



www.cardiologiaveterinaria.com

Biomarcadores cardiovasculares en Medicina Veterinaria

Dr. Nelson Perez R. MV
Diplomado en imagenología.
Especialista en Medicina de Pequeños Animales.
Universidad de Chile.
Sub Director Hospital Veterinario de Santiago.
npruiz@gmail.com www.hvs.cl

INTRODUCCION

En 1998 el Instituto Nacional de Salud (EE.UU) trabajo en la definición de un biomarcador “este elemento debe tener como característica que sea objetiva en la medición y evaluación, es un indicador de proceso biológico normal, patológico, respuesta farmacológica o que justifique una intervención terapéutica”. Esta es una amplia definición de este término.

Estos marcadores tienden a ser sustancias que están envueltas en la respuesta neuro humoral sistémica a una falla cardiaca (péptido natriurético, angiotensina II, endotelinas) o sustancias liberadas frente a enfermedad miocárdica en respuesta a la injuria (isoenzimas de creatin quinasa, troponinas y mioglobina).

En medicina humana se ha marcado una revolución desde la incorporación de los marcadores tanto así que se redefine el término de Infarto Agudo de Miocardio sobre la base de la existencia de Necrosis Miocárdica de causa isquémica, por mínima que esta sea.

La Nueva Definición, se basa en la detección de Necrosis Miocárdica (consistente en los datos anatomopatológicos, Marcadores Bioquímicos Cardíacos, Electrocardiograma y Técnicas de Imagen) en un contexto clínico adecuado.

MIOGLOBINA

La Mioglobina (Mio), es una proteína monomérica de peso molecular relativamente bajo (17800 daltons), que fija el oxígeno del músculo estriado (cardíaco y esquelético).

Es incapaz de ceder oxígeno, excepto en situaciones de tensión de oxígeno extremadamente bajas.

Su función fisiológica más probable, actualmente en discusión, consiste en facilitar la difusión de oxígeno en la célula muscular.

Aunque la Mio es un indicador diagnóstico de infarto miocárdico, no es un marcador específico, pues el daño músculo – esquelético, incluso el ejercicio extremo, puede conducir a la cesión de cantidades medibles de Mio en la circulación.

Tras una necrosis del músculo esquelético y cardíaco, se produce un aumento de la concentración sérica; no presenta, pues, especificidad miocárdica.

Su principal ventaja radica en la rapidez de su elevación en sangre, siendo actualmente la prueba diagnóstica más precoz del Infarto Agudo de Miocardio.

Aparece de 2 a 3 horas después del accidente isquémico, siendo útil, por tanto, entre otras consideraciones clínicas y electrocardiográficas, para tomar una decisión terapéutica.

La Mio alcanza la máxima concentración entre las 6 – 8 – 12 horas después del inicio de la crisis y vuelve a la normalidad a las 24 a 36 horas después del inicio de los síntomas, se elimina con rapidez por la orina, siendo captada en Análisis Clínicos con las tiras de bioquímica de medición en Orina. La medición de hematíes por lisis produce hemoglobina, variando el color de la tira. Este color también varía cuando hay hemoglobina. El modo distinguir la Hemoglobina de la Mioglobina en orina es mirar el Sedimento Urinario y observar si hay hematíes (Hemoglobina) o no (Mioglobina), o bien hacer una CK Total en suero y ver si está aumentada (rabdomiolisis).

Sirve para la monitorización de la evolución de la Lesión Cardíaca.

Nos proporciona información sobre una posible extensión de la necrosis miocárdica, si sus cifras no vuelven a la normalidad en el tiempo estimado normal (24 a 36 horas después del daño miocárdico).

Otras situaciones conocidas que producen aumento de Mio, son la cirugía, la insuficiencia renal, las lesiones del músculo esquelético, choques eléctricos, distrofias musculares, rabdomiolisis y anoxia. También el ejercicio físico, sobre todo en individuos no entrenados.

