el suero en lugar de plasma con EDTA.<sup>47</sup> Los valores más altos de plasma con EDTA pueden representar sobre recuperación del FN en lugar de una determinación más exacta de una alta concentración. Un estudio previo usó el proFNA 31-67 ELISA, e informó los valores que obtuvieron usando el plasma con EDTA y dio alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de IC; sin embargo, las concentraciones del FN fueron usadas para distinguir perros con IC confirmada de perros normales.<sup>47</sup>

Un equipo de ELISA comercial para FNA, se ha desarrollado específicamente para uso veterinario en los perros. Se considera que es útil ayudando a diagnosticar la ICC y quizás supervisando la eficacia de tratamiento.<sup>85</sup> Los ensayos normalmente usados para medir los FN incluyen inmunoensayos competitivos (radioinmunoensayos [RIA]) e inmunoensayos no competitivos tipo sandwich (IRMA y EIMA). La primera prueba funcional de biomarcadores cardíacos para medir proFNA-NT y ser comercialmente disponible a veterinarios fue el kit VetSign Canine CardioSCREEN, hecho por Guildhay S.A. en el Reino Unido.<sup>4, 85</sup> Y el RIA proFNA-NT (hecho por Biotop OY, en Turquía y Finlandia).

Las recomendaciones (de Guildhay S. A.) para el diagnóstico de enfermedad cardíaca e ICC usando proFNA (31-67) son actuales y se observa como sigue. (Tabla 1).

NIVELES DE proFNA	ESTADO
Hasta 1350 fmol / ml	Normales
Entre 1350 y 1700 fmol / ml	Intervalo sospechoso
Más de 1700 fmol / ml	Probabilidad del 92% de insuficiencia cardíaca.

Tabla 1. Intervalos de referencia (Laboratorios Guildhay S. A.)

## POTENCIALIDAD TERAPÉUTICA

### Utilidad del FNA

El FNA puede ser utilizado como un biomarcador cardíaco para estimar la presencia y posible pronóstico de IC en perros. El efecto hemodinámico del FNA puede ser una alternativa en el área terapéutica como coadyuvante en el tratamiento de perros con IC.<sup>2, 4</sup> La infusión de análogos de FNA en pacientes humanos con IC, mostró efectos benéficos con disminución de la presión atrial y pulmonar, pero su efecto benéfico a largo plazo aún no está bien definido.<sup>2, 15, 39</sup> Esto podría ser posible si se lograra

aumentar el tiempo de vida media del FNA mediante la inhibición de la EN a través de fármacos.

Los FN son liberados en respuesta a la tensión aumentada de la pared del miocardio, que probablemente aumenta de forma temprana en el curso de la enfermedad. En humanos, el ensayo de las concentraciones de FNA y de FNB puede ayudar a médicos a distinguir las causas de disnea cardíacas y no cardíacas, estratificar la severidad de la enfermedad, proporcionar el pronóstico, guiar el tratamiento médico, y probablemente evaluar las poblaciones en riesgo para la enfermedad asintomática.<sup>45</sup> A pesar de los efectos benéficos de los FN durante la ICC, su liberación puede ser superada por la de sustancias que ocasionan vasoconstricción y retención de sodio y agua.<sup>3, 8</sup> La producción excesiva de FNA o incluso su falta completa no provocan cambios importantes en el volumen sanguíneo porque los efectos pueden superarse con cambios en la presión arterial actuando a través de la natriuresis por presión. Las infusiones de grandes cantidades de FNA incrementan inicialmente la eliminación de sal y agua por la orina y causan ligeras reducciones del volumen sanguíneo. Pero en menos de 24 horas, este efecto puede ser superado por una ligera reducción de la presión arterial que normaliza la diuresis, a pesar de un exceso continuo de FNA.<sup>3, 17</sup>

## **EL FNA EN EL DIAGNÓSTICO**

El uso más prometedor de los FN puede ser su potencial en el diagnóstico como marcadores funcionales de cardiopatía. Aunque el aumento de los niveles circulantes de FNA no es específico de una afección cardíaca en particular. Las concentraciones plasmáticas de FN están incrementadas en muchas enfermedades como valvulopatía crónica degenerativa, CMD, IC inducida por marcapasos, estenosis aórtica, cardiopatías congénitas y dirofilariasis en perros. En seres humanos se han reportado concentraciones elevadas de FN con hipertensión, taquicardia supraventricular, amiloidosis cardíaca, miocarditis, disfunción e hipertrofia del ventrículo derecho debida a enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia renal y disfunción diastólica grave del ventrículo izquierdo.<sup>3, 4, 44</sup>

Se ha observado que FNA y proFNA-NT son útiles en la evaluación global de la gravedad de la enfermedad en valvulopatía crónica degenerativa y en alteraciones cardíacas caracterizadas por una sobrecarga de volumen aguda. Se han descrito concentraciones especialmente altas de proFNA-NT en pacientes con CMD y fibrilación atrial comparados con pacientes con CMD y ritmo sinusal, sin embargo, FNB es más sensible que FNA para detectar disfunción sistólica y diastólica crónica del ventrículo izquierdo e hipertrofia ventricular de cualquier causa.<sup>3, 4</sup>

Estudios han encontrado una correlación significativa entre la concentración plasmática de FNA y la proporción del atrio izquierdo y la aorta (LA/AO). El grado de expansión del diámetro atrial izquierdo parece tener una relación estrecha con la concentración de FNA plasmático. Y se observó que la concentración de FNA plasmática disminuye cuando los signos clínicos de los pacientes mejoran. Sin embargo, la proporción LA/AO después del tratamiento no disminuye. Por lo que, la concentración plasmática de FNA tiene la posibilidad para llegar a ser un índice significativo en el diagnóstico y pronóstico de enfermedad en perros.<sup>44</sup> La resistencia

de los vasos periféricos se eleva en la enfermedad cardíaca debido a la disminución en la función cardíaca. La concentración plasmática de FNA aumenta debido al aumento en la carga del atrio. Las funciones de FNA actúan como una acción compensatoria a la enfermedad del corazón, y se asume que el nivel plasmático de FNA es uno de los factores importantes que deciden el pronóstico de enfermedad del corazón en los pacientes humanos. La concentración plasmática de FNA también se relaciona a la presión capilar pulmonar canina con la concentración plasmática de FNA similar a los pacientes humanos.<sup>44</sup>

En otro estudio las concentraciones de FNA y troponina-1 cardíaca tuvieron valores predictivos relativamente bajos, mientras el FNB tuvo una alta sensibilidad y especificidad para identificar perros con cardiomiopatía oculta.<sup>45</sup> Los perros con cardiomiopatía oculta tuvieron un aumento significativo en las concentraciones de FNA comparados con perros normales. Perros con cardiomiopatía terminal tuvieron concentraciones altas significantes de todas las neurohormonas comparadas con el grupo normal. Mientras, la importancia en el incremento de las concentraciones de endotelina-1 y norepinefrina fueron asociados con un tiempo de sobrevivencia acortado, de un mes adicional.<sup>45, 46</sup> Las mediciones de estas neurohormonas circulantes poseen una utilidad potencial en el diagnóstico, escala y estimación de pronóstico en la enfermedad cardíaca. Se encontró que las concentraciones altas de FNA pueden identificar perros con cardiomiopatía oculta avanzada. Y los incrementos importantes en las concentraciones de endotelina-1 o norepinefrina pueden ser útiles para predecir un mal pronóstico sobre el tiempo.<sup>46</sup>

Se ha encontrado un papel potencial para las concentraciones de FNA en la predicción de tiempo de ataque de ICC. Ya que existe una correlación significativa entre las concentraciones de FNA y las dimensiones del ventrículo izquierdo, aunque no se ha demostrado el papel del FNA prediciendo el pronóstico con números pequeños. En contraste, a estos resultados, otros estudios de CMD canina que ocurrieron de forma natural no encontraron aumentos en FNA en la fase oculta de la enfermedad. Probablemente esto se debe a que los perros del estudio estaban en una fase más avanzada de la fase oculta con un grado mayor de agrandamiento y estiramiento del atrio izquierdo debido a un mayor trastorno sistólico o diastólico o ambos comparados con los otros estudios. Esta idea se apoya en el tiempo relativamente corto a la ICC o muerte súbita (media de 143 días) en este estudio. Se podría considerar si las concentraciones de FNA en serie, tienen la utilidad de predecir el tiempo de ataque de ICC una vez que la CMD oculta se diagnostica, porque se podría anticipar que las concentraciones aumenten progresivamente como en la disfunción diastólica y dilatación atrial (precursores a ICC).<sup>46</sup>

El estudio proporciona visión en la secuencia potencial de activación de varios sistemas neuroendocrinos en varios estados de la CMD. El FNA fue la única neurohormona aumentada en el grupo de CMD oculta, por lo que podría ser interesante investigar la utilidad de las mediciones en serie de FNA prediciendo el tiempo de ataque de ICC.<sup>46</sup>

Booswood y colaboradores observaron que los niveles plasmáticos de los FN se elevaron en pacientes con enfermedad cardíaca pero sin IC, y que también pueden

estar elevados en perros que muestran signos clínicos de enfermedad respiratoria y que padecen de forma simultánea de enfermedad cardíaca subclínica.<sup>47</sup>

El desarrollo a futuro de pruebas disponibles en pacientes humanos, incrementaría considerablemente el valor de esta prueba diagnóstica. Y es probable que la prueba sea de gran valor si los resultados están rápidamente disponibles para permitir decisiones rápidas con respecto al diagnóstico y manejo de pacientes con IC. La prueba también puede aplicarse en el monitoreo de efectos de terapia y pronóstico. Aunque se necesitan más estudios a futuro para establecer el valor de corte para el FN.<sup>47</sup>

Normalmente, se mide el proFNA-NT circulante porque es más estable a temperatura ambiente que el FNA, haciéndolo más conveniente como una prueba de diagnóstico. En gatos, las concentraciones séricas de proFNA-NT pueden usarse para distinguir gatos con ICC de los controles saludables. El aumento de las concentraciones séricas de proFNA-NT con ICC manifiesta sugiere que la prueba puede ser clínicamente útil. Estos resultados son consistentes con estudios publicados previamente en perros y humanos.<sup>48</sup> Se debe considerar que los ensayos de FNA usan anticuerpo contra el péptido humano. Y aunque la secuencia de FNA es muy conservada por las especies mamíferas, hay diferencias del aminoácido presentes entre el proFNA-NT felino y humano, y es posible que esta diferencia pueda reducir la sensibilidad y especificidad de la prueba. Los fragmentos NT de FNA son excretados en menor parte por los riñones y las concentraciones circulantes de este péptido pueden ser influenciadas por la función renal. Un estudio determinó que los perros con insuficiencia renal crónica tienen un segundo pliegue carboxy terminal plasmático más alto de concentración de FNA que los perros saludables. En pacientes humanos, se observó la proporción de filtración glomerular y se puso en correlación negativa con FNA. Por consiguiente, las altas concentraciones de FN observadas en gatos con enfermedad cardíaca más IC, que en gatos con enfermedad cardíaca sin ICC se pueden explicar en parte, por el deterioro de la función renal. Los resultados que obtuvieron Connolly y colaboradores indican que el proFNB-NT, y en menor grado proFNA-NT, pueden distinguir claramente gatos con enfermedad cardíaca sin ICC del grupo control. Y es probable que la progresión de enfermedad cardíaca en gatos con ICC sea el estímulo principal para la secreción de FN. A pesar de las limitaciones, se encontró que la medición de las concentraciones séricas de proFNA-NT y proFNB-NT permitió distinguir claramente a los gatos con enfermedad cardíaca del grupo control. Además, ambos FN diferenciaron claramente gatos con enfermedad cardíaca sin ICC de los gatos con enfermedad cardíaca con ICC. Y sugieren que la medición de las concentraciones de FN puede demostrar su uso clínicamente como una prueba control para gatos con supuesta enfermedad cardíaca.<sup>48</sup>

Según Hori y colaboradores la concentración plasmática de FNA puede ser usada para predecir la severidad de la enfermedad. En humanos, se ha descrito un incremento en el FNA en pacientes con disfunción ventricular izquierda, incluyendo infartación miocárdica aguda y CMD. En perros se ha reportado que el FNA es fuertemente correlacionado con la presión capilar pulmonar e indicó la severidad de la regurgitación valvular mitral. Por lo tanto, se espera que al evaluar las concentraciones de FNA se facilite la estimación de la severidad de la enfermedad cardíaca o pueda distinguir ésta de la enfermedad pulmonar en la práctica clínica.<sup>49</sup> Este estudio mostró

que la concentración plasmática de FNA-CT fue fuertemente correlacionada con la presión atrial izquierda en gatos saludables. Y que la concentración de FNA-CT fue elevada de forma significativa en gatos con cardiomiopatía, comparados con gatos normales. El resultado del estudio que evaluó el FNA-CT plasmático en gatos saludables y con enfermedad cardíaca, sugiere que la medición de la concentración plasmática de FNA-CT en gatos tuvo potencial para proveer información adicional en el hallazgo y puede ser útil en la clínica poniéndolo como un biomarcador para el diagnóstico de la enfermedad cardíaca en gatos.<sup>49</sup>

