

TRANSFORMACIÓN DE LA SALUD CARDÍACA:

Una nueva intervención nutricional para perros con enfermedad mixomatosa de la válvula mitral en etapas tempranas



La enfermedad cardíaca es uno de los trastornos más frecuentes en los perros y afecta a uno de cada diez pacientes caninos atendidos en la práctica de atención primaria¹. La causa más habitual de cardiopatía canina adquirida es la enfermedad mixomatosa de la válvula mitral (MMVD, por sus siglas en inglés).

En esta afección cardíaca, la válvula mitral se degenera progresivamente, lo cual tiene como consecuencias el agrandamiento de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo, un corazón que bombea menos sangre y el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Aunque la mayoría de los perros con MMVD no padecen insuficiencia cardíaca y nunca la padecerán, aproximadamente el 30% presentan una cardiopatía avanzada²⁻⁴. El empeoramiento hacia una insuficiencia cardíaca conlleva un pronóstico mucho más desfavorable y disminuye la calidad de vida de los perros. Una intervención que retrase efectivamente el avance de la MMVD en los perros que se encuentran en las primeras fases de la cardiopatía podría mejorarles la calidad de vida y promover su longevidad.

ÍNDICE

2	Un corazón sano necesita un suministro de energía continuo
2	El corazón deficiente: una crisis de energía
3	Hallazgos de estudios con tecnologías ómicas
4	Enfermedad mixomatosa de la válvula mitral (MMVD)
4	Comprensión de la MMVD
6	Avance de la MMVD
8	Estudios sobre avances nutricionales para perros con MMVD en etapas tempranas
8	Identificación de nutrientes específicos que tienen beneficios para la protección cardíaca
9	Un estudio nutricional demostró que los alimentos con una Fórmula de Protección Cardíaca (CPB, por sus siglas en inglés) retrasa el avance de la MMVD en etapas tempranas en los perros
11	Estudio metabolómico: relaciona los beneficios clínicos de los nutrientes de la CPB con los cambios celulares

UN CORAZÓN SANO NECESITA UN SUMINISTRO DE ENERGÍA CONTINUO

El corazón de un perro puede latir hasta mil millones de veces durante toda su vida⁵. Para mantener el corazón bombeando en condiciones que cambian constantemente (en reposo, mientras corre, sano o enfermo), se requiere un suministro continuo de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés).

El corazón no puede almacenar energía para usarla posteriormente. Si las células dejaran repentinamente de producir ATP, el corazón solo podría latir 12 veces más⁶.

Para satisfacer estas demandas de energía, cada cardiomiocito contiene miles de mitocondrias, las fábricas celulares para producir energía^{7,8}.

En el corazón de un mamífero adulto sano, el 90% del ATP se obtiene a partir de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga^{6,9}.

Sin embargo, las mitocondrias tienen la flexibilidad metabólica para utilizar diferentes sustratos de energía y satisfacer las demandas de ATP según la carga cardíaca de trabajo, la disponibilidad de las fuentes de energía y el estado nutricional del animal.



Gráfico 1:

Los ácidos grasos de cadena larga son esenciales, ya que el cuerpo no puede producirlos de forma natural. La energía restante viene de la oxidación de la glucólisis, y de otras fuentes de energía^{6,9,10}.

El corazón deficiente: una crisis de energía

La enfermedad cardíaca alude a la patología cardíaca, tanto si afecta al miocardio, a las válvulas cardíacas, o al metabolismo del corazón. Sin embargo, la insuficiencia cardíaca hace referencia a los signos clínicos, como la acumulación de líquido en los pulmones o en el abdomen, que ocurre cuando el corazón no puede compensar los cambios asociados a la enfermedad cardíaca.

La enfermedad cardíaca no siempre provoca insuficiencia cardíaca. El diagnóstico depende de la enfermedad, de su índice de avance, y de la salud general del perro¹. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo con más de 500 perros, un 70% de los perros que padecía la enfermedad de válvula mitral no desarrolló una insuficiencia cardíaca. Sin embargo, alrededor de un 30% avanzó a una fase más grave de la enfermedad cardíaca después de varios años: un 18% de los perros con MMVD desarrolló insuficiencia cardíaca sintomática en el plazo de un año, y, alrededor de un 11% de los perros asintomáticos murió por causa de insuficiencia cardíaca en el plazo de 5 años².

En un corazón deficiente, el metabolismo energético comprometido es un factor crítico^{6,10,11}. Un análisis breve de cómo el corazón satisface sus necesidades energéticas revela cómo la nutrición podría desempeñar un papel fundamental en el tratamiento de las enfermedades cardíacas.