Por tanto, la Mio no es un indicador específico de Daño Miocárdico y su valor específico es debido a su aparición precoz en sangre.

LA TROPONINA (Tn).

La Troponina (Tn) es el complejo proteínico regulador de la función contráctil del músculo estriado.

Consta de tres componentes polipeptídicos distintos:

Troponina C, que fija el Calcio (Ca).

Troponina T (TnT), que liga el complejo troponina a la tropomiosina.

Troponina I (TnI), que es la subunidad inhibidora del complejo troponina-tropomiosina.

Este complejo sirve para regular la interacción calcio-dependiente de actina y miosina, por eso juega un papel integral en la contracción muscular.

Cada una de estas tres subunidades de Troponina existe en diferentes isoformas, que son específicas del tipo de fibra muscular del que proceden.

LA TROPONINA I (cTnI).

La Troponina I existe en tres formas moleculares distintas (isoformas), que son codificadas por tres genes distintos y corresponden a isótipos específicos encontrados en fibras de músculo rápidas, fibras de músculo lentas y corazón.

La TnI tiene 30 residuos extra en el amino terminal. Su secuencia de aminoácidos muestra aproximadamente un 40% de heterogeneidad con las dos isoformas musculares esqueléticas (rápida y lenta).

Es expresado en el atrio y ventrículo del corazón, contribuyendo a, marcador de laboratorio cardio-específico.

Esta isóforma cardíaca es cedida precozmente (3 a 4 horas) después de una Lesión Miocárdica Menor (Angina Inestable) o Mayor (IAM).

Persiste en plasma durante, al menos, 7 a 9 días. Se ha demostrado su eficiencia para el daño miocárdico, particularmente, en presencia de daño concomitante del músculo esquelético.

Debido a su cardio-especificidad es muy útil, por ejemplo, en el diagnóstico del daño miocárdico en los deportistas tras realizar un esfuerzo físico.

Hasta ahora, concentraciones elevadas de TnI se han encontrado solamente después del daño miocárdico (incluyendo la miopericarditis); por tanto, podemos decir, que la TnI es absolutamente cardioespecífica.

Los valores de referencia citados por algunos estudios son 0,03 a 0,07 ng/dl en perros y 0,03 a 0.16 ng/dl en gatos, y su aparición en sangre y persistencia en circulación son similares al del humano.

LA TROPONINA T (cTnT).

La TnT ha sido considerada, junto a la cTnI, como uno de los principales descubrimientos de actualidad para el diagnóstico precoz (elevación en sangre a las 4 a 6 horas del comienzo de los síntomas) de la lesión cardíaca, por su sensibilidad y especificidad.

Esta determinación está disponible, en el mercado, en sangre total, obteniéndose el resultado de una forma muy rápida. Nos proporciona un resultado cualitativo (positivo o negativo).

También está disponible la forma cuantitativa.

Intracelularmente, la Troponina, tanto la I como la T, existe en dos formas: una "miofibrilar" y otra "citosólica", representando ésta última un 6.6% de la total.

Es la forma citosólica la que se libera después de un Daño Miocárdico Menor (Anginas Inestables). A partir de 0.1 ng/mL.

En personas sanas, podemos encontrar cifras desde 0.01 a 0.08 ng/mL.

La forma mió fibrilar es liberada después de la necrosis miocárdica: Daño Miocárdico Mayor (IAM, Miopericarditis).

La Troponina T persiste en sangre más tiempo que la Troponina I (de 10 a 14 días), pero es un poco menos precoz.

La Troponina T aparece en sangre, de forma patológica, en pacientes. Proviene del tejido muscular en regeneración.

También es positiva en sangre, en los accidentes cerebro-vasculares (AVE).

Por tanto, actualmente, es menos cardioespecífica que la TnI, pero indudablemente, tiene una gran validez para la demostración del Daño Miocárdico Mayor o Menor.

La secuencia de aminoácidos de las troponinas cardíacas en perros y humanos son casi iguales debido a que las troponinas son filogenéticamente parecidas en mamíferos, y la concentración de troponinas cardíacas en perros y humanos son similares.

