

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias
Excms. Sras. y Sres. Académicos, Autoridades
Señoras y Señores.

Quiero que mis primeras palabras sirvan para expresar mi agradecimiento a todos los miembros de esta Docta Corporación y, muy en particular, a mis compañeros de la Sección de Medicina Veterinaria, por haberme concedido el honor de leer ante Vds el Discurso Inaugural de Apertura del Curso Académico 2019 que lleva por título: **La miocardiopatía Dilatada canina: reflexiones, retos y expectativas**". Espero que cuando lean el la disertación que aparecerá próximamente in extenso en la Web de nuestra Academia me haga merecedor a sus ojos del honor concedido.

He de reconocer que desde el momento en que me notificaron el encargo de impartir este discurso empecé a pensar sobre qué tema podría versar mi disertación y la verdad es que no tardé mucho en elegir el tema y voy mencionarles algunas de las razones que influyeron en mi decisión.

1) En primer lugar, su impacto en Medicina Humana y Veterinaria canina. La miocardiopatía dilatada (MCD) es la causa más común de insuficiencia cardíaca en jóvenes y la indicación más frecuente para trasplante cardíaco (1,2). Además, la MCD representa la cuarta causa de mortalidad en el perro y la segunda forma más frecuente de cardiopatía, siendo sólo superada por la degeneración valvular mitral mixomatosa y, en algunas partes del mundo, por la dirofilariasis canina producida por el nematodo *Dirofilaria immitis*. Además, representa la cuarta causa de muerte en el perro.

2) La MCD presenta una alta prevalencia en perros de razas grandes o gigantes, tales como Doberman, Lebel escocés, irlandés o afgano, Gran Danés, Boxer, Dogo alemán, Bernés de la montaña, San Bernardo, Pastor alemán, Labrador, Golden retriever, Terranova, Alemán de pelo corto y perro de agua portugués (3-12). En estas razas, especialmente en individuos de raza pura, la MCD afecta los programas de cría pudiendo, incluso, llegar a poner en peligro la existencia de la raza. Además, la MCD puede afectar algunas razas de perros de tamaño medio o pequeño (Papillón, Cocker Spaniel inglés o americano, Spinger y Cocker Spaniel ingleses) (8,13).

3) La alta prevalencia de la MCD en estas razas de perros sugiere que al igual que sucede en clínica humana, la enfermedad tiene una base genética o que esas razas presentan una mayor susceptibilidad hereditaria para desarrollar la enfermedad (14). Si pensamos que alguna de las razas con una prevalencia de MCD más alta fueron creadas artificialmente y desde su registro han crecido de forma endogámica, lo que ha permitido reducir marcadamente la heterogeneidad genética, hecho que a priori debería facilitar una mejor comprensión de las bases genéticas y fisiopatología de la MCD humana y tiene un indudable impacto en la Medicina Veterinaria y en los programas de cría de muchas de estas razas de caninas afectadas (15,16).

podríamos esperar que la MCD canina presentaría una menor heterogeneidad genética que nos ayudaría a comprender mejor las bases genéticas y fisiopatología de la MCD humana.

4) El perro es el animal más utilizado para evaluar los efectos de los fármacos que hoy utilizamos en el tratamiento de la IC y de las arritmias cardíacas que determinan el pronóstico de la MCD y por su tamaño, las razas grandes o gigantes permiten estudiar la MCD utilizando técnicas de diagnóstico similares a las que se utilizan en la clínica humana. De hecho las características electrofisiológicas y hemodinámicas del perro son mucho mejor conocidos que los de otras especies animales. Además, el perro podría ser un excelente modelo para el estudio de la MCD humana, ya que el fenotipo y la progresión de la MCD es muy similar en el hombre en el perro.

4) La MCD canina cursa con depresión de la contractilidad y frecuentes arritmias cardíacas y durante muchos años, no en el momento actual, el perro ha sido la raza utilizada para evaluar los efectos de los fármacos que hoy utilizamos en el tratamiento de la IC y de las arritmias cardíacas que determinan el pronóstico de la MCD.

5) El conocimiento de la fisiopatología de la MCD tiene un indudable impacto en la Medicina Veterinaria y en los programas de cría de muchas de estas razas de caninas afectadas.

Por último, no puedo olvidar que la MCD canina cursa con depresión de la contractilidad y frecuentes arritmias cardiacas, y la electrofisiología cardiaca, la fibrilación auricular y la muerte súbita asociada a la presencia de taquiarritmias ventriculares han sido un tema recurrente en mi actividad investigadora. Por otro lado, durante más de 40 años nuestro grupo de investigación ha estudiado numerosos fármacos que aumentan la contractilidad, actúan como vasodilatadores arteriales/venosos y exhiben propiedades antiarrítmicas que hoy forman parte del tratamiento estándar de la IC y las arritmias en la MCD humana y canina. No es pues de extrañar que haya elegido un tema en el que el corazón es el órgano afectado y en el que la terapéutica farmacológica es el centro del tratamiento.

Pero antes de iniciar mi exposición debo manifestarles el temeroso respeto que este auditorio me impone, pues podría pecar de omisión o no utilizar la terminología más correcta. Por otro lado, a lo largo de mi exposición realizaré numerosas comparaciones entre la MCD humana y canina que no deben ser tomadas como una crítica pues, como miembro de esta Docta corporación, no tienen más interés que contribuir al mejor conocimiento y tratamiento de la MCD canina.

DEFINICIÓN DE CARDIOMIOPATÍA

Llegados a este punto la pregunta que debería formular es **¿ Qué es una cardiomiopatía ?**. La respuesta es que este término engloba a un "un grupo muy heterogéneo de enfermedades que cursan con alteraciones en las propiedades mecánicas y/o eléctricas del corazón en ausencia de alteraciones congénitas o adquiridas cardiacas [ateroscleróticas, isquémicas, valvulares, pericárdicas, canalopatías) o vasculares (hipertensión arterial) que lo justifiquen (1,17,18). Es pues importante que el veterinario que trata a pacientes con MCD se impliquen en la búsqueda de las causas específicas de la enfermedad, ya que el diagnóstico preciso de la etiología es imprescindible para una buena estratificación pronóstica y un correcto abordaje terapéutico.

Las miocardiopatías primarias humanas suelen dividirse en cinco grupos (1,5,18): a) la cardiomiopatía dilatada (MCD) o congestiva, es la más frecuente de las cardiomiopatías y es típica del perro. b) La cardiomiopatía hipertrófica, que cursa con un aumento del grosor (hipertrofia) de las paredes del corazón en ausencia de una causa aparente que lo explique (hipertensión arterial, valvulopatía-estenosis aórtica, obesidad grave, ejercicio físico u otras). Tiene una base genética y está causada principalmente por mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero. Esta miocardiopatía debe diferenciarse de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) secundaria a hipertensión arterial o estenosis aórtica. c) Cardiomiopatía restrictiva, caracterizada por un aumento en la rigidez y disminución de la distensibilidad de las paredes ventriculares, que se resisten al llenado ventricular del corazón durante la diástole y se asocian inicialmente a una disfunción diastólica y, finalmente, a una insuficiencia cardíaca (IC); d) Displasia arritmogénica del ventrículo derecho, caracterizada por la muerte progresiva difusa o segmentaria del miocardio ventricular (principalmente del ventrículo derecho) por tejido adiposo o fibroadiposo; es típica del Boxer. e) La miocardiopatía esponjiforme o no compactada, causada por un fallo en el desarrollo del miocardio durante la embriogénesis, se caracteriza por presentar un miocardio dividido en dos capas: una, delgada y adyacente al epicardio, normalmente compactada y otra que ocupa el resto hasta el endocardio, no compactada y engrosada; se acompaña de trabéculas prominentes y excesivas y profundas fosas intertrabeculares. f) Otras miocardiopatías no clasificadas, que incluyen fibroelastosis, miocardio no compactado, disfunción sistólica con mínima dilatación y miocardiopatías mitocondriales (1,18). Por otro lado existen otras cardiomiopatías en las que la disfunción miocárdica forma parte de enfermedades sistémicas generalizadas o secundarias a otros factores etiopatogénicos que se resumen en la Tabla 1.

LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA

La DMD es la segunda forma más prevalente de cardiopatía en el perro, siendo sólo superada por la degeneración valvular mitral mixomatosa y, en algunas partes del mundo, por la dirofilariasis canina

producida por el nematodo *Dirofilaria immitis*. Además, la MCD representa la cuarta causa de muerte en el perro (12,19,20).

La **cardiomiopatía dilatada** se define por la presencia de dilatación y reducción de la contractilidad que afecta al ventrículo izquierdo o a ambos ventrículos. Se caracteriza por una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (disfunción sistólica) y de la perfusión tisular periférica, dilatación y adelgazamiento de las cavidades cardíacas (aurículas y ventrículos) y disminución de la distensibilidad ventricular (disfunción diastólica), cambios que acaban desencadenando un cuadro de IC que conduce a la muerte del paciente (21-24). Sin embargo, muchos pacientes con MCD no llegan a desarrollar una IC pues fallecen súbitamente como consecuencia de taquiarritmias (taquicardia y/o fibrilación) ventriculares (12,25), aunque hasta en un 10% de los pacientes la muerte súbita cardíaca podría ser debida a bradiarritmias y/o asistolia. Pero desde este mismo momento debo señalar que existen marcadas diferencias en la edad de aparición de la MCD, los signos/síntomas de la IC, el tipo de arritmias cardíacas y el pronóstico según la raza de perro considerada, lo que sugiere que podríamos estar ante distintas formas de MCD canina.

El riesgo de aparición de la MCD aumenta con la edad, pero existen marcadas diferencias entre las diferentes razas. En general, la MCD aparece en perros de entre 5-7 años, pero se ha descrito desde los 0.5 a los 14 años según la raza. Así, la edad media de inicio es de 4-5 años en el Gran danés y en el Lebrél irlandés (4,26-28) y de 7-8.5 años en los Doberman (7,3 años en los machos y 8,6 años en las hembras) (28). Sin embargo, en el perro de Agua portugués la MCD aparece incluso en los cachorros (entre las 2 y 32 semanas de edad) y éstos fallecen a los pocos días del comienzo de los síntomas, por lo que esta raza de perros podría representar un modelo de la MCD juvenil humana. Además, se ha descrito que los Boxers son más propensos a sufrir un colapso repentino cardíaco que otras razas y que la enfermedad puede progresar más rápidamente en los Doberman. Por el contrario, los Cocker spaniel presentan una mayor supervivencia, lo que sugiere que la MCD sería una alteración relativamente benigna en esta raza.

En la mayoría de los estudios publicados antes del 2000, se describían diferencias de género, particularmente en Doberman, de tal forma que los machos enferman antes y más frecuentemente que las hembras, con una relación 2:1 (6,29-36). Sin embargo, estas diferencias de género han sido cuestionadas, ya que en Doberman y Boxers asintomáticos no existen tales diferencias y que en un amplio estudio sueco 23 de los 37 Teranovas afectados de MCD eran hembras (13,32,33). Las diferencias de género tampoco aparecen en Dálmatas, donde todos los afectados eran machos, La prevalencia de la MCD ha variado a lo largo del tiempo, desde un 1.1% reportado en un estudio epidemiológico italiano realizado en 7.148 perros en 1988 (36), hasta un 0.5% reportado en la base de datos de Purdue que incluía 342.152 perros estudiados entre 1986 y 1991 (37). En esta misma base de datos, la prevalencia de MCD era del 5.8% en perros Doberman, 5.6% en Lebrél irlandés, 2.6% en San Bernardo, 1.7% en el Lebrél afgano y 1.3% en Terranova (6). Sin embargo, en recientes estudios, en determinadas razas, la prevalencia es mucho muy elevada, quizás como consecuencia de la mayor incidencia de MCD en determinadas razas puras de perros grandes y de uso cada vez más frecuente de técnicas diagnósticas, llegando al 58% en Dobermans europeos, 35.6% en Gran danés, 24% en Terranova, 12% en Cocker spaniel y 7% en el Perdiguero de Labrador o el Pastor alemán (38-40). En el estudio COVE (*Cooperative Veterinary Enalapril*), el porcentaje de perros con MCD incluidos en el estudio COVE (*Cooperative Veterinary Enalapril*) era del 56.8% en perros Doberman, del 12.2% en Terriers y 4-6% en Cocker spaniel, Pastor alemán, Gran danés, Perdiguero de Labrador, Viejo pastor inglés y Lobero irlandés (41).

Etiología

En clínica humana, los estudios familiares han demostrado que entre un 20 y un 50% de los pacientes con MCD idiopática tienen una predisposición familiar para desarrollar la enfermedad que se hereda con un patrón autosómico dominante o recesivo con penetrancia incompleta, recesivo ligado al cromosoma X o con un patrón mitocondrial (sólo se transmite de madres a hijos) e igual

sucede en el perro (18,26-28,42-51). Las formas de transmisión dominante y recesiva sugieren la presencia de diversas mutaciones que conducen a la MCD, mientras que la penetrancia reducida sugiere que otros factores están implicados en el fenotipo de la enfermedad. Estos factores implican genes adicionales, factores epigenéticos y ambientales, entre los que se incluyen la dieta, el ejercicio, el estrés y diversas toxinas, entre otros, que se resumen en la Tabla 1.

Evidentemente, la mayor prevalencia de la MCD en determinadas razas de perros sugiere que en ellas la enfermedad tienen una base genética o que esas razas presentan una mayor susceptibilidad hereditaria para desarrollar la enfermedad. Desgraciadamente, y a diferencia de lo que sucede en la MCD humana donde se han identificado mutaciones causales en más de 50 genes distintos, el conocimiento de las bases genéticas de la MCD canina es muy limitada y no se ha podido demostrar su asociación con mutaciones específicas en más de 50 genes que codifican hasta 8 grupos de proteínas distintas implicadas en la MCD humana (42-44):

- 1) Proteínas del sarcómero, que participan en el acoplamiento excitación-contracción y cuya alteración podría conducir a la IC: isoformas α y beta de la cadena pesada de la miosina, actina alfa-2, tropomiosina α , actina 1 y 2, titina, proteína C de unión a la miosina, cadenas ligeras de la miosina 2 y 3 o las troponinas cardíacas T, I y C, miopalladina, miomesina 1, miocenina 2, nexilina.
- 2) Proteínas del citoesqueleto, que participan en el mantenimiento de la estructura de la célula y facilitan el acoplamiento intercelular: distrofina, desmina, desmulina, metavinculina, filamina C, complejo sarcoglicano [incluye sarcoglicanos alfa, beta, gamma y delta], distroglicanos (alfa y beta), α -distrobrevina, sintrofinas (alfa y beta1), fukutina y sarcospan, caveolina 3], epicardina, proteína
- 3) Proteínas de la membrana nuclear que participan en la organización de la cromatina y en la regulación génica: láminas A/C, timopoyetina EMD, emerina, nesprina, polipéptido asociado a la minina tipo 2.
- 4) Proteínas desmosómicas, que facilitan la interacción célula-célula: placoglobina, desmoplaquina2, desmocolina2, placofilina2, catenina α 3, PKP2, DSG-2, RyR2.
- 5) Proteínas que regulan los niveles intracelulares de Na^+ (Nav1.5), Ca^{2+} (subunidad α 1C del canal tipo L, fosfolamban, canal de rianodina tipo 2, calreticulina 3, junctofilina 2, triadina) y K^+ (KCNQ1, subunidad SUR2A de los canales sensibles a ATP).
- 6) Proteínas mitocondriales que participan en el metabolismo energético del corazón: tafazzina, superóxido dismutasa, frataxina, succinato deshidrogenasa, carnitina palmitoiltransferasa 2, tioredoxina reductasa.
- 7) Proteínas de la matriz extracelular: lamina A4 y fukutina.
- 8) Factores de transcripción que se unen a secuencias específicas de ADN, controlando así la transcripción de la información genética del ADN a ARN mensajero: Tbx20, TGF β 3 o la familia GATA.

¿ Qué sabemos de predisposición familiar en la DMC ? Que se hereda de forma autosómica dominante en Dobermans y Boxers, autosómica recesiva en el Lebrél irlandés y el perro de Agua portugués, o recesiva ligada al cromosoma X en el Pointer Alemán de Pelo Corto. El patrón de transmisión dominante y recesiva sugieren la presencia de diversas mutaciones en distintos genes contribuyen al fenotipo, mientras que la penetrancia reducida sugiere que otros factores (genes adicionales, factores epigenéticos y ambientales, entre los que se incluyen la dieta, el ejercicio, el estrés y diversas toxinas) están implicados en el fenotipo de la enfermedad.

Para nuestra sorpresa, la MCD canina sólo ha podido asociarse con la presencia de mutaciones en unos pocos genes, distintos en cada raza: el gen de la piruvato deshidrogenasa quinasa 4 (*PDK4*) en Dobermans (49), el de la fosfodiesterasa 3B (*PDE3B*) (47,50) y el gen de la estriatina (*STRN*) en Boxers (49,51), el de la distrofina (*DMD*) en el Pointer Alemán de pelo corto (52), un polimorfismo

de un solo nucleótido (SNP) en el cromosoma 5 en Dobermans (14,50) y algunos polimorfismos en los cromosomas 1, 10, 15, 17, 21 y 37 en el Lebrél irlandés (50). Es decir, no sabemos casi nada.

Otras etiologías. La MCD ha sido también relacionada con un déficit en taurina o L-carnitina. La taurina es el aminoácido más abundante en el miocardio donde regula la cinética del Ca^{2+} y facilita la eliminación de radicales libres. Se ha descrito que una deficiencia de taurina podría conducir a una MCD en algunas razas Cocker Spaniel inglés y americano, Labrador retriever, Golden retriever, Boxer y Terranova (más raro en San Bernardo, Dalmatas, Corgi galés de Pembroke y Terrier tibetano), así como en perros que comen dietas bajas en proteínas, cordero y arroz o sometidos a dietas vegetarianas (11,37,38,53-55).

Otras veces, la MCD se asocia a un déficit de L-carnitina, responsable del transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de las mitocondrias en forma de ésteres de acetilcarnitina para la producción de energía (53-57). Estos ácidos grasos de cadena larga representan el principal sustrato para la producción cardíaca de ATP. La deficiencia en L-carnitina ha sido observada en algunos fenotipos de MCD humana y en perros Boxer y Doberman como consecuencia de una disminución en su síntesis, ingesta o absorción digestiva, aumento en su eliminación renal o defectos en el transporte (56,57). El déficit de L-carnitina se puede diagnosticar mediante una biopsia muscular, pero ésta no permite conocer si la MCD se debe a un déficit hereditario en el transporte de L-carnitina en la membrana mitocondrial de los cardiomiocitos. Sin embargo, es posible que en pacientes con MCD es posible que el déficit de L-carnitina no sea la causa primaria de MCD, pudiendo ser secundaria a otras alteraciones genéticas o adquiridas (37).

Pero la MCD también puede ser el resultado de diversos procesos patológicos inflamatorios (miocarditis), infiltrativos, inmunológicos, isquémicos, endocrinos (hipotiroidismo), nutricionales (déficit de selenio, taurina o L-carnitina), infecciosos (parvovirus, *Trypanosoma cruzi*), parasitarias (dirofilariasis), agentes tóxicos (doxorubicina), hipertensión arterial o taquicardias supraventriculares/ventriculares permanentes (taquicardiomiopatía) (23,58). Además, no debemos de olvidar que aunque la MCD se considera idiopática en muchos pacientes puede representar también el estadio final de diversos procesos patológicos. Por tanto, el primer reto veterinario es identificar la etiología de la MCD, ya que el diagnóstico preciso de la etiología es imprescindible para una buena estratificación pronóstica y un correcto abordaje terapéutico.

1) Doberman pinscher

La MCD afecta a esta raza de perro más que a ninguna otra raza y en ella se diagnostica hasta el 50% de todos los casos descritos (40). De hecho, la MCD es, tras la endocarditis mitral, la cardiopatía más común en perros Doberman (29,33,59) y responsable del 10% de los diagnósticos cardíacos realizados en 3.049 perros asegurados de menos de 10 años de edad fallecidos en Suecia por causas cardíacas entre 1995 y 2002 (12).

La historia de los Doberman es similar a muchas razas que se originaron en la época victoriana. Las razas generalmente comienzan por un criador que decide crear una proto-raza para responder a una necesidad o deseo específico y la va fomentando y refinando hasta un punto en que pueda ser registrada. En este punto, la raza está cerrada a otras introgresiones genéticas desde fuera del registro original. La ascendencia exacta de una raza puede variar mucho según la versión del origen de la proto-raza y la posterior estandarización. Las razas más populares emigrarán a tierras lejanas donde a menudo continuarán evolucionando, pero a veces por caminos diferentes. El aislamiento geográfico, y en particular las diferencias filosóficas entre los criadores europeos y americanos, conduce frecuentemente a diferencias sutiles en el fenotipo de la raza y, por lo tanto, en el genotipo. La raza de perros doberman fue creada a mediados del s XIX en la ciudad de Apolde, en el estado alemán de Turingia (Alemania) por una persona muy peculiar, Karl Friedrich Louis Dobermann (1834-1891). Este era un pluriempleado que desarrollaba el peligroso papel de recaudador de impuestos y vigilante nocturno y, además, trabajaba como cazador/desollador en la perrera municipal, lo que le daba el derecho a capturar, seleccionar y sacrificar perros callejeros. Su

objetivo era crear un un perro guardián con una boca fuerte, valiente e inteligente y un instinto protector altamente desarrollado. En suma, el perro ideal para proteger a las personas que realizaban trabajos similares al suyo. Para alcanzar este objetivo, Louis Dobermann cruzó varios tipos de perros pero no mantuvo registros (no había perros de raza pura en ese momento) y hay poco acuerdo sobre los orígenes del Doberman en los artículos que hacen referencia a la historia de esta raza. Se ha dicho que cruzó perros de razas que existían en Turinga: Pinschers, Dogos y Pastores alemanes negros, carniceros (antecedentes del Rottweiler), Pastores de Beauce, Bracos de Weimar y Gran daneses. Dobermann tuvo éxito y sus perros, que eran conocidos en la región como "Dobermann's Hunde", fueron aceptados por el German Kennel Club en 1890. Dobermann falleció en 1891 pero en 1899 su continuador Otto Göller tenía 150 perros en su criadero de Turinga y desde entonces los programas de cría han sido entre sólo entre Dobermans. Göller fue quien cambió el nombre de los perros conocidos como Thuringer Pinscher o Polizeilicher Soldatenhund (perro soldado policial) por el de Doberman Pinscher en honor a su creador y en 1899 creó el Club Nacional de Dobermann Pinscher en Alemania. En 1949 el término Pinscher (terrier en alemán) fue eliminado por alemanes y los británicos pues no parecía apropiado para la raza. La raza Dobermann se registró por primera vez en el American Kennel Club en 1908 como Doberman Pinscher. Por su naturaleza agresiva los Doberman fueron utilizados por los militares alemanes en la primera y segunda guerras mundiales y ambas contiendas representaron una catástrofe para la raza. Tras la segunda contienda, en la que la raza fue masacrada, los Dobermann alemanes fueron salvados por Werner Jung, quien encontró en las granjas de Alemania Occidental 4 Pinschers de gran tamaño y una perra Doberman negra y roja contrabandeada que utilizó para restablecer la raza "original", aunque es posible que hayan ocurrido introgresiones con otras razas durante este tiempo.