La medición de la concentración plasmática de proFNA-NT podría ser de beneficio en la valoración de gatos con cardiomiopatía de aparición natural y podría tener el potencial como un marcador de control de la enfermedad. Además, la medición de la concentración de proFNA-NT plasmática puede ser útil para distinguir gatos con cardiomiopatía e ICC de aquéllos con cardiomiopatía y sin ICC. Comparado con el FNA-CT, el proFNA-CT es más estable y su vida media plasmática es aproximadamente 10 veces más grande; así el proFNA-NT parece ser un marcador fiable de la concentración de la hormona. Un aumento en la concentración plasmática de proFNA-NT es el resultado de la síntesis aumentada de FNA en los miocitos atriales y potencialmente en los miocitos ventriculares; debido a que el principal gatillo para la liberación del FNA es un aumento en la tensión de la pared de los atrios. Se ha identificado en humanos y perros una correlación entre la concentración de FNA y varias condiciones cardíacas como la ICC (incluso en pacientes asintomáticos) y también entre la concentración de FNA y la supervivencia. De acuerdo al estudio de Zimmering y colaboradores, la medición de la concentración plasmática de proFNA-NT puede tener el potencial no sólo para distinguir entre los gatos saludables y gatos con cardiomiopatía, sino también entre los gatos con cardiomiopatía e ICC y aquéllos con cardiomiopatía pero sin ICC. Este estudio también reveló que la medición de la concentración plasmática de FNB fue superior a la medida de la concentración plasmática de FNA para la detección de cardiomiopatía oculta. Se identificó una correlación entre la concentración tisular de FNA y el espesor de la pared ventricular posterior izquierda en la diástole, y que la expresión del gen de FNA ventricular puede ocurrir en el humano, perro, y gato con cardiomiopatía debido a los cambios de enfermedad específicos como la hipertrofia, fibrosis, o desorden fibroso miocárdico.<sup>50</sup> Las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT difirieron significativamente entre los gatos saludables, gatos con cardiomiopatía pero sin signos de ICC, y gatos con cardiomiopatía y signos de ICC. Las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT no sólo podrían indicar la presencia de cardiomiopatía sino también podrían distinguir gatos con cardiomiopatía e ICC de aquéllos con cardiomiopatía y ningún signo de ICC.<sup>50</sup>

Existe evidencia del valor pronóstico de los biomarcadores en la cardiología veterinaria, y en particular sobre su habilidad para predecir el empeoramiento de una enfermedad cardíaca asintomática.<sup>51, 52</sup> La activación del sistema de FN ocurre en un subconjunto de perros con enfermedad valvular mitral degenerativa asintomáticos concomitantemente con cambios cardíacos funcionales y morfológicos que se deben al aumento en la severidad de regurgitación mitral.<sup>52</sup> En el caso del proFNB-NT, la hiperazotemia produce un aumento de las concentraciones como diagnóstico de enfermedad del corazón o IC en los perros. Se debe tener cuidado al interpretar los

resultados de proFNB-NT en pacientes que presentan una concentración aumentada de creatinina plasmática. En los perros hiperazotémicos las concentraciones de proFNB-NT pueden estar sobre los valores de corte sugeridos para el diagnóstico de enfermedad cardíaca y esto podría llevar a un diagnóstico erróneo. Por lo que se deben conocer los estados renales al usar la prueba clínica. Si la hiperazotemia está presente o si el estado renal es desconocido, se debe usar un corte de valor más alto para el diagnóstico de enfermedad cardíaca en perros hiperazotémicos.<sup>53.</sup>

En un estudio realizado por Hori y colaboradores se investigaron las diferencias en las respuestas secretoras de las concentraciones plasmáticas de FNA y proFNB-NT relacionadas a cambios agudos en la precarga de perros saludables anestesiados. Y se encontró que la carga excesiva de volumen aumenta significativamente las concentraciones de FNA y concentraciones de proFNB-NT ( $p < 0.001$ ); sin embargo, la reducción en la precarga redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de FNA ( $p < 0.05$ ) sin cambios coexistentes en el proFNB-NT plasmático. La presión capilar pulmonar (PCP) fue fuertemente correlacionada con las concentraciones plasmáticas de FNA ( $r=0.53$ ,  $p < 0.001$ ), pero no el proFNB-NT plasmático. Por lo que encontró que el FNA plasmático es un parámetro útil, no invasivo para medir los cambios hemodinámicos rápidos. La cuantificación de los FN, como el FNA y el FNB se usan para diagnosticar la enfermedad cardíaca ampliamente. Ambos factores son liberados del corazón durante la enfermedad cardíaca crónica y tiene un papel compensatorio en la homeostasis cardiorenal. Varios estudios han informado que las concentraciones de FNA, FNB, y proFNB-NT aumentan en los humanos y perros con enfermedad cardíaca crónica y proporcionan una medida de la severidad y un indicador de pronóstico en los pacientes con enfermedad cardíaca crónica. Y el tratamiento farmacológico mejora la función ventricular izquierda en humanos con enfermedad cardíaca, acompañado por una reducción en los niveles plasmáticos de FNA y de FNB. Otros estudios han informado regulación diferencial de mecanismos secretorios entre FNA y FNB. Estas diferencias importantes existen con respecto a las anomalías hemodinámicas, función cardíaca, severidad y pronóstico en pacientes humanos con IC. La sobrecarga de presión crónica induce un aumento de las concentraciones de proFNB-NT, pero ya no en las concentraciones plasmáticas de FNA. Los mecanismos secretorios entre FNA y FNB son diferencialmente regulados en los perros. Sin embargo, la regulación diferencial de los mecanismos secretorios durante los cambios en la sobrecarga de volumen aguda en los perros es incierta.<sup>54</sup>

## **FNA Y proFNB-NT**

Hori y colaboradores estudiaron la aplicación de sobrecarga de volumen aguda como un modelo para simular la secreción aguda y rápida de FN cardíacos y describieron las respuestas diferenciales de las concentraciones plasmáticas de FNA y de proFNB-NT. Ellos encontraron que las mediciones hemodinámicas cambiaron notablemente por la sobrecarga de volumen. Las concentraciones plasmáticas de FNA aumentaron significativamente de la línea base debido a la sobrecarga de volumen, pero disminuyeron significativamente debido a la reducción de volumen comparada a los 60 min. En contraste, las concentraciones plasmáticas de proFNB-NT aumentaron significativamente de la línea base y no había ninguna diferencia significativa en el



volumen comparado a los 60 min. El cambio en la proporción de las concentraciones plasmáticas de FNA fueron significativamente mayores que las del proFNB-NT plasmático ( $p < 0.001$ ). Las concentraciones plasmáticas de FNA y proFNB-NT fueron correlacionadas significativamente con cada uno. La sobrecarga de presión crónica indujo un aumento en las concentraciones plasmáticas de proFNB-NT, pero no en las concentraciones plasmáticas de FNA sobre un tiempo de 6 meses en perros. La sobrecarga de volumen aumentó inmediatamente las concentraciones circulantes de FNA y estos cambios fueron correlacionados significativamente con la PCP en perros y la presión atrial izquierda en gatos.<sup>54</sup>

En humanos, la presión sanguínea no se altera por la sobrecarga de volumen aguda y las concentraciones plasmáticas de FNA aumentan significativamente sin cualquier cambio perceptible en las concentraciones plasmáticas de FNB. En el estudio, la sobrecarga de volumen aguda aumentó la presión diastólica ventricular final izquierda (PDVFI) y la PCP, con una disminución concomitante en las concentraciones plasmáticas de FNA. Estos resultados sugieren que las concentraciones plasmáticas de FNA están estrechamente relacionadas con la carga de volumen y son un buen indicador de cambios hemodinámicos agudos en perros. Aunque las acciones de los FNA y FNB en los sistemas son similares, existen diferencias importantes con respecto a la distribución, síntesis, liberación, afinidad del receptor y vida media de estos FN. El FNA se localiza en el atrio y es almacenado en los gránulos secretorios, y su secreción es predominantemente regulada por el estiramiento de los atrios. En contraste, el FNB se sintetiza en el ventrículo cuando los cardiomiocitos ventriculares son sobrecargados y son secretados justo después de la síntesis de una proteína precursora intracelular, que es dividida en dos FNB y proFNB-NT. Además, la vida media de FNA es muy corta, considerando que proFNB-NT tiene una vida media relativamente más larga que FNA. De acuerdo al estudio, el FNA es rápidamente incrementado con la sobrecarga de volumen y disminuye con la reducción de la precarga, considerando que la respuesta de proFNB-NT fue gradual. La proporción de cambio para la concentración plasmática de FNA fue mayor que la concentración plasmática de proFNB-NT. La PDVFI fue significativamente correlacionada con las concentraciones plasmáticas de FNA, pero débilmente correlacionada con las concentraciones plasmáticas de proFNB-NT. La PCP fue correlacionada fuertemente con las concentraciones plasmáticas de FNA, pero no con las concentraciones plasmáticas de proFNB-NT. Estos resultados pueden explicar porque FNA responde más rápidamente a los cambios de sobrecarga de volumen agudo comparado con FNB, posiblemente debido al almacenamiento de FNA en los gránulos secretorios, una vida media más corta o por un aumento diferencial en la carga entre el atrio y el ventrículo. Se sugiere que el FNA puede reflejar rápidamente los cambios agudos de sobrecarga de volumen comparado con proFNB-NT.<sup>54</sup>

La sobrecarga de volumen aguda en los perros aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de FNA y de proFNB-NT, las cuales se acompañaron por aumentos en presión sistólica ventricular izquierda (PSVI), PDVFI y PCP. La reducción de la precarga disminuyó significativamente y rápidamente las concentraciones plasmáticas de FNA, PDVFI y PCP, considerando que hubo un cambio pequeño en las concentraciones plasmáticas de proFNB-NT. La proporción de cambio para FNA fue mayor que el de proFNB-NT. La PCP y la PDVFI fueron fuertemente correlacionadas

con FNA que con el proFNB-NT plasmático. Las diferentes respuestas en las concentraciones de FN pueden reflejar los mecanismos regulatorios diferentes de secreción y eliminación plasmática. Las concentraciones plasmáticas de FNA pueden ser un parámetro más útil para la estimación no invasiva de cambios hemodinámicos rápidos comparado con las concentraciones plasmáticas de proFNB-NT.<sup>54</sup>

Oyama y colaboradores opinan que el diagnóstico y manejo de la enfermedad cardíaca canina podría facilitarse por una prueba de laboratorio muy sensible y específica que predice riesgo de morbilidad y mortalidad, siendo útil dirigiendo la terapia, fácil de realizar, barato, y extensamente disponible. Los biomarcadores cardíacos veterinarios sostienen la gran promesa; sin embargo, deben ser considerados como un trabajo en progreso. La incorporación de ensayos de FN o cualquier prueba diagnóstica en la práctica clínica exitosa, requiere una comprensión de la ciencia detrás de la tecnología, así como los datos clínicos disponibles a la fecha. Desde una perspectiva de diagnóstico, el FNA humano y FNB sirven como marcadores de hipofuncionalidad cardíaca y se usan para diagnosticar la ICC, diferenciar etiologías de signos respiratorios, y para proporcionar información con respecto al riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>55</sup>

## **EL FNA A FUTURO**

En la actualidad el interés sobre este péptido se ha enfocado en seguir investigando sus efectos, se hacen estudios para encontrar análogos de acción más prolongada, y también para encontrar inhibidores de la enzima específica que degrada el FNA. También puede ser útil descubrir el antagonista del receptor del FNA, para poder producir estimulación y bloqueo del mismo y conocer más profundamente las acciones fisiofarmacológicas de este péptido.<sup>41</sup>

Los FN son útiles diagnosticando la IC en los perros. Sin embargo, su utilidad en la detección de fases tempranas de la enfermedad valvular mitral mixomatosa (EVMM) ha sido debatida. En un estudio que evaluó el proFNA-NT y proFNB-NT en 39 perros de raza Cocker Spaniels con regurgitación de la válvula mitral (RM) pre-clínica. Todos los perros fueron evaluados por examinación clínica y ecocardiografía. Los perros con regurgitación mitral severa tenían más alto el proFNA-NT y el proFNB-NT comparado con los perros control y los perros que tenían regurgitación mitral menos severa. Los perros con signos clínicos de IC tuvieron una elevación notable de proFNA-NT y proFNB-NT. Las concentraciones plasmáticas de los FN medidas a la reexaminación podrían predecir la progresión en el tamaño del chorro de la regurgitación. Los FN han mostrado ser útiles en el diagnóstico de IC en perros con tos o disnea y el FNA y el FNB parecen ser predictores potenciales de supervivencia en los perros con IC. Los estudios han investigado la utilidad de los FN en la proyección para la enfermedad cardíaca preclínica sobrenatural, con resultados variables. Aunque algunos estudios han evaluado el proFNA-NT como un marcador para la enfermedad del corazón preclínica, la mayoría de los investigadores han medido el FNB-CT y ningún estudio anterior ha investigado la utilidad de un equipo de proFNB-NT profesional canino específico como una herramienta de diagnóstico para la enfermedad cardíaca oculta o la habilidad de predecir la progresión de la enfermedad.<sup>56</sup>