CREATIN QUINASA

El papel fisiológico de la creatín quinasa es el siguiente: el principal componente fosforilado del músculo es la fosfocreatina, que está, aproximadamente unas ocho veces en exceso sobre el ATP. Cuando el músculo se contrae, el ATP se consume y la CREATÍN quinasa cataliza la refosforilación del ADP para formar ATP, usando fosfocreatina como reservorio de la fosforilación.

La CK Total se encuentra elevada en:

Necrosis o atrofia aguda del músculo estriado, congénitas y adquiridas, tales como: distrofia muscular progresiva, polimiositis, rbdomiolisis aguda, quemaduras térmicas y eléctricas, traumatismo muscular, ejercicio prolongado o severo, maniobras fisioterapéuticas (elevación transitoria) y estado epiléptico, síndromes convulsivos, inmovilización prolongada.

La cirugía (pos-operatorio).

En enfermedades tales como: accidente cerebro – vascular (AVE).

En el hipotiroidismo cardiogénico: la actividad de la CK demuestra una relación inversa con la actividad tiroidea (primero la CK-MM y luego la CK-MB).

En las últimas semanas de gestación

En la hipertermia maligna.

En enfermedades cardíacas: miocarditis severa, infarto agudo de miocardio. En el IAM posee un valor diagnóstico, especialmente su fracción MB. Es acentuado sí existe choque cardiogénico. La cardioversión, aumenta además la fracción MM.

La CK Total se encuentra ligeramente aumentada en:

Inyecciones intramusculares (se normaliza a las 48 horas de cesar las inyecciones).

Espasmos musculares.

CPK-MB, CK-MB.

La molécula de CK es un dímero compuesto por dos subunidades monoméricas, no idénticas: M y B. Cada una tiene un peso molecular de 40000 daltons

Estas subunidades M y B, son los productos de dos genes estructurales distintos, y puesto que la forma activa de la enzima es un dímero, solamente pueden existir tres pares distintos de subunidades:

BB: CK1 ("Brain").
MB: CK2.
MM: CK3 ("Muscle").

La CK-BB, predomina en cerebro, próstata, estómago e intestino, hígado, vejiga, útero. Placenta y tiroides.

La CK-MM. Predomina en el músculo esquelético y cardíaco.

La CK-MB, está presente en el músculo cardíaco (de 25 a 46% de la actividad de la CK Total) y también, en menor grado, en el músculo esquelético (< 5%).

Las tres isoenzimas se encuentran en el citosol celular o asociada con estructuras miofibrilares.

La ventaja de la CK-MB sobre la CK Total reside en su mejor especificidad de órgano.

La necrosis miocárdica, produce la liberación de CK-MM y de CK-MB en la sangre.

La CK-MB aumenta a las 3 a 6 horas tras el inicio de los síntomas de IAM y el máximo se alcanza entre las 12 y 24 horas.

Como la CK-MB tiene una vida sérica más corta que la CK-MM, el retorno a la normalidad se produce más rápidamente para la CK-MB (de 48 a 72 horas) que para la CK-Total (de 72 a 96 horas).

La CK-MB posee una buena especificidad de órgano, aunque no sea absoluta. Ha sido el marcador de elección para el diagnóstico de IAM durante muchos años.

Las determinaciones repetidas en las primeras horas, tras el inicio de la crisis, permite realizar el diagnóstico de necrosis miocárdica en un plazo muy aceptable, realizando su determinación mediante técnicas inmunológicas. Es muy útil para la monitorización de los pacientes en las Unidades de Medicina Intensiva y Cardiología.

Ante una elevación del nivel de CK-MB, sí el diagnóstico de Isquemia Miocárdica no está claro, es necesario considerar otras patologías que expliquen el origen músculo esquelético del aumento de CK-MB, tales como: traumatismos del músculo esquelético, enfermedades degenerativas e inflamatorias del músculo esquelético, hipotiroidismo.