En los Estados Unidos (EEUU) la popularidad del Doberman aumentó marcadamente tras la Segunda Guerra Mundial, de tal forma que entre 2012-2013 ya se había convertido en la duodécima raza de perros más popular. Sin embargo, en los últimos 40 años el aislamiento geográfico y las diferencias en los objetivos de los criadores y estándares de reproducción han llevado a dos variedades diferentes, los europeos y los americanos. Los Doberman europeos son más pesados, de construcción compacta, musculosos, y extremadamente leales con sus conocidos pero desconfiados de las personas desconocidas; es decir, se han criado para la protección personal (guardia). Por el contrario, en los EEUU su agresividad y temperamento fue reprimido para conseguir animales más adecuados como mascotas y para su presentación en exhibiciones públicas. Además, ese papel más social y de mascota se tradujo en la década de los años 70 en los EEUU a rápido aumento en el número de perros necesarios para satisfacer la demanda, lo que dio como resultado una reproducción más indiscriminada y mayores variaciones en tamaño, color y apariencia que en los ejemplares europeos.

Los programas de cría han sido siempre entre Dobermans, lo que ha llevado a un pool genético cerrado que explicaría por que la heterogeneidad genética de la MCD es mucho más pequeña en el Doberman que en clínica humana, lo que a priori facilitaría el mapeo de los loci de riesgo. En 1950, casi el 50% de los doberman registrados en Europa eran descendientes de una misma familia (44), por lo que es posible que la base genética de la MCD en esta raza derive de la misma mutación o mutaciones. En los EEUU es posible rastrear el origen de la mayoría de los Doberman hasta llegar a uno de siete perros estrechamente relacionados, de los que 3 fallecieron de forma súbita (60). Esto nos explica por qué entre un 20 y 50% de los Doberman adultos (6-8 años) aparentemente sanos presentan evidencia en el ECG y/o el ecocardiograma de MCD (9,10,29-31,61-63).

Sin embargo, existen diferencias en las peculiaridades de la MCD entre los Dobermans americanos y europeos. En los EEUU la prevalencia de la MCD es del 41% en los machos y del 31% de las hembras (34), mientras que en Europa, la prevalencia, determinada en base a un Holter de 24 horas y ecocardiografía, es del 58.2% (10,31,33,58,61). Los porcentajes variaban entre el 3% de los perros de 1-2 años, el 10% de los perros de 2-4 años, el 12,5% a los 4-6 años, el 44% a los 6-8 años y el 44% a los 8 años. Estas últimas cifras son más altas que las sugeridas en los primeros estudios, lo

que puede explicarse por la cada vez más frecuente utilización de métodos de detección más precisos de la MCD.

El inicio de los signos clínicos tiene lugar en Doberman la edad adulta y suele ser más tardía que en otras razas comúnmente afectadas (7.3-7.5 años en los machos y 8.6-9.5 años en las hembras, en comparación con los 4,8 años en el Gran danés) (26-29,31,64). En general, la MCD afecta antes y con mayor gravedad a los machos, que muestran cambios estructurales detectables en el ecocardiograma antes que las hembras y es probable que los machos desarrollen una IC a una edad más temprana y, por tanto, fallezcan antes que las hembras (10,29-34,64,65), de tal forma que el 73.7% y el 26.3% de las hembras presentan signos clínicos de la enfermedad (33,37,38). En las hembras, la MCD progresa de forma más lenta, presentan CVPs en el Holter como la única sintomatología y desarrollan alteraciones morfológicas ecocardiográficas a una edad mayor que los machos (33,37,38). Sin embargo, otros estudios han demostrado en Europa la MCD se distribuía por igual en perros machos y hembras (8,62). Esta discrepancia podrían atribuirse a que en los estudios iniciales se realizaba de forma inconsistente de estudio Holter de 24 horas para confirmar el diagnóstico de la MCD, incluyendo un número excesivo de pacientes con cambios morfológicos cardiacos identificados ecocardiográficamente. El resultado final es que en los Dobermans de origen europeo la esperanza media de vida en los pacientes afectados por MCD es de 7,8 años y de 11 años en los no afectados (12,66). Se suele sugerir que el tiempo de supervivencia de los Doberman es menor que en otras razas (29,31,67), aunque como resultado de los avances en el tratamiento, algunos perros pueden sobrevivir un 1-2 años (6,68,69).

Clásicamente se ha dicho que los machos alteraciones morfológicas ecocardiográficas e IC a una edad más temprana y fallecen antes que las hembras, de tal forma que el 74% de los machos y el 26% de las hembras presentan signos clínicos de la enfermedad. En las hembras la MCD progresa de forma más lenta, pueden presentar durante un tiempo alteraciones en el Holter como la única sintomatología y desarrollan alteraciones ecocardiográficas a una edad mayor que los macho. Sin embargo, como ya he mencionado estudios recientes sugieren que las diferencias de género desaparecen en Dobermans y Boxers cuando se incluyen los animales con MCD oculta y que las inicialmente descritas podrían atribuirse a que en los estudios iniciales se realizaba de forma inconsistente un estudio Holter de 24 horas y un ecocardiograma. ¿ Por qué las hembras manifiestan la enfermedad de forma más tardía ? : esa es la pregunta que debemos responder.

No obstante, los Doberman pueden desarrollar un tipo particularmente grave de MCD con una rápida progresión de la enfermedad, por lo que el tiempo medio de supervivencia en estos pacientes es de menos de 10 semanas y un 20-45% de ellos presentan una muerte súbita cardiaca (29,31,70). La alta prevalencia de la MCD en el Doberman unida a la pobre supervivencia tras el diagnóstico implica que la MCD en esta raza esta cardiomiopatía representa un grave problema sanitario (33,37,38).

Bases genéticas de la MCD en el Doberman. En el Doberman la MCD se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia baja e incompleta (71). Utilizando un enfoque comparativo, muchos de los genes implicados en la MCD humana han sido analizados en perros Doberman, incluidos los que codifican α -actinina 2 (ACTN2), α -tropomiosina (TPM1), actina cardiaca (ACTC1), cadena pesada de la α -miosina (MYH6), cadena pesada de la β -miosina (MYH7), proteína rica en cisteína y glicina tipo 3 (CSRP3), teletonina (TCAP), proteína sarcomérica Cypher-ZASP (LDB3), proteína C de unión a la miosina (MyBPC), tafazzina, teletonina (TCAP), troponina C (TNNC1), troponina I (TNNI3), troponina T2 cardiaca (TNNT2), distrofina (DMD), titina (TIN), vinculina (VCL) PLN (fosfolambano), α -sarcoglicano (LGMD2D), delta-sarcoglicano (SGCD), caveolina 1 (CAV1), lamina A/C (LMNA), y tropomodulina (TMOD1-4). Sin embargo, no se ha podido demostrar que ninguno de estos genes estuviera implicado en la MCD del Doberman (26,50,72-87). Tampoco se han encontrado alteraciones en las secuencias de teletonina (Tcap), α -tropomiosina, vinculina, o tafazzina en perros Terranova o Lobero irlandés con MCD.

O'Sullivan y cols (75) analizaron diez genes cardíacos que codificaban diversas proteínas sarcoméricas: actina cardíaca, α -actinina, α -tropomiosina, cadena pesa de la β -miosina, metavinculina, proteína muscular LIM, miosina proteína C, tafazzina, teletonina y troponina T. Ello les permitió identificar en 2 de los 5 animales estudiados 3 variantes en la región codificante del gen de la α -actinina, que se habían asociado previamente con la IC humana. Una de estas variantes (Ser362Leu) se localizaba en el dominio de doble bobina enrollada que participa en la dimerización de la proteína. Sin embargo, el hallazgo de que esta variante sólo aparecía en algunos animales indicaba que otros genes, aun no identificados, participan en la génesis de la enfermedad y confirmaba la complejidad de la MCD.

Mausberg y cols (14) realizaron un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en 71 Doberman con MCD y 70 controles, identificando tan solo una asociación significativa entre la presencia de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP: TIGRP2P73097, CFA5:g.53,941, 386T>C) localizado en el cromosoma 5 y la presencia de MCD. Este hallazgo fue validado en una cohorte independiente de 39 Doberman procedentes de Inglaterra. El grupo control incluía animales mayores de 6 años de edad con Holter y ecografías normales. El grupo con CDM presentaba arritmias y/o cambios morfológicos en la ecocardiografía, aunque algunos pacientes presentan solo cambios ecocardiográficos, pero no arritmias, lo que asemeja a lo que sucede en otras razas de perros grandes como el Galgo irlandés, Gran danés o Terranova. Sin embargo, la asociación del SNP identificado persistía en los pacientes que sólo presentaban arritmias, pero disminuía marcadamente en los pacientes que sólo presentaban alteraciones ecocardiográficas (dilatación ventricular), lo que sugeriría que éstas estarían relacionadas con otros factores de riesgo genético distintos. Por otro lado, el análisis de los posibles genes implicados en un intervalo de 3 Mb alrededor de la señal identificada no permitió identificar ningún gen que se relacionara con la MCD humana. Es decir, que el posible papel fisiopatológico del SNP identificado en el cromosoma 5 es desconocido.

Posteriormente, en otro estudio GWAS Meurs y cols (49) identificaron en Dobermans una delección de 16 pares de bases en el sitio de empalme 5' del intrón 10 del gen PDK4 que codifica la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK) 4 y una menor expresión de los exones 10 y 11 (que contiene un motivo DW altamente conservado: Asp 394, Trp395), particularmente en perros homocigotos con una penetrancia del 68% (88). La piruvato deshidrogenasa quinasa 4 es una enzima mitocondrial que regula el metabolismo cardíaco. Funciona como un regulador negativo de la vía glucolítica al inhibir el complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) encargado de catalizar la conversión del piruvato (procedente de la degradación de la glucosa) a acetil CoA para su posterior entrada en el ciclo de Krebs y disminuye la oxidación de la glucosa en aquellas circunstancias en las que la β -oxidación de ácidos grasos puede generar energía más eficientemente. Por tanto, los pacientes que presentan la delección en PDK4 presentarían una menor actividad de la enzima y una menor capacidad para fosforilar y regular negativamente la oxidación de la glucosa (89). Como consecuencia, estos animales utilizarían la oxidación de la glucosa como vía metabólica preferente, ya que a medida que aumenta la oxidación de la glucosa disminuye la β -oxidación de ácidos grasos (90). En última instancia, estos cambios conducirían a una deficiencia energética cardíaca, ya que la oxidación de la glucosa es una fuente mucho menos eficiente de producción de fosfato de alta energía que la oxidación de ácidos grasos. La hipótesis acerca de la existencia de una deficiencia energética cardíaca es consistente con el hallazgo de que en el corazón de los Doberman con MCD se observan alteraciones estructurales en la morfología mitocondrial (91) que se acompañan de alteraciones metabólicas que podrían explicar la disminución de la contractilidad cardíaca. De hecho, disminuyen la fosforilización oxidativa y la actividad de la cadena transportadora de electrones mitocondrial, la actividad de creatina fosfoquinasa, piruvato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa (92,93), los niveles de mioglobina, el cociente fosfocreatinina/ATP cardíaco (94) y la producción de ATP (92,95,96). Esta reducción en los niveles de ATP se traduce en una menor actividad de dos ATPasas que regulan el metabolismo intracelular del Ca^{2+} , una localizada en el

sarcolema (PMCA) y otra en el retículo sarcoplásmico (SERCA 2a). Como consecuencia de la menor actividad de ambas ATPasa, se produciría un aumento de la $[Ca^{2+}]$ intracelular que conduce a la necrosis y disfunción sistólica cardíaca y a la aparición de arritmias cardíacas, tanto supraventriculares (fibrilación auricular) como ventriculares (97).

La delección en el sitio de empalme de 16 pb en PDK4 se encuentra con más frecuencia en los Doberman norteamericanos con MCD que en los que no tienen MCD (49). Sin embargo, en un análisis en Dobermans europeos no se logró identificar una asociación entre la delección en PDK4 y la MCD (98,99), lo que sugiere que hay factores adicionales desconocidos, incluidos otros genes o factores dietéticos o ambientales, que no pueden ser detectados por el pequeño tamaño de la cohorte estudiada, modifican la predisposición del animal a desarrollar una CMD (14,72-74).

Otros autores han propuesto que en la disminución de la contractilidad cardíaca en los pacientes con MCD podría estar relacionada con una disminución de la sensibilidad de los miofilamentos cardíacos por el Ca^{2+} , a una disminución en los niveles de L-carnitina cardíacos y a una disminución en la actividad de la adenilil ciclasa acoplada a los receptores β -adrenérgicos, lo que a su vez disminuiría los niveles citoplasmáticos de AMPc y modularía de forma negativa la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L (100). Desgraciadamente, ninguna de estas hipótesis ha sido confirmada.

En conclusión, un porcentaje significativo de Dobermans con MCD no presentaban alteraciones en los genes que codifican la α -actinina o la piruvato deshidrogenasa quinasa ni presentan alteraciones en el cromosoma 5 (50%), lo que confirma que, al igual que sucede con la MCD humana, la MCD canina presenta una marcada heterogeneidad genética y que otros genes, aun no identificados, participan en la génesis de la de la MCD (43,44). Podemos pues concluir que en el momento actual desconocemos las causas genéticas implicadas en la génesis de la MCD del Doberman y que la identificación de marcadores genéticos en pacientes con MCD representa un área prioritaria de investigación.

2) Boxer

Esta raza se desarrolló a finales de 1800 a partir del perro de caza Bullenbeisser, una raza extinta de origen alemán. Al igual que en la mayoría de las razas modernas, existe evidencia documentada de endogamia (incluido el apareamiento de un hijo con su madre) para producir las características deseadas. Ello permitió obtener una raza estándar que fue registrada en 1902 y desde entonces los Boxers se han apareado exclusivamente con otros Boxers, lo que ha conducido a una limitada diversidad genética que les ha hecho ser propensos a desarrollar diversas enfermedades, incluida dos cardiopatías: la displasia arritmogénica del ventrículo derecho y la MCD descrita originalmente por Neil Harpster en 1983 (101). Las características de la CMD del Boxer ha sido revisada por diversos autores (35,37,38,101-103).

La MCD de los boxers del Reino Unido presenta muchas similitudes con la enfermedad que presentan los animales de los EEUU. En un análisis de las historias clínicas recogidas en Inglaterra entre 1993 y 2008, Palermo y cols (103) observaron que la mayoría de los Boxers presentaban una disfunción miocárdica con dilatación del VI y signos de IC. También observaron que los animales que presentaban cuadros de colapso presentaban una supervivencia más corta (10 semanas) que los que no los presentaban (24 semanas).

En 1991, Bruce Keene (57) describió una familia de Boxers que presentaban una disminución en los niveles cardíacos de L-carnitina que cursaba disfunción cardíaca, taquiarritmias e IC. Este cuadro respondía de forma favorable a la administración crónica de altas dosis de L-carnitina (ver más adelante).

La MCD en el Boxer se transmite de forma autosómica dominante y con una penetrancia variable. En un estudio realizado en perros boxers adultos se observó que 30 de los 33 perros con MCD y 23 de los 29 perros con displasia arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC) presentaban una delección en el gen STRN que codifica la estriatina (51), una proteína desmosómica que se colocaliza con la placofilina y que presenta dominios de unión con la calmodulina y la caveolina, habiéndose

propuesto que el complejo estriatina/caveolina-3/calmodulina regula la frecuencia de las contracciones espontáneas cardíacas (104). La presencia de una delección en el gen STRN planteó la hipótesis de que ARVC y MCD serían variantes de la misma enfermedad en los Boxers y que el genotipo homocigoto se asociaba significativamente con la MCD, pero no con la ARVC (51). Sin embargo, el hallazgo de que en este estudio tres pacientes con MCD no presentaban esta delección, confirma que otras causas genéticas aún no identificadas participarían en la MCD del Boxer.

3) Lebel irlandés

Esta raza estuvo al borde de la extinción y para evitarlo se cruzaron los pocos ejemplares existentes con perros de las razas Gran danés, Sabueso escocés, Galgo ruso y Mastín (72-74). En esta raza, que se considera muy vulnerable por el reducido número cachorros registrados anualmente en el Reino Unido, la incidencia de la MCD alcanza el 20% y representa la primera causa de muerte cardíaca (12,40). Esta alta prevalencia combinada con la aparición temprana de signos clínicos (alrededor de los 4 años) implica que la MCD representa un grave problema sanitario para esta raza (4,12,40). De hecho, esta raza de perros tiene una vida relativamente corta, siendo la edad media en la población del Reino Unido de unos 7 años y la edad máxima informada de 11.8 años (12).

En el Lebel irlandés, la MCD fue considerada un trastorno familiar de transmisión autosómica recesiva con una penetrancia incompleta, lo que sugiere que múltiples factores estarían implicados en la progresión de la enfermedad (4,105). Philip y cols (50) identificaron diversos polimorfismos en los cromosomas 1, 10, 15, 17, 21 y 37 asociados con la MCD en esta raza, pero sólo tres se encontraban cerca de genes conocidos todos ellos implicados en el metabolismo lipídico: 1) HMGCS2 (que codifica la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintasa 2 mitocondrial que participa en la síntesis de colesterol y otros isoprenoides) en el cromosoma 17; 2) PDE3B (que codifica la fosfodiesterasa 3B regulada por GMPc e implicada en la regulación de lipogénesis, lipólisis y secreción de insulina) en el cromosoma 21; y 3) MOGAT1 (codifica la monoacilglicerol-O-aciltransferasa 1) y ASCL3 (codifica la acil-coenzima A sintasa 3 de cadena larga) implicados en la síntesis lipídica en el cromosoma 37. El SNP localizado en el cromosoma 37 era que mayor asociación con la MCD. Más recientemente, Simpson y cols (48) identificaron en animales del Reino Unido tres loci en los cromosomas 1, 21 y 37 asociados con la MCD y la presencia de fibrilación auricular, ya que ambos procesos coexisten en el 87% de los animales. La penetrancia era multigénica para los SNP localizados en el cromosoma 1, dominante para los localizados en el cromosoma 21 y recesiva para el SNP localizado en el cromosoma 37. Es interesante que la combinación de estos SNP incrementaba el riesgo de desarrollar la enfermedad. De esos tres loci el SNP intrónico en el cromosoma 21 estaba cercano al gen PDE3B, mientras que los otros dos loci no están asociados con ningún gen conocido. Estos SNP podrían estar dentro de las regiones reguladoras o estar vinculados en desequilibrio de ligamiento con regiones reguladoras o variantes funcionales genéticas. Por otro lado, el hallazgo de que existe una diferente expresión del ARNm de la PDE3B entre machos y hembras (106) podría explicar por qué los machos parecen estar más afectados y con frecuencia desarrollan la enfermedad a una edad más temprana (72). De hecho, en el estudio de Wang y cols (106), el 80% de los machos presentaban DMD y FA a los 6.5 años de edad y las hembras a los 8.5 años.

El lebel irlandés no suelen desarrollar una forma particularmente grave de MCD y pueden vivir con la enfermedad durante meses o años (40). Sin embargo, la prevalencia de enfermedades cardíacas, incluida la MCD, en esta raza es muy alta (41% de los individuos presentan anomalías cardíacas y de ellas el 58% es una MCD) (40). Esta alta prevalencia combinada con la aparición temprana de signos clínicos (alrededor de los 4 años) implica que la MCD representa un grave problema sanitario para esta raza (4).

4) Gran Danés

En esta raza la MCD es una enfermedad familiar (4) que afecta más a los machos, lo que sugirió un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X (26,107). Por tanto, los hijos de las hembras afectadas deben desarrollar la enfermedad porque heredan el cromosoma X de la madre, las hijas de perros machos afectados actúan como portadoras silenciosas porque heredarán el cromosoma X anormal de su padre y los hijos de los perros machos afectados no deberían desarrollar MCD porque no heredan ningún cromosoma X de su padre. Los animales presentan un soplo sistólico apical izquierdo y fibrilación auricular es un síntoma inicial de la enfermedad que puede incluso preceder a la presencia de la dilatación ventricular.

En un estudio comparativo se analizó la actividad transcripcional de 42.869 secuencias de ADN en el VI de tres perros Gran danés con MCD (1 hembra de 9 años de edad y 2 machos de 7 años de edad) y otros tres sin MCD (108,109). Se observó que en comparación con perros sin MCD el transcrito con el mayor grado de regulación al alza correspondía a la calstabilina 2 y el transcrito con el mayor grado de regulación a la baja correspondía a la triadina, dos proteínas que regulan la actividad del receptor de rianodina (RYR2) localizado en el retículo sarcoplásmico (RS) participando en el proceso de liberación de Ca^{2+} desde el RS hacia el citoplasma. Estos resultados sugieren que la MCD en el gran danés estaría asociada con alteraciones en la homeostasis del Ca^{2+} intracelular y se podría especular que el aumento de la expresión de calstabilina 2 es un mecanismo secundario compensatorio en respuesta a la hiperfunción de RyR2 (posiblemente debido a la deficiencia de triadina). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido confirmada hasta la fecha, aunque una liberación anormal de Ca^{2+} desde el RS hacia el citosol ha sido implicada tanto en la disfunción sistólica como en la génesis de diversas arritmias, incluida la fibrilación auricular (97).

5) Terranova

Presentan una MCD familiar de inicio en la edad adulta y sin predisposición de género (105). La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta (20). La sintomatología inicial incluye disnea y ascitis y sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta un soplo cardíaco auscultable, aunque muchos presentan fibrilación auricular (11). Las recomendaciones acerca de la selección de individuos para los programas de cría son similares a las descritas para el Doberman.