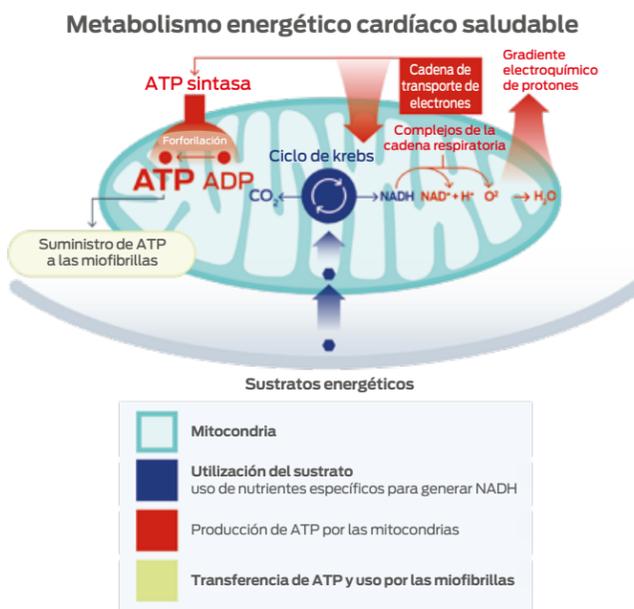


Gráfico 2:

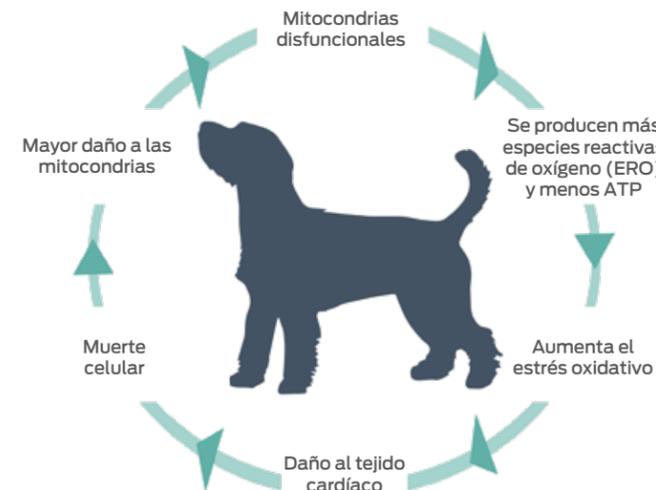
Las mitocondrias convierten en ATP la energía química almacenada en ácidos grasos, en la glucosa y en otros sustratos, y ese ATP alimenta las contracciones del corazón. La falta de producción de una cantidad adecuada de energía produce una insuficiencia mecánica del corazón [adaptado de Neubauer, 2007].

En general, el metabolismo energético cardíaco tiene tres componentes¹⁰:

- Uso de sustratos específicos para generar energía
- Producción de ATP por fosforilación oxidativa mitocondrial
- Transferencia de ATP dentro de las células del miocardio (miofibrillas)

Los estudios en animales y en personas demuestran que puede haber cambios en cualquiera de los tres componentes del metabolismo energético cardíaco o en todos ellos: utilización de sustrato, fosforilación oxidativa o metabolismo del ATP¹².

Si, como consecuencia de alguna enfermedad, las mitocondrias no desempeñan su función (disfunción mitocondrial), la producción de ATP es menos eficiente. Con menos energía para alimentar la contracción muscular, el corazón pierde eficacia.



Debido a esta disfunción mitocondrial, también se producen más especies reactivas de oxígeno (ERO), que aumentan el estrés oxidativo y conducen al daño celular. Esto puede provocar un ciclo de producción de energía progresivamente ineficiente^{9,10,12-15}.

Hallazgos de estudios con tecnologías ómicas

Los estudios — tanto en personas como en animales — han demostrado que la expresión genética y los perfiles de los metabolitos asociados al metabolismo energético son diferentes significativamente entre un corazón sano y uno enfermo¹⁶⁻²⁰.

Los científicos de Purina aplicaron tecnologías metabólicas y transcriptómicas para comprender mejor los cambios moleculares que presentan los perros con MMVD en etapas tempranas¹⁸.

Entre los cambios clave identificados en este estudio multiómico, los científicos observaron lo siguiente:

- 54 metabolitos séricos fueron significativamente diferentes entre perros sanos y perros con MMVD
- Más de 1000 transcripciones de genes en la válvula mitral y el tejido del ventrículo izquierdo se expresaron de un modo diferente

Estos cambios representan vías alteradas asociadas con lo siguiente:

- Metabolismo energético y bioenergética
- Estrés oxidativo
- Mediadores inflamatorios
- Homeostasis de la matriz extracelular

Además, la expresión génica y los niveles de metabolitos para el metabolismo de la glucosa y la glucólisis anaeróbica aumentaron. Esto indica que, en los perros con MMVD, el corazón utilizaba vías de producción de ATP menos eficientes que no suele utilizar un corazón sano.

De manera similar a los hallazgos en los estudios de insuficiencia cardíaca humana^{6,9,10}, estos cambios sugieren que el metabolismo cardíaco en perros con MMVD poco a poco va dejando de utilizar ácidos grasos de cadena larga como sustrato primario para la energía. El proceso de producción de energía se vuelve menos eficiente en general.

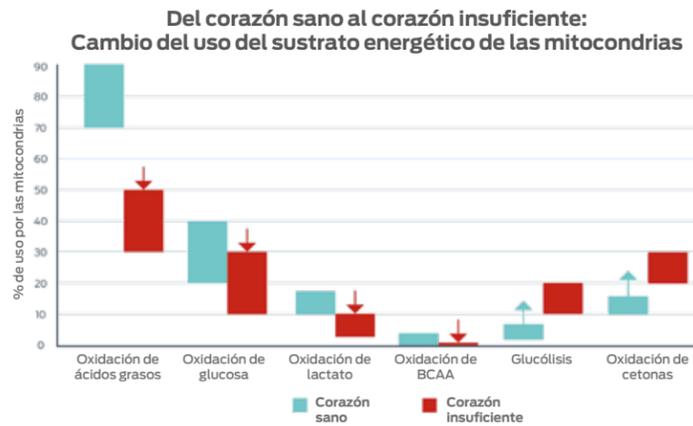


Gráfico 3: Este gráfico muestra el cambio en las fuentes de energía que utilizan las mitocondrias en un corazón con insuficiencia.