En un estudio de Tarnow y colaboradores donde los objetivos fueron a: 1) comparar las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT y proFNB-NT en perros con grados variantes de EVMM antes de desarrollar ICC (EVMM preclínica) con las concentraciones en los perros control saludables y perros con signos clínicos de IC; 2) investigar la relación entre los FN y la progresión de EVMM. El proFNA-NT plasmático se analizó usando equipos comerciales con anticuerpos contra proFNA-NT-98 humano (pro-FNA, grupo biomédica) según las instrucciones de los fabricantes. Todas las muestras se ensayaron en duplicado. Los límites de detección fueron 50 pmol/l para el ensayo de proFNA-NT. Se grabaron valores debajo de estos límites como el límite más bajo de detección. Los coeficientes de variación del ensayo estaban debajo de 10% para el ensayo de proFNA-NT. Los datos de este estudio mostraron que las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT son elevadas en perros con regurgitación mitral severa preclínica y es notablemente elevado en los perros con regurgitación mitral y signos clínicos de IC. La concentración plasmática incrementada de proFNA-NT fue un hallazgo esperado, de acuerdo con los estudios anteriores en perros con EVMM. Varios estudios han encontrado que el FNB plasmático es elevado en la IC sin embargo, ningún estudio publicado informa que el proFNB-NT es elevado en perros con regurgitación mitral y signos clínicos de IC. Los datos de este estudio suponen que el proFNA-NT y proFNB-NT plasmáticos pueden elevarse antes del ataque clínico de enfermedad cardíaca clara en perros con regurgitación mitral. Sin embargo, aunque se encontró una relación entre varias dimensiones ecocardiográficas y niveles plasmáticos de FN en perros con regurgitación mitral preclínica, los niveles de FN plasmáticos sólo pudieron detectar perros con regurgitación mitral severa y no perros con regurgitación mitral moderada, con una sensibilidad y especificidad aceptable.<sup>56</sup>

Este estudio encontró que los niveles plasmáticos de FN son más altos en perros con EVMM preclínica comparados con perros control saludables, y se informó que las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT aumentaron considerablemente en el año anterior a la aparición de los signos clínicos de IC descompensada. Los niveles plasmáticos elevados de FN en perros con evidencia clínica de enfermedad cardíaca indican atrio aumentado o estiramiento ventricular, típicamente por sobrecarga de volumen. Los datos de este estudio, sugieren que en perros con regurgitación mitral severa preclínica, los procesos similares aparecen bastante tarde en el curso de la enfermedad, aunque todavía antes del progreso de la enfermedad hacia la IC.<sup>56</sup> Por lo tanto, los autores del estudio recomiendan que los FN puedan usarse como una regla en el diagnóstico principalmente en perros con regurgitación mitral. Sin embargo, desde que la regurgitación mitral severa preclínica se puede identificar, el verdadero valor de estos datos puede aplicarse para supervisar la medicación en perros y/o podría usarse como una prueba adjunta en la decisión de qué hacer con perros que cursen con regurgitación mitral preclínica severa.<sup>56</sup>

Existe evidencia de que los FN plasmáticos pueden predecir la supervivencia en los perros con enfermedad cardíaca. Se ha encontrado una supervivencia media mayor en los perros con IC y concentraciones plasmáticas de FNA >95 pg/ml. Las concentraciones plasmáticas de FN parecen ser útiles prediciendo la muerte cardiovascular, por lo menos en perros con evidencia clínica de enfermedad cardíaca. Sin embargo, no se ha evaluado la utilidad de los FN en una población de perros sin evidencia clínica de enfermedad cardíaca. Y no se encontró una asociación entre los cambios en los rasgos ecocardiográficos y la línea base de los niveles plasmáticos de los FN. La posible explicación probablemente se une al hallazgo de que los niveles plasmáticos de FN son elevados de forma tardía en el curso de enfermedad. Pueden

existir limitaciones entre las que se incluyen el número bajo de perros con regurgitación mitral severa que limita el poder estadístico. Ya que, en la evaluación de resultado (la progresión a IC o muerte debido a la IC), la proporción de evento fue demasiado baja para realizar cualquier análisis estadístico. Aunque la ecocardiografía proporcionar información más específica que considera la estructura cardíaca, la medición de FN plasmáticos podría ser una alternativa rentable. Se necesitan más estudios extensos sobre la utilidad de los niveles plasmáticos de FN como predictores de eventos cardíacos en los perros con enfermedad de la válvula mitral con poder estadístico suficiente y para determinar el valor pronóstico de los FN.<sup>56</sup>

Las concentraciones plasmáticas de FNA pueden usarse para predecir la severidad de enfermedad cardíaca en humanos y perros. En perros, el FNA se pone fuertemente en correlación con la PCP y se ha encontrado que indica la severidad de la regurgitación de la válvula mitral. Y se espera que sea útil, evaluando la concentración de FNA en el diagnóstico de la severidad de enfermedad cardíaca o distinguiéndola de las enfermedades pulmonares en la práctica clínica.<sup>57</sup> Perros con CMD oculta también tienen concentraciones de FNA significativamente más altas que los perros normales. En el informe de Hori y colaboradores, las concentraciones altas de FNA plasmáticas (> 95pg/ml) fueron relacionadas con un tiempo de supervivencia disminuido en perros con enfermedad cardíaca incluyendo CMD y regurgitación de la válvula mitral. Estos resultados indican que la concentración plasmática de FNA es un predictor no invasivo potencial de supervivencia en humanos y perros. Se necesitan estudios más extensos para definir más completamente la relación entre el FNA y la enfermedad cardíaca.<sup>57</sup>

Se ha demostrado que los FN pueden ser ampliamente útiles como marcadores de la presencia y severidad de enfermedad cardíaca. Algunos estudios han sugerido que los FN tienen el potencial para la predicción de resultado, con concentraciones elevadas de FNA, FNB y proFNB-NT que mostraron ser predictivos de un resultado más peor. Moonamart y colaboradores opinan que los estudios que han hecho pensar en un potencial hasta ahora, para las concentraciones de FN en el pronóstico, tienen todos los análisis y variables, incluyendo cualquier número relativamente limitado de perros o periodos relativamente cortos de seguimiento. Incluso, numerosos estudios de pacientes humanos han demostrado la habilidad de los FN de predecir los resultados en los pacientes con varias enfermedades cardíacas. Algunos autores suponen que los FN, específicamente el proFNA y el proFNB-NT, serían predictores independientes de todas las causas de mortalidad en los perros con EVM.<sup>58</sup>

## **MEDICIONES DE proFNA**

Las concentraciones de proFNA 31-67 han sido determinadas por un inmunoensayo enzimático competitivo, método que usa un equipo de prueba disponible comercialmente (Vetsign CardioScreen canino, Guildhay). Dependiendo del ensayo utilizado se puede emplear plasma en EDTA o heparinizado o suero. Las muestras deben centrifugarse y separarse tras su obtención. Si el análisis se retrasa más de un día, las muestras deben congelarse.<sup>58</sup> La habilidad para identificar perros, incluso aquéllos actualmente asintomáticos, con riesgo aumentado de muerte a través de la valoración de un biomarcador aumenta la posibilidad que esto puede representar un criterio potencial para la identificación de pacientes en los cuales es necesaria la investigación o intervención más allá.<sup>58</sup>

El ensayo actual de ELISA, usa la medición de las concentraciones circulantes de la porción N-terminal de la proteína más bien que el péptido biológicamente activo porque el anterior es eliminado rápidamente o degradado y alcanza una concentración más alta que la porción C-terminal.<sup>59</sup>

La disponibilidad de la tecnología de ELISA sandwich colorimétrico, ha facilitado la medición de concentraciones circulantes de FN en muestras felinas. Los ensayos de FNA usan anticuerpos policlonales ovinos antihumanos proFNA-NT.<sup>59</sup> El uso del ELISA para medir las concentraciones de FN circulantes en gatos, proporcionará muchas oportunidades de evaluar el uso de estos FN para el diagnóstico, pronóstico, y los propósitos terapéuticos en dirección de la enfermedad cardiovascular, respiratoria, y renal. Los estudios tempranos han mostrado gran potencial y algo de conflicto con respecto a su uso como ayuda diagnóstica. La meta es refinar la interpretación de concentraciones de FN a través de los estudios científicos extensos y la práctica clínica para determinar su potencial de lleno como un importante biomarcador en la valoración y manejo de la enfermedad.<sup>59</sup>

### **Factores que influyen las concentraciones de FN circulantes**

En gatos, las concentraciones de FN circulantes son afectadas por varios factores como las presiones de llenado ventricular aumentadas, incluyendo función renal, presión sanguínea sistólica y el propio manejo de la muestra. En humanos, las concentraciones de FN circulantes son influenciadas por la obesidad, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar, sepsis, hipertiroidismo y edad. Estos factores también influyen las concentraciones plasmáticas del FNA en el perro.<sup>59</sup>

### **EL FNA EN EL PRONÓSTICO**

En humanos, la medición de la concentración de FNA es útil para predecir la severidad y pronóstico de enfermedad cardíaca, y pacientes con altas concentraciones de FNA tienen un peor pronóstico. Perros con CMD oculta tienen concentraciones de FNA significativamente altas que los perros normales, lo que indica la utilidad clínica de la medición de FNA.<sup>49</sup> Las altas concentraciones de FNA plasmático (> a 95pg/mL) se relacionaron con la disminución del tiempo de supervivencia en perros con enfermedad cardíaca, incluyendo CMD y regurgitación de la válvula mitral, lo que indica que las concentraciones plasmáticas de FNA son un predictor no invasivo de supervivencia en perros.<sup>49</sup>

La medicina veterinaria se beneficiaría de tener una prueba de diagnóstico simple que ayudaría a identificar a los pacientes con enfermedad cardíaca y pacientes con ICC así como ayudar a distinguir pacientes con enfermedad respiratoria de pacientes con ICC.<sup>60</sup> Un estudio midió las concentraciones plasmáticas de FNB, de FNA y de norepinefrina en personas con ICC debido a CMD o enfermedad cardíaca isquémica. Y solo la concentración plasmática de FNB fue un predictor independiente de riesgo de muerte.<sup>60</sup>

Las concentraciones de FNA se aumentan en pacientes humanos con enfermedad cardíaca, incluyendo infarto agudo de miocardio y CMD. Los estudios han revelado

que la concentración sérica de FNA puede usarse para predecir la severidad y pronóstico en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Se ha informado que la secuencia de aminoácidos de FNA en los perros y los humanos es similar y que las concentraciones séricas de FNA son correlacionadas estrechamente con la presión atrial izquierda. Sin embargo, la relación entre la velocidad de flujo venoso pulmonar (VFVP) y la concentración de FNA como un marcador de llenado atrial agudo en perros es poco conocido. El estudio fue conducido para evaluar los patrones de VFVP en relación a las concentraciones de FNA como una medida de rendimiento atrial.<sup>61</sup> Se informó que el volumen de sobrecarga causa un cambio inmediato en la concentración plasmática de FNA. Además, la concentración de FNA se pone en correlación significativa con PCP y la presión del atrio izquierdo en perros. En este estudio se confirmó que el FNA se libera inmediatamente del atrio como resultado de la sobrecarga aguda de volumen y que había una correlación significativa entre el modelo de flujo venoso pulmonar y la concentración de FNA. Estos resultados son consistentes con otros informes que indican que la VFVP sistólica reflejó la función de depósito del atrio inmediatamente y que la concentración de FNA indicó una anomalía del llenado agudo en perros.<sup>61-64.</sup>

## **FACTORES NATRIURÉTICOS CIRCULANTES EN ENFERMEDADES**

Las concentraciones plasmáticas de FN están incrementadas en enfermedades caracterizadas por expansión de volumen de líquidos, una reducción de la eliminación renal de péptidos y una estimulación de la producción de péptidos como en enfermedades causadas por hipertrofia ventricular o miocardio sobrecargado, taquicardia, hipoxia, producción ectópica por parte de un tumor o exceso de glucocorticoides circulantes u hormonas tiroideas.<sup>3, 4, 63, 64.</sup>