6) Perro de Agua portugués

Presenta una forma juvenil de MCD familiar que se hereda de forma autosómico recesiva (105,110-112). En los cachorros afectados la enfermedad aparece a los pocos meses nacimiento y fallecen a los pocos días del comienzo de los síntomas, entre las 2 y 32 semanas de edad, por un colapso repentino sin signos o síntomas premonitorios de IC, lo que explica por qué no existen casos descritos en adultos (110). La ecocardiografía permite detectar esta forma juvenil entre 1 y 4 semanas antes de la aparición de los signos clínicos (112). Por tanto, esta raza de perros parece ser un excelente modelo de la MCD juvenil humana (109). En 40 de un total de 119 individuos procedentes de 16 familias afectadas de MCD se ha identificado un locus (FH3316) en el cromosoma 8 que no contiene ningún gen relacionado con la MCD humana (112).

7) Pointer Alemán de Pelo Corto

Aunque esta no es una raza particularmente afectada por cardiomiopatías, se ha descrito en dos machos de 9 meses de edad de una misma camada afectados de MCD una delección en la región p21 del cromosoma X, en la región promotora del gen de la distrofina (DMD, Xp21.2–Xp21.3) (113). La delección conllevaba la ausencia de distrofina en el músculo esquelético del animal y los pacientes afectados presentaban miopatías esqueléticas caracterizadas por una marcada atrofia de la musculatura esquelética generalizada con trimus, braquínagismo, aducción de los corvejones y la concavidad de su caja torácica proximal al esternón.

En resumen, la MCD canina sólo ha podido asociarse con la presencia de mutaciones en unos pocos genes distintos en cada raza: el de la piruvato deshidrogenasa kinasa 4 en Dobermans, el de

la fosfodiesterasa 3B y de la estriatina en Boxers y el de la distrofina en el Pointer Alemán de pelo corto. Además, se ha identificado un polimorfismo de un único nucleótido (SNP) en el cromosoma 5 en Dobermans y algunos loci en el cromosoma 8 en el perro de agua portugués y en los cromosomas 1, 10, 15, 17, 21 y 37 en el Lebrél irlandés. Es decir, no sabemos casi nada.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

El corazón normal tiene la capacidad de responder a las demandas de los tejidos periféricos aumentando el aporte de oxígeno y nutrientes hasta 5-7 veces. Esto es lo que sucede en condiciones normales en respuesta al ejercicio, la digestión o el embarazo. Esta capacidad del corazón para aumentar el aporte de oxígeno y nutrientes en situación de estrés es lo que se denomina reserva cardíaca y es la consecuencia de: un aumento de la frecuencia cardíaca y/o del volumen latido y de la redistribución de los flujos periféricos hacia aquellos tejidos con requerimientos metabólicos más altos. Sin embargo, el aumento de la frecuencia cardíaca disminuye el intervalo diastólico, lo que reduce el llenado del VI y disminuye el tiempo de perfusión coronaria, dos efectos que pueden contribuir a reducir el volumen minuto y a incrementar la isquemia miocárdica, respectivamente.

El volumen minuto cardíaco depende de 4 factores (114-117): la contractilidad y la frecuencia cardíacas (reguladas por el tono simpático) y la tensión que debe desarrollar el VI durante ciclo cardíaco, que a su vez depende de la presión y volumen telediastólicos (precarga, regulada por el retorno venoso y el tono simpático) y de la fuerza que deben desarrollar los ventrículos para abrir las válvulas sigmoideas y enviar la sangre a la aorta y las arterias pulmonares (postcarga) que viene determinada por las resistencias vasculares periféricas. En el miocardio normal, la precarga determina los cambios del volumen minuto, de forma que pequeñas modificaciones de la precarga producen importantes variaciones del volumen minuto. Por el contrario, en la IC, la curva de función ventricular se aplanan, por lo que cambios importantes de la precarga apenas si modifican el volumen minuto. En estas condiciones las variaciones del volumen minuto dependen fundamentalmente de la postcarga. Por tanto, podemos incrementar el volumen minuto si aumentamos la contractilidad utilizando inotrópicos positivos o disminuimos la postcarga utilizando fármacos vasodilatadores.

La MCD cursa inicialmente con una disfunción sistólica ventricular por disminución de la contractilidad miocárdica, pero en a fase final la función diastólica (distensibilidad) ventricular también se ve alterada. Este fallo de la contractilidad conduce a un aumento del volumen telediastólico del VI (precarga), de las presiones intra-auriculares e intraventriculares y de la presión pulmonar (que conduce a la disnea) y a una disminución del volumen minuto y del volumen minuto cardíacos que reducen la perfusión tisular periférica, lo que se manifiesta por astenia, cansancio, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio físico. Cuando disminuye la función contráctil del corazón la reducción del volumen minuto activa tres mecanismos compensadores capaces de mantener (al menos en reposo y durante un determinado tiempo) el volumen minuto y la presión arterial dentro de los valores normales. Sin embargo, a largo plazo estos mecanismos compensadores no solo son ineficaces, sino que incluso aceleran la progresión de la IC y disminuyen la supervivencia del paciente.

1. La ley de Frank-Starling. El ventrículo insuficiente presenta un aumento de la presión y del volumen diastólicos finales ventriculares como consecuencia de la disminución del volumen sistólico y del aumento del volumen residual. Ambos efectos dilatan la cavidad ventricular y distienden la longitud de los sarcómeros lo que por la ley de Frank-Starling incrementa la fuerza contráctil y el volumen sistólico (114). Sin embargo, este mecanismo de compensación tiene un límite ya que a partir de un cierto grado de dilatación ventricular la fuerza contráctil ya no sigue aumentando, e incluso disminuye. Además, el aumento de la presión telediastólica del VI (precarga) incrementa la presión pulmonar y facilita la aparición de signos de congestión pulmonar (disnea), la tensión de la pared ventricular y el consumo miocárdico de O₂, lo que puede provocar o agravar un cuadro de isquemia cardíaca preexistente que facilita la evolución de la IC.

2. Cambios en la estructura cardiaca. El aumento del volumen telediastólico del VI facilita el desarrollo de una hipertrofia miocárdica excéntrica que se traduce en un aumento de las dimensiones de las cámaras ventriculares, el adelgazamiento de sus paredes y un aumento del estrés de la pared ventricular, que a la larga conducen a la aparición de una IC. A estos cambios contribuye la necrosis de los cardiomiocitos que son reemplazados por tejido fibroso, mientras que los cardiomiocitos supervivientes se hipertrofian. Ambos procesos, hipertrofia y fibrosis, constituyen un sustrato arritmogénico que facilita la reentrada del impulso cardiaco y a la aparición de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares que los pacientes con MCD presentan. La dilatación ventricular y la disfunción de los músculos papilares causa, además, una distorsión de las válvulas aurículo-ventriculares que facilita la regurgitación del flujo sanguíneo en sentido retrógrado y contribuye a la dilatación auricular. La dilatación auricular, unida a los procesos de hipertrofia y fibrosis, predispone a la fibrilación auricular que, a su vez, incrementa la frecuencia ventricular y disminuye el intervalo diastólico y la fase de llenado ventricular, efectos que contribuyen a reducir aún más el volumen minuto cardiaco. Las taquiarritmias persistentes por se también producen alteraciones estructurales (taquicardiomiopatía) que aceleran la progresión de la MCD hacia la IC.

3. Activación neurohumoral. La reducción del volumen minuto cardiaco activa el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y aumenta las concentraciones plasmáticas de diversos mediadores vasoconstrictores (noradrenalina, renina, angiotensina II, aldosterona, vasopresina y endotelina-1) (115,117). A corto plazo, la activación neurohumoral produce una vasoconstricción arteriovenosa, que ayuda inicialmente a mantener la presión arterial (presión arterial = volumen minuto x resistencias vasculares periféricas), redistribuye los flujos sanguíneos (aumentando a nivel cerebral y coronario, y disminuyendo a nivel renal y esplácnico) y aumenta la contractilidad y frecuencia cardíacas. Sin embargo, a largo plazo, la vasoconstricción arteriovenosa aumenta la poscarga (resistencias vasculares periféricas), disminuyendo el volumen latido y el volumen minuto cardiacos. La activación neurohumoral también produce una vasoconstricción renal que disminuye el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la excreción renal de Na^+ y agua. A su vez, esta disminución del flujo sanguíneo renal aumenta la liberación de renina por las células yuxttaglomerulares del riñón activando el SRAA que incrementa la reabsorción de Na^+ y agua por el túbulo renal y la presión coloidosmótica del líquido intersticial renal, lo que facilita el paso de agua desde los túbulos renales hacia la circulación. La activación neurohumoral también aumenta la liberación de vasopresina por la neurohipófisis que incrementa la expresión de canales de acuaporina tipo 2 en las membranas de los túbulos distales y colectores renales y la reabsorción de agua. Todos estos efectos aumentan la volemia, el retorno venoso, la presión venosa central, la presión de la aurícula derecha, la presión y volumen telediastólicos del VI (precarga), la presión capilar pulmonar y la presión media de llenado sistémico. Todos estos cambios facilitan a nivel capilar la salida de líquido hacia el espacio intersticial y la aparición de edemas, tanto a nivel periférico como pulmonar. La salida de líquido hacia el intersticio pulmonar y la cavidad alveolar conduce a la aparición de disnea (dificultad respiratoria con sensación de falta de aire en los pulmones) e incluso edema agudo de pulmón y disminuye la oxigenación de la sangre venosa. Finalmente, la activación neurohumoral produce un conjunto de alteraciones estructurales (hipertrofia, dilatación y fibrosis) a los que denominamos *remodelado* ventricular, que disminuyen la contractilidad y, en particular, la distensibilidad ventricular. Es decir, que la activación neurohumoral aumenta la tensión a la que está sometido el ventrículo durante el ciclo cardiaco (aumenta la precarga y la poscarga), altera la arquitectura del miocardio haciéndole más rígido y menos distensible y acelera la evolución de la IC.

Tres hallazgos confirman que la activación neurohumoral empeora la función ventricular, acelera la progresión de la IC y aumenta la morbimortalidad del paciente: a) los pacientes que presentan los niveles plasmáticos más elevados de renina, angiotensina II, aldosterona o noradrenalina presentan más hospitalizaciones y una menor supervivencia; b) los agonistas β -adrenérgicos aumentan la

mortalidad en pacientes con IC, y c) los inhibidores del SRAA y los bloqueantes β -adrenérgicos mejoran la sintomatología y reducen la morbimortalidad del paciente con IC.

En pacientes con IC también aumenta la liberación de otros mediadores, como péptidos natriuréticos auriculares, prostaglandina I_2 , dopamina, bradicinina, péptido intestinal vasoactivo y factor de relajación derivado del endotelio, que presentan propiedades diuréticas, vasodilatadoras y antiproliferativas y que intentan, sin éxito, compensar el efectos de los deletéros de los mediadores vasoconstrictores. De hecho, los niveles del péptido natriurético auricular tipo B (BNP) o del fragmento N-terminal del BNP (NT-proBNP) se utilizan como un marcador pronóstico y de estratificación del riesgo en pacientes con IC.

HISTOPATOLOGÍA

Macroscópicamente los corazones de los pacientes con MCD pesan más y aparecen dilatados (cardiomegalia), pálidos y flácidos (118). En Doberman y Boxer predomina una dilatación de la aurícula y ventrículo izquierdos, mientras que en otras razas (Terranova, Lebrél irlandés y Cocker spaniel) se observa una dilatación de las cuatro cámaras cardiacas. Los músculos papilares ventriculares aparecen atrofiados y el endocardio de las cámaras izquierdas ligeramente engrosados.

Histopatológicamente se han descrito dos formas de MCD canina: a) el tipo degenerativo, caracterizado por infiltración fibrograsa, se observa casi de forma exclusiva en perros de las razas Boxer, Doberman, Gran Danés y de la Montaña de Estrela; y b) el tipo de fibra ondulada atenuada, caracterizado porque las células miocárdicas están deformadas. Esta forma es más ubicua, no se restringe a razas específicas, y se observa principalmente en múltiples razas medianas y grandes, lo que sugiere que podría representar una respuesta inespecífica del miocardio a múltiple agentes patológicos (7,20,118-120). Sin embargo, la prevalencia e importancia clínica de estas variantes histopatológicas no han sido establecidas y no es posible determinar qué fenotipo está presente en un determinado perro antes de su muerte, por lo que el tipo de lesión histopatológica carece de utilidad diagnóstica clínica en la actualidad (7,20). También se observan pequeñas áreas de inflamación, hemorragias y/o necrosis.

Calvert y cols (28,30) describieron la presencia de miocitolisis y vacuolización, atrofia y necrosis de los cardiomiocitos, que eran reemplazados por tejido fibroso o graso; sin embargo, sólo se observen lesiones aisladas de células inflamatorias confinadas en las zonas de necrosis. Estos hallazgos descartan el origen inflamatorio y viral de la MCD en el Doberman. En esta raza las lesiones eran más marcadas en la base de los músculos papilares, el septum interventricular y el subendocardio de la pared libre del VI, mientras que en los Boxer, las lesiones eran más marcadas en el ventrículo derecho (35,101). También se observan alteraciones en las arterias coronarias intramurales, caracterizadas por hiperplasia e hipertrofia de la capa media.

Lobo y cols (120) analizaron la MCD en perros de la Montaña de Estrela observando en ambos ventrículos un aumento significativo de la presencia fibrosis con pérdida difusa de los cardiomiocitos, degeneración grasa y morfología de fibra ondulada atenuada con respecto a los animales sin MCD. Sin embargo, en el estudio de Dambach y cols (110) se observaba una deformación y desorganización y destrucción de las miofibrillas y no se observaban los discos intercalares ni la presencia de fibrosis miocárdica.

El estudio mediante microscopía electrónica del miocardio de perros Boxer que presentaban una delección en el gen PDK4 mostraba la presencia de desorganización de las líneas Z, dilatación de los túbulos T y del retículo sarcoplásmico y marcadas alteraciones pleomórficas mitocondriales con aparición de megamitocondrias, mitocondrias dispersas con divertículos y alteraciones de las cristas internas y acúmulos citoplasmáticos de glucógeno y de gránulos densos de lipofuscina (49). También se observaban áreas de depósitos de colágeno. Estos hallazgos parecen confirmar que esta delección podría estar asociada con el desarrollo de la MCD en el perro Boxer.

CLÍNICA

La MCD en Dobermans es una enfermedad hereditaria que progresa lentamente y en la que pueden distinguirse tres etapas (31-34,62). Una fase asintomática u oculta, que puede durar meses o años (entre 2-6 años), durante la cual la morfología del corazón es normal y no hay signos clínicos de patología cardíaca o alteraciones en el ECG, lo que dificulta el diagnóstico precoz de la enfermedad (11,29-32,61,63,121-123).

A continuación se pasa a una fase en la que aunque el paciente parece estar sano ya se pueden observar alteraciones en la auscultación, en el electrocardiograma (ECG) o en la monitorización continua del ECG durante 24-48 horas (Holter) (CVPs, taquiarritmias ventriculares, fibrilación auricular) (9,10,23,31,61,121-123) y morfológicos en el estudio radiológico y ecocardiográfico, caracterizados por un aumento de las dimensiones auriculares y ventriculares, disfunción ventricular (primero sistólica y más tarde en la diastólica) y disminución de la fracción de eyección del VI (11,14,31,33,124). Esta etapa de la MCD se puede diagnosticar también determinando los niveles plasmáticos de ciertos biomarcadores cardíacos (9,10,23,124,125). Algunos animales fallecen durante estas dos fases de una muerte súbita cardíaca y no llegan a desarrollar un cuadro de IC (6,9,10,23,30,64,123). Las anomalías morfológicas o eléctricas pueden coexistir o una de ellas puede ser predominante dependiendo de la raza (10,23,65). La etapa final de la MCD es la fase sintomática en la que los pacientes presentan alteraciones morfológicas y eléctricas, así como signos y síntomas de IC bilateral con fracción de eyección del VI reducida. Un tercio de los animales pueden presentar una muerte súbita cardíaca causada por taquicardia ventricular que degenera en fibrilación ventricular (6,23,29,31,126). Al final el 25-38% de los pacientes fallecen de muerte súbita y un 62-85% de IC.

La **IC derecha** cursa con un aumento de las presiones telediastólica del ventrículo derecho, aurícula derecha y venosa yugular. Cursa con distensión venosa (detectada en las venas yugulares) que aumenta la presión capilar y facilita la extravasación de líquidos hacia el espacio intersticial (edema), hepato-esplenomegalia, ascitis (la presentan el 35% de los perros Terranova)(6,8,13) y congestión venosa esplácnica que conduce a un edema de la mucosa digestiva que disminuye la absorción de nutrientes y medicamentos y puede acompañarse de diarrea.

La **IC izquierda** causa un aumento en las presiones telediastólica del VI, auricular izquierda y arterio-venosa pulmonar. La congestión venosa pulmonar disminuye la distensibilidad pulmonar, aumenta la frecuencia respiratoria y cursa con intolerancia al ejercicio, tos, edema intersticial pulmonar, disnea y en casos extremos edema agudo pulmonar. De los Dobermans que presentan IC grave, casi el 75% desarrolla una IC izquierda y el otro tercio una IC bilateral. La presencia de IC bilateral, taquiarritmias ventriculares o fibrilación auricular y pérdida de peso son signos de mal pronóstico, siendo alta la probabilidad de que el paciente fallezca en el primer año tras el diagnóstico de la IC.

DIAGNÓSTICO DE LA MCD

El perro sin sintomatología cardíaca acude a consulta por cansancio, intolerancia al ejercicio, tos u otros síntomas que tras explorar al paciente y realizar un ECG, una radiografía de tórax/abdomen y una ecocardiografía permiten llegar al diagnóstico de la MCD (9,11,23,37,38,54,127,128). Sin embargo, en perros sedentarios el diagnóstico puede retrasarse en el tiempo.

1) Anamnesis. La presencia de una MCD debe sospecharse en aquellas razas con mayor predisposición para desarrollar la enfermedad y que presentan signos de IC y la historia familiar nos ayuda a identificar una posible base genética. En la mayoría de los casos, los machos enferman a edades más jóvenes y los signos y síntomas de IC muestran una progresión que varía según la raza, siendo sorprendentemente rápida, especialmente en Dobermans y Boxers, cuando los signos de IC están presentes (11).

2) Exploración física. En la fase inicial-oculta de la MCD, cuando no existe IC, el examen físico puede ser normal, o pueden detectarse arritmias, principalmente contracciones ventriculares

prematuras (CVPs), mientras que los perros con IC presentan signos y síntomas de IC izquierda y/o derecha, tales como intolerancia al ejercicio, cansancio rápido, rechazo del juego, anorexia, pérdida de peso, debilidad, caquexia, letargia, dificultad respiratoria, taquipnea, tos paroxística no productiva, pulso venoso yugular, edemas periféricos con fovea y pulmonares, distensión pulmonar venosa y abdominal, membranas mucosas pálidas, depresión mental y síncope o episodios de colapso (9,11,23,35-38,54,127,128). La pérdida de peso y debilidad muscular son comunes y particularmente marcadas en perros sintomáticos durante varios meses. La caquexia cardiaca ocurre en más del 50% de los casos, siendo un mal indicador de pronóstico. En la exploración se observa también un pulso irregular, rápido y débil en perros con arritmias ventriculares o con fibrilación atrial; el pulso alternante aparece asociado a IC grave (37).

La auscultación pulmonar revela un aumento de sonidos broncovesiculares, la presencia de estertores crepitantes y sonidos cardiorespiratorios atenuados por presencia de derrame pleural (37,53). En casos de edema pulmonar se pueden observar, además, esputos y flujo nasal rosáceo. La auscultación cardiaca revela una disminución de la intensidad de los sonidos cardiacos y con frecuencia un ritmo irregular debido a la presencia de arritmias cardiacas. En muchos perros con MCD el cambio de la geometría ventricular puede dar lugar a una insuficiencia mitral o tricuspídea, pudiendo auscultarse un soplo sistólico de regurgitación suave (grado I-III/IV) en las zonas de proyección de las válvulas mitral y tricúspide (5°-6° espacio intercostal izquierdo); esta regurgitación contribuye a la dilatación auricular. En razas gigantes se ausculta un tercer ruido protodiastólico que coincide con el final de la fase de llenado ventricular rápido ("ritmo de galope") en pacientes con sobrecarga diastólica y disfunción sistólica del VI (129). La presencia de un ritmo de galope y de pulsos periféricos débiles e irregulares por la presencia de taquiarritmias exigen realizar un estudio electrocardiográfico y una ecocardiografía.

3) Radiografía de tórax. Los pacientes con MCD oculta presentan una radiografía normal, por lo que esta prueba es poco sensible en presencia de dilataciones cardiacas leves; sin embargo, es muy útil en el diagnóstico y evaluación de la IC. En la radiografía de pacientes con MCD e IC se observa cardiomegalia, dilatación de la aurícula izquierda, reducción del ángulo entre tráquea y columna, aumento del contacto del ventrículo derecho con el esternón y del VI con el diafragma, distensión de las venas pulmonares con pérdida de sus márgenes, edema o derrame pulmonar y opacidades intersticiales o alveolares, especialmente en las zonas hilares y dorsocaudales, lo que indica la presencia de IC izquierda y edema pulmonar. En la IC derecha se observa efusión pleural, distensión de la cava caudal y en la radiografía abdominal puede observarse hepatomegalia y ascitis (37,53).

4) Electrocardiograma. Es una técnica incruenta, que no precisa de sedación o anestesia, permite registrar la actividad eléctrica del corazón y realizar el diagnóstico de las alteraciones eléctricas cardiacas (arritmias) y, en ocasiones, de la propia MCD incluso antes de que aparezca un fallo de la contractilidad ventricular, aunque un ECG normal no descarta una MCD. Es frecuente observar en el ECG un ensanchamiento de la onda P (consistente con dilatación de la aurícula izquierda) y/o ventricular (QRS ancho y alto consistente con la dilatación VI), ondas R de bajo voltaje y bloqueos de rama izquierda, aunque estas alteraciones no permiten confirmar el diagnóstico (53,129,130). En razas con predisposición a la MCD, un ECG continuo durante 5 minutos puede no mostrar alteración alguna, incluso en animales que experimentan episodios de síncope (131). Las alteraciones electrocardiográficas en el perro han sido descritas con detalle en publicaciones por nuestro académico D. José Alberto Montoya Alonso (129,130).