Estos parámetros bioenergéticos alterados ofrecen información sobre las posibilidades de intervenciones nutricionales. Las investigaciones sugieren que los nutrientes que proporcionan fuentes de energía alternativas y que abordan otros cambios metabólicos presentes en la MMVD podrían transformar los tratamientos cardíacos.

ENFERMEDAD MIXOMATOSA DE LA VÁLVULA MITRAL (MMVD)

Comprensión de la MMVD

La enfermedad mixomatosa de la válvula mitral es la cardiopatía canina más frecuente y representa aproximadamente el 75% de las cardiopatías adquiridas en perros^{1,21-23}. La mayor incidencia se da en perros adultos, pequeños y medianos (menos de 20 kg de peso)^{1,24}.



Las razas de perros pequeños, como los caniche miniatura, los teckels, los yorkshire terriers y los whippets, son más propensos a padecer MMVD, y casi un 100% de los cavalier king charles spaniels padecen esta afección cardíaca^{25, 26}. Algunos perros de razas grandes, como los pastores alemanes y los doberman pinschers, también pueden padecer esta valvulopatía².

La válvula mitral mantiene un flujo sanguíneo unidireccional desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo. A partir de su degeneración mixomatosa, se forman nódulos en los bordes valvulares, que habitualmente son delgados y translúcidos. A medida que la MMVD empeora, el tejido de la válvula se engrosa y ya no forma un sello hermético cuando el corazón se contrae. Este sello “con fugas” provoca que la sangre regurgite hacia la aurícula izquierda.

Con el tiempo, la degeneración valvular y el aumento de la regurgitación mitral dilatan la aurícula izquierda y ocasionan el remodelado compensatorio del ventrículo izquierdo, lo cual se traduce en una insuficiencia cardíaca. Aproximadamente el 30% de los perros con MMVD también tienen insuficiencia de la válvula tricúspide²⁷.

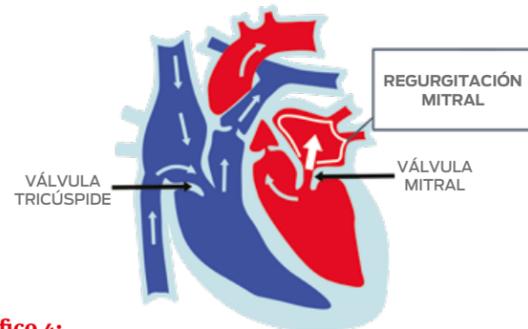


Gráfico 4: Como resultado de la MMVD, la válvula mitral se engrosa progresivamente y se vuelve menos eficaz para mantener el flujo de sangre en un solo sentido desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo. Esta regurgitación mitral conduce a la remodelación del corazón y, eventualmente, al riesgo de insuficiencia cardíaca.

A nivel molecular, un paso clave en el desarrollo de la MMVD es la transformación de células específicas en la matriz extracelular de la válvula. Los estudios demuestran que las células valvulares intersticiales (CIV) se transforman en miofibroblastos activos, alterando la estructura (y funcionamiento) flexible de la válvula²⁸. El mecanismo detrás de estos cambios aún no se conoce, pero la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5HT) parece tener un papel importante en la patogenia de la enfermedad. Una mejor comprensión de cómo la serotonina ayuda a desencadenar la activación de CIV puede conducir a un mejor tratamiento de la MMVD en el futuro^{29,30}.

La lista de sinónimos de la MMVD refleja la variedad de cambios que se produjeron en esta enfermedad^{2, 27}.

- Enfermedad de la válvula mitral o valvulopatía mitral (MVD, por sus siglas en inglés)
- Enfermedad valvular degenerativa o valvulopatía degenerativa (DMVD, por sus siglas en inglés)
- Insuficiencia crónica de la válvula mitral (CMVI, por sus siglas en inglés)
- Enfermedad de la válvula auriculoventricular o valvulopatía auriculoventricular (AVD, por sus siglas en inglés)
- Enfermedad valvular crónica o valvulopatía crónica (CVD, por sus siglas en inglés)
- Insuficiencia valvular auriculoventricular (AVVI, por sus siglas en inglés)
- Endocardiosis
- Endocarditis valvular crónica

El diagnóstico de la MMVD subclínica se basa en la auscultación y en los signos observables. En la mayoría de los perros, la cardiopatía se descubre cuando se ausculta un soplo sistólico apical ventricular izquierdo durante un examen de rutina^{1,31}. Otros estudios de diagnóstico pueden incluir la radiografía torácica, para obtener el índice vertebral cardíaco de referencia (VHS, por sus siglas en inglés); evaluar el tamaño del corazón y cualquier cambio pulmonar.