El uso más prometedor de los FN puede ser su potencial en el diagnóstico como marcadores funcionales de cardiopatía. Los aumentos de los niveles circulantes de FNA no son específicos de una afección cardíaca particular. Las concentraciones plasmáticas de FN están incrementadas en muchas enfermedades como valvulopatía crónica degenerativa, CMD, IC inducida por marcapasos, estenosis aórtica, cardiopatías congénitas y dirofilariasis en perros. Las concentraciones plasmáticas de FN se encuentran elevadas en seres humanos con infarto agudo de miocardio, hipertensión, taquicardia supraventricular, amiloidosis cardíaca, miocarditis, disfunción e hipertrofia del ventrículo derecho debida a enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia renal y disfunción diastólica grave del ventrículo izquierdo. Dependiendo de la enfermedad subyacente en los pacientes con IC, el patrón de secreción de FNA puede variar.<sup>3, 4.</sup>

El FNA y el proFNA-NT son más útiles que el FNB en la evaluación global de la gravedad de valvulopatía crónica degenerativa, y en alteraciones cardíacas caracterizadas por una sobrecarga de volumen aguda. Las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT aumentan en pacientes con CMD y fibrilación atrial, comparados con pacientes con CMD y ritmo sinusal, sin embargo, el FNB es más sensible que el FNA para detectar disfunción sistólica y diastólica crónica del ventrículo izquierdo e hipertrofia ventricular de cualquier causa. La secreción de FNA aumenta en proporción a la gravedad de la disfunción del ventrículo izquierdo.<sup>3, 4</sup>

En pequeñas especies las pruebas son limitadas, se sugiere que los valores plasmáticos de FN son marcadores útiles para la detección de disfunción ventricular izquierda en pacientes asintomáticos. Se han encontrado elevaciones de proFNA-NT en un solo grupo de perros con valvulopatía crónica degenerativa asintomática o CMD a pesar de la dilatación evidente del corazón. Se ha observado que las concentraciones circulantes de FNA se correlacionan con la clase de IC en perros y su medición podría permitir a los veterinarios ofrecer a los propietarios un pronóstico a largo plazo más preciso.<sup>3, 4</sup> A medida que mejora la congestión en la IC, las concentraciones de FNA disminuyen rápidamente, por lo que el análisis seriado de las concentraciones plasmáticas de FN también podría ser útil como una guía para el tratamiento de la ICC crónica. La determinación de FN circulantes puede utilizarse para identificar pacientes que probablemente se beneficien de un tratamiento inhibitorio de la ECA o un tratamiento con betabloqueantes. Probablemente en el futuro, el tratamiento de los pacientes con ICC podría adaptarse según el perfil neurohormonal.<sup>4</sup>

Las concentraciones circulantes de FNA aumentan entre cinco y diez veces en la IC grave.<sup>17</sup> La persistencia de altos niveles de FN circulantes puede deprimir la respuesta renal al FNA.<sup>11, 27, 39</sup> Los FN están incrementados en la IC y se elevan en forma precoz y proporcional al grado de insuficiencia. También se elevan en los pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular. Estas circunstancias han llevado a intentar su medición para identificar pacientes en riesgo, sobre todo aquellos que responderán más a la terapéutica con inhibidores de la ECA. Aunque algunos problemas técnicos no han permitido que estas mediciones se utilicen en forma rutinaria en medicina clínica.<sup>15</sup>

FNA se aumenta en los pacientes con ICC, y se pone en correlación con la presión de llenado, por ejemplo, la dilatación de los atrios. El nivel plasmático de FNA, se relaciona junto con la norepinefrina y la renina claramente con la severidad de IC. Por consiguiente, esta cascada hormonal necesita ser interrumpida por la intervención farmacológica en el tiempo debido.<sup>63, 64.</sup>

En la ICC, están aumentados los niveles de FNB, y en menor proporción el FNA, y existe una correlación directa entre la severidad de la IC y los niveles circulantes de éstos FN. El FNA N-terminal se incrementa en forma significativa mucho tiempo antes de que aparezcan los signos clínicos de IC, y tiende a contrarrestar la hipertrofia del miocardio y de las células del músculo liso vascular. Las taquiarritmias atriales producen un aumento de la presión en el atrio derecho y se asocian generalmente con poliuria. Los pacientes con taquicardia paroxística atrial tienen incremento de los niveles de FNA circulante, que disminuyen bruscamente cuando cesa la taquicardia.<sup>41</sup>

### **Función cardíaca**

Las concentraciones plasmáticas de FNA son incrementadas en anomalías cardíacas congénitas que causan distensión atrial por sobrecarga de volumen incluyendo defecto septal ventricular, atresia valvular tricuspídea, PCA y defecto septal atrial. La ligadura quirúrgica del PCA reduce la distensión atrial, con una concomitante disminución de la concentración plasmática de FNA en humanos y perros.<sup>39</sup>

La expresión de FNA incrementa en cardiomiopatías de humanos, bovinos y perros. La hipertensión sistémica induce hipertrofia ventricular izquierda, que es asociada con incremento en las concentraciones plasmáticas de FNA. Las concentraciones plasmáticas de FN incrementan en perros con IC inducida por ritmo ventricular rápido, IC espontánea y regurgitación mitral (sobrecarga de volumen).<sup>39</sup> Estas concentraciones plasmáticas del FNA están elevadas en la ICC, y su valoración cada vez se utiliza más en el diagnóstico de este trastorno.<sup>21</sup>

La concentración de proFNA-NT aumentó significativamente en perros con signos clínicos de CMD, comparados con los perros sin signos clínicos de CMD y perros control del estudio. El aumento en la concentración de proFNA-NT que se libera en cantidad igual con la hormona activa C-terminal que ha prolongado la estabilidad *in vitro*, es asociado con el tiempo de supervivencia substancialmente disminuido en humanos con ICC. Porque los estímulos mayores para la secreción de FNA son el estiramiento atrial, la taquicardia, el aumento del diámetro atrial izquierdo y la proporción del corazón significativamente en perros con CMD con signos clínicos. El aumento en la concentración de proFNA-NT fue puesto en correlación con la proporción del corazón, las dimensiones ecocardiográficas del atrio y ventrículo izquierdo, y el acortamiento fraccional que está de acuerdo con estudios anteriores en perros con enfermedad valvular crónica descompensada en donde aumentó la actividad de proFNA-NT y fue asociado con el agrandamiento del atrio y ventrículo izquierdo. La expresión de FNA parece ser puesta en correlación positiva al grado de deterioro ventricular y dilatación en los humanos con CMD que en aquéllos con enfermedad cardíaca valvular del lado izquierdo. Se ha demostrado un metabolismo periférico perturbado de FNA y una resistencia a sus efectos biológicos en humanos con CMD sintomática así como en aquéllos con CMD asintomática que tienen concentraciones circulantes de FNA, presión atrial y volumen dentro de los rangos de referencia.<sup>63-65</sup>

En el corazón insuficiente, la retención y excreción de sodio y potasio es balanceado por la activación del SRAA y regulación simultánea de la actividad de FNA. Aunque la actividad de estas hormonas fue significativamente diferente en perros con signos clínicos de CMD, comparadas con los perros sin signos clínicos y perros control, no se encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de sodio y potasio entre los grupos. La falta de diferencias en el sodio plasmático y las concentraciones de potasio entre los grupos de perros puede ser atribuible al equilibrio entre el SRAA y la actividad de FNA o a los factores que influyen la distribución de estos iones en los diferentes compartimentos fluidos.<sup>64</sup>

En un estudio la concentración plasmática de FNA no fue distinta de forma significativa entre perros control y los que presentaban distrofia muscular. Mientras, la concentración plasmática de FNB fue significativamente alta en perros con distrofia muscular que en los perros control. Y se concluyó que el FNB puede ser un marcador bioquímico usado en cardiomiopatía sintomática. Sin embargo, este FN no permite la detección muy temprana porque su poder discriminatorio óptimo fue observado en perros adultos.<sup>65</sup>



La concentración plasmática de FNA en pacientes humanos con ICC excede de los pacientes control, y se pone en correlación con la PDFVI. La asociación entre la concentración plasmática de FNA y la severidad de IC pueden reflejar alguna magnitud superior, las presiones de llenado se asocian generalmente con la IC más severa. El papel del pronóstico de la concentración plasmática de FNA se ha investigado en personas con CMH. Los pacientes con la concentración plasmática alta de FNA tuvieron un pronóstico más pobre que los pacientes con la concentración plasmática de FNA más baja. Además, la concentración plasmática de FNA fue el factor más importante de pronóstico para todos los eventos cardiovasculares adversos, incluyendo muerte cardíaca súbita, IC, embolismo periférico, y golpe isquémico.<sup>66</sup>

El fragmento proFNA-NT es liberado dentro de la circulación en cantidad igual al FNA-CT (FNA maduro). Sin embargo, la vida media plasmática de proFNA-NT es 8 veces más larga que la del FNA-CT; y por consiguiente, la concentración plasmática de proFNA-NT es 50 veces mayor que la de FNA-CT. En los humanos, se ha documentado que la variación en proFNA-NT es menor que la de FNA-CT, y por consiguiente, es mejor para los propósitos de diagnóstico.<sup>66</sup> El FNB y la endotelina-1 plasmáticos, parecen ser útiles en la distinción de perros con causas de disnea cardíaca y no cardíaca, y junto con el proFNA-NT plasmático tienen una sensibilidad y especificidad elevadas.<sup>67</sup>

La ICC se caracteriza por la resistencia periférica aumentada, rendimiento cardíaco reducido, y presiones de llenado venoso anormalmente alto. La resistencia vascular periférica aumentada se ha atribuido al tono del sistema nervioso simpático aumentado; concentraciones plasmáticas de norepinefrina aumentadas, angiotensina II, y arginina vasopresina; y, más recientemente, la endotelina-1. Las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT y FNB también aumentan en respuesta a la distensión atrial en los pacientes con ICC. En humanos, las concentraciones de FNA y FNB pueden usarse para predecir la severidad de la enfermedad, predecir la mortalidad, supervisar la terapia, e identificar a los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática.<sup>62, 63, 67</sup> Se encontró que las concentraciones plasmáticas de proFNA-NT, FNB y endotelina son significativamente altas en pacientes con ICC comparadas con los de disnea no cardíaca. El proFNA-NT tuvo la mejor sensibilidad y especificidad para diferenciar disnea cardíaca de la no cardíaca, seguido de FNB y endotelina-1. Las concentraciones incrementadas de FNA fueron previamente reportadas en perros con enfermedad cardíaca. También se ha reportado que ambas concentraciones de FNA y FNB incrementan en perros con ICC. Y que las concentraciones de FNB en perros con enfermedad valvular degenerativa no incrementan a la magnitud observada en humanos con isquemia u otros tipos de enfermedad miocárdica y que las concentraciones de proFNA-NT reflejaron mejor la regurgitación mitral progresiva.<sup>66</sup> El incremento en el proFNA-NT circulante probablemente reflejo presión atrial elevada, la cual estimula la producción y liberación de FNA, y es congruente con ICC.<sup>67</sup>

## **Función pulmonar**

La IC está asociada con la hipertensión pulmonar y el aumento adaptado de las concentraciones plasmáticas de FNA.<sup>39</sup> Estos incrementos adaptados de la concentración de FNA plasmático desarrollan hipertensión pulmonar primaria en humanos. Los perros pueden ser clasificados como responsivos o no responsivos respecto al desarrollo de hipertensión pulmonar hipóxica. La hipoxia induce un incremento leve en la concentración plasmática de FNA. El FNA antagoniza el desarrollo de hipertensión pulmonar hipóxica en perros. La inhibición de la EN o fosfodiesterasa-5 reduce la hipertensión pulmonar, sugiriendo un uso terapéutico potencial para estos inhibidores en la dirofilariasis en perros y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en caballos.<sup>39</sup> La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en humanos está asociada con incrementos de la concentración plasmática de FNA. Además del efecto vasodilatador, el FNA inhalado induce broncodilatación. Estos efectos del FNA son incrementados por la inhibición de la EN.<sup>39</sup>

Actualmente se están desarrollando varios de los inhibidores de la EN para el tratamiento de trastornos que van desde la hipertensión a la IC, siendo la mayoría de ellos inhibidores duales. La utilidad clínica del ensayo de FNA es reflejado por la disponibilidad de una prueba canina comercial de FNA, la cual es disponible en Europa.<sup>67</sup>

## **Los FN y la regulación de la homeostasis del fluido**

El FNA y el FNB son los FN cardíacos predominantes en los perros y gatos. FNB y FNA son producidos por el tejido del músculo cardíaco y se liberan en respuesta a una variedad de estímulos, incluyendo la sobrecarga de volumen, hipertrofia, e hipoxia. Así, el sistema natriurético neutraliza los efectos de retención de sodio y vasoconstrictores del SRAA. El equilibrio relativo entre estos dos sistemas contribuye al desarrollo de ICC. Cuando la enfermedad del corazón empeora, las actividades de ambos sistemas aumentan. Sin embargo, el efecto neto favorece la vasoconstricción así como la retención de sodio y el fluido, porque la eficacia del sistema de FN se disminuye y agobia en las fases tardías de la enfermedad cardíaca.<sup>68-70.</sup>