En pacientes de las razas Boxer, Gran danés, Terranova y Lebel irlandés con mínima o nula sintomatología es posible observar en el ECG, incluso antes de que aparezca la disfunción ventricular sistólica/diastólica en el ecocardiograma o cuando esta es incipiente, la presencia de criterios de agrandamiento ventricular o auricular, CVPs aisladas o en salvas, fibrilación auricular y taquicardias ventriculares, así como de bloqueos cardiacos (30,35,59,101). En Boxers, Dobermans y Terranova la incidencia de fibrilación auricular es del 10%, 18% y 45% y la de CVPs del 45%, 92%

(100% con monitorización Holter) y 16%, respectivamente. La incidencia de taquicardia ventricular en Boxers y Dobermans es del 38-40%, mientras que los Terranova no presentaban episodios de TV (8,30,35,59,63). En el Boxer las CVPs presentan una configuración compatible con un origen ventricular derecho (QRS anchos y positivos en I, II, III, V3 y V4 y negativos en V1). Esta raza presenta, además, taquicardias paroxísticas supraventriculares (7%) y ventriculares (32%).

Las taquiarritmias permanentes conducen a cuadros de debilidad, síncope y muerte súbita y su presencia permite llegar al diagnóstico de MCD, con un valor predictivo de 85,6% y especificidad de 85,6% (131). Sin embargo, algunos perros de razas grandes la fibrilación auricular idiopática aparece hasta en el 75-80% de los animales sin relación con la presencia de MCD, por lo que no todos los perros con fibrilación auricular desarrollarán MCD. La presencia de potenciales tardíos ventriculares, detectados mediante electrocardiografía de promediación de señales, tienen valor pronóstico (132). Sin embargo, y a diferencia de lo que sucede en la MCD humana, no existen criterios claros que correlacionen los hallazgos electrocardiográficos con el pronóstico del animal.

5) Registro Holter. Muchos pacientes que experimentan episodios de síncope pueden presentar un ECG normal cuando la actividad eléctrica se registra durante solo durante unos minutos (131,133). Estas alteraciones intermitentes del ECG se pueden detectar utilizando una monitorización ambulatoria continua del ECG (Holter) durante un período de 24-48 horas. Esta técnica nos permite detectar y diagnosticar la arritmia, evaluar su gravedad, planificar el tratamiento del animal (33,131,134) y evaluar la respuesta al tratamiento antiarrítmico (10,29,31,61). La presencia de CVPs permite tomar algunas decisiones en el Doberman:

1) Menos de 50 CVPs/24 horas: se considera normal, pero no descarta la presencia de una MCD en el futuro, por lo que es necesario realizar un seguimiento periódico del animal (10,26-31,122,135). El porcentaje de Dobermans con ecocardiogramas normales que presentan en un Holter al menos 50 CVPs/24 horas es de tan sólo del 20% en animales de menos de 5 años de edad, pero aumenta hasta un 50-70% en los mayores de 4 años de edad. Se debe valorar si las CVPs presentan un intervalo de acortamiento corto o una alta complejidad (dobletes, tripletes o rachas cortas de CVPs a una frecuencia >260/min) y descartar que estas arritmias se deban a daño miocárdico secundario a otras enfermedades sistémicas. Los ritmos idioventriculares acelerados (frecuencia ventricular <160 lpm) no se consideran diagnósticos de MCD (132).

2) Entre 50 y 100 CVPs/24 horas: casi todos los animales acabarán desarrollando arritmias más graves y alteraciones ecocardiográficas. Los que presentan >100 CVPs/24 horas, en particular cuando aparecen en forma de dobletes, tripletes, rachas o taquicardia ventricular, y aquellos con arritmias complejas generalmente presentan sutiles alteraciones ecocardiográficas acaban desarrollando una MCD (9,10,31,61). Los pacientes que presentan 300 CVPs/24 horas en un Holter, pero que en un Holter de seguimiento realizado en los 12 meses siguientes presentan <50 VPC representan un desafío ya que no se puede descartar la MCD definitivamente.

3) Más de 300 CVPs/24 horas, o dos registros anuales que muestran entre 50 y 300 CVPs/24 h, se consideran evidencia diagnóstica de MCD oculta, independientemente de los hallazgos ecocardiográficos (26-28). La presencia de taquicardia ventricular no sostenida de menos de 30 seg de duración en uno o más Holvers se detectaron en el 86% de los Doberman que presentaron una muerte súbita y en el 38% de los que desarrollaron posteriormente una IC (29,31).

La variabilidad día-día de las CVPs en perros Boxer y en clínica humana puede llegar a un 85%, lo que confirma la importancia de realizar un estudio Holter de 24 horas (26,28,136). Se desconoce el papel de los extrasístoles auriculares y las taquiarritmias supraventriculares (excluida la fibrilación auricular) en el diagnóstico de la MCD en el Doberman. En cualquier caso, la presencia de alteraciones eléctricas en el Holter debe ir seguida de la realización de una ecocardiografía.

6) Ecocardiografía. Es la herramienta diagnóstica no invasiva más útil, segura y con mayor sensibilidad para el diagnóstico de la MCD canina. Se utiliza para evaluar la anatomía y el tamaño de cámaras cardíacas, cuantificar la dilatación y el espesor de las paredes cardíacas, la posición y el movimiento de las válvulas cardíacas y la función sistólica y diastólica del VI (131). Además, permite

excluir otras causas de patología cardíaca, como la valvular o la pericárdica. La ecografía Doppler color permite medir la dirección, velocidad y naturaleza (laminar o turbulento) del flujo sanguíneo en el corazón y los grandes vasos. Por tanto, se recomienda hacer una ecocardiografía anual para descartar la MCD en animales de los pacientes de las razas más predispuestos o susceptibles, ya que en el diagnóstico precoz es crítico para iniciar el tratamiento en un momento en el que puede ser posible modificar la evolución natural de la MCD y mejorar la calidad de vida del paciente.

En fases muy tempranas de la enfermedad algunos animales pueden presentar valores ecocardiográficos normales, otros sólo muestran un agrandamiento de la cavidad ventricular en sístole con dimensiones diastólicas normales y otros dilatación atrial antes incluso de que se demuestre radiológicamente (7,11,20,26-31,71,82). Los Dálmatas presentan una mayor dilatación auricular y ventricular que otras razas, mientras que los Boxer presentan menor dilatación de las cavidades cardíacas y los Doberman suelen presentar menos compromiso del ventrículo derecho. Sin embargo, en ocasiones, la aurícula y ventrículo derechos pueden parecer normales en Dobermans y Boxers.

De acuerdo a las Guías Europeas, los siguientes datos ecocardiográficos permiten diagnosticar la presencia de MCD en el Doberman (11,137):

1. Índice de volumen telediastólico: volumen telediastólico (ml)/área de superficie corporal (m^2): $> 95 \text{ ml}/m^2$. El área de superficie corporal se calcula por la fórmula: $0.101 \times \text{peso corporal (kg)}^{2/3}$
2. Índice de volumen telesistólico: volumen telesistólico (ml)/área de superficie corporal (m^2): $> 55 \text{ ml}/m^2$.
3. Diámetro interno sistólico del VI $>36 \text{ mm}$. También se puede utilizar la fórmula: $> 0.1402 \times \text{peso corporal (kg)} + 26.7 \text{ mm}$
4. Diámetro ventricular izquierdo telesistólico $>46 \text{ mm}$ en hembras de cualquier peso, o $> 0.1402 \times \text{peso (kg)} + 26.7 \text{ mm}$
5. Diámetro interno diastólico del VI $>46 \text{ mm}$ (perros con $\leq 42 \text{ kg}$ de peso) o $>50 \text{ mm}$ (perros de $>42 \text{ kg}$). También se puede utilizar la fórmula: $> 0.1749 \times \text{peso corporal (kg)} + 40.3 \text{ mm}$
6. Diámetro ventricular izquierdo telediastólico $>48 \text{ mm}$ en machos de cualquier peso, o $>0.1749 \times \text{peso (kg)} + 40.3 \text{ mm}$
7. Fracción de acortamiento del VI $<25\%$
8. Fracción de eyección del VI $< 25\%$.
9. Separación septal del punto E mitral $>6.5 \text{ mm}$. Representa el parámetro ecocardiográfico más sensible y específico para el reconocimiento precoz de la MCD.
10. Índice de esfericidad (parámetro indirecto del remodelado ventricular): <1.65 . Este índice permite detectar la MCD oculta, pero su sensibilidad y especificidad no es muy buena (sensibilidad 86.8% , especificidad 87.6%) en comparación con las estimaciones de los volúmenes ventriculares.

Cuando la MCD esta en una etapa avanzada se observan marcada dilatación del ventrículo y aurícula izquierdos acompañada de un grosor normal del VI, un marcado aumento del diámetro telesistólico del VI y una disminución de los índices sistólicos de la fase de eyección, tales como la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección y la velocidad media de acortamiento circunferencial (11,136). Este disminución de los índices sistólicos es proporcional a la gravedad de la disfunción sistólica. También es frecuente: 1) una disminución del movimiento sistólico del septo y de la pared del VI; 2) un aplanamiento y atrofia de los músculos papilares; 3) la presencia de insuficiencia mitral o tricúspide leve-moderada como resultado de la progresiva dilatación cardíaca que conduce a la separación de los bordes valvulares y regurgitación auricular que contribuye a la dilatación de las cámaras auriculares; 4) apertura incompleta de la aorta y disminución de la velocidad de flujo a su través; 5) un aumento entre la distancia de separación del punto E mitral al septo y un retraso del cierre de la válvula mitral debido al aumento de la presión de llenado ventricular; 6) alteraciones del flujo transmitral medido por modo-M Doppler color restrictivo (relación E:A >2), un marcador semicuantitativo de disfunción diastólica del VI. En ocasiones, la

incapacidad del corazón para bombear eficazmente la sangre hacia los tejidos periféricos conlleva un estancamiento de la sangre en las cavidades cardíacas, lo que puede conducir a la formación de trombos intraventriculares o intraauriculares; estos últimos se observan con mayor frecuencia en los pacientes con fibrilación auricular.

Klüser y cols (138) estudiaron 120 Dobermans en fase asintomática (n=103) o sintomática (n=17) y observaron que la sobrecarga de volumen del VI, expresada por el cociente entre el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y el área de superficie corporal (LVEDV/BSA) $>91,3 \text{ ml/m}^2$ era el parámetro más fiable para predecir la muerte súbita cardíaca. La probabilidad de muerte súbita cardíaca aumentaba 8,5 veces por cada 50 ml/m^2 de incremento en este dicho cociente, lo que confirmaba que los animales que fallecían de muerte súbita presentaban corazones dilatados (29-31,123). Sin embargo, en este estudio el número total de CVPs no presentaba una relación clara con el riesgo de muerte súbita cardíaca, lo que contradecía evidencias previas de que un alto número de CVPs es un criterio de malignidad y que el tratamiento antiarrítmico debe iniciarse con la aparición de un número crítico de CVPs (9,139). De hecho, los Doberman con arritmias malignas que no recibían tratamiento antiarrítmico presentaban una supervivencia más corta que los que no lo recibía (123).

7) Marcadores. Un importante avance sería poder utilizar biomarcadores sanguíneos para realizar el diagnóstico de la fase oculta de la MCD. Los más utilizados son: a) el fragmento N-terminal del BNP (NT-proBNP) que se libera principalmente en los ventrículos en respuesta a la distensión de los cardiocitos y b) la troponina I cardíaca, una proteína miofibrilar que presenta una alta homología en los mamíferos y que se libera por los cardiomiocitos tras una lesión cardíaca (isquemia) que conduce a la necrosis de los cardiomiocitos.

En un estudio realizado en 328 Dobermans, los niveles plasmáticos de NT-proBNP eran significativamente mayores en Dobermans con MCD, incluidos aquellos con MCD oculta diagnosticada por ecocardiografía y Holter, que en perros sanos (140). Sin embargo, los niveles de NT-proBNP no era útiles para diagnosticar la MCD en pacientes que presentaban solo arritmias ventriculares. Cuando el valor de corte del NT-proBNP para la predicción de MCD era $>550 \text{ pmol/L}$, la sensibilidad era del 78.6% y la especificidad del 90.4%; cuando la cifra de corte disminuía a $>400 \text{ pmol/L}$ la sensibilidad aumentaba al 90.0%, pero la especificidad disminuía al 75.0%. En otro estudio, valores de NT-proBNP $>457 \text{ pmol/L}$ permitían diagnosticar la MCD oculta con una sensibilidad del 94.5%, una especificidad del 87.8%, alcanzándose los mejores resultados en Doberman que presentaban cambios en el ECG y en el ecocardiograma; sin embargo, el valor predictivo disminuía en pacientes que solo presentaban arritmias ventriculares (124).

Sin embargo, los niveles plasmáticos de de NT-proBNP puede verse alterados por otras muchas patologías, tales como hipertensión arterial, hipertensión o edema pulmonar, regurgitación mitral, sepsis, síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar, taquiarritmias auriculares, neumopatías evolucionadas, obesidad o insuficiencia renal crónica, así como por el manejo incorrecto de muestras de sangre (141,142). Otros problemas adicionales son el hallazgo de que los niveles de BNP pueden ser distintos según el tipo de cardiomiopatía, siendo menores en IC secundaria a una valvulopatía mitral que en la IC secundaria a una MCD, y las diferencias de sensibilidad entre los distintos tipos de test diagnósticos disponibles.

Los niveles circulantes de TnIc son un marcador altamente específico y selectivo en clínica humana y veterinaria, particularmente para el diagnóstico del infarto de miocardio (143). Los niveles de TnIc aumentan en perros Doberman con MCD tanto en la fase inicial de la enfermedad como en los que presentan alteraciones ecocardiográficas o en los que tan sólo presentan CVPs (125,144), siendo tanto más elevados en los animales con estadios más avanzados de la enfermedad. Se ha propuesto que la determinación de la TnIc es útil para la evaluación del riesgo de muerte súbita cardíaca en Dobermans con un corazón dilatado (138), particularmente se usa en combinación con el Holter y la ecocardiografía (125,140). Valores de TnIc $>0.22 \text{ ng/mL}$ en estas circunstancias tienen una sensibilidad del 79.5% y especificidad del 84,4% y el NT-Pro BNP $>400 \text{ pmol/L}$ una sensibilidad

del 81.1% y especificidad del 75% (125). Los tests ultrasensibles representan un indudable avance y permiten reducir los valores de corte para la detección de la MCD temprana. En un estudio realizado en 449 Dobermans se demostró que un valor de corte de TnIc >0.139 ng/mL utilizando uno de estos tests (ADVIA Centaur CP® Ultra-TnI) tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 79% para detectar cambios morfológicos ecocardiográficos de MCD con o sin CVPs. Sin embargo, los niveles de TnIc también aumentan en pacientes con valvulopatía mitral, cardiomiopatía hipertrófica, miocarditis infecciosas, enfermedades congénitas (estenosis subaórtica), cardiotoxicidad por doxorubicina o dilatación vólvulo gástrico.

En resumen, el aumento de NT-proBNP y TnIc no es específico de la MCD, razón por la que no se recomienda su determinación, aunque pueden ser útiles asociados a la ecocardiografía y el Holter. En cualquier caso: a) debemos descartar que el aumento en los niveles plasmáticos de ambos marcadores no sea debido a otras enfermedades sistémicas (125,137,140,145-150); y b) recordar que la determinación de estos marcadores no debe reemplazar los procedimientos diagnósticos estándar recomendados (Holter, ecocardiografía) para establecer el diagnóstico o realizar una recomendación para iniciar el tratamiento de la MCD (140,141). No obstante, los marcadores podrían ser de utilidad combinados con las pruebas convencionales o cuando éstas no están disponibles o no pueden costearse. Por otro lado, TnIc (140) y/o NTproBNP (124,142) pueden ser anormales en algunos pacientes en los que los resultados del Holter y la ecocardiografía son normales. En cualquier caso, valores de NTproBNP <500 pmol/L o de TnIc 0.22 ng/mL hacen improbable que el Doberman presente una MCD oculta.

8) Pruebas bioquímicas. El fallo de la función sistólica cardiaca conlleva una disminución de la perfusión renal y la aparición de una azoetemia prerenal, que puede clasificarse como: a) leve (BUN ≤ 60 mg/dl, creatinina ≤ 2.5 mg/dl), que no requiere modificar el tratamiento; b) moderada, que requiere reducir la dosis del IECA y la administración de líquidos (Ringer o solución salina al 0.45%); c) grave, que obliga a suspender el tratamiento con un IECA y a reducir la dosis de digoxina (para prevenir una posible intoxicación digitálica) y de sotalol por el riesgo de proarritmia. Ambos fármacos se eliminan en un 70% y 100% por vía renal sin biotransformar. Son frecuentes las alteraciones electrolíticas, en particular hiponatremias por dilución e hipopotasemias que aumentan la incidencia de arritmias cardiacas, debilidad muscular e intoxicación digitálica. Estas alteraciones deben ser corregidas antes o cuando se inicia el tratamiento de la IC. También se puede observar hipoproteinemia, hipotiroidismo (asociado con hipercolesterolemia), aumento de los enzimas hepáticos secundario a congestión hepática y aumento de los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina, angiotensina II, aldosterona y BNP en pacientes con IC clínica. Otras pruebas utilizables en determinados casos incluyen la determinación de los niveles de taurina (en Cocker spaniel y Golden retriever) o de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*.

9) Pruebas genéticas para el diagnóstico de MCD en Dobermans

El examen genético está indicado en las formas familiares de MCD y es una herramienta útil para la estratificación del riesgo y la evaluación pronóstica de los individuos afectados y sus familiares que pueden beneficiarse de un diagnóstico temprano. La detección familiar puede identificar efectivamente a los pacientes con MCD en una etapa temprana de la enfermedad y mejorar la supervivencia. Sin embargo, la sensibilidad de las pruebas genéticas es relativamente baja (40%) y, en ocasiones, es difícil distinguir las mutaciones no patógenas de las que sí son causantes de la MCD. Por otro lado, es posible que las técnicas antiguas de detección genética no hayan podido detectar todos los tipos de variaciones genéticas. En este sentido, las nuevas técnicas de secuenciación de última generación han mejorado la sensibilidad de la detección genética y es de esperar que en un futuro cercano nos permitirán identificar genes adicionales implicados en la génesis de la MCD. Por otro lado, la frecuencia poblacional de las variantes genéticas vinculadas a los fenotipos de MCD es mayor que la esperada posiblemente debido a la baja penetrancia de las mutaciones causantes de la MCD y, como sucede en otras cardiomiopatías, es probable que la base

genética de la MCD sea más compleja de lo que se pensaba, implicando que múltiples variaciones genéticas contribuyen al fenotipo.

En el momento actual no disponemos de un test o panel genético validado para los pacientes europeos y en cualquier caso un test genético nunca debe reemplazar al Holter y la ecocardiografía. Por tanto, la identificación de marcadores genéticos en pacientes con MCD representa un área prioritaria de investigación. La prueba genética basada en la delección de 16 pb en el gen *PDK4* canina podría ser útil en los Doberman de los Estados Unidos (49), pero parece no ser útil en los europeos (98). Por tanto, su utilidad es nuestro medio es, cuando menos, dudosa.

Lo primero que debemos recordar es que los resultados de un test genético nunca deben reemplazar las pruebas diagnósticas clásicas y que los resultados del test deben ser evaluados como sigue. Dado que la MCD se transmite de forma autosómica dominante, un animal con un genotipo homocigoto (2 copias del gen mutado) transmitirá el rasgo a todos sus descendientes, mientras que un heterocigoto (1 copia del gen mutado y 1 copia de un gen normal) tiene un 50% de probabilidades de transmitir el rasgo a su descendencia. Sin embargo, como la penetrancia es reducida y no todos los perros con el genotipo de MCD desarrollarán mostrar signos/síntomas de MCD (4,98), lo que indica que factores adicionales, epigenéticos y ambientales (dieta, ejercicio, estrés o toxinas, o una combinación de cualquiera de ellos) están implicados en el fenotipo de la enfermedad. En otras palabras, la identificación de una mutación genética no garantiza que el perro desarrolle MCD y no debe considerarse una sentencia de muerte, sino que confirma la necesidad de realizar un seguimiento estricto del animal tal como mencionaremos. Algunos perros pueden desarrollar una forma muy leve de la enfermedad y vivirán con poca sintomatología, mientras que otros pueden fallecer en un corto espacio de tiempo. En cualquier caso, en estos pacientes se recomienda realizar, al menos una vez al año, un Holter y una ecocardiografía, e iniciar de forma inmediata el tratamiento con pimobendán e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECAs), fármacos que no sólo reducen los síntomas y mejoran la calidad de vida, sino que prolongan la supervivencia del paciente. Los pacientes homocigotos y los portadores silenciosos que pueden transmitir mutación no deben participar en programas de cría ya que transmitirán la mutación a su descendencia. Por último, dado que todos los perros con un test genético positivo deben tener al menos un progenitor afectado, se recomienda realizar un test genético y una evaluación ecocardiografía y un Holter a sus progenitores. En este momento desconocemos qué porcentaje de Doberman positivos para la mutación, pero es posible que la eliminación de un número significativo de perros de la población reproductora podría limitar de forma importante el número de animales dedicados a los programas de cría y ser muy perjudicial para el futuro de la raza Doberman

Los perros heterocigotos positivos deben ser evaluados cuidadosamente para detectar signos de enfermedad (monitor Holter y ecocardiograma). Si se detecta alguna anomalía, las posibles opciones de tratamiento deben discutirse entre veterinario y propietario. Los perros adultos que no muestran signos de enfermedad y que tienen otros atributos positivos para el criador podrían participar en programas de cría siempre con pacientes que no presentan la mutación. Los cachorros con un test negativo pueden seleccionarse para reemplazar en un futuro al progenitor que presenta una mutación positiva; ello permitirá disminuir gradualmente el número de perros afectados en la población.

Si se utiliza el test para detectar la presencia de la delección en *PDK4* y el resultado es negativo lo que podemos afirmar es que el paciente no es portador de la mutación en el gen analizado pero no descarta que pudiera en un futuro presentar una MCD relacionada con mutaciones en otros genes no analizados y aún desconocidos.