La cirugía cardíaca, la miocarditis y la cardioversión eléctrica, cateterización coronaria, también elevan a menudo los niveles séricos de la isoenzima MB.

Por todo ello, ha sido necesario desarrollar marcadores bioquímicos cardíacos más específicos.

CPK-MB (masa).

El desarrollo de anticuerpos monoclonales, dirigidos específicamente contra los epítopes particulares de subunidades M y B, permite realizar la dosificación de la CPK-MB en excelentes condiciones de especificidad, de sensibilidad y de reproductibilidad.

Hoy en día, diversas firmas comerciales ofrecen técnicas inmunológicas y test comerciales cualitativos representan el planteamiento teórico más convincente para medir la CPK-MB.

El aumento de la concentración de la CPK-MB se hace evidente, con frecuencia, durante las 3 a 6 horas que siguen a la aparición de los síntomas que exteriorizan la lesión miocárdica; se alcanzan las máximas concentraciones durante las 12 a 24 horas.

Las concentraciones de CPK-MB vuelven, generalmente, a la normalidad durante las 24 a 72 horas.

La CK-MB. Es útil en el humano pero en el perro esta isoforma solo representa 4 – 13% de la actividad de la CK, comparando con el 25 – 46% del humano, además la CK MB en perros esta presente en bazo, músculo, pulmones, tejido intersticial. Todo esto hace difícil su aplicación práctica a nuestros pacientes.

ESTUDIOS

Las troponinas cardíacas se han puesto de moda dentro de las investigaciones en animales de compañía durante los últimos cinco años. Las investigaciones se han concentrado en la valoración de las variaciones de los niveles del cTnI durante los diferentes tipos de patología cardíaca. El papel de la cTnI como un marcador útil de bioquímica ha sido estudiado por muchos grupos diferentes de investigadores. La valoración de los niveles de cTnI ha sido hecha en perros con diferentes tipos de enfermedades cardíacas, incluyendo enfermedad valvular degenerativa, miocarditis y pericarditis. Además los niveles de los cTnI y cTnT han sido evaluados en investigaciones con perros que han presentado un trauma torácico directo y dilatación vólculo gástrica. Las variaciones en los niveles del cTnI han sido evaluadas también en perros con enfermedades infecciosas, como babesiosis y ehrlichiosis. Además se ha evaluado los niveles de cTnI en perros con derrame pericárdico de etiologías diferentes, en que los perros con efusión y concurrente hemangiosarcoma (37 de 50 casos estudiados) cursaron con aumento de cTnI comparado con el grupo control normal esto se puede explicar ya que la circulación coronaria se ve afectada en tamponamiento cardíaco . La cTnI ha sido estudiada en cardiomiopatía hipertrofica felina con resultados alentadores.

Las cTnI se han encontrado altas en perros con cardiomiopatía dilatada, en perros tratados con doxorubicina lo que podría marcar una pauta de seguimiento y control en pacientes sometidos a quimioterapia y ser un indicador más precoz que la Ecocardiografía.

Estudios realizados para comparar la sensibilidad en la detección de daño miocárdico comparado con ECG en que se vio que perros que presentaban bloqueo aurículo ventricular y escapes ventriculares no mostraron lesión miocárdica y no se detectaron aumentados los niveles de cTnT y cTnI esto muestra que no siempre hay relación entre cambios en el ECG y daño miocárdico.

La presencia de complejos ventriculares prematuros sin bloqueo aurículo ventricular se asocio a aumentos de cTnI.

En nuestra experiencia a sido de utilidad en el seguimiento de pacientes con trauma de tórax y la consecuente miocarditis. En 2 casos pacientes con trauma de tórax presentaban cTnI elevadas sin signos electrocardiográficos de daño miocárdico. Lo cual nos permitió una evaluación de riesgo anestésico y tomar las precauciones adecuadas Para someter a estos pacientes a cirugía programadas

DISCUSIÓN

Si bien estos tipos de marcadores son un importante apoyo a la práctica diaria sobre todo en medicina humana, resulta importante generar nuevos estudios y aplicaciones para nuestra realidad en la práctica clínica y así poder complementar nuestra batería de diagnóstico convencionales como ECG y la ecocardiografía.