## **FNA EN EL HUMANO**

La infusión de dosis farmacológicas de análogos de FNA en pacientes con IC presenta efectos beneficiosos con caída de la presión del atrio derecho, también de la PCP, descenso de renina y aldosterona, con aumento del volumen sistólico y elevación de la diuresis y natriuresis. Desafortunadamente, las cifras de mortalidad en estos pacientes no mejoran o aun aumentan con la infusión de estos análogos por lo que su efecto benéfico a largo plazo sigue en prueba. Estudios en los que se suprimen los receptores tipo A (RFN-A) a los animales desarrollan hipertensión, hipertrofia ventricular y lesiones vasculares similares a las desarrolladas por los seres humanos.<sup>15</sup>

La inyección exógena de FNA, induce dependencia de disminución de dosis en la presión sanguínea. Altas dosis pueden provocar una reacción reguladora y activación de barorreceptores que incrementan la resistencia vascular periférica a pesar de una disminución en la presión sanguínea.<sup>39</sup> Las personas con concentraciones aumentadas de FNA (>0.485nmol/L y mujeres con una concentración de FNA >0.599nmol/L) tuvieron un riesgo significativamente más alto para la IC, eventos cardiovasculares mayores, fibrilación atrial, y muerte durante el periodo subsecuente de 5 años.<sup>45</sup>

Los niveles plasmáticos de FNA varían entre 10 y 70 pg/ml en el hombre y también en otra especies estudiadas.<sup>41</sup> Estos niveles plasmáticos aumentan cuando ocurre expansión de volumen intravascular o por aumento de presión en el atrio derecho, como por ejemplo el aumento del retorno venoso o la hipervolemia producida por infusión salina. Se ha observado en niños con enfermedad renal terminal y con sobrecarga de volumen, que los niveles plasmáticos circulantes fueron el doble que los posdiálisis, sin embargo niños con la misma enfermedad terminal renal, pero normovolémicos, no presentan cambios en los niveles de FNA. En adultos con insuficiencia renal crónica también incrementan los niveles de FNA.<sup>41</sup> El FNA también es aumentado por la dilatación o estiramiento atrial, causado por expansión de volumen o aumento de la presión atrial, como puede ocurrir en la taquicardia atrial o en la IC aguda.<sup>41</sup>

En humanos, la medición de FN parece ser una herramienta objetiva en el descubrimiento temprano de enfermedad cardiovascular y un predictor de riesgo de muerte y los eventos cardiovasculares en las personas sin evidencia clínica de enfermedad del corazón.<sup>56, 69.</sup> Las concentraciones plasmáticas de FNA aumentan en pacientes con disfunción ventricular izquierda, incluyendo infarto agudo miocárdico y CMD. Las dimensiones de FNA son útiles para predecir la severidad de enfermedad cardíaca en donde los pacientes con altas concentraciones de FNA tienen un pronóstico pobre.<sup>57</sup> En pacientes humanos los FN, se están usando cada vez más como marcadores para el diagnóstico y pronóstico de enfermedad cardíaca e IC.<sup>59, 70, 71.</sup>

## **FNA EN EL TRATAMIENTO**

En la ICC es frecuente el compromiso de llenado cardíaco y de la función renal. La administración de los FN mejora la hemodinamia, al aumentar la tasa de filtración glomerular y disminuir la presión arterial media. El manejo terapéutico de estas hormonas en ensayos clínicos ha demostrado acciones benéficas sobre la excreción de agua y sal y la resistencia renal, esto sería útil en la terapéutica crónica de la hipertensión arterial, así como en numerosas enfermedades renales y cardiovasculares.<sup>41</sup> Debido a que los FN son potentes diuréticos, natriuréticos y vasodilatadores, así como inhibidores de la secreción de aldosterona. Estas hormonas actúan principalmente sobre el glomérulo y podrían ser útiles en situaciones donde los diuréticos no son efectivos crónicamente, por ejemplo en el daño renal isquémico. Ya que estas hormonas no producen pérdida de potasio como ocurre con los diuréticos convencionales.<sup>41</sup>

En un estudio se investigó la asociación entre el FNA exógeno (carperitide, HANP® Suntory, Osaka, Japón) y la hemodinamia en perros con ICC producida por regurgitación mitral experimental, y se encontró que el ritmo cardiaco, la presión arterial media, la PCP y la resistencia vascular sistémica disminuyeron significativamente durante y después de la infusión de FNA uniforme con una dosis baja de 0.1µg/Kg/min en perros con manifestación de ICC. Y se encontró que, en dosis bajas uniformes, el FNA exógeno mejora el funcionamiento y reduce el consumo de oxígeno miocárdico en perros con manifestaciones de ICC<sup>70</sup> y se sugiere que el FNA tiene efectos benéficos en el tratamiento de perros con manifestaciones de ICC resultante de regurgitación mitral. El FNA surge como un nuevo agente ideal terapéutico en emergencia para atenuar la amenaza de vida en perros con manifestaciones de ICC y disnea marcada. La activación de los sistemas neurohumorales como el SNS y la vasopresina han sido documentadas por activarse durante la progresión de la ICC en humanos y en el perro. La activación de estos sistemas neurohumorales para compensar la ICC resulta en vasoconstricción y retención de sodio y puede ser uno de los factores exacerbantes de la ICC. La fisiología y acciones biológicas del FNA han sido previamente demostradas por contrarrestar las acciones de la angiotensina II. El FNA también ha demostrado tener efectos inhibitorios sobre la liberación de la epinefrina y sobre los reflejos barorreceptores.<sup>72, 73.</sup>

En humanos y perros con IC se ha demostrado que la síntesis y secreción de FNA aumenta en la sobrecarga cardiaca de volumen y presión, por lo que se da una elevación de los niveles plasmáticos de FNA. El FNA tiene un papel minucioso en la supresión de la exacerbación de la ICC. Sin embargo, también se cree que el FNA endógeno circulante solo puede ser suficiente para cortar el círculo vicioso de factores neurohumorales en condiciones de ICC descompensada. De esta forma, el FNA exógeno puede inhibir la sobreactivación del sistema neurohumoral compensatorio en pacientes humanos con manifestaciones de ICC. En casos humanos similares, el FNA exógeno puede potenciar los efectos benéficos en pacientes caninos con ICC, por la virtud de estas acciones inhibitorias sobre el sistema neurohumoral.<sup>73</sup> La administración intravenosa de FNA recombinante exógeno uniforme a una dosis baja de 0.1µg/Kg/min demostró mejorar el rendimiento cardiaco y reducir el consumo de oxígeno miocárdico en los perros con manifestaciones de IC resultante de regurgitación mitral experimental. Sin embargo, el FNA exógeno sugiere tener efectos benéficos potenciales en el tratamiento de perros con manifestaciones de ICC por esta causa. Las investigaciones y los grandes juicios clínicos están justificados para establecer nuevas estrategias terapéuticas incluyendo la terapia de FNA en perros con ICC severa. Se debe seguir con las investigaciones de la actividad del SNS y el SRAA junto con la administración del FNA en el tratamiento de IC debido a regurgitación mitral.<sup>73</sup>

## **PERSPECTIVAS EN INVESTIGACIÓN**

### **Inhibidores de la endopeptidasa neutra**

Con el éxito establecido en los inhibidores de la ECA, el interés de la investigación se ha dirigido a las vías neurohormonales adicionales que son potencialmente benéficas. Debido a que el FNA puede favorecer la natriuresis y diuresis e inhibir directamente la liberación de renina y aldosterona, se desarrollaron nuevos fármacos en un intento de incrementar la concentración circulante de FNA. La EN es una enzima que inactiva varios sustratos, como los FN, angiotensina y bradicinina. Se cree que los fármacos capaces de inhibir la EN podrían ser benéficos en el tratamiento de la ICC en monoterapia o en tratamientos combinados.<sup>4</sup> Estudios iniciales con el inhibidor de EN ecadotril administrado en perros con IC inducida por marcapasos mostraron un aumento de la diuresis, eliminación de sodio y excreción de sodio renal, en comparación con los perros a los que se administró un placebo. Se ha descrito que la administración a largo plazo con ecadotril (3 meses) en perros con disfunción ventricular izquierda producida por microembolizaciones intracoronarias secuenciales, atenúa la remodelación ventricular izquierda y la disfunción ventricular izquierda progresiva en comparación con los perros que recibieron placebo. A pesar de estos hallazgos, los inhibidores de la EN administrados en monoterapia parecen estar fuera del campo de investigación.<sup>3, 4.</sup>

La EN atenúa la inhibición de la hipertrofia cardíaca inducida por sobrecarga de presión o volumen, y puede ser útil al reducir el riesgo de muerte súbita asociada con hipertrofia cardíaca. La infusión de FNA induce natriuresis y disminución del rendimiento cardíaco en ovejas clínicamente normales, mientras que la inhibición de EN incrementa las concentraciones plasmáticas de FNA, e induce natriuresis e incrementa el rendimiento cardíaco en ovejas con IC. La inhibición de la EN reduce la presión sanguínea en perros con hipertensión secundaria a enfermedad renal experimental y puede ser útil para el tratamiento y prevención de hipertensión y cardiomiopatía encontradas en pacientes con enfermedad renal espontánea.<sup>39.</sup>

### **Efectos fisiopatológicos de la endopeptidasa neutra**

Los inhibidores de la EN pueden ser usados para inducir diuresis y pueden actuar sinérgicamente con diuréticos como la furosemida cuando se tratan pacientes que tengan sobrehidratación inadvertidamente sin querer y estén en riesgo de desarrollar edema pulmonar y amenaza de vida. La administración de HS-142-1 bloquea la natriuresis y diuresis inducida por FNA, urodilatin y FNB y puede ser usado en el tratamiento de pacientes deshidratados o contrarrestando los efectos de sobredosis con inhibidores de EN.<sup>39</sup> La inhibición de la EN incrementa la natriuresis y el efecto de resistencia del FNA de regreso a los órganos blancos que se desarrolla durante la IC en perros, la indicación de los FN ejerce un efecto de volumen benéfico (precarga), efectos de descarga en la IC y puede disminuir los signos clínicos de ascitis y edema pulmonar que contribuyen a la decisión para la eutanasia de perros con ICC.<sup>39</sup>

La administración de FNA mejora el flujo sanguíneo coronario subendocárdico, mientras que la administración de HS-142-1 disminuye el flujo sanguíneo coronario en

perros anestesiados.<sup>39</sup> La administración de EN puede mejorar la reserva vascular coronaria y reducir el riesgo de isquemia y arritmia cardiaca, de tal modo que prolongan la vida durante la IC. La disfunción diastólica en la IC es asociada con disminución de la relajación ventricular izquierda. La infusión de HS-142-1 retarda esta disminución de la relajación ventricular izquierda en perros con IC inducida por flujo ventricular rápido. Además, el incremento del endurecimiento ventricular y el llenado restrictivo son marcadores de incremento de mortalidad en IC.<sup>39</sup>

Los efectos antifibrogénicos del FNA son incrementados por la inhibición de la EN y el zaprinast. El aumento de la relajación ventricular y la inhibición de fibrosis miocárdica, a través de la inhibición de la EN y fosfodiesterasa-5 puede ser usada en el tratamiento de IC espontánea y cardiomiopatía en animales.<sup>39</sup>

### **PRECAUCIÓN TERAPÉUTICA**

Los FN juegan un papel en la fisiopatología de la sobrecarga de volumen, hipertensión, cardiomiopatía, IC, hipertensión pulmonar y broncoconstricción. El potencial de la intervención terapéutica con inhibidores de la EN, fosfodiesterasa-5 y antagonistas de RFN-C en estas enfermedades podría ser de gran ayuda y tiene que ser estudiado a profundidad. En la investigación futura en animales domésticos, los investigadores deben ser conscientes del potencial de las reacciones adversas que podrían ser asociadas con inhibidores de la EN, fosfodiesterasa-5 y antagonistas del RFN en vivo.<sup>39</sup>

La inhibición de la EN puede alterar el complejo de interacciones de FN, angiotensina II, bradisinina, endotelina-1 y sustancia P que causan vasoconstricción neta, incremento en la presión sanguínea, o exacerbación de la inflamación de vías aéreas. El incremento de las concentraciones plasmáticas de los FN podría tener el efecto adverso de promover isquemia gastrointestinal. El componente HS-142-1, el cual bloquea específicamente la guanilil ciclasa, es un antídoto potencial para la inhibición de la EN y antagonismo de RFN-C. La inhibición de la fosfodiesterasa-5 puede actuar sinérgicamente con mediadores de GMPc, efectos vasodilatadores de óxido nítrico y pacientes predispuestos a hipotensión la cual podría proceder a isquemia miocárdica letal o cerebral.<sup>39</sup>

En la actualidad, el diagnóstico de la IC se basa en signos clínicos, radiografía del tórax y electrocardiograma. Sin embargo, estos no son lo suficientemente sensibles ni específicos como para llegar a un diagnóstico seguro.<sup>74, 75</sup> La ecocardiografía es la prueba fundamental para detectar la disfunción ventricular izquierda, pero normalmente no se dispone de ella en los servicios de urgencias. Del mismo modo, no se dispone de ningún marcador bioquímico de uso habitual en urgencias para el diagnóstico de la IC.<sup>74</sup>

Las cámaras cardiacas izquierdas aumentan rápidamente en tamaño sólo en el último año antes del ataque de ICC. El incremento ventricular izquierdo y la dimensión sistólica son sugestivos de insuficiencia miocárdica antes del ataque de ICC. La proporción de aumento de dimensiones del corazón puede ser un indicador útil para impedir la ICC. Sería muy útil poder detectar perros en riesgo inminente para la ICC.