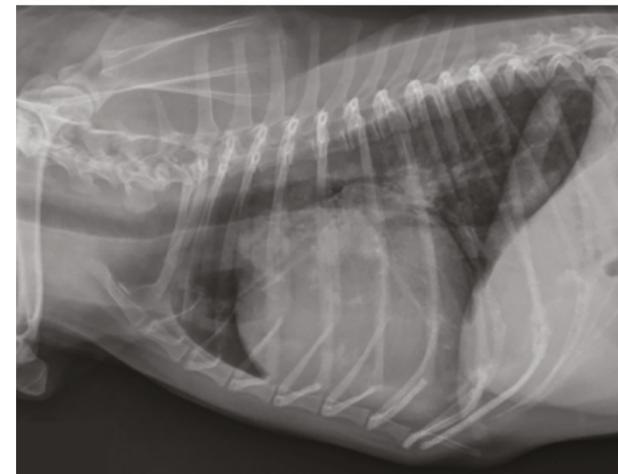


Gráfico 5: Radiografía de tórax, de perfil derecho, de un perro con MMVD en la fase B2 de la clasificación del ACVIM. Imagen cortesía de: Rebecca Stepien, DVM, MS, DACVIM (Cardiología, Universidad de Wisconsin, EE. UU.)

Aunque estudios recientes demuestran que las radiografías confirman la MMVD³², la ecocardiografía todavía se considera el método de referencia para evaluar la estructura y el funcionamiento cardíacos.

De acuerdo con las pautas de consenso del Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM), los perros con MMVD se clasifican en una de las cuatro fases, según los hallazgos clínicos y la evaluación ecocardiográfica. Un panel de cardiólogos veterinarios desarrolló este esquema de clasificación para vincular la gravedad de los cambios morfológicos del corazón y los signos clínicos con los tratamientos apropiados para cada fase^{1,24}.

ESQUEMA DE CLASIFICACIÓN DEL ACVIM DE LA MMVD

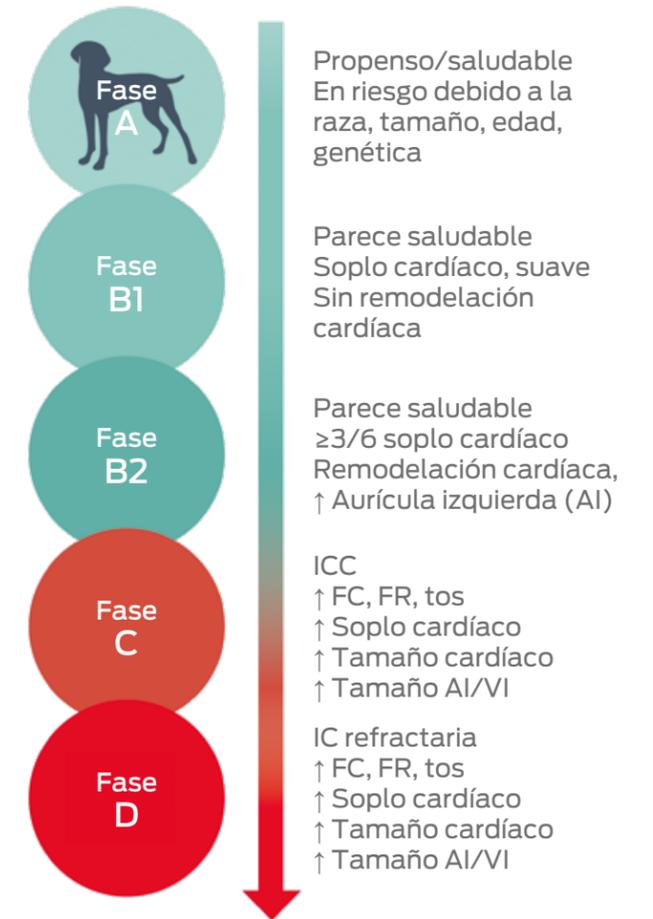


Gráfico 6: Las pautas de consenso de ACVIM para la clasificación de perros con MMVD se adaptaron a partir de los sistemas de clasificación funcional para enfermedades cardíacas en las personas y en los perros, incluidos los sistemas que desarrolló la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés) y el Consejo Internacional para la Salud Cardíaca en Pequeños Animales (ISACHC, por sus siglas en inglés).

En comparación con los perros que padecen MMVD en etapas tempranas, aquellos con signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) tienen un período de supervivencia mucho más corto³²⁻³⁷.

La insuficiencia cardíaca es la tercera causa más frecuente de muerte en perros³⁸.

Cuando los perros padecen insuficiencia cardíaca clínica, los objetivos incluyen tratar los signos clínicos, retrasar el avance de la ICC y mantener la calidad de vida. La mayoría de los perros reciben alguna combinación terapéutica con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de aldosterona o inotrópicos positivos^{1,24,39}.

Actualmente, las recomendaciones sobre el tratamiento nutricional para perros con MMVD se enfocan en las fases más avanzadas de la enfermedad, después de la insuficiencia cardíaca, y se centran en tratar los signos clínicos.



Gráfico 7: Este diagrama destaca las recomendaciones actuales del ACVIM para el tratamiento nutricional de perros con MMVD¹.

Estas son algunas de las recomendaciones:

- Mantener la ingesta de proteínas y calorías
- Vigilar la concentración de potasio debido a las pérdidas causadas por los diuréticos
- Restringir moderadamente la ingesta de sodio para mitigar la acumulación de líquidos

Aunque los estudios en seres humanos han relacionado la alta ingesta de sal con la hipertensión arterial y, a su vez, con sus efectos negativos en la salud cardíaca, los estudios no han demostrado que el sodio desempeñe un papel preponderante en las cardiopatías de los perros. Debe evitarse la restricción excesiva de sodio, ya que estimula la activación de la aldosterona, que puede tener efectos adversos⁴⁰. Sin embargo, una restricción moderada del sodio contribuye a estabilizar los síntomas de la sobrecarga de líquidos de la insuficiencia cardíaca (la reducción del gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca estimula el sistema renina-angiotensina y conduce a una mayor retención de líquidos⁴¹⁻⁴⁴).