En la actualidad se están estudiando otros marcadores como BNP (péptidos natriuréticos) en cardiomiopatía dilatada. Estudios realizados sobre el endotelina muestra un futuro promisorio para la ayuda en la detección de cardiopatías felinas y poder medir la evolución de un determinado tratamiento de una forma objetiva. Dentro de los avances actuales se encuentra la utilización de biomarcadores hemostáticos que generan un diagnóstico precoz de la condición de insuficiencia cardíaca y un mejor pronóstico para aquellos pacientes que ya presentan una signología clínica evidente (tos, disnea, intolerancia al ejercicio, entre otros). Entre estos biomarcadores utilizados tanto en medicina veterinaria como humana se encuentran fibrinógeno, complejo trombina antitrombina (TAT), D-dímero, proteína C y antitrombina, siendo significantes su aumento y disminución en el transcurso de la enfermedad cardíaca. La aparición de nuevos marcadores más rápidos, prácticos y económicos, los avances en ingeniería genética podrían reemplazar a los diferentes tipos de instrumentos de medición con los que contamos hoy en día. Sin embargo nos queda mucho por estudiar y descubrir acerca de estos métodos diagnósticos específicamente en nuestros pacientes.

Bibliografía

1. **Annika linde 2005.** Biochemical cardiac marker- cardiac troponin I. en proceedings World congress 2005 Mexico.
2. **A. Galan 2004.** Validez de los troponinas en el diagnóstico de necrosis miocárdica en los pacientes amb. Rev soc catalana cardiol.(2004):5;131-140
3. **Brandon J 2002.** Cardiac troponin T variants produced by aberrant splicing of multiple exons in animals with high instances of dilated cardiomyopathy. En journal of biological chemistry (2002)52;50275-50285.
4. **Damian M 2000.** La troponina I cardíaca: marcador bioquímico de elección del daño miocárdico. En biotecnología aplicada 2000:17;77-84.
5. **Damian M 2004.** Evaluación preliminar de un inmunoanálisis de un solo paso cualitativo y rápido de troponina I cardíaca en el diagnóstico del infarto agudo al miocardio. En investigación clínica 2004:3;1-26.
6. **Editorial 2001.** The rise and fall of the cardiac biomarker. En JVIM 2001;18:797-799
7. **Fernando C 2001.** contractilidad factores metabólicos. En insuficiencia cardíaca crónica (2001) cap. 8;105-112.

8. **Jose S 2003.** Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades. Rev esp cardiol (2003) 56;9-16.
9. **Jason evans 2004.** En Canine inflammatory myopathies: a clinicopathologic review of 200 cases. En JVIM 2004;18:298-294
10. **Margaret m 2001.** cardiac troponin I in the normal dog and cat. En JVIM 2001;15:501-503
11. **Margaret M 2002.** Dilated cardiomyopathy in juvenile Portuguese water dogs. En JVIM 2002;16;52-62.
12. **Miguel S 2003.** Marcadores biológicos de necrosis miocardica (2003) rev esp cardiol;56;703-719.
13. **Marcadores introducción a la guía practica.** En <http://www.a14.san.qva.es/conocer/index.htm>
14. **Remo L 2002.** Cardiac troponinas in canine babesiosis. En JVIM 2002;16;63-68.
15. **Rosario A 2002.** determinación cualitativa de enzimas cardiacas en el paciente con síndrome coronario agudo. En revista mexicana de cardiología 2002;2;72-73.
16. **Scott P 2004.** cardiac troponinas I and T in dog with pericardial effusion. En JVIM 2004;18:322-324.
17. **Troponin T STAT.** En www.roche.com

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.