La aplicación práctica requerirá la determinación clínica y pertinente de los valores de corte para detectar la dimensión y de los errores de medición para determinar la fiabilidad de los valores de corte seleccionados.<sup>75, 76</sup> En la medicina humana y veterinaria, la enfermedad cardíaca es uno de las causas más comunes de morbilidad. Además, la hiperazotemia, hipotensión, hiponatremia, edad, y la presencia de cáncer han sido asociados con el aumento de la mortalidad en humanos hospitalizados con ICC.<sup>77</sup>

## FÁRMACOS EN DESARROLLO

Existen diferentes opciones para incrementar la actividad de los FN con posible utilidad en la IC:

- a) Administración directa del FN
- b) Administración de agonistas
- c) Inhibición de la EN
- d) Administración de inhibidores simultáneos de la EN y de la ECA, también denominados inhibidores de la vasopectidasa.

La farmacología no es el único campo de investigación en el tratamiento de la IC. Sin embargo, se han propuesto fármacos de desarrollo más reciente en el tratamiento de la IC. En la actualidad se están estudiando nuevos FN obtenidos por tecnología recombinante como el FNA  $\alpha$  (28 aminoácidos), mini-FNA (15 aminoácidos), anaritida (FNA de 25 aminoácidos), vasonatrida (quimera de FNA y FNC), carperitide y ularitide.

La anaritida es una forma de FNA (FNA fragmento 102–126) que se ha investigado en la terapia de pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA). La anaritida produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular en pacientes con IRA y oliguria.

Los inhibidores de vasopectidasas, son inhibidores mixtos enzimáticos de la ECA y la EN como el omapatrilato, candoxatril, fasidotril, mixamprilo, sampatrilato. Estos fármacos inhiben diversas metalopeptidasas, como la EN que cataliza la degradación del FNA y antiproliferativos (cininas), ECA y la endotelina.

El omapatrilato es el fármaco más representativo, es un inhibidor mixto de la ECA y la EN. Esta inhibición se traduce en un aumento de mediadores vasodilatadores (FN, adrenomedulina, cininas, prostaciclina-PGI<sub>2</sub>, ON) y una reducción de los vasoconstrictores (A-II, tono simpático). El omapatrilato produce una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, superior a la de otros antihipertensivos (amlodipino, lisinopril), independientemente de la edad, el sexo y la raza del paciente. Se absorbe bien por vía oral y llega a las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,5-2 h. Tiene una semivida de 14-19 h, que permite administrar el fármaco una vez al día. Se biotransforma en varios metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal. La semivida del fármaco no se altera en pacientes con insuficiencia renal. El estudio IMPRESS demostró que, en pacientes con IC (clase funcional II-III), el omapatrilato fue más efectivo que el lisinopril para mejorar la sintomatología y la reducción de la mortalidad y la rehospitalización por IC a mediano plazo. Sin embargo,

el estudio OVERTURE, realizado en pacientes con IC, en clase funcional II-IV, demostró que el omapatrilato no fue superior al enalaprilato para reducir la morbimortalidad en este subgrupo de pacientes. Por otra parte, tanto este estudio como el OCTAVE realizado en pacientes hipertensos, han confirmado la aparición de cuadros de angioedema en pacientes tratados con omapatrilato, lo que ha detenido la comercialización del producto. En el estudio OCTAVE, la incidencia de angioedema fue 3 veces superior que en los pacientes tratados con un IECA, mientras que en el OVERTURE fue del 0,8% en los pacientes tratados con omapatrilato y del 0,5% en los tratados con enalaprilato.<sup>75, 78, 79</sup> Por lo tanto, la investigación con inhibidores de la EN sigue en investigación debido a sus efectos secundarios como la hiperpotasemia, tos, hipotensión, mareos, diarrea, trastornos de visión, hipotensión y angioedema.<sup>78, 79</sup> En estudios de animales, el omapatrilato ha mostrado disminuir la presión diastólica ventricular izquierda y la resistencia vascular periférica, con un aumento en el rendimiento cardíaco, comparado con los inhibidores selectivos solo de ECA y EN.<sup>80</sup>

El candoxatril es la prodroga activa oral de candoxatrilato, un inhibidor específico de la EN. Estudios sugieren que la inhibición de EN con el candoxatril es una estrategia terapéutica prometedora e influye favorablemente en el equilibrio entre los sistemas vasoconstrictor y vasodilatador, alterando la progresión de la enfermedad. La mayoría de los estudios clínicos se han realizado en grupos de pacientes con ICC. En estos pacientes con ICC, la infusión intravenosa de candoxatrilato (10 a 400 mg) triplicó los niveles plasmáticos de FNA a las 12 h después del tratamiento, causando diuresis, natriuresis, reducción en la presión atrial, y reducción en la PCP en un 28%. El efecto en la PCP se mantuvo por 8 h posteriores al tratamiento en los pacientes con IC apacible (NYHA clase II), ningún efecto lateral fue mencionado, a pesar de la diuresis, natriuresis, y venodilatación. Tampoco se observaron cambios perceptibles en la presión sanguínea sistólica, proporción del corazón, o dimensión ecocardiográfica del ventrículo izquierdo. En la IC ligeramente severa (NYHA III), la inyección intravenosa de candoxatril causó un aumento en los niveles plasmáticos circulantes de FNA, la diuresis, natriuresis y la concentración plasmática de aldosterona se redujeron sin cambios en la actividad de la renina plasmática durante las primeras 4 h después de la dosis. En la ICC severa, el candoxatril oral (150 mg BID) causó un segundo pliegue en el nivel plasmático de FNA a las 2 h después de la dosis, que permanecía más alto que en el grupo que no fue tratado a lo largo de 24-h del periodo de estudio, induciendo diuresis y natriuresis.

El candoxatril oral aumento los niveles plasmáticos circulantes endógenos de FNA y FNB. También redujo la depuración de la administración exógena de FNA. Una sola dosis oral de candoxatril redujo la presión atrial derecha e izquierda pero no afectó las presiones arteriales, proporción del corazón o resistencia vascular sistémica o pulmonar, e índice cardíaco. Se ha informado que el tratamiento con candoxatril oral reduce la PCP, y la presión del llenado ventricular izquierdo. Los efectos de la inhibición de EN crónica con el candoxatril se han estudiado bien, también se ha usado terapéuticamente, y podría usarse como un diurético de asa, que tiene sus propios efectos. Se ha informado de una diuresis y natriuresis comparable con el uso de candoxatril y furosemida, sin embargo, el candoxatril no estimula la secreción de renina. La mayoría de las investigaciones a la fecha se han concentrado en el papel del mecanismo de acción de candoxatril en los FN. Sin embargo, la EN no es específica para el FN y degrada un inmenso número de hormonas de péptidos, como la bradicinina, la sustancia P, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo, y la secretina.



El equilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras endógenas y sustancias vasodilatadoras en los pacientes con ICC o la hipertensión necesita una investigación extensa. El candoxatril se ha evaluado en combinación con diuréticos y digoxina. Se ha demostrado que se observan aumentos en la concentración de FNA, disminución en los niveles de aldosterona y una disminución en la presión diastólica final ventricular izquierda.<sup>81</sup>

Ecadotril es la prodroga del S-tiorfan, un potente inhibidor de la EN que ha sufrido evaluación clínica formal en la IC. El ecadotril aumenta el FNA plasmático pero no el FNB, también causa natriuresis reforzada que se pone en correlación con el aumento de la excreción urinaria de GMPc y aumento de la bradiginina. La administración de ecadotril solo y en combinación con el inhibidor de la ECA perindopril ha sido estudiado en el infarto del miocardio. Ni perindopril ni ecadotril redujeron la hipertrofia cardíaca cuando se administraron separadamente, considerando la combinación de perindopril y ecadotril; 10 o 100 mg/kg al día redujo el peso del corazón en proporción al peso corporal en un 10%. La administración de ecadotril en ratas tratadas con perindopril disminuyó los niveles plasmáticos de angiotensina I, aumentó la bradiginina cardíaca, y también los niveles de angiotensina II en el plasma, riñón, aorta y pulmón. Mientras el aumento de los niveles cardíacos de bradiginina pueden contribuir a la reducción de hipertrofia cardíaca, la reducción en el plasma de la angiotensina I y aumento en los niveles de la angiotensina II en plasma y tejido puede neutralizar algunos de los efectos terapéuticos de la inhibición de la EN y ECA combinada. Estos resultados se han probado por otros trabajos que han informado que el ecadotril suprimió el aumento en la masa ventricular izquierda, sin afectar la presión sanguínea.<sup>82</sup>

El vasonatrin es un péptido de 27 aminoácidos. Es una quimera del FNA y del FNC. Este péptido sintético posee la estructura de 22 aa del FNC, el cual es un factor cardiovascular selectivo de origen endotelial y es estructuralmente relacionado a FNA. También posee los cinco aminoácidos carboxi terminales de FNA. Es una estructura única que no se encuentra en la naturaleza, vasonatrin puede degradarse más despacio por la EN y produce interacciones más prolongadas con los receptores del FN biológicamente activos. También puede actuar recíprocamente con el receptor de depuración para cambiar de sitio, para ambos FNA y FNC. El vasonatrin puede actuar recíprocamente con un receptor desconocido que no se activa por FNA. Además posee acciones venodilatadoras de FNC, las acciones natriuréticas de FNA, y las acciones únicas vasodilatadoras arteriales no asociadas con FNA y FNC.

El ularitide es una versión sintética del urodilatin del FN renal en los pacientes con ICC. La función renal frecuentemente se deteriora en los pacientes con IC descompensada, y una determinante es el flujo de sangre renal reducido. Esto puede, en parte, ser el resultado del rendimiento cardíaco bajo, presión arterial baja (localizada) y congestión venosa. Las infusiones solas de ularitide de 24-horas de 15 ng/kg por minuto conservaron la función renal a corto plazo en pacientes con ICC.<sup>83</sup>

Anantin es un polipéptido cíclico de 17 L-aminoácidos en común, obtenido naturalmente de la bacteria filamentosa *Streptomyces coeruleus*. Anantin puede funcionar como antagonista del FNA, secretado predominantemente por los miocitos atriales. Anantin puede inhibir la acumulación intracelular del GMPc inducido por el FNA por competitividad ligada al receptor del FNA sin causar activación de la guanil ciclasa.

## DISCUSIÓN

Durante la IC la capacidad del corazón para contraerse y relajarse disminuye progresivamente y la IC empeora a pesar de los mecanismos compensadores. El organismo que en un inicio activo mecanismos para elevar el volumen sanguíneo para restablecer la presión arterial media y el gasto cardiaco, ahora necesita eliminar el exceso de agua.<sup>3-5, 34-38.</sup>

El FNA protege el sistema cardiovascular contra una sobrecarga de volumen, también produce una disminución de las presiones de llenado ventricular, un aumento en el índice cardiaco, y disminuye la hipertensión que se presenta en el paciente con IC, puede inhibir el remodelado estructural de los vasos, que ocurre en respuesta a la hipertensión y a la lesión vascular. De esta manera el FNA retarda el inicio de la descompensación cardiaca, interfiriendo en el equilibrio entre los sistemas vasodilatador y vasoconstrictor alterando la progresión de la enfermedad.<sup>68.</sup>

El objetivo principal del tratamiento de la IC es disminuir la formación de edema pulmonar, mantener una presión de perfusión tisular adecuada, y aumentar el gasto cardiaco para un aporte adecuado de flujo sanguíneo a los tejidos vitales. Estos objetivos deben alcanzarse rápidamente, por lo que se utilizan fármacos con beneficios hemodinámicos y de acción rápida. El tratamiento con fármacos cardiovasculares para el síndrome de la IC es paliativo y no curativo, por lo tanto sirve para mejorar la calidad de vida.<sup>1-4.</sup> La mayoría de los pacientes con IC se tratan combinando tres familias de fármacos: diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y glucósidos digitálicos.