La palatabilidad del alimento también es un factor nutricional importante. La caquexia cardíaca es frecuente en perros con ICC y se asocia con tiempos de supervivencia significativamente más cortos⁴⁵⁻⁴⁷. También, se recomiendan los ácidos grasos omega-3 para reducir la inflamación, que puede ser importante en la caquexia^{45,48-51}.

Todas estas recomendaciones tienen como objetivo reducir la carga de trabajo del corazón insuficiente y tratar los signos clínicos.

Avance de la MMVD

El índice de avance de la MMVD es variable y difícil de predecir. Sin embargo, el diagnóstico es más favorable para los perros en las primeras fases de la enfermedad, sin signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)^{1,34,52}.

Existen numerosos estudios que describen biomarcadores potenciales para predecir el avance de la MMVD. Identificar los factores de pronóstico que pueden obtenerse fácilmente analizando una muestra de sangre ayudaría a los veterinarios a tratar la MMVD de los perros y a informarles a sus dueños sobre las consecuencias posibles en su mascota⁵³.

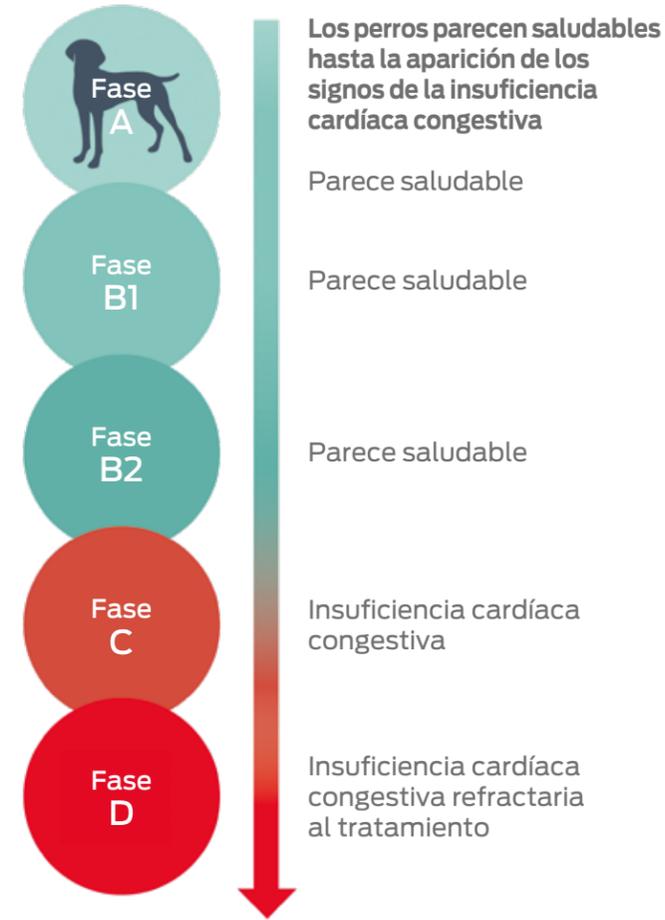


Gráfico 8: Según el esquema de clasificación ACVIM para perros con MMVD, los perros no muestran signos clínicos hasta que presentan insuficiencia cardíaca congestiva.

Los siguientes dos biomarcadores han demostrado tener cierto valor para perros con MMVD: el péptido natriurético de tipo N-terminal pro b (NT-proBNP) y la troponina I cardíaca (cTnI).

El NT-proBNP es un marcador de estrés secundario de la pared del miocardio a sobrecarga de volumen o presión. Se ha demostrado que este péptido natural permite diferenciar la ICC de las enfermedades respiratorias primarias⁵⁴⁻⁵⁷. Los estudios demuestran que el NT-proBNP también puede tener valor pronóstico en la fase inicial de la MMVD^{53,58,59}.

Las troponinas cardíacas se liberan al torrente sanguíneo después de una lesión en los cardiomiocitos. Son marcadores sensibles y específicos de lesión cardíaca por cualquier causa subyacente. Los estudios demuestran que los niveles plasmáticos del cTnI aumentan de forma anormal en perros con MMVD moderada y grave, y la concentración del cTnI se asocia negativamente con el pronóstico. Sin embargo, este marcador está más fuertemente asociado con la mortalidad por todas las causas, no con las causas cardíacas específicas^{53,60-64}.

Muchos factores están asociados con el avance de la MMVD, como la edad, el sexo, la intensidad del soplo cardíaco, el grado de prolapso valvular, la gravedad de las lesiones valvulares, el grado de insuficiencia de la válvula mitral, el grado de agrandamiento de la aurícula izquierda, la gravedad de la hipertrofia del tipo excéntrica y la rotura de cuerdas tendinosas^{3,21,25,34,57,65}.

De estos factores, el grado de dilatación de la aurícula izquierda (AI) sería el indicador más fiable del avance^{39,66,67}.