10) Frecuencia de las revisiones

En ausencia de pruebas genéticas validadas se recomienda a los propietarios realizar un examen anual del paciente que incluya un Holter de 24 horas y un estudio ecocardiográfico (23,61,122). En Dobermans, se recomienda iniciar las revisiones para detectar una posible de MCD a partir de los 3-

4 años de edad (33,125,131), teniendo presente que una evaluación negativa no permite descartar el futuro desarrollo de la MCD, ya que la enfermedad puede ser adquirida y desarrollarse a cualquier edad del animal. Por este motivo, lo ideal sería que la detección se repita anualmente. Aunque ello pueda tener un costo prohibitivo para el propietario (29-34,125,131), la detección temprana de la MCD oculta permite: a) eliminar a los perros afectados de los programas de reproducción y, por tanto, reducir la prevalencia de la MCD, y b) iniciar de forma temprana el tratamiento en los perros afectados, lo que prolonga la supervivencia libre de síntomas del paciente (151,152). Por otro lado, dado que los machos afectados tienen un mayor potencial de transmitir la MCD a su descendencia que las hembras, se debe hacer hincapié en la revisión anual de machos que participan en los programas de cría. Las hembras implicadas en dichos programas y los perros que no participan en ellos pueden examinarse cada 2 años si las restricciones presupuestarias impiden el examen anual. Una vez que la IC se hace sintomática se recomienda seguir al paciente semanalmente hasta que la IC se estabiliza; a partir de este momento, se debe seguir al paciente cada 2-3 meses.

TRATAMIENTO

Dado que se la MCD es una enfermedad de evolución progresiva y muy mal pronóstico, el objetivo es realizar un diagnóstico precoz, prevenir/revertir las causas de la MCD e iniciar de forma inmediata el tratamiento para controlar los signos/síntomas de la IC, mejorar la calidad de vida, controlar las arritmias, retrasar la evolución natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia del paciente (53,152,153). En la sección "Ensayos clínicos" analizaremos la evidencia que avala que la administración de pimobendán y de inhibidores de la enzima de conversión (IECA) en el tratamiento de la IC en los pacientes con MCD.

El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo de la etiopatogenia si esta fuera conocida, y de la fase de la enfermedad en la que se encuentre, siendo muy importante la comunicación entre el veterinario y el propietario. Éste debe ser advertido del riesgo de muerte súbita del paciente y de la de la eficacia relativa de los tratamientos actuales de la IC, que en muchos casos puede ser tan sólo paliativo, por lo que puede ser necesario considerar la eutanasia para evitar el sufrimiento del paciente. También se debe entrenar a los propietarios a monitorizar en casa la frecuencia respiratoria en reposo del animal, ya que un aumento de un 20% en la frecuencia respiratoria o la incapacidad del animal para dormir cómodo puede ser un signo temprano de empeoramiento de la IC. Los pacientes deben ser vigilados semanalmente al comienzo del tratamiento de la IC y una vez estabilizado el animal se realizarán visitas cada 2 meses.

Existen dos circunstancias en las que sí es posible mejorar y/o incluso revertir la disfunción cardíaca. Son aquellos cuadros en los que existe una taquicardiomiopatía o un déficit de taurina o de L-carnitina. En pacientes con taquiarritmias permanentes, la supresión de la taquicardia permite normalizar la función cardíaca. Otra situación es la de los pacientes que presentan un déficit de taurina o de L-carnitina. El déficit de taurina se observa principalmente en Cocker Spaniel ingleses y americanos, Perdiguero de Labrador, Boxer y Terranova, y en perros que comen dietas bajas en proteínas, cordero y arroz o sometidos a dietas vegetarianas. La deficiencia en L-carnitina se observa en perros Boxer y Dóberman. En estos pacientes la suplementación crónica (durante 6 meses) con taurina (250-500 mg PO bid) o de L-carnitina (1 g PO bid o tid) unida el tratamiento estándar de la IC puede normalizar la función cardíaca (53). Datos recientes indican que en Cocker spaniel ingleses o americanos con déficit de taurina el tratamiento estándar de la IC (con pimobendán, IECA, digoxina y diuréticos) normaliza los niveles plasmáticos de taurina y la función cardíaca incluso sin realizar aportes exógenos de taurina. Se ha propuesto que la taurina inhibe la activación del SRAA, incrementa la natriuresis y mejora la función sistólica/diastólica ventricular, pero no disminuye sus arritmias ni previene la muerte súbita cardíaca (56,57). La determinación de los niveles plasmáticos de taurina (44–224 nmol/ml) permiten evaluar la respuesta del animal a la administración de taurina. El aporte de L-carnitina mejora la función contráctil, pero no la incidencia de arritmias. En ocasiones, se observa que el aporte de L-carnitina aumenta los niveles plasmáticos

de L-carnitina pero no mejora el cuadro de IC lo que puede explicarse porque en estos pacientes lo que existe es un déficit en el sistema de transporte de L-carnitina en los cardiomiocitos (57). En estas circunstancias la administración de dosis altas de L-carnitina no mejora el cuadro y sí se acompaña de diarreas que pueden agravar la IC. En perros dálmatas la MCD es más frecuente en machos que han sido alimentados con una dieta hipoprotéica; estos animales deben recibir de inmediato una dieta equilibrada.

El primer tratamiento es dietético. La dieta debe ser sabrosa y equilibrada, siendo preferibles las dietas comerciales a las caseras. Se recomienda reducir la ingesta de sal en la dieta pues disminuye la incidencia de edemas y la sobrecarga hemodinámica cardíaca, independientemente de la causa subyacente de la IC y permite reducir la dosis de diuréticos. Sin embargo, una reducción excesiva de la ingesta de sodio disminuye la palatabilidad de la dieta y contribuye a reducir la ingesta, puede aumentar la activación neurohumoral y contribuye a la aparición de hiponatremia e hiperazoemia en pacientes tratados con IECAs y dosis altas de diuréticos, por lo que no es muy recomendable. La suplementación ácidos omega-3, coenzima Q10, vitaminas o magnesio no está demostrado que sean beneficiosos. Un estudio realizado en Boxers con displasia arritmogénica del ventrículo derecho se describió que la suplementación durante 6 semanas con 780 mg de ácido eicosapentanoico y 497 mg de ácido docosahexanoico reducía la incidencia de arritmias cardíacas (154); sin embargo, este efecto no se ha observado en perros con MCD. El ejercicio moderado es beneficioso, teniendo presente que el ejercicio puede acentuar la debilidad muscular o la dificultad respiratoria; en cuadros avanzados el ejercicio puede estar restringido (155).

El tratamiento farmacológico de la MCD se basa en la administración de fármacos que: a) aumentan la contractilidad cardíaca (inotrópicos positivos). b) Mejoran la función ventricular por reducir la precarga (diuréticos y vasodilatadores venosos), la poscarga (vasodilatadores arteriales) o ambos (vasodilatadores arteriovenosos). c) Inhiben la activación neurohumoral: β -bloqueantes e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs, antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II y de mineralocorticoides). d) Fármacos antiarrítmicos si hubiera arritmias. Los trasplantes de corazón y otros dispositivos ampliamente utilizados en clínica humana (marcapasos biventriculares, desfibriladores automáticos implantables-DAI, asistencia ventricular izquierda) no están disponibles en el tratamiento diario de la MCD canina.

A continuación, analizaré las pautas más habituales de tratamiento, haciendo algunos comentarios sobre cada uno de los fármacos más utilizados.

Fase asintomática. El tratamiento de la MCD en esta fase debe incluir pimobendán y fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona [IECAs: benazepril, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril; antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAIIs) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides: espironolactona].

El pimobendán es un fármaco inodilatador, que presenta efectos inotrópicos positivos por sus acciones sensibilizantes de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} y vasodilatadoras por su capacidad para inhibir la fosfodiesterasa II, lo que incrementa los niveles intracelulares de AMPc; es decir, que se comporta como un inodilatador (129,156-158). Dado que se ha propuesto que en perros con MCD se observa una disminución de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} , es posible que las acciones sensibilizantes de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} producido por el pimobendán pueda ser el principal mecanismo implicado en su efecto inotrópico positivo. Además, el pimobendán se biotransforma en un metabolito activo (UD-CG 212 Cl) que no sólo presenta propiedades similares a las del pimobendán, sino que, además activa canales de potasio activados por calcio, un efecto mediado a través de la activación de la vía del AMPc-proteína cinasa A (159). Es de señalar que el aumento de la contractilidad que produce el pimobendán no se acompaña de tolerancia a sus efectos o de un aumento del consumo miocárdico de O_2 , algo que si ocurre con los simpaticomiméticos (dopamina, dobutamina) o con los inhibidores más selectivos de la fosfodiesterasa 3 (p.ej. milrinona) (116,160). Como consecuencia de sus acciones inodilatadoras, el pimobendán incrementa la contractilidad, el volumen latido y el volumen minuto cardíacos, reduce la

presión y volumen telediastólicos del VI (precarga) y las resistencias vasculares periféricas (postcarga), mejora los signos/síntomas de congestión periférica y pulmonar y la tolerancia al ejercicio (156-158). Además, el pimobendán también reduce la activación neurohormonal (disminuye los niveles plasmáticos de BNP, norepinefrina, renina y angiotensina II) (161,162), presenta propiedades antiinflamatorias (disminuye los niveles plasmáticos de $TNF\alpha$ e interleucina-1 β) (158,163), inhibe la agregación plaquetaria inducida por el ADP y mejora la relajación ventricular por mecanismos aún no identificados (164). La dosis habitual es 0.25-0.3 mg/kg PO bid. A estas dosis, el pimobendán es bien tolerado, aunque puede producir vómitos y un aumento de la frecuencia cardíaca; en raras ocasiones se observan diarrea transitoria, anorexia, letargo y ataxia. Como sucede con otros fármacos inotrópicos, su uso está contraindicado en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica o estenosis aórtica.

Los IECA presentan propiedades vasodilatadoras arterio-venosas que reducen la presión y el volumen telediastólico del VI (precarga) y las resistencias vasculares periféricas (postcarga) y mejoran el vaciamiento ventricular, lo que se traduce en un aumento del volumen sistólico y del volumen minuto cardíacos. IECAs, ARAls y espironolactona presentan, además, propiedades antiproliferativas, antifibróticas que reducen/previenen el remodelado estructural ventricular (hipertrofia, fibrosis, dilatación), antioxidantes y antiarrítmicas (en particular, reducen los episodios de fibrilación auricular) y mejoran la distensibilidad ventricular. Pero el hallazgo más importante desde el punto de vista clínico ha sido la demostración de que el uso temprano de IECAs podría retrasar la evolución y aparición de la IC clínica (ver "Ensayos clínicos").

En presencia de arritmias ventriculares se recomienda el tratamiento con: a) sotalol (1-3 mg/kg PO bid), un fármaco β -bloqueante no selectivo que, además, bloquea el componente rápido de la corriente rectificadora tardía (I_{Kr}) perteneciente al grupo III de la clasificación de Vaughan Williams; b) mexiletina (5-8 mg PO tid), un fármaco del grupo IB, y/o c) su combinación si el sotalol en monoterapia no consigue un control adecuado de la arritmia. Otra alternativa cuando el sotalol es poco efectivo es reemplazarlo por atenolol (0.5 mg/kg PO bid).

En animales de talla grande o gigante es frecuente la aparición de fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida que puede agravar el cuadro de MCD e IC al producir una taquicardiomiopatía que deprime de forma marcada la fracción de eyección VI. El objetivo es reducir la frecuencia cardíaca a 140-160 lpm. El tratamiento de elección incluye digoxina (0.003-0.005 mg/kg PO bid), bloqueantes de los canales de calcio [diltiazem (1-4 mg/kg PO bid; 0.1-0.4 mg/kg en 5 min IV o 0.05-0.15 mg/kg/hora)] o β -bloqueantes [atenolol: 0.2-2 mg/kg od o bid PO; metoprolol 0.1 mg/kg PO bid; propranolol: 2-4 mg/kg bid o tid PO). Todos estos fármacos prolongan el periodo refractario efectivo y deprimen la conducción a través del nódulo aurículo-ventricular. En monoterapia o en combinación, estos fármacos controlan la frecuencia ventricular del paciente, lo que se traduce en una clara mejoría sintomática (37,53,54). En cualquier caso, la reducción de la frecuencia ventricular debe ser monitorizada, ya que algunos pacientes mantienen el volumen minuto cardíaco gracias a un aumento de la frecuencia cardíaca (volumen minuto = volumen sistólico x frecuencia cardíaca) y una reducción excesiva de la misma podría acentuar los signos y síntomas de IC.

En esta fase en que aún no hay signos/síntomas de IC no es necesario administrar un diurético, en particular, cuando no existan signos de retención hidrosalina. Igualmente, el uso de la digoxina en la fase asintomática es controvertido, ya que no existen estudios clínicos que hayan analizado su efecto en pacientes con MCD oculta.

Fase sintomática. En este caso, debemos distinguir entre el tratamiento de un cuadro de descompensación cardíaca y el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca.

1. El tratamiento de un cuadro de descompensación cardíaca, ya sea una IC aguda o una IC crónica descompensada. En estas circunstancias los pacientes deben ser hospitalizados en un centro que pueda proporcionar cuidados intensivos durante las 24 horas. El objetivo es reducir rápidamente los signos y síntomas de congestión pulmonar y sistémica, aumentar el volumen minuto

cardíaco, mejorar la oxigenación del paciente y suprimir las arritmias si las hubiera. El tratamiento incluye (37,38,114-117,165,166):

a) Diuréticos. El fármaco de elección es la furosemida [2-4 mg/kg IV cada 1-3 horas hasta que la frecuencia respiratoria haya disminuido en un 50% o menos de 30 respiraciones/minuto; 6-8 mg/kg IV cada 4 horas durante las primeras 12 horas, que podrá incrementarse hasta una dosis máxima de 5.5 mg/kg IV o IM cada 6-8 horas) que produce una potente diuresis y natriuresis actuando directamente sobre la porción gruesa del asa de Henle y disminuye la volemia. Además, la furosemida IV produce una rápida venodilatación (que incluso precede a la acción diurética) que disminuye la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (precarga) y la presión venosa pulmonar. Como consecuencia de ambos efectos, mejoran rápidamente los signos de congestión sistémica (edemas, ascitis) y pulmonar (disnea). En cualquier caso, se recomienda limitar el uso de furosemida IV y monitorizar la respuesta al tratamiento valorando la frecuencia respiratoria, la presión arterial, el grado de hidratación, la función renal, los niveles plasmáticos de electrolitos (riesgo de hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia), el peso corporal y la tolerancia al ejercicio. La furosemida no debe administrarse si no hay síntomas de congestión, pues puede producir activación neurohumoral y disminuir la tasa de filtración glomerular.

En perros con signos de congestión refractarios a la furosemida, ésta debe asociarse a una tiazida o a espirolactona, que al actuar a otros niveles de la nefrona producen un efecto diurético aditivo. La asociación de furosemida con vasodilatadores debe realizarse con precaución para evitar una excesiva reducción de la presión arterial que contribuiría a disminuir el volumen minuto cardíaco y acentuaría los signos de apatía, inestabilidad y ataxia. La asociación de furosemida con IECAs, ARAls o espirolactona tiene la ventaja de que estos fármacos retienen potasio y previenen el riesgo de hipopotasemia producida por la furosemida (u otros diuréticos del asa o tiazidas). En pacientes con derrame pleural de gran volumen o ascitis tensa debe drenarse el exceso de líquido para normalizar la respiración antes de iniciar el tratamiento diurético.

b) Fármacos inotrópicos positivos que aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíacos actuando directamente sobre los cardiomiocitos. Están indicados en pacientes con IC sistólica, que cursa con reducción de la FEVI, en presencia de signos de congestión (aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de la presión capilar pulmonar) e hipoperfusión tisular (piel fría y sudorosa, afectación renal, disfunción hepática o confusión mental) a pesar del uso de vasodilatadores y/o diuréticos para aliviar los síntomas. Los fármacos de elección son la dobutamina (2.5-10 μ g/kg/min) [dopamina (2-10 μ g/kg/min)], administrados por vía IV durante 12-48 horas; pasado este tiempo aparece tolerancia ambos fármacos. Durante la infusión de ambos fármacos es necesario monitorizar al paciente por el riesgo de aparición de arritmias cardíacas. En situaciones de emergencia la digoxina tiene poca utilidad ya que sus efectos tardan en aparecer.

3) Nitratos, que actúan como vasodilatadores venosos que reducen el retorno venoso, la presión y el volumen telediastólico ventricular. Se utilizan para reducir la congestión y el edema pulmonar. La nitroglicerina (gel al 2%, 4-15 mg bid o tid aplicada en la superficie interna de la oreja) debe administrarse con guantes, evitando el contacto con el gel una vez aplicado y antes de aplicar la siguiente dosis debe eliminarse los restos de la dosis previa. También se pueden utilizar el dinitrato de isosorbide (0.5-2 mg/kg PO cada 6-8 horas) y el 5-mononitrato de isosorbide (1 mg/kg PO od). La asociación de nitratos con diuréticos disminuye marcadamente la precarga y, secundariamente, el volumen minuto cardíaco, lo que obliga a monitorizar los resultados de esta combinación. Además, la combinación del nitratos (dinitrato de isosorbide) con hidralazina (0.5-2 mg/kg PO bid), un vasodilatador arteriolar, permite producir una potente vasodilatación arterio-venosa muy útil cuando los IECAs están contraindicados o no son tolerados.

4) El nitroprusiato sódico, es un potente y rápido vasodilatador arterio-venoso. Al igual que los nitratos actúa como un donador de NO, por lo que su acción vasodilatadora está mediada por la activación de la guanilil ciclasa y la formación de GMPc. El nitroprusiato se debe reservar para el tratamiento de pacientes con IC grave, que cursa con bajo volumen minuto, edema pulmonar y cifras

normales o elevadas de presión arterial. La dosis se aumentará de forma progresiva (de 0.5 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en dextrosa al 5%, protegiendo el sistema de goteo de la luz por ser fotosensible) hasta que la situación hemodinámica se estabiliza o la presión arterial media cae por debajo de 70 mmHg. La infusión de nitroprusiato debe administrarse el menor tiempo posible, para evitar el riesgo de intoxicación por cianuro.

4) Fármacos antiarrítmicos. Las taquiarritmias supraventriculares (fibrilación auricular) y ventriculares permanentes reducen el intervalo diastólico durante el que se realiza la perfusión coronaria y aumentan el trabajo cardíaco y las demandas miocárdicas de O_2 y producen cambios estructurales estructurales (fibrosis, hipertrofia, dilatación) que conducen a una taquicardiomiopatía que agrava la, acentúan la intolerancia al ejercicio y conducen a cuadros de debilidad, síncope y muerte súbita del paciente. Se ha demostrado que el volumen latido cardíaco disminuye marcadamente en perros con MCD cuando el intervalo R-R del ECG es inferior a 300 mseg (frecuencias cardíacas >180 lpm). El objetivo del tratamiento antiarrítmico es prevenir la muerte súbita (algo que en clínica humana sólo han conseguido los bloqueantes β -adrenérgicos), suprimir las taquicardias ventriculares para revertir el remodelado cardíaco, reducir ($>70\%$) o suprimir el número de CVPs que son los disparadores de la taquicardia y suprimir/disminuir los síntomas (intolerancia al ejercicio, síncope). En el caso de la fibrilación auricular el objetivo es controlar la frecuencia ventricular y prevenir la taquicardiomiopatía. En taquiarritmias supraventriculares con una frecuencia ventricular superior a 200 lpm pueden utilizarse digoxina (0.0055-0.0075 mg/kg PO bid) o amiodarona (5-15 mg/kg PO bid durante 1 semana y posteriormente 8 mg/kg PO od), evitando otros fármacos antiarrítmicos que deprimen la contractilidad cardíaca. Una alternativa de urgencia es la administración de esmolol que presenta una semivida corta, de unos 9 minutos. Se puede administrar en forma de un bolo IV lento (0.2-0.5 mg/kg), seguido de una infusión de 10-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o en forma de infusión IV que puede repetirse al cabo de 5 minutos.

En arritmias ventriculares, el tratamiento antiarrítmico sólo está indicado en presencia de taquicardia ventricular sintomática o potencialmente maligna (frecuencias >180 lpm o con fenómenos R-sobre-T o taquicardias con complejos QRS polimórficos). El fármaco de elección es la lidocaína en infusión IV (bolo de 2 mg/kg seguido por 40-80 mcg/kg/min); como alternativa pueden utilizarse sotalol o amiodarona (10 mg/kg PO od o bid durante 7-10 días; luego 5-10 mg/kg PO od). Aunque se han utilizado en algunos pacientes, no existe experiencia en la utilización de desfibriladores automáticos implantables en pacientes de alto riesgo). El tratamiento ideal de la fibrilación ventricular la desfibrilación eléctrica, pero sólo debe practicarse por un clínico especializado. La persistencia de la fibrilación ventricular durante más de 3-4 minutos produce un daño cerebral irreversible y finalmente a la asistolia y la muerte súbita del paciente (129,130).

5) Oxigenoterapia para mejorar la oxigenación tisular. Si existen problemas respiratorios graves se puede extraer líquido del abdomen o del pecho para que los pulmones se llenen de aire con mayor eficacia.

Es importante recordar que en esta fase aguda no se recomienda utilizar IECA, ARAll o β -bloqueantes ya que pueden agravar el cuadro del paciente, debiendo esperar a que la situación del paciente esté estabilizada antes de iniciar su administración

2. Tratamiento crónico de la IC. Una vez que la situación del paciente se ha estabilizado y el animal está comiendo, retiraremos los fármacos inotrópicos IV y pasaremos a un tratamiento por vía oral con furosemida (1-4 mg/kg PO cada 6-8 horas), digoxina (0.003-0.01 mg/kg PO bid; 0.22 mg/m² bid en perros grandes) y pimobendán (0.2-0.3 mg/kg bid). Para inhibir la activación neurohumoral administraremos un inhibidor de la enzima de conversión (IECA: enalapril 0.5 mg/kg PO od o bid; benazepril 0.25-1 mg/kg al día; ramipril: 0.125-0.250 mg/kg PO od), β -bloqueantes (atenolol: 0.25 a 1 mg/kg od o bid PO; carvedilol 0.04-0.1 mg/kg PO bid; metoprolol 0.1 mg PO bid; propranolol: 2-4 mg/kg bid o tid PO) y/o espironolactona (0.5-2 mg/kg PO od o bid).

Si durante el tratamiento se observa una reducción del efecto de la furosemida, es recomendable que en vez de aumentar la dosis de ésta asociar furosemida con hidroclorotiazida (1-4 mg/kg PO

bid, empezando con dosis muy bajas que se irán incrementando forma paulatina) o espironolactona (1-2 mg/kg PO od), que actúan a un nivel distinto de la nefrona. Ello permite producir un efecto diurético cuando menos aditivo.