Diuréticos: Son los fármacos más utilizados en el tratamiento de fases agudas de IC. Ayudan a eliminar el edema pulmonar de origen cardiaco porque disminuyen el exceso de volemia que a su vez disminuye la presión intraventricular diastólica y la presión capilar, mejoran la ventilación y oxigenación, favoreciendo de forma notable y rápida la calidad de vida del paciente cardiópata. Son útiles en casos de sobrecarga de volumen por acumulación de líquido secundario a un mal gasto cardiaco o a hipertensión pulmonar causada por IC.<sup>1, 2, 5.</sup>

Los diuréticos de asa son utilizados con mayor frecuencia; son los fármacos natriuréticos más potentes que existen como la furosemida, bumetanida y ácido etacrínico. Otros tipos de diuréticos son las tiazidas; que producen un aumento leve o moderado del volumen de la orina, como la hidroclorotiazida y la clorotiazida. También se utilizan los diuréticos ahorradores de potasio que inhiben la acción de la aldosterona en las células de los túbulos distales o bien bloquean la entrada de sodio en las regiones finales del túbulo distal y los túbulos colectores, ejemplos de éstos son la espironolactona, triamterene y amilorida, que son utilizados en casos de hipocaliemia o en tratamientos prolongados e irresponsivos a los diuréticos de asa.<sup>1, 2.</sup>

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): Tienen diferentes efectos en pacientes con IC; producen una dilatación arterial y venosa como consecuencia directa de la disminución de la concentración de angiotensina II. Así, los IECA se clasifican de forma general como vasodilatadores mixtos. Pero también disminuyen la concentración de aldosterona plasmática. Cuando disminuye la estimulación de la secreción de la aldosterona, aumenta la excreción de sodio y de

agua y disminuye el edema. Ejemplos de IECA son: captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo y benazaprilo, estos fármacos se diferencian por la duración de su efecto.<sup>1, 2.</sup>

Glucósidos digitálicos: Son fármacos inotrópicos positivos como: la digoxina que produce diuresis y natriuresis directamente y aumenta la liberación de renina. Se usan principalmente para tratar pacientes con IC debida a una alteración del funcionamiento sistólico y para disminuir la frecuencia cardiaca, especialmente en pacientes con fibrilación atrial, pero pueden llegar a provocar arritmias.<sup>1, 2.</sup>

Vasodilatadores: Son fármacos que actúan en el músculo liso arterial y venoso para producir vasodilatación. Los vasodilatadores se clasifican como: vasodilatadores arteriales (hidralazina), venosos (nitroglicerina) y mixtos. Estos fármacos disminuyen la sobrecarga de volumen y de presión en las cámaras cardiacas y en los vasos sanguíneos que se presentan durante la IC. Los venodilatadores disminuyen el edema (por disminución de la presión capilar pulmonar y de la presión venosa), y los dilatadores arteriales mejoran la irrigación de salida (aumentan el gasto cardiaco).<sup>1, 5.</sup>

Inotrópicos positivos: Son fármacos que incrementan la contractilidad cardiaca y pueden mejorar la fuerza y la capacidad de ejercicio e incrementar potencialmente la calidad de vida. Se utilizan con mayor frecuencia en el tratamiento de la IC descompensada simpaticomiméticos como la dopamina y dobutamina, así como las biperidinas amrinona y milrinona. Estos fármacos son capaces de mejorar rápidamente la función sistólica. Aunque tanto los simpaticomiméticos como las biperidinas pueden favorecer la presencia de taquicardia y arritmias ventriculares indeseables, por lo que se requiere monitorización, suspensión y tratamiento antiarrítmico.<sup>1, 4.</sup>

Antiarrítmicos: Se utilizan para controlar o eliminar la arritmia presente. Ejemplos: quinidina, lidocaína, fenitoina, procainamida, propanolol, atenolol, bretilio, amiodarona, verapamil, diltiazem.

También existen otros tratamientos complementarios como: broncodilatadores, oxigenoterapia, antibioterapia, sedantes, entre otros.<sup>1, 2, 5.</sup>

La adición de fármacos nuevos a la terapéutica tradicional de la IC, con cualidades vasodilatadoras, diuréticas y natriuréticas puede hacer que se potencien los efectos de los fármacos comúnmente utilizados, produciendo una sinergia o incluso hacer que las dosis terapéuticas puedan reducirse y disminuir los efectos adversos de éstos.

El manejo terapéutico con el FNA exógeno en pacientes con signos clínicos de ICC puede inhibir la sobreactivación del sistema neurohumoral compensatorio. El FNA surge como un agente terapéutico y coadyuvante para atenuar la amenaza de vida en perros con signos de ICC, enfermedades cardiovasculares, disnea marcada e incluso enfermedades renales.<sup>41, 60, 73.</sup> Los análogos del FNA mantienen los efectos benéficos en el organismo que disminuyen la presión atrial y pulmonar. También es necesario el descubrimiento del antagonista del receptor de FNA, para poder producir estimulación y bloqueo del mismo y conocer más profundamente las acciones fisiofarmacológicas de los FN.<sup>41.</sup>

La intervención con fármacos inhibidores de la endopeptidasa neutra (IEN) aumenta la vida media plasmática del FNA, y pueden ser benéficos en el tratamiento de la ICC en

monoterapia o en tratamientos combinados.<sup>4</sup> El tratamiento con inhibidores duales (IECA y EN) en pacientes con IC sintomática, mejora el estado funcional y hemodinámico al obtener reducciones en la poscarga, presión arterial y el volumen sanguíneo central. Esto puede favorecer el papel de los FN vasoactivos en la fisiopatología de la IC y otros desórdenes vasculares.

El FNA está altamente elevado en la ICC cuando los atrios cardiacos se extienden debido a un deterioro en el bombeo de los ventrículos tanto en perros como en humanos.<sup>79-84</sup> La medición de la concentración plasmática del pro-FNA-NT es más confiable que la porción FNA-CT, debido a que no se degrada rápidamente y alcanza una concentración más alta que la porción FNA-CT.<sup>59</sup> Además la variación de proFNA-NT es menor que la de FNA-CT, y por consiguiente, es mejor para los propósitos de diagnóstico.<sup>66</sup>

Las concentraciones plasmáticas del FNA se ponen en correlación con el estado de activación neurohormonal en la ICC.<sup>81, 87</sup> Y ha sido fuertemente relacionado con la mortalidad cardiovascular. Parece ser útil conocer los niveles de FNA en situaciones en donde no se dispone de otras medidas para valorar la función del ventrículo izquierdo. A medida que mejora la congestión en la IC, las concentraciones de FNA disminuyen rápidamente, por lo que el análisis seriado de las concentraciones plasmáticas de FN podría ser útil como una guía para el tratamiento y el comportamiento de la ICC, debido a la correlación directa que existe entre la severidad de la IC y los niveles circulantes de los FN.

La ICC en el perro secundaria a enfermedad valvular mitral y cardiomiopatía dilatada es un síndrome clínico común y es asociado con una pronóstico pobre.<sup>81</sup> Por eso es importante distinguir perros que tienen enfermedad cardíaca de los que tienen IC; para identificarlos e iniciar la terapia; y tener un pronóstico más preciso.<sup>87</sup>

Los IEN siguen en investigación debido a sus posibles efectos secundarios como la hiperpotasemia, tos, hipotensión, mareos, diarrea, trastornos de visión, hipotensión y angioedema.<sup>78, 79</sup>

El FNA y FNB se empiezan a usar en la medicina humana como biomarcadores cardíacos para predecir la severidad de la IC, sin embargo, los ensayos específicos para FNA canino están en vías de estandarización y disponibilidad.<sup>78</sup> La aplicación práctica requerirá la determinación clínica y pertinente de los valores de corte para detectar la dimensión y de los errores de medición para determinar la fiabilidad de los valores de corte seleccionados.<sup>76</sup>

La introducción de ensayos de FN, hace probable que la bioquímica clínica veterinaria pueda jugar pronto un papel importante en el diagnóstico y la supervisión de la enfermedad y lesión cardíaca como se tiene en las enfermedades de otros órganos como el hígado, riñón y páncreas.<sup>82, 87</sup> Probablemente el tratamiento de los pacientes con ICC pueda adaptarse según el perfil neurohormonal.<sup>4, 86, 87, 88</sup> Los biomarcadores cardíacos veterinarios se consideran un trabajo en investigación y progreso. Los estudios veterinarios tienen las bases para el uso del FNA y sus precursores como biomarcadores útiles en la evaluación del diagnóstico, sobre su uso en la estratificación de riesgo, monitoreo de la terapia y pronóstico.<sup>59, 83, 84</sup>

## CONCLUSIÓN

Los estudios que se han hecho sobre la función del FNA y su papel que juega en la IC, han demostrado que desempeña un papel útil en la fase de compensación de la IC. Desafortunadamente la vida media plasmática del FNA es muy corta y se hace necesario reforzar su actividad contrarreguladora en la homeostasis del volumen y la remodelación cardiovascular. Esto se puede lograr mediante el uso del FNA exógeno y con la inhibición de la enzima que lo degrada, la endopeptidasa neutra (EN).

En la terapéutica el inhibidor de la EN podría ser utilizado como un coadyuvante en el tratamiento de la IC, porque ha demostrado ser compatible con la ECA y el uso de diuréticos, en conjunto con éstos medicamentos de uso rutinario puede retardar el inicio de la descompensación cardiaca, interfiriendo y alterando la progresión de la enfermedad. Esto podría agregar efectos significantes e incluso verse como un plus en la terapia nueva del tratamiento de la ICC y puede favorecer el papel de los FN vasoactivos en la fisiopatología de la IC y otros desórdenes vasculares. El uso del FNA y sus precursores se consideran útiles en la evaluación del diagnóstico basándose en las concentraciones existentes y sus respectivas modificaciones, esto podría ser de gran utilidad para predecir el pronóstico y preservar la calidad de vida del perro con IC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kittleson D. M., Kienle D. R. Medicina cardiovascular de pequeños animales. 2ª edición, España. Ed. Gráfica multimédica. 2000.
2. Ware W. Cardiovascular disease in small animal medicine. España. Manson publishing. 2007.
3. Ettinger S. J., Feldman E. C. Tratado de medicina interna veterinaria. Enfermedades del perro y el gato. Sexta edición. Vol. 2. España. Ed. Elsevier, 2007.
4. Ettinger S. J., Feldman E. C. Textbook of veterinary internal medicine. 7ª edición. Vol. 2. Canada. Ed. Saunders Elsevier. 2010.
5. Calzada N. L. A., Tachika O. Y. Diplomado a distancia en medicina cirugía y zootecnia de perros y gatos. Cardiología y neumología. 6ª edición. México. Ed. Universidad Nacional Autónoma de México. 2003.
6. Miller, M. Congenital heart disease. Scientific Proceedings Veterinary Programme: British Small Animal Veterinary Association 46<sup>th</sup> Annual Congress. 2003 (161-163).
7. Mac Donald, K. Congenital heart diseases of puppies and kittens. Veterinary clinics of north america, small animal practice (2006) 36 (3) 503-531.
8. Tilley L, Goodwin J. Manual of canine and feline cardiology. 3ª ed. U. S. A. Saunders. 2001. pp. 347-351.
9. Sottiaux, J. Congenital heart diseases. Veterinary Times (2002) 32 (38) 12, 14.
10. Baumgartner, C., Glaus, T. Congenital cardiac defects in dogs, a retrospective analysis. (2003) 145 (11) 527-536.
11. Nelson W. R., Couto G. C. Medicina interna de animales pequeños. 3ª edición. Argentina. Ed. Intermédica. 2005.
12. Schaer Michael. Clinical medicine of the dog and cat. 2ª edición. España. Ed. Manson Publishing. 2010.
13. Kornreich B. G. Canine dilated cardiomyopathy. Standars of care-emergency and Critical Care Medicine. (2003) 53, 1-5.
14. Warman, S.; Pearson, G.; Barttet, E.; Shelton, G. Dilatation of the right atrium in a dog with polymyositis and myocarditis. Journal of Small Animal Practice (2008) 49 (6) 302-305.
15. Dvorkin A., Cardinali P. D., Iermoli H. R. Best and Taylor: Bases fisiológicas de la práctica médica. 14ª edición. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. 2010.
16. Fox I. S. Fisiología humana. 10ª edición. China. Mc Graw-Hill. 2008.
17. Guyton C. A., Hall J. Tratado de fisiología médica. 11ª Ed. España. Elsevier. 2006.
18. Dunlop H. R., Henri M. C. Veterinary Pathophysiology. 1ª edición. U. S. A. Ed. Blackwell. Publishing. 2004.
19. Fuentes L. Manual de medicina y cirugía cardiorrespiratoria en pequeños animales. España. BSAVA Ediciones. 2000.
20. Tresguerres F. A. Ariznavarreta C. Cachofeiro V. Cardinali D. Escrich E. Et al. Fisiología humana. 3ª edición. Mc Graw Hill Interamericana.