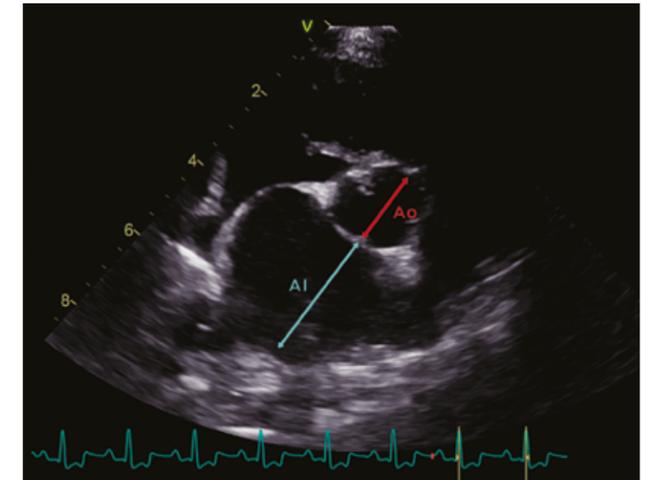


Gráfico 9: Medición ecocardiográfica del diámetro de la aurícula izquierda (AI) y la raíz aórtica (Ao). Imagen cortesía de: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiología) Universidad of Wisconsin, EE. UU.

La dilatación de la aurícula izquierda se evalúa mediante la relación entre su diámetro y el diámetro de la raíz aórtica (AI/Ao), medidos por ecocardiografía.

Ante el avance de la enfermedad, la expectativa y la calidad de vida de un perro disminuyen. Por lo tanto, el objetivo es retrasar o detener el avance de la MMVD.

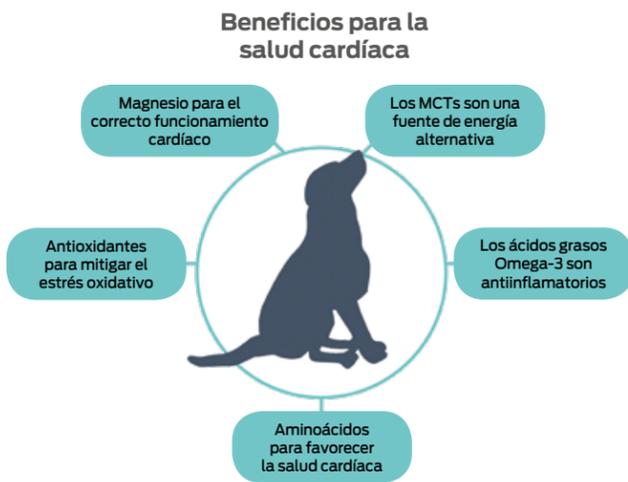
Los dueños priorizan la calidad de vida por encima de la expectativa de vida de los perros con insuficiencia cardíaca⁶⁸.

ESTUDIOS SOBRE EL AVANCE NUTRICIONAL PARA PERROS EN LA FASE TEMPRANA DE LA MMVD

Si bien los estudios han demostrado los beneficios de muchos nutrientes en la salud cardíaca, el papel de la nutrición suele pasarse por alto en el tratamiento de las enfermedades cardíacas. Con el objetivo de retrasar el avance de la enfermedad en perros con MMVD en etapas tempranas antes de que los perros muestren signos de ICC, los científicos de Purina desarrollaron una combinación de nutrientes que podría abordar los cambios metabólicos clave que identificaron previamente en perros con MMVD.

Identificación de nutrientes específicos que tienen beneficios para la protección cardíaca

Con base en los conocimientos de investigaciones ómicas anteriores, los científicos de Purina desarrollaron una **Fórmula de Protección Cardíaca (CPB del inglés Cardiac Protection Blend) que incluye los siguientes nutrientes: triglicéridos de cadena media (MCT) como fuente de energía alternativa, omega-3 para reducir la inflamación, vitamina E y otros antioxidantes, junto con aminoácidos clave y minerales importantes para la salud y el funcionamiento cardíacos.**



Los ácidos grasos de cadena larga son el sustrato principal que utilizan las mitocondrias cardíacas sanas para producir energía. En las enfermedades cardíacas, el metabolismo energético se vuelve menos eficiente, especialmente en lo que respecta a los ácidos grasos de cadena larga^{9,10,69}.



Los MCTs se hidrolizan fácilmente a ácidos grasos de cadena media (AGCM), que proporcionan un sustrato más disponible para la energía celular.

Con una cadena de carbono más corta, los AGCM proporcionan una fuente de energía más disponible porque no requieren transportadores de membrana para que las células y las mitocondrias los absorban^{70,71}. Por el contrario, los ácidos grasos de cadena larga necesitan cofactores de carnitina para su transporte a las mitocondrias⁷².