Los inhibidores del SRAA no deben coadministrarse con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, ya que aumentan el riesgo de hiperpotasemia; sin embargo, la combinación de inhibidores del SRAA con furosemida previene la posible hipopotasemia que el diurético produce. Los IECA pueden producir hipotensión (que cursa con fatiga, ataxia, letargo y responde a una reducción de la dosis) y tos y están contraindicados en pacientes con estenosis mitral o aórtica o cardiomiopatía obstructiva hipertrófica. En pacientes que no toleran los IECA o en los que estos están contraindicados se puede recurrir a un antagonista de los receptores de la angiotensina II o a la combinación de un vasodilatador arterial (hidralazina) y venoso (dinitrato de isosorbide). La hidralazina (0.5-3 mg/kg bid) es un vasodilatador arteriolar que disminuye las resistencias vasculares periféricas y aumenta los flujos vasculares periféricos, lo que se traduce en un rápido aumento de la coloración de las mucosas. Sin embargo, esta reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial conduce a una taquicardia refleja; ambos efectos pueden complicar la situación hemodinámica del paciente tratado con hidralazina.

Los β -bloqueantes han demostrado su capacidad para reducir la morbimortalidad en clínica humana en pacientes con IC. Este efecto ha sido atribuido a sus propiedades antihipertensoras, antiaginosas y antiarrítmicas, aumentan la densidad de los receptores β 1-adrenérgicos, mejoran el metabolismo cardíaco (disminuyen la β -oxidación de los ácidos grasos y aumentan el glucolisis), inhiben los efectos cardiotóxicos de las catecolaminas (necrosis y apoptosis) y la activación neurohumoral (reducen la actividad del SRAA y el tono simpático). Además, aumentan los niveles de NO y prostaciclina (PGI₂), revierten el remodelado ventricular y, como consecuencia, disminuyen la morbilidad (hospitalizaciones) y la mortalidad. Sin embargo, su seguridad y eficacia no ha sido estudiada en perros con MCD. Por otro lado, al comienzo del tratamiento, los β -bloqueantes (atenolol, carvedilol o propanolol) pueden disminuir la contractilidad cardíaca, por lo que el tratamiento siempre debe iniciarse a bajas dosis, que se irán aumentando de forma paulatina según la respuesta del animal; la administración inicial de dosis altas puede inducir una descompensación hemodinámica y agravar el cuadro clínico de IC.

La vieja digoxina aumenta la contractilidad, el volumen sistólico y el volumen minuto cardíacos y reduce los signos/síntomas de IC y mejora la sintomatología y la calidad de vida del paciente. Sin embargo, a las dosis habituales el efecto inotrópico de la digoxina es moderado y muchos pensamos que quizás su beneficio en la IC pudiera relacionarse con una inhibición de la activación neurohumoral (disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y angiotensina II y aumenta el tono vagal). En la actualidad, el uso de digoxina debe quedar restringido a pacientes con IC grave [fracción de acortamiento (un índice de la función sistólica del VI) <20%], ritmo de galope (S3) y fibrilación auricular. En estas circunstancias, la digoxina podría mejorar la sintomatología y la calidad de vida del paciente. La dosis de digoxina (0.003-0.008 mg/kg bid; dosis máxima en Doberman 0.25-0.375 mg/día) debe calcularse siempre teniendo presente que se une en una alta proporción al músculo esquelético y que el fármaco se elimina principalmente por vía renal, por lo que los pacientes con masa muscular reducida o insuficiencia renal presentan un mayor riesgo de intoxicación (anorexia, vómitos, diarrea, arritmias), siendo necesario reajustar la dosis. Finalmente, aunque es habitual considerar que los niveles séricos terapéuticos de digoxina están entre 1-2 ng/ml, en clínica humana se ha demostrado que digoxinemias <1 ng/ml reducen la mortalidad, mientras que entre 1-2 ng/ml aumentan la mortalidad del paciente (167), por lo que no se debería superar esta cifra.

Por tanto, si excluimos a la digoxina, el tratamiento que recibe el pacientes con IC está compuesto de diuréticos y vasodilatadores. La asociación deberá realizarse con precaución pues una excesiva reducción de la presión arterial que contribuiría a disminuir el volumen minuto cardíaco, acentúa la apatía y disminuye la tolerancia al ejercicio. El riesgo de hipotensión aumenta en

pacientes tratados con diuréticos o con vasodilatadores o que presentan hipovolemia y/o deshidratación secundaria a la presencia de vómitos o diarrea. En estos pacientes es necesario mantener una reposición adecuada de líquidos y monitorizar las posibles alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia) que se producen en todas estas circunstancias, ya que sensibilizan al miocardio a la aparición de arritmias cardíacas.

Si existen arritmias cardíacas, la lidocaína se reemplazará por sotalol (1.5-3.5 mg/kg bid) o la combinación de atenolol (0.3-1 mg/kg bid) y mexiletina (5-8 mg/kg tid). La administración de fármacos antiarrítmicos está indicada en perros (en particular Boxer y Doberman) con 300 CVPs/24 horas o que presentan síncope asociados a la aparición de taquiarritmias ventriculares. En estas circunstancias, los fármacos antiarrítmicos reducen la incidencia de arritmias y prolongan la supervivencia con respecto a los no tratados (123), aunque no se ha demostrado que disminuyan el riesgo de muerte súbita cardíaca (37). Los fármacos antiarrítmicos deben utilizarse bajo estricto control ya que deprimen la contractilidad cardíaca y podrían empeorar el cuadro de IC; además, en ocasiones pueden producir, paradójicamente, fenómenos proarrítmicos. Kraus et al (139) analizaron los efectos de amiodarona en Dobermans con MCD oculta y taquiarritmias ventriculares resistentes a los antiarrítmicos habituales (sotalol, mexiletina) observando que producía reacciones adversas reversibles en el 45% de los animales. Las más frecuentes eran vómitos, anorexia y aumento de las enzimas hepáticas. Aunque el número de pacientes tratados era reducido, se constató que toleraban bastante bien una dosis de mantenimiento de 200 mg/día, mientras que la dosis de 400 mg/día producía sistemáticamente reacciones adversas.

Las diferencias en el tratamiento de la IC entre la Medicina Clínica y la Medicina Veterinaria.

Si analizamos las pautas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la IC y las arritmias que acompañan a la MCD canina y las comparamos con los algoritmos utilizados en clínica humana es evidente que existen importantes diferencias y me gustaría resaltar aquellas que considero cuando menos sorprendentes:

En primer lugar, llama la atención que los nuevos fármacos que en los últimos 20 años han demostrado en clínica humana su capacidad para reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes con IC apenas si se recomiendan en el tratamiento de la IC canina. Me estoy refiriendo a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) que representan un sustituto ideal en pacientes que no toleran los IECAs (p.ej. porque aparece tos), la eplerenona un antagonista del receptor de mineralocorticoides selectivo que carece de afinidad por los receptores de la progesterona y los andrógenos), la ivabradina (un bradicardizante selectivo que no modifica la frecuencia, la contractilidad o la velocidad de conducción intracardiaca) o a la combinación de sacubitril (un inhibidor de la endopeptidasa neutra) con valsartán (un ARAII). Este último fármaco reduce la morbimortalidad en pacientes con IC un 20% más que el enalapril, por lo que para reducir la mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en sustitución de los IECA.

La segunda sorpresa es que apenas hay estudios con β -bloqueantes, salvo en pacientes con fibrilación auricular para controlar la frecuencia ventricular. Estos son los únicos fármacos que reducen la muerte súbita cardíaca en clínica humana. Carvedilol y nebivolol presentan propiedades vasodilatadoras directas y reducen la morbimortalidad en la clínica humana. El carvedilol presenta, además, propiedades bloqueantes de los receptores α -adrenérgicos, antioxidantes y antiproliferativas.

En tercer lugar, me sorprenden los excelentes resultados observados con el pimobendán, pues en clínica humana acelera la progresión de la IC y presenta efectos arritmogénicos, razón por la que nunca fue comercializado (156,158). Aunque se indica que el pimobendán carece efectos proarrítmicos en perros con MCD, queda la duda de si ello pudiera deberse al reducido número de animales reclutado en los ensayos clínicos que impide realizar un análisis estadístico adecuado o al corto seguimiento de los pacientes; este último comentario está en contra de lo observado en ensayos de larga duración (69,169). En cualquier caso merecería la pena investigar las causas del

diferente comportamiento de este fármaco en clínica humana y veterinaria, aunque no puede descartarse que el fármaco pudiera ejercer un efecto proarrítmico a largo plazo. De hecho, existe evidencia de que los animales tratados podrían presentar una mayor incidencia de fibrilación auricular.

Referente a los fármacos antiarrítmicos me sorprende que en todos los manuales de Medicina Veterinaria se recomienda el uso de diltiazem para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con IC y fibrilación auricular. Diltiazem inhibe la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L de la membrana y deprime aún más la función ventricular, razón por la que su uso está contraindicado en pacientes con IC. Por otro lado, en el tratamiento de las arritmias ventriculares se recomiendan mexiletina, que no se utiliza en clínica humana, y el sotalol. El sotalol presenta como ventajas un menor riesgo de depresión de la contractilidad que el propranolol y una rápida absorción, pero presenta dos desventajas: que el 100% de la dosis se elimina por vía renal sin biotransformar y los pacientes con IC presentan un deterioro de la función renal y, por otro lado, bloquea los canales HERG y prolonga el intervalo QT del ECG, lo que podría en determinadas circunstancias podría facilitar la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares.

Sin embargo, apenas si existen datos con la amiodarona, el único fármaco antiarrítmico recomendado en las guías clínicas Europeas y Americanas de Cardiología para el tratamiento de la fibrilación auricular y las taquiarritmias ventriculares en pacientes con IC. Debo recordar que la amiodarona es no sólo el antiarrítmico más efectivo en la IC, situación en la que los respantes antiarrítmicos están contraindicados, sino que presenta un bajo riesgo de producir proarritmia. Estas ventajas son contrarrestadas por la alta incidencia de reacciones adversas extracardiacas que produce y que serían la razón para dejar a la amiodarona como la última opción terapéutica, en pacientes que no respondan a otros fármacos antiarrítmicos o cuando éstos están contraindicados. En un estudio realizado en Dobermans con MCD oculta y taquiarritmias ventriculares resistentes a sotalol y mexiletina, dosis de mantenimiento de 200 mg/día de amiodarona se toleraban bastante bien, aunque a la dosis de 400 g/día producía reacciones adversas reversibles (vómitos, anorexia, alteraciones tiroideas y aumento de las enzimas hepáticas) en el 45% de los animales (139).

Un comentario final, he mencionado diversos estudios en los que se basa la evidencia científica para recomendar el uso de enalapril, benazepril y pimobendán en pacientes con CME. Quiero recordar que en los dos estudios habían reclutado menos de 225 pacientes y eso que incluían animales con CDM y valvulopatías. Es decir, que la evidencia científica se sustenta en un número reducido de pacientes y se han mezclado patologías bien distintas lo que, en ocasiones, puede llevar a conclusiones dispares entre estudios.

Ensayos clínicos

Diversos estudios han analizado los efectos de diversos tratamientos sobre los signos/síntomas de la IC en el perro, pero sólo mencionaré aquellos que han analizado específicamente los efectos del tratamiento en pacientes con MCD.

La eficacia y seguridad del enalapril (0.5 mg/kg 1-2 veces al día) frente a placebo se analizó en el estudio COVE (*Cooperative Veterinary Enalapril Study Group*, 1995) que reclutó en 211 perros de diversas razas, edades y pesos, con IC moderada-grave secundaria a regurgitación mitral o MCD pretratados con furosemia (100%) y digoxina (73-78%) (41). Durante el estudio, los pacientes fueron tratados con enalapril (0,5 mg/kg od o bid, según las necesidades individuales) o placebo. Al cabo de 28 días de tratamiento más animales tratados con enalapril finalizaron el estudio que en el grupo placebo (84.9% vs 68.6%, $P < 0.01$) y más animales del grupo placebo habían fallecido (9 vs 1) o habían retirados del estudio debido a la progresión de la IC (16 vs 7; $P < 0.01$). Los pacientes con MCD tratados con enalapril presentaban una mejoría significativa en la clase funcional de su IC, apetito, edema pulmonar, movilidad, actividad y evaluación general, en comparación con el grupo placebo. Cinco perros (3 del grupo placebo y 2 del grupo enalapril) tuvieron que ser retirados del estudio como resultado de la azotemia. Es de señalar que en este estudio los perros Doberman eran

los que presentaban un peor pronóstico, lo que coincidía con un estudio retrospectivo previo (170). Sin embargo, en este estudio no queda claro el sistema de aleatorización utilizado y no era doble ciego.

Los resultados más prometedores han sido obtenidos con dos IECA: enalapril y benazepril. El estudio multicéntrico, aleatorizado y doble-cego IMPROVE (*Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study*, 1995) analizó los efectos hemodinámicos, ecocardiográficos y clínicos, a corto plazo del enalapril en 58 perros con IC en clase funcional III-IV adquirida naturalmente que recibían tratamiento convencional para la IC (furosemida con o sin digoxina) (171). En esta población, 35 perros presentaban MCD, 22 regurgitación mitral y 1 regurgitación aórtica. Treinta y un perros recibieron enalapril PO (0,5 mg/kg) y 27 placebo PO bid durante 21 días. Los perros tratados con enalapril presentaban una frecuencia cardíaca, presión arterial sistémica y pulmonar media y presión de enclavamiento capilar pulmonar menores que los pacientes tratados con placebo. Cuando se comparaban con los de los pacientes tratados con placebo, las puntuaciones de edema pulmonar disminuían significativamente desde el día 2 en los perros tratados con enalapril y tras 21 días de tratamiento, los perros tratados con enalapril presentaban mayor disminución en la clase de IC, en la puntuación de edema pulmonar y una mejor puntuación en la movilidad del animal en relación con los valores basales, y una evaluación general significativamente mejor que los perros tratados con placebo. Este estudio confirmaba los resultados del estudio COVE, es decir, que la adición de enalapril al tratamiento producía una mejoría clínica y hemodinámica en perros con IC.

El estudio LIVE (*The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril Study Group*) comparó los efectos de enalapril frente al tratamiento estándar (diuréticos y digoxina) sobre la progresión de los síntomas en 110 perros con IC moderada-grave secundaria a regurgitación mitral o a MCD que recibían el tratamiento estándar con furosemida (asociada o no a digoxina). En este estudio, el objetivo primario era el tiempo hasta la muerte, el fracaso del tratamiento de la IC (deterioro de la IC que requería medicación adicional) o el final del estudio. Enalapril prolongada de forma significativa con respecto al tratamiento habitual el número de días hasta la aparición de IC (157.5 vs 77.0 días), observándose este beneficio tanto en animales con regurgitación mitral (159.5 vs 86.6 días) como con MCD (142.8 vs 56.5 días)(172). Los resultados de los estudios IMPROVE y LIVE demostraban que la administración de enalapril en combinación con el tratamiento estándar producía un efecto beneficioso a largo plazo sobre la progresión de los signos clínicos de IC tanto en pacientes con valvulopatía mitral como con MCD.

El estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo BENCH (*BENazepril in Canine Heart disease*) analizó el efecto a largo plazo del benazepril sobre la supervivencia y los signos clínicos de 162 perros con IC en clase II-III causada por enfermedad valvular crónica o MCD. Los animales fueron tratados con benazepril (dosis mínima, 0,25 mg/kg PO od) o placebo durante 34 meses, ya sea en monoterapia o como terapia complementaria a al tratamiento estándar con diuréticos y/o digoxina y/o fármacos antiarrítmicos (173). El tiempo medio de supervivencia (hasta la muerte o el abandono del estudio debido al empeoramiento de la IC) era 2.7 veces mayor en el grupo tratado con benazepril que en el grupo placebo (428 vs 158 días. $P < 0.05$). La tasa de supervivencia al cabo de 1 año de tratamiento era del 49% con benazepril y del 20% con placebo. El benazepril reducía de forma significativa (46%) el riesgo de empeoramiento de la IC cuando el tratamiento se iniciaba de manera temprana; además, mejoraba la tolerancia al ejercicio y la condición clínica global al cabo de 28 días. En un análisis de subgrupos, benazepril aumentaba la supervivencia y disminuía el empeoramiento de la IC en perros con enfermedad valvular crónica ($n=125$), pero en la pequeña muestra de perros con MCD ($n=37$). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas entre los grupos de tratamiento, lo que confirmaba la seguridad y eficacia del benazepril. Estos estudios fueron la base para recomendar la administración de IECAs en pacientes con MCD sintomática u oculta.

Otro estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo examinó el efecto del pimobendán (0.3-0.6 mg/kg/día) sobre la clase de IC y la supervivencia en 10 perros Cocker Spaniel ingleses y en 10 Dobermans con MCD tratados con furosemida, enalapril y digoxina (68). Los criterios de inclusión incluían la confirmación ecocardiográfica de un VI dilatado e hipococontráctil en ausencia de enfermedad valvular marcada o defectos cardíacos congénitos y evidencia radiográfica de edema pulmonar. La adición de pimobendán al tratamiento estándar mejoraba de forma significativa la clase de la IC en 9 de los 10 animales de ambas razas (sólo se observaba en 1 de los 10 perros tratados con placebo; $P < 0.02$) y aumentaba la mediana del tiempo de supervivencia en Cocker Spaniel tratados con pimobendán hasta 1.037 días (537 días para el grupo de placebo). En los Dobermans, el tiempo medio de supervivencia era de 329 días en los pacientes tratados con pimobendán y 50 días en el grupo de placebo. Además, los Dobermans tratados con placebo presentaban una mayor incidencia de fibrilación auricular que en los tratados con pimobendán. Este estudio confirmaba la seguridad y eficacia del pimobendán asociado al tratamiento estándar para prolongar la supervivencia de pacientes con MCD. Un estudio posterior demostró que el tratamiento de Dobermans en la etapa oculta de MCD con pimobendán retrasaba la aparición de IC o de muerte súbita cardíaca unos 9 meses (123).

A pesar de la terapia tradicional con un diurético, un IECA, digoxina o una combinación de estos fármacos, la supervivencia de los perros con MCD es muy pobre. Por tanto, O'Grady y cols (69) realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para determinar si la adición de pimobendán al tratamiento convencional, mejoraba la morbilidad y reducía a mortalidad en 16 Dobermans con IC causada por MCD. El objetivo primario era el tiempo hasta el fracaso del tratamiento; el secundario incluía diversos índices de calidad de vida. El tratamiento basal incluía furosemida (si fuera necesario) y benazepril (0.5 mg/kg PO bid) y los pacientes se asignaron de forma aleatoria a pimobendán (0.25 mg/kg PO bid) o placebo. Pimobendán prolongaba marcadamente la mediana de supervivencia de los animales hasta los 130.5 días, mientras que tan sólo era de 14 días en el grupo placebo ($P < 0.002$) y mejoraba la calidad de vida de los animales. Sin embargo, 4 animales del grupo tratado con el pimobendán presentaban fibrilación auricular (2 en el grupo placebo). Por tanto, este estudio demostraba que pimobendán debe considerarse como tratamiento de primera línea en Dobermans con IC causada por la MCD. Es importante señalar que en este estudio el grupo tratado con pimobendán presentaba dimensiones ventriculares ecocardiográficas significativamente mayores que el grupo placebo, lo que sugiere una IC más avanzada que el grupo de placebo.

O'Grady y cols (151) realizaron otro estudio retrospectivo de los registros médicos de todos los Dobermans con MCD oculto que recibieron benazeprilo u otro ACEI entre abril de 1989 y febrero de 2003 y analizaron si ese tratamiento retrasaba la aparición de la enfermedad en 91 Dobermans con MCD oculta. En el análisis univariado, el benazepril prolongaba significativamente el tiempo medio para la aparición de la MCD con respecto a los animales que no recibieron un IECA (425 vs 339 días, $P = 0.02$) y la razón de riesgo (HR) benazepril/no IECA era de 0.57 (IC al 95% 0.35-0.94, $P = 0.03$). En el análisis multivariado, el benazepril también retrasaba significativamente el inicio de la MCD (HR 0.45, IC 0.26-0.78, $P < .001$). Por tanto, este estudio demostraba que los IECA podrían retrasar la progresión de la MCD oculta.

En otro estudio, 18 perros con IC asociada a valvulopatías degenerativas o MCD tratados con furosemida, un IECA, pimobendán y digoxina durante la fase aguda de descompensación fueron asignados de forma aleatoria a recibir dosis bajas de espironolactona (0.5–0.8 mg/kg/día) o placebo durante 9 meses (174). La espironolactona era bien tolerada, pero no modificaba la supervivencia de los animales, si bien durante el estudio menos animales tratados con espironolactona presentaban un deterioro del grado funcional de su IC, lo que sugiere que la espironolactona podría retrasar la evolución de la enfermedad. Sin embargo, en 212 perros con valvulopatía mitral mixomatosa leve-moderada, la espironolactona reducía en un 69% el riesgo de muerte cardíaca, eutanasia o empeoramiento de la IC (175). Posiblemente, la disparidad entre ambos estudios pueda explicarse

por el reducido número de animales estudiado en el estudio de Schuller y cols (174) y a la distinta patología subyacente. Ello llevó a Schuller y cols (174) a calcular el mínimo tamaño muestral necesario para demostrar que la espirolactona reducía la mortalidad: al menos, 66 animales. Es decir, que en la actualidad cualquier ensayo clínico de morbimortalidad en perros con MCD e IC debe ser multicéntrico y multinacional, ya que los estudios en un único centro no permiten incluir el número de animales necesario para alcanzar el poder estadístico necesario.

El estudio multicéntrico de grupos paralelos, aleatorizado, ciego, controlado con placebo PROTECT analizó si la administración oral crónica de pimobendán a Dobermans con MCD en fase preclínica-asintomática podía retrasar la aparición de IC o la muerte súbita y mejoraba la supervivencia (152). El estudio se realizó en 71 perros de entre 4 y 9 años de edad, reclutados en 10 centros en el Reino Unido y América del Norte que fueron tratados con pimobendán (5 mg/12 horas en los perros ≤ 35 kg; 10 mg/12 horas los perros ≥ 35.1 kg) o placebo. El objetivo primario del estudio el tiempo hasta la aparición de la IC o de la muerte súbita cardíaca; el objetivo secundario era el tiempo hasta la muerte por cualquier causa. Al cabo de 10 meses de tratamiento, no se observaron diferencias en el número de pacientes que alcanzaron el objetivo final en ambos brazos de tratamiento, pero la mediana de tiempo hasta la aparición de la IC o la muerte súbita cardíaca era significativamente más larga en el grupo tratado con pimobendán que en el tratado con placebo (718 vs 441 días; $P=0.0088$). Igualmente, el tiempo medio de supervivencia era significativamente más largo en el grupo de pimobendán que en el grupo placebo (623 vs 466 días; $P=0.034$). Este estudio confirmaba que en perros Doberman con MCD preclínica el pimobendán prolongaba el tiempo hasta el inicio de los signos clínicos y la supervivencia, lo que confirmaba su utilidad en estos pacientes. Sin embargo, es de señalar que en este estudio se excluyeron los animales con fibrilación auricular o taquiarritmias ventriculares o con insuficiencia renal o hepática.