21. Barret E. K. Barman M. S. Boitano S. Brooks L. H. Ganong Fisiología médica. 23ª Edición. China. Mc Graw Hill Interamericana. 2010.
22. Cunningham G. J., Klein G. B. Fisiología médica. 4ª edición. España. Elsevier. 2009.
23. Drucker C. R. Fisiología médica. México. Ed. Manual moderno. 2005.
24. Trigo T. F. Patología sistémica veterinaria. 3ª edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 2003.
25. Mattson P. C. Pathophysiology concepts of altered health states. 7ª ed. U. S. A. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
26. Slauson O. D., Cooper J. D. Mechanisms of disease. A textbook of comparative general pathology. 3ª ed. Ed. Mosby. U. S. A. 2002.
27. Esteller P. A., Cordero S. M. Fundamentos de fisiopatología. España. McGraw-Hill interamericana. 2002.
28. Oyama M. A. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. Journal of small animal practice (2009) 50 (1) 3-11.
29. Vechi M.; Shimizu A.; Mizuno M. Heart rate modulation by sympathetic nerves in dogs with hearth failure. Journal of veterinary medical science (2002) 64 (11) 1023-1029.
30. Lin Chunhui; Yan Chunju; Lien Yushin; Lu Lanhsin; Huang Huipi. Study of blood pressure in dogs with heart failure. Taiwan veterinary journal (2004) 30 (4) 277-284.
31. Miller M. W.; Gordon S. G. Canine congestive heart failure. NAVC Clinician's Brief (2007) 5 (9) 31-35.
32. Spier A. Congestive heart failure: approaches to care. NAVC Clinician's Brief (2007) 5 (12) 37-39.
33. Rao V. V.; Vasu K.; Prathaban S. Treatment of congestive heart failure in dogs associated with dilated cardiomyopathy. Indian Journal of veterinary medicine. (2007) 27 (2) 164-166.
34. Fox P. R. Critical care cardiology. In 32<sup>nd</sup> World small animal veterinary association congress, Sydney convention centre, darling Harbor, Australia, 19-23 August 2007.
35. Swift S. Canine congestive heart failure. Veterinary Times (2009) 39 (12) 12-13.
36. Stepien R. L. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. Journal of small animal practice (2009) 50 (1) 34-43.
37. Martin M. W. Treatment of congestive heart failure-a neuroendocrine disorder. Journal of Small Animal Practice (2003) 44 (4) 154-160.
38. Sisson D. D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. Veterinary clinics of North America, small animal practice (2004) 34 (5) 1105-1126.
39. Turk J. R. Physiologic and pathophysiologic effects of natriuretic peptides and their implications in cardiopulmonary disease. Journal of the America veterinary medical association (2000) 216 (12) 1970-1976.
40. Oyama, M.; Singletary, G. The use of Nt-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. Veterinary clinics of North America, small animal practice (2010) 40 (4) 545-558.
41. Macín-Valsecia. Farmacología del endotelio vascular: Sección III, Capítulo 19. 82-95.

42. Tarnow, I.; Olsen, I. H.; Kuart, C.; Hoglund, K.; Moesgaard, S. G.; Kamstrup, T. S.; Pedersen, H. D.; Häggström, J. Predictive value of natriuretics peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal* (2009) 180 (2) 195-201.
43. Hori, Y.; Ukai, Y.; Vechi, M.; Hoshi, F.; Higuchi, S. Relationships between velocities of pulmonary venous flow and plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in healthy dogs. *American journal of veterinary research* (2008) 69 (4) 465-470.
44. Koie, H.; Kanayama, K.; Sakai, T.; Takeuch, A. Evaluation of diagnostic availability of continuous ANP assay and LA/AO ratio in left heart insufficient dogs. *Journal of veterinary medical science* (2001) 63 811) 1237-1240.
45. Oyama, M.; Sisson, D.; Solter, P. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, b-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-1 concentrations. *American journal of veterinary research* (2007) 68 (1) 42-47.
46. O'sullivan, M.; O'grady, M.; Minors, S. Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine* (2007) 21 (1) 92-99.
47. Booswood, A.; Dukes-Mc Ewan, J.; Loureiro, J., James, R. A.; Martin, M.; Stafford-Jhonson, M.; Smith, P.; Little, C.; Attree, S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *Journal of small animal practice* (2008) 49 (1) 26-32.
48. Connolly, D. J.; Magalhaes, R. J. S.; Syme, H. M.; Boswood, A.; Fuentes, V. L.; Chu, L.; Metcalf, M. Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. *Journal of veterinary internal medicine* (2008) 22 (1) 96-105.
49. Hori, Y.; Yamano, S.; Iwanaga, K.; Kano, T.; Tanabe, M.; Vechi, M.; Kanai, K.; Nakao, R.; Hoshi, F.; Higuchi, S. Evaluation of plasma C-terminal atrial natriuretic peptide in healthy cats and cats with heart disease. *Journal of veterinary Internal Medicine* (2008) 22 (1) 135-139.
50. Zimmering, T. M.; Meneses, F.; Nolte, I. J.; Simon, D. Measurement of N-terminal proatrial natriuretic peptide in plasma of cats with and without cardiomyopathy. *American journal of veterinary research* (2009) 70 (2) 216-222.
51. Takemura, N.; Toda, N.; Miyagawa, Y.; Asano, K.; Tejima, K.; Kanno, N.; et al. Evaluation of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) concentrations in dogs with mitral valve insufficiency. *Journal of veterinary medical science* (2009) 71 (7) 925-929.
52. Chetboul, V.; Serres, F.; Tissier, R.; Lefebure, H.; Sampedrano, C.; Gouni, V.; et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *Journal of veterinary internal medicine* (2009) 23 (5) 984-994.
53. Raffan, E.; Loureiro, J.; Dukes-Mac Ewan, J.; Fonfara, S.; James, R.; Swift, S.; Bexfield, N.; et al. The cardiac biomarker NT-proBNP is increased in dogs with azotemia. *Journal of veterinary internal medicine* (2009) 23 (6) 1184-1189.
54. Hori, Y.; Sano, N.; Kanai, K.; Hoshi, F.; Itoh, N.; Higuchi, S. Acute cardiac volume load-related changes in plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in healthy dogs. *The veterinary journal* (2010) 185 (3) 317-321.



55. Oyama, M.; Singletary, G. The use of Nt-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. *Veterinary clinics of North America, small animal practice* (2010) 40 (4) 545-558.
56. Tarnow, I.; Olsen, I. H.; Kuart, C.; Høglund, K.; Moesgaard, S. G.; Kamstrup, T. S.; Pedersen, H. D.; Häggström, J. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary journal* (2009) 180 (2) 195-201.
57. Hori, Y.; Kikuchi, M.; Nakagawa, A.; Yonezawa, T.; Miura, h.; Ohnami, Y. Plasma atrial natriuretic peptide in healthy calves and calves with congenital heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2009) 23 (3) 653-656.
58. Moonamart, W.; Booswood, A. Fuentes, V.; Brodbelt, D.; Souttar, K.; Elliot, J. N-terminal proB-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of small animal practice* (2010) 51 (2) 84-96.
59. Connolly, D. Natriuretic peptides: the feline experience. *Veterinary clinics of North America, small animal practice* (2010) 40 (4) 559-570.
60. Mac Donald, K.; Kittleson, M.; Munro, C.; Kass, P. Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *Journal of veterinary internal medicine* (2003) 17 (2) 172-177.
61. Hori, Y.; Ukai, Y.; Vechi, M.; Hoshi, F.; Higuchi, S. Relationships between velocities of pulmonary venous flow and plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* (2008) 69 (4) 465-470.
62. Esteller P. A., Cordero S. M. *Fundamentos de fisiopatología*. España. McGraw-Hill Interamericana. 2002.
63. Dunlop H. R., Henri M. C. *Veterinary Pathophysiology*. 1ª ed. Ed. U. S. A. Blackwell. Publishing. 2004.
64. Thidholm, A.; Häggström, J.; Hansson, K. Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *American journal of veterinary research* (2001) 62 (6) 961-967.
65. Chetboul, V.; Tessier-Vetzel, D.; Escriou, C.; Tissier, R.; Boussouf, M.; Pouchelon, J.; et al. Diagnostic potential of natriuretic peptides in the occult phase of Golden Retriever muscular dystrophy cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine* (2004) 18 (6) 845-850.
66. Mac Lean, H.; Abbott, J.; Ward, D.; Huckle, W.; Sisson, D.; Pyle, R.; N-terminal atrial natriuretic peptide immunoreactivity in plasma of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine* (2006) 20 (2) 284-289.
67. Prosek, R.; Sisson, D.; Oyama, M.; Solter, P. Distinguishing cardiac and non cardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-1. *Journal of veterinary internal medicine* (2007) 21 (2) 238-242.
68. Oyama, M.; Singletary, G. The use of Nt-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. *Veterinary Clinics of North America, small animal practice* (2010) 40 (4) 545-558.
69. Oyama, M.; Sisson, D.; Solter, P. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, b-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-1 concentrations. *American journal of veterinary research* (2007) 68 (1) 42-47.

70. Tarnow, I.; Olsen, I. H.; Kuart, C.; Høglund, K.; Moesgaard, S. G.; Kamstrup, T. S.; Pedersen, H. D.; Häggström, J. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary journal* (2009) 180 (2) 195-201.
71. Hori, Y.; Kikuchi, M.; Nakagawa, A.; Yonezawa, T.; Miura, h.; Ohnami, Y. Plasma atrial natriuretic peptide in healthy calves and calves with congenital heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2009) 23 (3) 653-656.
72. Connolly, D. Natriuretic peptides: the feline experience. *Veterinary Clinics of North America, small animal practice* (2010) 40 (4) 559-570.
73. Asano, K.; Masuda, K.; Okumura, M.; Kadosawa, T.; Fujinaga, T. Association between exogenous atrial natriuretic peptide and hemodynamics in dogs with congestive heart failure produced by experimental mitral regurgitation. *Journal of veterinary medical science* (2001) 63 (3) 243-250.
74. Amaro L. I., Domínguez R. A., Burillo P. G. Utilidad del péptido natriurético tipo b en los servicios de urgencias. *Emergencias* 2002; 14: 149-151.
75. Ishikawa, T.; Tanaka, R.; Susuki, S.; Miyaishi, Y.; Akagi, H.; Iino, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors of left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *Journal of veterinary internal medicine* (2010) 24 (2) 342-347.
76. Lord, P.; Hansson, K.; Kuart, C.; Häggström, J. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of small animal practice* (2010) 51 (4) 210-218.
77. Goutal, C.; Keir, I.; Kenney, S.; Rush, J.; Freeman L. Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008). *Journal of veterinary emergency and critical care.* (2010) 20 (3) 330-337.
78. Tamargo J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(5):447-64.
79. Tamargo M. J. El desarrollo de fármacos. A propósito de la insuficiencia cardíaca: luces, sombras, reflexiones y perspectivas discurso leído en la solemne sesión inaugural del curso celebrada el 18 de enero de 2007.
80. McClean D. R., Ikram H, Garlick A. H, Richards A. M., Nicholls M. G., Crozier I. G. The Clinical, Cardiac, Renal, Arterial and Neurohormonal Effects of Omapatrilat, a Vasopeptidase Inhibitor, in Patients with Chronic Heart Failure. *FACC. JACC* (2000) 36 (2) 479-86.
81. López M. E. Avances en el tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca. Vol. 71 Supl. 1 Enero-Marzo 2001:S95-S101.
82. Garry McDowell, D. Paul Nicholls. The Therapeutic Potential of Candoxatril, a Neutral Endopeptidase Inhibitor, in Humans. *Cardiovascular Drug Reviews.* 2000. 18 (4).
83. Lüss H, Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristić AD, Moiseyev VS, Forssmann WG, Hamdy AM, Meyer M. Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure. *American heart journal* 2008 Jun; 155(6):1012.e1-8.
84. Oyama Mark A. Biochemical markers of heart disease. *Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference Oct. 2-4, 2009, Barcelona, Spain.*
85. Oyama Mark A. Evaluation of heart function using blood-based tests: current use and future applications. *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians May 19 – 21 2006. Rimini, Italy.*

86. Boswood Adrian. Blood tests in cardiac disease patients. European Veterinary Conference Voorjaarsdagen Amsterdam, Netherlands 24-26 April, 2008.
87. Schober Karsten E., Hart Taye M., Stern J. A., Li Xiaobai, Samii Valerie F., Zekas Lisa J., Scansen, Brian A.; Bonagura John D. Effects of treatment on respiratory rate, serum natriuretic peptide concentration, and Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling pressure in dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. JAVMA, Vol. 239, No. 4, August 15, 2011.
88. Boswood Adrian. The use and misuse of biomarkers for diagnosing heart failure. Proceedings of the 35<sup>th</sup>. World small animal veterinary congress WSAVA 2010 Geneva, Switzerland - 2010.