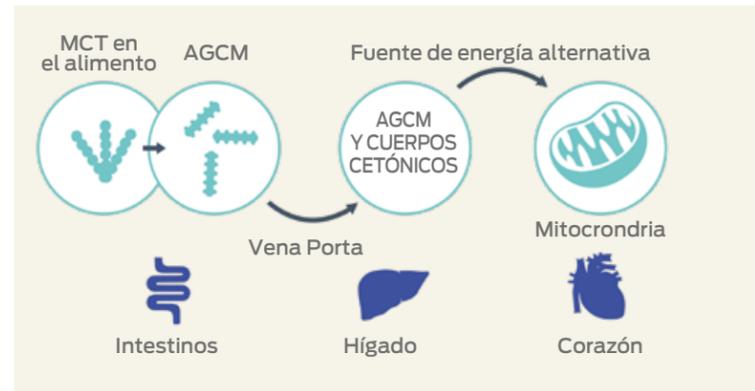


Gráfico 10:

Los triglicéridos de cadena media (MCT) en el alimento proporcionan una fuente de energía alternativa para las mitocondrias cardíacas. Los AGCM se metabolizan en AGCM, que no necesitan transportadores para ingresar a las mitocondrias para producir ATP.

Los estudios también muestran que los MCTs reducen las ERO mitocondriales y citoplasmáticas, y tienen efectos favorables para evitar el avance de la enfermedad cardíaca^{70,73,74}.

Los ácidos grasos **omega-3 de cadena larga, especialmente el ácido eicosapentaenoico (EPA), han demostrado numerosos beneficios cardíacos.** Los estudios demuestran que los omega-3 del aceite de pescado reducen los mediadores inflamatorios y el estrés oxidativo, estabilizan las arritmias cardíacas en perros, reducen la presión arterial y reducen la remodelación cardíaca^{49, 75-80}.

La taurina es el aminoácido que más abunda en el tejido cardíaco. Si bien no es un nutriente esencial para los perros, los estudios han demostrado que la taurina tiene un papel clave para mantener la contractilidad y la homeostasis del miocardio⁸¹⁻⁸³. La investigación también relacionó las deficiencias con el desarrollo de enfermedades cardíacas⁸¹.

Las concentraciones bajas de taurina se han asociado con una disminución de la sensibilidad del miocardio al calcio y la pérdida de miofibrillas⁸³⁻⁸⁵. Mientras que el mecanismo exacto de la miocardiopatía por deficiencia de taurina aún se desconoce, se ha reportado enfermedad cardíaca que responde a la taurina en determinadas razas: *cocker spaniel* americano, *golden retriever*, *doberman pinscher* y *newfoundland*⁸¹.

La lisina y la metionina son precursores de aminoácidos para la biosíntesis de carnitina, un péptido que ayuda a transportar los AGCL a las mitocondrias^{86,87}.

La vitamina E es un antioxidante bien establecido, tiene propiedades antiinflamatorias y también influye en la expresión génica para evitar las enfermedades cardíacas^{86,88,89}.

Como antioxidante, la vitamina E elimina los radicales libres y evita su formación o los elimina antes de que puedan causar daño.

Si bien los radicales libres son una consecuencia del metabolismo celular normal, si las ERO no se eliminan adecuadamente, se produce estrés oxidativo. El aumento del estrés oxidativo conduce al daño de la membrana celular, daño del ADN y la desnaturalización de proteínas.

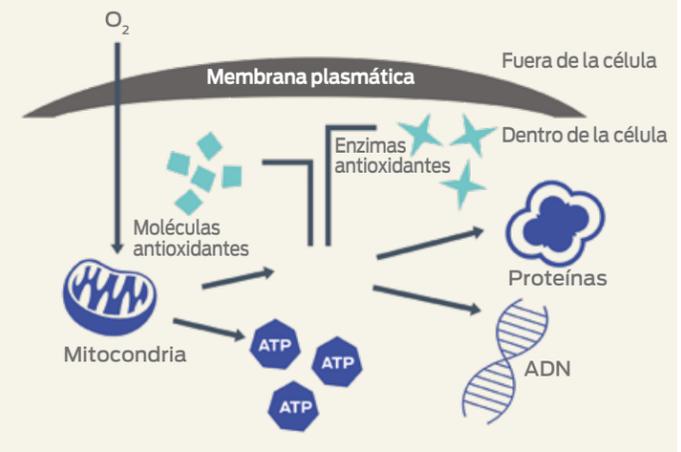


Gráfico 11:

Los antioxidantes reducen el impacto de las especies reactivas del oxígeno (ERO) y previenen el daño a las proteínas celulares, las membranas celulares o el ADN.

Los estudios demuestran que los antioxidantes pueden ser incluso más importantes en las enfermedades cardíacas porque los niveles de ERO aumentan en condiciones de disfunción mitocondrial, una característica clave de la insuficiencia cardíaca⁹⁰⁻⁹³.

Un estudio reciente demostró que la actividad de la enzima superóxido dismutasa, un eliminador de radicales libres, disminuyó gradualmente en perros con estadios avanzados de la enfermedad de la válvula mitral⁹⁴.

El magnesio es un mineral que, según se ha demostrado, desempeña múltiples tareas para mantener un funcionamiento cardíaco saludable. En los cardiomiocitos, forma complejos con ATP para enviar esta energía molecular fuera de las mitocondrias. Entre sus funciones, el magnesio proporciona una acción antiarrítmica y actúa como antioxidante. En los humanos, la concentración inadecuada de magnesio se correlaciona con la insuficiencia cardíaca y más riesgo de trastornos cardiovasculares⁹⁵⁻⁹⁸.



Un estudio nutricional demostró que la alimentación con una Fórmula de Protección Cardíaca (CPB) retrasa el avance de la MMVD en etapas tempranas en los perros

Un estudio de intervención nutricional de seis meses de duración controlado con placebo demostró la eficacia de la fórmula CPB de nutrientes para retrasar el avance de la enfermedad y mejorar el funcionamiento cardíaco de los perros con MMVD en etapas tempranas (fase B1 o B2)⁹⁹.