¿ CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LA MCD CANINA?.

La MCD reduce la calidad de vida y acorta la supervivencia del paciente, aunque existen grandes variaciones en la supervivencia (25,40,70,127). Algunos pacientes aparentemente sanos pueden fallecer de forma súbita, mientras que otros pacientes que presentan una IC, particularmente aquellos que presentan una respuesta inicial al tratamiento, pueden tener una buena calidad de vida y sobrevivir un par de años tras el diagnóstico. En Doberman, la muerte súbita proarrítmica suele ocurrir a una edad más temprana (6-9 años) que la muerte por IC (7-10 años) y un 28% de los pueden sobrevivir hasta 2 años, particularmente aquellos en los que la respuesta inicial al tratamiento es buena (127). Los Doberman son los pacientes que presentan una supervivencia más corta (2-4 meses) tras el diagnóstico de la IC (29,31,67), aunque un 25-40% de ellos pueden sobrevivir hasta los 6 meses (incluso 1-2 años) si la respuesta inicial al tratamiento es buena (6,13,68,69). Sin embargo, Dobermans y Gran daneses pueden desarrollar un tipo particularmente grave de MCD que cursa con una rápida progresión de la enfermedad y el tiempo medio de supervivencia del paciente es de menos de 10 semanas a pesar del tratamiento médico (29,31,40,70,176). Por el contrario, los Cocker Spaniel ingleses presentan una mayor supervivencia, lo que sugiere que la MCD sería una alteración relativamente benigna en esta raza. La MCD se desarrolla más rápidamente cuando los síntomas aparecen en una fase más temprana de la vida; de hecho, los animales mayores de 10 años con evidencia de MCD oculta pueden fallecer por causas no relacionadas con la enfermedad.

Tres estudios retrospectivos analizaron los efectos del tratamiento sobre la supervivencia en pacientes con MCD la mayoría de los cuales fueron sacrificados (6,29,177). Tidholm et al (7) estudiaron 189 perros con MCD observando que la supervivencia al cabo de 1 o 2 años era del 17.5% y 7.5% e identificaron que los predictores de supervivencia eran la edad (los perros de menos de 5 años de edad tenían una peor supervivencia) y la presencia de disnea y ascitis. Monnet y cols analizaron 37 pacientes con MCD observando que la supervivencia al cabo de 1 o 2 años era del 37.5% y 28%. Sin embargo, en este estudio no se mencionaba cual era la incidencia de muerte

súbita ni se había estandarizado el tratamiento estándar (177). Calvert y cols (29) analizaron 66 Doberman que presentaban signos de IC de menos de 2 semanas de duración, observando que la supervivencia media era de 9.6 semanas y que el 20% de los pacientes fallecieron de muerte súbita. O'Grady y Horne (178) demostraron que 71 de los 103 Doberman inicialmente asintomáticos habían fallecido al cabo de 4.5 años de seguimiento, un 38% de muerte súbita cardiaca y 62% de IC (78% de los machos y 50% de las hembras) y Calvert y cols (31) observaron que 40 de los 57 Dobermans estudiados fallecieron de IC y 14 (25%) de muerte súbita cardiaca que ocurría tanto durante el sueño o tras realizar ejercicio. No obstante, parece que la supervivencia ha aumentado en los últimos años, como consecuencia de un diagnóstico y tratamiento más precoz y agresivo.

La presencia de cardiomegalia, derrame pleural, ascitis, intolerancia al ejercicio, la disminución de la fracción de eyección del VI y la activación neurohumoral (aumento en los niveles de pro-BNP, adrenalina, noradrenalina o angiotensina II). La presencia de IC bilateral, taquiarritmias ventriculares y/o fibrilación auricular o la aparición de IC a una edad temprana (menos de 5 años de edad) se asocian aun peor pronóstico y una mortalidad más alta (75%-85% al cabo de 6 meses) (6,29). Los predictores independientes de muerte súbita son la fracción de eyección del VI, el número de CVPs en 24 horas, un QRS >0.06 seg y la presencia de fibrilación auricular, taquicardia ventricular o colapso (29,31,37,123). De hecho, el 20-20% de los Dobermans y Boxers mueren de forma súbita durante su primero o segundo colapso y en el 86% de los Doberman que fallecen súbitamente habían presentado una taquicardia ventricular en uno o más Holters previos.

Palermo y cols (103) estudiaron dos grupos de Boxers según que el diámetro sistólico del VI fuera normal (grupo A) o estuviera dilatado (grupo B). La frecuencia cardíaca media era significativamente mayor en el grupo con MCD, un hallazgo consistente con la activación del tono simpático y del SRAA que acompaña a la IC. El signo de presentación más común de la MCD en ambos grupos era el colapso, lo que coincidía con el estudio de Wotton (179), quien describió la presencia de síncope en el 80% de los boxers con MCD, aunque en otros estudios la incidencia de síncope no supera el 35% (102). Además, Palermo et al. Demostraron que la supervivencia era más corta en el grupo con MCD (17 vs 124 semanas, respectivamente) y dentro del grupo con MCD, los pacientes con antecedentes de colapso presentaban una supervivencia más corta (10 semanas) que los que no lo presentaban (24 semanas).

CAUSAS DE LOS POBRES RESULTADOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA

Son varias las razones que podrían explicar la ausencia de asociaciones genéticas, tales como el reducido tamaño de muestra, unos controles inadecuados, una caracterización clínica incompleta de los grupos control y afectados o la aceptación de una herencia mendeliana simple a pesar de la evidencia que sugiere una herencia multifactorial y compleja (72,73,79,180). En primer lugar, los estudios genéticos de las miocardiopatías primarias demuestran que el concepto de «un gen-una proteína-una enfermedad» es erróneo. De hecho, se han descrito distintos fenotipos asociados con mutaciones en un mismo gen. Esta variabilidad en la expresión fenotípica de mutaciones en un mismo gen es muy evidente en el caso de los genes que codifican proteínas sarcoméricas. De hecho, les he presentado que mutaciones en el gen de la estriatina puede dar lugar a dos cardiopatías en el perro Boxer a una displasia arritmogénica del ventrículo derecho o a una MCD.

Otro problema es que los estudios realizados con el objetivo de identificar variantes genéticas causales de la MCD canina se han realizado en muestras que incluyen por lo general menos de 40 pacientes, claramente insuficientes para detectar una correlación (14,49,51). Se ha calculado que el tamaño muestral requerido para obtener un resultado positivo sería de 785 animales (56), un número imposible de alcanzar para la mayoría de las razas, incluso realizando estudios multicéntricos internacionales. En muchas ocasiones, los controles son inadecuados, incluyendo individuos no afectados de diferentes razas y edades o pacientes jóvenes que todavía tienen el potencial de desarrollar una MCD (74,79,80,181). Los pacientes control deben ser de la misma raza, ya que las mutaciones causantes de la MCD y los genes puede regularse también de forma distinta

según la raza, y tener una edad determinada para asegurar que no es probable que desarrollen MCD. Dado que la MCD afecta más a los machos y a edades más tempranas que a las hembras (9,33,37,38), es posible que la edad a la que un paciente no afectado puede ser incluido en el grupo control en estudios de asociación genética también deba ser diferente para hombres y mujeres. Además, ninguna de las variantes descritas hasta la fecha explica todas las MCD, lo que sugiere que incluso dentro de una familia o raza, la variación genética en un solo locus no puede explicar el desarrollo de MCD, siendo necesario que varios loci cooperen para influir en el desarrollo de MCD canino o que otros factores, que pueden ser variantes genéticas adicionales y factores no genéticos colaboren entre sí para influir en el desarrollo de la MCD, por lo que es necesario estudiar las combinaciones de factores genéticos y cada uno de ellos por separado para conocer su asociación con enfermedad (45). Por otro lado, debemos tener en cuenta que las diferentes razas pueden tener diferentes etiologías y, por tanto, también pueden presentar correlaciones diferentes asociaciones entre factores genéticos y factores desencadenantes. Otra posible explicación es que incluso dentro de una familia o raza, la variación genética en un solo locus no puede explicar el desarrollo de MCD. De hecho, las razas de perros se pueden considerar como familias numerosas, con perros dentro de una raza más relacionados entre sí que los perros de otras razas (182). En el caso del Doberman, su alta prevalencia, la presentación esporádica en algunas familias, la marcada disparidad en la edad a la que la enfermedad se manifiesta y la manifestación común en ambos sexos entorpecen el estudio del tipo de herencia de esta enfermedad.

Dos ejemplos recientes ilustran estos problemas. Friedenber y cols (183) analizaron las posibles diferencias en la expresión génica existentes en muestras del VI procedentes de 8 perros con y 5 perros sin MCD, observando alteraciones en la expresión de 86 genes en los que presentaban MCD. De ellos, 52 estaban implicados en el metabolismo de hidratos de carbono y grasas y otros genes en la expresión de proteínas estructurales. Entre ellos estaban los genes PIK3R1 (codifica la subunidad 1 reguladora de la fosfoinositol-3-cinasa que juega un importante papel en la resistencia a la insulina, ya que regula la entrada de glucosa a la célula), PPARGC1A (codifica el coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas implicado en el metabolismo oxidativo mitocondrial), ACSL1 (codifica la acil-CoA sintetasa de cadena larga tipo 1, que cataliza el primer paso del metabolismo de los ácidos grasos), DECR1 (codifica la 2,4-dienoil CoA reductasa tipo 1 mitocondrial implicada en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos insaturados), ATP1A3 (codifica la subunidad alfa 3 de la ATPasa Na⁺/K⁺-dependiente) y NCOA1 (codifica el coactivador de receptor nuclear 1 que participa en el metabolismo de la glucosa). La menor expresión de estos genes llevó a los autores a proponer que las alteraciones del metabolismo energético podrían ser un mecanismo primario en perros con MCD degenerativa con infiltración grasa, mientras que representarían un mecanismo secundario en perros con MCD de fibra ondulada atenuada. Por otro lado, Friedenber y cols (183) también identificaron 34 genes que estaban sobreexpresados en perros con MCD, incluidos el gen *NPPB* que codifica la expresión del péptido natriurético tipo B (BNP), diversos genes asociados con la contracción muscular y la señalización de Ca²⁺ intracelular, tales como los que codifican la subunidad α 1H del canal de Ca²⁺ tipo L cardiaco (CACNA1H), la miotilina (MYOT), una proteína del citoesqueleto que desempeña una función reguladora en la organización de los filamentos de actina del aparato contráctil de las fibras musculares, el receptor purinérgico tipo 6 (P2RX6) que se encuentra incrementado en pacientes con IC, la cadena ligera de miosina 6B (*MYL6B*) y la proteína cinasa 3 asociada a muerte celular (*DAPK3*).

Sin embargo, el estudio de Friedenber y cols (184) presenta importantes limitaciones. En primer lugar, la reducida muestra analizada impide alcanzar las conclusiones a las que los autores han llegado. En segundo lugar, se incluyeron una mezcla de razas de perros afectados y controles, pero no indican si existen diferencias según la raza, aunque no parece probable que los resultados observados en una raza puedan extrapolarse a otra raza de perros. Por otro lado, no se utilizaban controles apareados por edad y raza, lo que dificulta aún más el análisis de los resultados y los autores no podrían asegurar que los perros control no presentaran una mutación genética y no

acabarían desarrollando una MCD incluso aunque presentaran un ECG y una ecocardiografía normales en el momento de la inclusión en el estudio. Tampoco controlaron el estadio en que se encontraba la MCD, ni estandarizaron el tratamiento estándar que recibían los animales, factores que también podrían afectar la expresión génica. Pero, lo más importante, es que los autores no realizaron ningún tipo de ensayo funcional que les permitiera conocer si los cambios en la expresión génica representan un efecto primario o podrían representar una compensación secundaria a las alteraciones de la contractilidad cardíaca en la patogénesis de la MCD (49,184-186).

Pero si ahora comparamos hallazgos de Friedenber y cols (183) con los obtenidos por Oyama y cols, (109) quienes realizaron un análisis genético utilizando microarrays, observamos que se confirmaban las alteraciones en la expresión diferencial de diversos genes cardíacos, tanto estructurales como funcionales, que codifican proteínas tales como subunidades de la miosina, las isoformas del colágeno, diversas ATPasas y complejos de proteína G. Sin embargo, los genes específicos implicados variaban ampliamente y tan sólo se identificaron 8 genes cuya expresión estaba disminuida en ambos estudios: *LG13* (que codifica una proteína con dominios ricos en leucina en su extremo C-terminal), *HSPA12A* (codifica la proteína del choque térmico de 70 KDa 12A), *MYL6B* (codifica la cadena ligera de la miosina 6B), *UCHL1* (ubiquitina esterasa carboxilo-terminal L1), *APOE* (apolipoproteína E), *FNDC3B* (fibronectin type III domain containing 3B), *DPP6* (dipeptidil-peptidasa tipo 6) y *ATP1A3* (subunidad alfa-3 de la ATPasa Na⁺-K⁺). Estas discrepancias podrían ser la consecuencia lógica de mezclar "peras y manzanas", ya que se estamos realizando comparaciones entre estudios con un número de pacientes tan limitado que impide sacar conclusiones, en los que se incluyen animales de distintas razas, edades y evolución de la MCD y que utilizan tecnologías muy distintas para analizar la expresión génica (187-189).

CONCLUSIONES

Podemos pues concluir que la MCD representa un importante problema sanitario en Medicina Veterinaria por su prevalencia y alta mortalidad y que es más que probable que los sistemas de cría endogámica que tienen lugar en algunas razas esté en la raíz más profunda de la enfermedad. Que existen marcadas diferencias en las pautas de tratamiento de la IC y las arritmias cardíacas que acompañan a la MCD entre la Medicina clínica humana y veterinaria, siendo necesario realizar ensayos clínicos controlados en pacientes con MCD canina que permitan confirmar la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos recientemente introducidos en el tratamiento de la IC y su posterior incorporación a la Terapéutica Veterinaria. Finalmente, el mayor reto es conocer las bases fisiopatológicas de la MCD canina, en particular, identificar las bases genéticas, correlacionar el tipo de mutación con la etiología de la enfermedad, la raza, edad de aparición, gravedad y pronóstico de la MCD. En el momento actual desconocemos las causas genéticas implicadas en la génesis de la MCD canina y considero que la investigación en marcadores diagnósticos, tanto clínicos como genéticos, representa un área prioritaria de investigación. Hasta la hecha, ninguna de las variantes genéticas explica todas las MCD, lo que indica que, al igual que sucede en la MCD humana, otros genes, aun no identificados, participan en la génesis de la enfermedad y confirmaba la complejidad de la MCD canina. Más aún, incluso dentro de una misma familia o raza, la variación genética en un solo locus no permite explicar el desarrollo de MCD, siendo necesario que varios loci (u otros factores, genéticos o no) cooperen para influir en el desarrollo de la MCD, lo que sin duda complica de forma extraordinaria el estudio. Por otro lado, en las diferentes razas caninas la MCD puede tener diferentes etiologías, por lo que podrían existir diferentes correlaciones entre factores genéticos y factores desencadenantes. Debemos conocer si los cambios en la expresión génica representan un efecto primario en la patogénesis de la MCD o si representan una compensación secundaria a las alteraciones de la contractilidad cardíaca. La conclusión final es que aún nos queda un largo camino para identificar la fisiopatología de la MCD canina, pero ese conocimiento es imprescindible para poder abordar sobre bases racionales el tratamiento de la MCD. Como afirmaba Galeno de Pérgamo (130-201/16 dC) "la enfermedad no es un acontecimiento necesario en la vida del hombre ya que

puede evitarse". Ese es nuestro objetivo final, evitar la enfermedad y el sufrimiento, pero no la muerte, pues como decía Martin Heidegger, la muerte en su más amplio sentido es un fenómeno de la vida.

He dicho

Abreviaturas

CVP: contracciones ventriculares prematuras

ECG: electrocardiograma

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IC: insuficiencia cardiaca

VI: ventrículo izquierdo

Tabla 1. Etiología de la cardiomiopatía dilatada

1. IDIOPÁTICA
2. ESPECÍFICAS:
 1. Endocrina: acromegalia, feocromocitoma, enfermedad de Cushing, hipotiroidismo
 2. Secundaria enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica, inducida por taquiarritmias (taquicardiomiopatías)
 3. Procesos infiltrativos: amiloidosis, sarcoidosis
 4. Nutricional. Asociadas a un déficit de:
 - Taurina, L-carnitina, coenzima Q10
 - Selenio – enfermedad de los músculos blancos (ovejas/cabras/terneros)
 - Cobre (vacuno) – fibrilación ventricular y muerte súbita
 - Vitaminas:
 - Tiamina: fibrosis, necrosis y hemorragias intracardiacas
 - Caballos envenenados por comer falso helecho hembra
 - D: degeneración de Zenker y calcificación, inflamación, edemas
 - E: necrosis cardiaca y fibrosis
 5. Neoplasias
 6. Fármacos: alcohol, antineoplásicos (doxorrubicina), catecolaminas, imatinib, intoxicación por metales (cadmio cobalto, mercurio, plomo), metilxantinas
 7. Embarazo
 8. Alteraciones del metabolismo del colágeno
 9. Enfermedades sistémicas de depósito: glucogenosis, mucopolisacaridosis
 10. Inmunológicos: anticuerpos antimiocardio, contra el receptor β -adrenérgico, la proteína translocadora ADP-ATP mitocondrial o las cadenas pesadas de la alfa- y beta-miosina
 11. Infecciosas
 - Virales: Adenovirus, coxsackie A and B, cytomegalovirus, parvovirus B19
 - Protozoarias: *Trypanosoma cruzi*, schistosomiasis, toxoplasmosis
 - Bacterias gram negativas:
 - Espiroquetas: Borreliosis (enfermedad de Lyme), Leptospirosis (enfermedad de Weil)
 - Rickettsias

Bibliografía

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270–6.
2. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report–2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1244–54.
3. Meurs KM, Miller MW, Wright NA. Clinical features of dilated cardiomyopathy in Great Danes and results of a pedigree analysis: 17 cases (1990–2000). *J Am Vet Med Assoc*. 1998;218:729–32.
4. Distl O, Vollmar AC, Broschek C, et al. Complex segregation analysis of dilated cardiomyopathy (DCM) in Irish wolfhounds. *Heredity*. 2007;99:460–5.
5. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121:722–30.
6. Tidholm A, Svensson H, Sylven C. Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1997;33:364–8.
7. Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, et al. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J*. 2001;162:92–107.
8. Tidholm A, Jonsson L. Dilated cardiomyopathy in the Newfoundland: a study of 37 cases. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1996;32:465–70.
9. Calvert CA, Meurs KM. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers In: Bonagura JD, Twedt DC eds. *Current veterinary therapy*. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009:800–3.
10. Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, et al. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman Pinschers. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2000;216:34–39.
11. Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, et al. The ESVC Taskforce for Canine Dilated Cardiomyopathy. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol*. 2003;5:7–19.
12. Egenvall A, Bonnett BN, Häggström J. Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age. *J Vet Intern Med*. 2006;20:894–903.
13. Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *J Am Anim Hosp Assoc*. 1997;33:544–50.
14. Mausberg TB, Wess G, Simak J, et al. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. *PLoS ONE*. 2011;6:e20042.
15. Karlsson EK, Lindblad-Toh K. Leader of the pack: gene mapping in dogs and other model organisms. *Nat Rev Genet*. 2008;9:713–25.
16. Wilbe M, Jokinen P, Truvé K, et al. Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Genet*. 2010;42:250–4.
17. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807–16.

18. Falk R, Hershberger RE. The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. In Mann DL, Ziper DP, Libby P, et al (Eds.): Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015, p. 1551-1573.
19. Fleming JM, Creevy KE, Promislow DEL. Mortality in north american dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. *J Vet Intern Med.* 2011;25:187–98.
20. Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, et al. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J.* 2001;162:92–107.
21. Guttman OP, Mohiddin SA, Elliott PM *Almanac* 2014: *Cardiomyopathies.* *Heart.* 2014;100:756–64.
22. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1850e8.
23. O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2004;34:1187–207.
24. Prosek R. (2014). Dilated Cardiomyopathy. American College of Veterinary Internal Medicine. Disponible en el URL: <http://www.acvim.org/Animal-Owners/Animal-Education/Health-Fact-Sheets/Cardiology/Dilated-Cardiomyopathy>
25. Martin MW, Stafford Johnson MJ, Strehlau G, et al. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *J Small Anim Pract.* 2010;51:428–36.
26. Meurs KM, Magnon AL, Spier AW, et al. Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2001;62:33–6.
27. Meurs KM, Spier AW, Hamlin RL, et al. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;218:1291–2.
28. Meurs KM, Spier AW, Wright NA, et al. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature boxers. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;218:222-4.
29. Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, et al. Signalment, survival, and prognostic factors in doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 1997;11:323–6.
30. Calvert CA. Dilated congestive cardiomyopathy in doberman pinschers. *Comp Cont Educ Pract.* 1986;8:417–30
31. Calvert CA, Hall G, Jacobs G, et al. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984–1991). *J Am Vet Med Assoc.* 1997;210:505–11.
32. Brownlie SE, Cobb MA. Observations on the development of congestive heart failure in Irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy. *J Small Anim Pract.* 1999;40:371–7.
33. Wess G, Schulze A, Butz V, et al. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med.* 2010;24:533-8.
34. O'Grady MR. Doberman Pinschers: Lessons learned in the first decade of study. *Proceedings 20th ACVIM Forum.* 2002;114–5.
35. Harpster N. Boxer cardiomyopathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1991;21:989–1004.
36. Fioretti M, Delli Carri E. Epidemiological survey of dilatative cardiomyopathy in dogs. *Abstract Veterinaria.* 1988;2:81.
37. Sisson D, O'Grady MR, Calvert CA. Myocardial diseases of dogs. En: Fox PR, Sisson D, Moise NS. *Textbook of canine and feline cardiology.* WB Saunders Company, Philadelphia. 1999:581-620.
38. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. *Veterinary Internal Medicine.* 8th Edition. St Louis Missouri Elsevier, 2017.

39. Stephenson HM, Fonfara S, López-Alvarez J, et al. Screening for dilated cardiomyopathy in Great Danes in the United Kingdom. *J Vet Intern Med.* 2012;26:1140–7.
40. Vollmar AC. The prevalence of cardiomyopathy in the Irish wolfhound: a clinical study of 500 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000;36:125–32.
41. The COVE STUDY GROUP. Controlled Clinical Evaluation of Enalapril in Dogs With Heart Failure: Results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J Vet Intern Med.* 1995;9:243-52.
42. Garcia-Pavia P, Cobo-Marcos M, Guzzo-Merello G, et al. Genetics in dilated cardiomyopathy. *Biomark Med.* 2013;7:517-33.
43. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017;121:731-48
44. Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet Med* 2010;12:655–67.
45. Simpson S, Edwards J, Emes RD, et al. A predictive model for canine dilated cardiomyopathy- a meta-analysis of Doberman Pinscher data. *Peer J.* 2015;3:e842.
46. Simpson S, Edwards J, Ferguson-Mignan FTN, et al. Genetics of human and canine dilated cardiomyopathy. *Int J Genom.* 2015;2015:204823.
47. Simpson S, Dunning MD, Brownlie S, et al. Multiple Genetic Associations with Irish Wolfhound Dilated Cardiomyopathy. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6374082.
48. Simpson S, Rutland P, Rutland CS. Genomic Insights into Cardiomyopathies: A Comparative Cross-Species Review. *Vet Sci.* 2017;4:19.
49. Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, et al. A splice site mutation in a gene encoding for pdk4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Hum Genet.* 2012;131:1319–25.
50. Philipp U, Vollmar A, Haggstrom J, et al. Multiple loci are associated with dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. *PLoS ONE.* 2012;7:e36691.
51. Meurs KM, Stern JA, Sisson DD, et al. Association of dilated cardiomyopathy with the striatin mutation genotype in boxer dogs. *J Vet Intern Med.* 2013;27:1437–40.
52. Schatzberg SJ, Olby NJ, Breen M, et al. Molecular analysis of a spontaneous dystrophin 'knockout' dog. *Neuromuscular Disorders.* 1999;9:289–95.
53. Kittleson MD, Keene BW, Pion P, et al. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): Taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American Cocker Spaniels with decreased plasma taurine concentration. *J Vet Intern Med.* 1998;11:204-11.
54. Kittleson, M. Kienle, R. Small animal cardiovascular medicine. Mosby, St Louis, USA. 2000.
55. Sanderson SL. Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006;36:1325-43.
56. Keene BW, Kittleson MD, Rush JE, et al. Myocardial carnitine deficiency associated with dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers. Abstract. *J Vet Intern Med.* 1989;3:126.
57. Keene B, Panciera DP, Atkins CE, et al. Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc.* 1991;198:647–50.
58. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2013;123:19-26.
59. Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;189:293-7.
60. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Am J Cardiol.* 1992;69:1458-66.
61. Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, et al. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc.* 2000;217:1328–32.

62. O'Grady MR, Horne R. Occult dilated cardiomyopathy: an echocardiographic and electrocardiographic study of 193 asymptomatic Doberman pinschers. Abstract. *J Vet Intern Med.* 1992;6:112.
63. O'Grady MR, Horne R. Occult dilated cardiomyopathy: an echocardiographic and electrocardiographic study of 193 asymptomatic Doberman pinschers. In: 15th Annual Veterinary Medical Forum 1995. p. 298–99.
64. Calvert CA, Chapman WL, Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1982;181:598–602.
65. Hazlett MJ, Maxie MG, Allen DG, et al. A retrospective study of heart disease in Doberman Pinscher dogs. *Can Vet J.* 1983;24:205–10.
66. Proschowsky HF, Rugbjerg H, Ersbøll AK. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine.* 2003;58:63–74.
67. Domanjko-Petric A, Stabej P, Zemva A (2002) Dilated cardiomyopathy in the Dobermann dog: survival, causes of death and a pedigree review in a related line. *J Vet Cardiol.* 2002;4:17–24.
68. Fuentes VL, Corcoran B, French A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2002;16:255–61.
69. O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, et al. Effect of pimobendan on case fatality rate in doberman pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2008;22:897–904.
70. Petric AD, Stabej P, Zemva A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: survival, causes of death and a pedigree review in a related line. *J Vet Cardiol.* 2002;4:17–24.
71. Meurs KM, Fox PR, Norgard MM, et al. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *J Vet Intern Med.* 2007;21:1016–21.
72. Philipp U, Broschk C, Vollmar A, et al. Evaluation of tafazzin as candidate for dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. *J Hered.* 2007;98:506–509.
73. Phillip U, Vollmar A, Distl O. Evaluation of six genes for dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. *Anim Genet.* 2007;39:84–92.
74. Phillip U, Vollmar A, Distl O. Evaluation of the titin-cap (TCAP) as candidate for dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. *Anim Biotechnol.* 2008;19:231–6.
75. O'Sullivan ML, O'Grady MR, Pyle WG, et al. Evaluation of 10 genes encoding cardiac proteins in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2011;72:932–9.
76. Stabej P, Imholz A, Versteeg S A, et al. Characterization of the canine desmin (DES) gene and evaluation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in the Dobermann. *Gene.* 2004;340:241–9.
77. Stabej P, Leegwater PA, Imholz S, et al. The canine sarcoglycan delta gene: BAC clone contig assembly, chromosome assignment and interrogation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in Doberman dogs. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111:140–6.
78. Stabej P, Leegwater PA, Stokhof AA, et al. Evaluation of the phospholamban gene in purebred large-breed dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2005;66:432–6.
79. Wiersma AC, Leegwater PA, van Oost BA, et al. Canine candidate genes for dilated cardiomyopathy: annotation of and polymorphic markers for 14 genes. *BMC Vet Res.* 2007;3:28.
80. Wiersma AC, Stabej P, Leegwater PAJ, et al. Evaluation of 15 candidate genes for dilated cardiomyopathy in the Newfoundland dog. *J Hered.* 2008;99:73–80.
81. Spier AW, Meurs KM, Coover DD, et al. Use of western immunoblot for evaluation of myocardial dystrophin, α -sarcoglycan, and β -dystroglycan in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2001; 62: 67–71.
82. Meurs KM, Ederer M, Stern J. Evaluation of five desmosomal genes in Boxer arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2007;68:1338–41.

83. Meurs KM, Hendrix KP, Norgard MM. Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2008;68:1050–3.
84. Meurs KM, Mauceli E, Acland G, et al. Genomewide association identifies a mutation for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Boxer. *Proc ACVIM.* 2009:864e865.
85. Meurs KM, Norgard MM, Kuan M, et al. Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2009;23:840-3.
86. Meurs KM, Mauceli E, Lahmers S, et al. Genome-wide association identifies a mutation in the 3' untranslated region of striatin, a desmosomal gene, in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Genet.* 2010;20:315–24.
87. Meurs KM, Stern JA, Reina Doreste Y, et al. Natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the boxer dog: a prospective study. *J Vet Intern Med.* 2014;28:1214–20.
88. Wynn RM, Kato M, Chuang JL, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase-4 structure reveal a metastable open conformation fostering robust core-free basal activity. *J Biol Chem.* 2010;12:25305–15.
89. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58.
90. Saddik M, Gamble J, Witters LA, et al. Acetyl-CoA carboxylase regulation of fatty acid oxidation in the heart. *J Biol Chem.* 1993;268:25836–45.
91. Sandusky GE Jr, Capen CC, Kerr KM. Histological and ultrastructural evaluation of cardiac lesions in idiopathic cardiomyopathy in dogs. *Can J Comp Med.* 1984;48:81-6.
92. McCutcheon LJ, Cory CR, Nowack L, et al. Respiratory chain defect of myocardial mitochondria in idiopathic dilated cardiomyopathy of Doberman pinscher dogs. *Can J Physiol Pharmacol.* 1992;70:1529-33.
93. Lei B, Lionetti V, Young ME, et al. Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;36:567–76.
94. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, et al. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992;86:1810-8.
95. O'Brien PJ, O'Grady M, McCutcheon LJ, et al. (1992) Myocardial myoglobin deficiency in various animal models of congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1992;24:721-30.
96. O'Brien PJ. Deficiencies of myocardial troponin-T and creatine kinase MB isoenzyme in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 1997;58:11-6.
97. Tamargo J, Delpón E. Pharmacologic bases of antiarrhythmic therapy. Chapter 54. En: *Cardiac Electrophysiology.* 8th Edition. Eds. Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG. Elsevier. Philadelphia. 2017. pp. 513-524.
98. Owczarek-Lipska M, Mausberg T-B, Stephenson H, et al. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. *Animal Genetics.* 2013;44:121–239.
99. Owczarek-Lipska M, Mausberg TB, Stephenson H, et al. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. *Anim Genet.* 2013;44:239
100. Hoey A. Canine dilated cardiomyopathy -are there defects at the receptor level? Abstract. Proceedings, British Small Anim Veterinary Medical Association, 1991, p. 142.
101. Harpster NK. Boxer Cardiomyopathy. Kirk R, editor. Ed. *Current Veterinary Therapy.* VIII. Philadelphia: WB Saunders, 1983, pp. 329-337.
102. Baumwart RD, Meurs KM, Atkins CE, et al. Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic abnormalities in Boxers with cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction: 48 cases (1985–2003) *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226:1102–4.

103. Palermo V, Stafford Johnson MJ, et al. Cardiomyopathy in Boxer dogs: a retrospective study of the clinical presentation, diagnostic findings and survival. *J Vet Cardiol Off J Eur Soc Vet Cardiol.* 2011;13:45-55.
104. Nader M, Alotaibi S, Alsolme E, et al. Cardiac striatin interacts with caveolin-3 and calmodulin in a calcium sensitive manner and regulates cardiomyocyte spontaneous contraction rate. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95:1306-12.
105. Dukes-McEwan J, Jackson IJ. The promises and problems of linkage analysis by using the current canine genome map. *Mamm Genome.* 2002;13:667-72.
106. Wang J, Bingaman S, Huxley VH. Intrinsic sex-specific differences in microvascular endothelial cell phosphodiesterases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H1146-54.
107. Pyle RL, Patterson DF, Chacko S. The genetics and pathology of discrete subaortic stenosis in the Newfoundland dog. *Am Heart J.* 1976;92:324-34.
108. Oyama MA, Chittur S, Reynolds CA. Decreased triadin and increased calstabin2 expression in Great Danes with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2009; 23:1014-9.
109. Oyama MA, Chittur S. Genomic expression patterns of cardiac tissues from dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2005;66:1140-55.
110. Dambach DM, Lannon A, Sleeper MM, et al. Familial dilated cardiomyopathy of young Portuguese water dogs. *J Vet Intern Med.* 1999;13:65-71
111. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *J. Am. Med. Assoc.* 2006;296:1867-76.
112. Werner P, Raducha MG, Prociuk U, et al. A novel locus for dilated cardiomyopathy maps to canine chromosome 8. *Genomics.* 2008;91:517-21.
113. Schatzberg S. J., Olby N. J., Breen M., et al. Molecular analysis of a spontaneous dystrophin 'knockout' dog. *Neuromuscular Disorders.* 1999;9(5):289-295
114. Tamargo J, Delpón E. Generalidades del aparato cardiovascular. La célula cardiaca. En: *Fisiología Humana.* Ed. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, Lahera V, Mora F, Romano M, Tamargo J. Ed. McGraw Hill-Interamericana. 4ª Edición. México 2010:486-496
115. Tamargo J, Delpón E. La función de bomba del corazón: el ciclo cardiaco. En: *Fisiología Humana.* Ed. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, Lahera V, Mora F, Romano M, Tamargo J. Ed. McGraw Hill-Interamericana. 4ª Edición. México 2010:522-541
116. Tamargo J, Delpón E. Sección V: Aparato circulatorio. Farmacología de la insuficiencia cardiaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos. En: *Farmacología Humana (6ª edición).* Ed.: Jesús Flórez. Elsevier Masson. Barcelona 2013:581-594
117. Tamargo J, Delpón E. Sección V: Aparato circulatorio. Farmacología de la insuficiencia cardiaca II. Fármacos diuréticos, vasodilatadores e inhibidores neurohumorales. En: *Farmacología Humana (6ª edición).* Ed.: Jesús Flórez. Elsevier Masson. Barcelona 2013:595-605.
118. Tidholm A, Jonsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Vet Pathol.* 2005; 42:1-8.
119. Aupperle H, Marz I, Baldauf K, et al Pathology of DCM in Great Danes. *J Veterinary Internal Medicine.* 2014;28:730.
120. Lobo L, Carvalheira J, Canada N, et al. Histologic characterization of dilated cardiomyopathy in Estrela mountain dogs. *Vet Pathol.* 2010;47:637-42.
121. Calvert CA, Jacobs GJ, Kraus M, et al. Signal-averaged electrocardiograms in normal Doberman pinschers. *J Vet Intern Med.* 1998;12:355-64.
122. Calvert CA, Jacobs GJ. Heart rate variability in Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2000;61:506-11.

123. Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985–1998). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004;40:24–28.
124. Singletary GE, Morris NA, Lynne O'Sullivan M, et al. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med.* 2012;26:1330–6.
125. Wess G, Simak J, Mahling M, et al. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2010;24:843–9.
126. Rush JE, Keene BW. ECG of the month. The sudden death of a dog with dilatative cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;194:52–3.
127. Calvert CA, Meurs K. Doberman pinscher occult cardiomyopathy. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. *Current Veterinary Therapy XIII.* Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. pp. 756–760.
128. Meurs KM. Boxer dog cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2004;34:1235–44.
129. Ynaraja E, Ynaraja E, Morales M. Bases de la cardiología canina. Colección Textos Universitarios. Gobierno de Canarias. Ed Litografía A Romero S.A. Tenerife. 2001.
130. Ynaraja E, Ynaraja E. Manual clínica de cardiología básica en el perro y en el gato. Ed. Servet Diseño y Comunicación S.L. Zaragoza 2005.
131. Wess G, Schulze A, Geraghty N, et al. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med.* 2010;24:367-71.
132. Calvert CA, Jacobs GJ, Kraus M. Possible ventricular late potentials in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213:235–9.
133. Stern JA, Meurs KM, Spier AW, et al. Ambulatory electrocardiographic evaluation of clinically normal adult Boxers. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:430–3.
134. Motskula PF, Linney C, Palermo V, et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *J Vet Intern Med.* 2013;27:904–12.
135. Meurs KM, Spier AW, Miller MW, et al. Familial ventricular arrhythmias in boxers. *J Vet Intern Med.* 1999;13:437–9.
136. Toivonen L. Spontaneous variability in the frequency of ventricular premature complexes over prolonged intervals and implications for antiarrhythmic treatment. *Am J Cardiol.* 1987;60:608-12.
137. Wess G, Domenech O, Dukes-Ewan J, et al. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol.* 2017;19:405-1
138. Klüser L, Holler PJ, Simak J, et al. Predictors of sudden cardiac death in doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2016;30:722-32.
139. Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, et al. Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996–2005). *J Vet Intern Med.* 2009;23:1–6.
140. Wess G, Butz V, Mahling M, et al. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Am J Vet Res.* 2011;72:642–9.
141. Winter RL, Saunders AB, Gordon SG, Buch JS, Miller MW. Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2017;19:124-31.
142. Oyama MA, Boswood A, Connolly DJ, et al. Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *J Am Vet Med Assoc.* 2013;243:71-82.

143. Jishi F, Hudson PR, Williams CP, Jones et al. Laboratory issues, and clinical outcomes in a district general hospital: crossover study with “traditional” markers of myocardial infarction in a total of 1990 patients. *J Clin Pathol*. 2004;57:1027e32.
144. Baumwart RD, Orvalho J, Meurs KM. Evaluation of serum cardiac troponin I concentrations in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res*. 2007;68:524–8.
145. Payne EE, Roberts BK, Schroeder N, et al. Assessment of a point-of-care cardiac troponin I test to differentiate cardiac from noncardiac causes of respiratory distress in dogs. *J Vet Emerg Crit Care San Antonio*. 2011;21:217-25.
146. Guglielmini C, Civitella C, Diana A, et al. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*. 2010;24:145-52.
147. Fonfara S, Loureiro J, Swift S, et al. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J*. 2010;184:334-9.
148. Burgener IA, Kovacevic A, Mauldin GN, et al. Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *J Vet Intern Med*. 2006;20:277-83.
149. Langhorn R, Oyama MA, King LG, et al. Prognostic Importance of Myocardial Injury in Critically Ill Dogs with Systemic Inflammation. *J Vet Intern Med*. 2013;27:895-903.
150. Hamacher L, Dorfelt R, Muller M, et al. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Intern Med*. 2015;29:164-70 .
151. O’Grady MR, O’Sullivan ML, Minors SL, et al. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med*. 2009;23:977-83.
152. Summerfield NJ, Boswood A, O’Grady MR, et al. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *J Vet Intern Med*. 2012;26:1337–49.
153. McEwan JD. Canine dilated cardiomyopathy 2. Pathophysiology and treatment. In *Practice*. 2000;22:620–8.
154. Smith CE, Freeman LM, Rush JE, et al. Omega-3 Fatty Acids in Bóxer Dogs with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*. 2007;21:265–73.
155. Ware, W. Cardiovascular disease in small animal medicine. Manson publishing. En: *Myocardial diseases of the dog*. 2007, pp. 280-28.
156. Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy—a silver bullet? *J Am Anim Hosp Assoc*. 2006;42:90–3.
157. Boswood A. Current use of pimobendan in canine patients with heart disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010;40:571-80.
158. Boyle KL, Leech E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2012;22:398-408.
159. Chen CH, Nakaya Y, Minami K, et al. Effects of pimobendan and its active metabolite, UD-CG 212 Cl, on Ca²⁺-activated K⁺ channels in vascular smooth-muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;30:739-43.
160. Lombard CW, Jöns O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2006;42:249-61.
161. Erlemeier HH, Kupper W, Bleifield W. Comparison of hormonal and hemodynamic changes after long-term therapy with pimobendan or enalapril—A double-blind randomised study. *Eur Heart J*. 1991;12:889–99.
162. Sasaki T, Kubo T, Komamura K, et al. Effect of long-term treatment with pimobendan on neurohumoral factors in patients with non-ischemic chronic moderate heart failure. *J Cardio*. 1999;33:317–25.

163. Iwasaki A, Matsumori A, Yamada T, et al. Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis. *J Am Coll Cardio*. 1999;33:1400–7
164. Asanoi H, Ishizaka S, Kameyama T, et al. Disparate inotropic and lusitropic response to pimobendan in conscious dogs with tachycardia-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23:268–74.
165. Caballero R, López-Sendón JL, Tamargo J. Capítulo 21. Fármacos con efecto inotrópico positivo. En: Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. (19ª edición). Ed. Lorenzo P y cols. Buenos Aires; Madrid: Ed. Médica Panamericana 2017:345-357.
166. Tamargo J. Sección V: Aparato circulatorio. Fármacos antiarrítmicos. En: *Farmacología Humana* (6ª edición). Ed.: Jesús Flórez. Elsevier Masson. Barcelona 2013:615-632.
167. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27:178–186.
168. Pouleur H, Hanet C, Schroder E, et al. Effects of pimobendan (UD-CG 115 BS) on left ventricular inotropic state in conscious dogs and in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14(Suppl 2):S18–S22.
169. Smith PJ, French AT, Van Israel N, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract*. 2005;46:121–30.
170. Lamontagne J, DiFruscia R. Cardiomyopathie dilatee canine: la survie apres le diagnostic. *Med Vet Quebec*. 1991;21:141.
171. The IMPROVE Study Group. Acute and short-term hemodynamics, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: Results of the Invasive Multicenter Prospective Veterinary Evaluation of Enalapril Study. *J Vet Int Med*. 1995;9:234–42.
172. Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, et al. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc*. 1998;213:1573-7.
173. BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol*. 1999;1:7-18.
174. Schuller S, Van Israël N, Vanbelle S, et al. Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2011;34:322-31.
175. Bernay F, Bland JM, Häggström J, et al. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2010;24,331–41
176. Martin MWS, Stafford Johnson MJ, et al. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *J Small Anim Pract*. 2009;50:23–9.
177. Monnet E, Orton EC, Salman M, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. *J Vet Intern Med*. 1995;9:12-7.
178. O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers: a 4.5 year follow-up (abstract). *J Vet Intern Med*. 1998;12:199.
179. Wotton PR. Dilated cardiomyopathy (DCM) in closely related Boxers dogs and its possibly resemblance to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) in humans. *Proc 17th Ann Vet Med Forum ACVIM*. 1999:88-9.
180. Philipp U, Vollmar A, Distl O. Evaluation of six candidate genes for dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. *Anim Genetics*. 2008;39:88–89.

181. Lynne O'Sullivan M, O'Grady MR, Glen Pyle W, et al. Evaluation of 10 genes encoding cardiac proteins in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2011;72:932–8.
182. Parker HG, Kim LV, Sutter NB, et al. Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science.* 2004;304:1160–4.
183. Friedenberg SG, Chdid L, Keene B, et al. Use of RNA-seq to identify cardiac genes and gene pathways differentially expressed between dogs with and without dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res.* 2016;77:693-9.
184. Ashrafian H, Docherty L, Leo V, et al. A mutation in the mitochondrial fission gene *Dnm1l* leads to cardiomyopathy. *PLoS Genet.* 2010;6:e1001000.
185. Sibbing D, Pfeufer A, Perisic T, et al. Mutations in the mitochondrial thioredoxin reductase gene *TXNRD2* cause dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011; 32:1121–33.
186. Zarrouk Mahjoub S, Mehri S, Ourda F, et al. Novel m.15434C>A (p. 230L>I) mitochondrial *Cytb* gene missense mutation associated with dilated cardiomyopathy. *ISRN Cardiol.* 2012; 2012:1–6.
187. Xu X, Zhang Y, Williams J, et al. Parallel comparison of Illumina RNA-seq and Affymetrix microarray platforms on transcriptomic profiles generated from 5-aza-deoxy-cytidine treated HT-29 colon cancer cells and simulated datasets. *BMC Bioinformatics.* 2013;14(Suppl 9):S1.
188. Wang C, Gong B, Bushel PR, et al. The concordance between RNA-seq and microarray data depends on chemical treatment and transcript abundance. *Nat Biotechnol.* 2014; 32:926–932.
189. Zhao S, Fung-Leung WP, Bittner A, et al. Comparison of RNA-seq and microarray in transcriptome profiling of activated T cells. *PLoS One.* 2014;9:e78644.