Este ensayo de alimentación aleatorizado y con enmascaramiento inscribió a 19 perros en la fase B1 o B2 de la cardiopatía. Se asignó al azar a los perros en dos grupos según edad, sexo, raza, peso corporal y grado de soplo; luego, se los alimentó con una dieta completa y balanceada (grupo CONTROL) o con la fórmula CPB. Se mantuvo a todos los perros que tomaban medicamentos para el corazón antes de la inscripción con los mismos medicamentos durante todo el ensayo. Se los sometió a una evaluación ecocardiográfica en tres puntos de tiempo: estado basal, a los tres meses y a los seis meses.



Aunque la MMVD es una cardiopatía de avance variable, en seis meses, los resultados del estudio demostraron que su avance se retrasó en perros alimentados con la fórmula CPB.

RESULTADOS DEL ESTUDIO NUTRICIONAL

Avance de la MMVD desde la fase ACVIM B1 a B2

Durante el estudio de 6 meses, ninguno de los perros alimentados con CPB demostró avance de la MMVD. Sin embargo, más de un tercio de los perros del grupo control pasaron desde la fase B1 a la B2.

Estos fueron resultados estadísticamente significativos: $P < 0,001$.

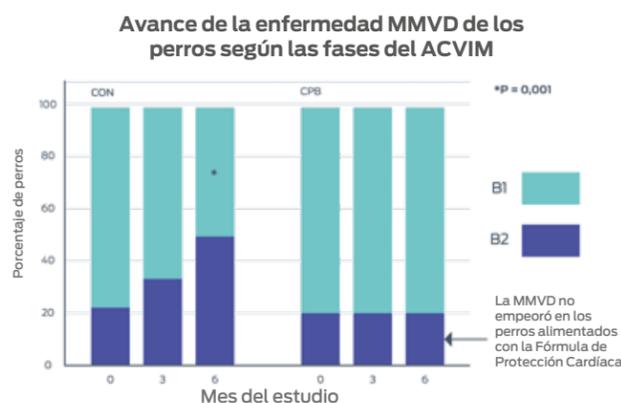


Gráfico 12: Durante el estudio nutricional de 6 meses, más de un tercio de los perros del grupo control avanzaron de la fase B1 del ACVIM a la fase B2. Ninguno de los perros alimentados con la fórmula CPB avanzó en las etapas. (* $P < 0,001$)

Tamaño de la aurícula izquierda

El indicador independiente más confiable del avance de la MMVD es el agrandamiento de la aurícula izquierda, medido por la relación entre el diámetro de la aurícula izquierda y la raíz aórtica (AI/Ao) con ecocardiografía^{66,100}.



Gráfico 13: Medición ecocardiográfica de la aurícula izquierda (AI) y la raíz aórtica (Ao) en un perro con DMVM en fase B2. Imagen cortesía de: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiología) Universidad de Wisconsin, EE. UU.

Los resultados del estudio demostraron que, en los perros del grupo control, la aurícula izquierda se dilató significativamente un aumento promedio del 10 % en el DAI (diámetro de la aurícula izquierda) y en la relación AI/Ao.

Por el contrario, el tamaño de la aurícula izquierda en perros alimentados con CPB disminuyó en un promedio de aproximadamente el 3%. Estos resultados fueron significativos: $P < 0,05$.

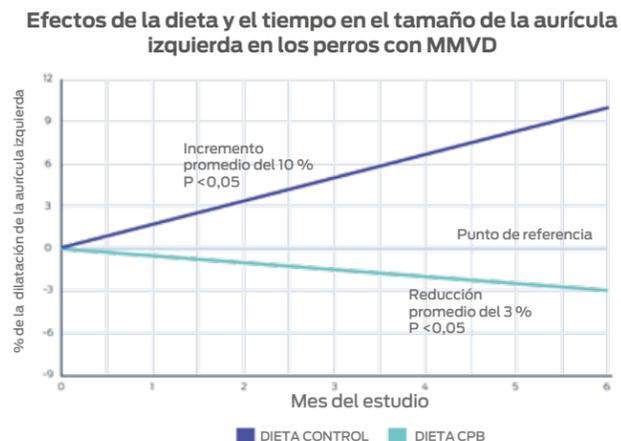


Gráfico 14: Gráfico de cambios del tamaño auricular en los perros del grupo control frente a los alimentados con CPB durante el estudio de intervención nutricional de 6 meses de duración.

Estos cambios significativos del tamaño auricular izquierdo comenzaron a los 3 meses del estudio nutricional.

Insuficiencia mitral

La gravedad de la insuficiencia mitral (IM), basada en el examen ecocardiográfico, también es un indicador clave del avance de la MMVD.

En este estudio, el 30% de los perros alimentados con CPB tenían una insuficiencia mitral menos grave, y únicamente el 10% empeoró. Sin embargo, los perros del grupo CONTROL no mostraron mejoras, y un 25 % empeoró.



Gráfico 15: Este gráfico muestra los cambios en la gravedad de la regurgitación mitral de perros del grupo CONTROL en comparación con los perros alimentados con CPB durante el estudio de intervención nutricional de 6 meses de duración.

Estos resultados fueron significativos: $P = 0,041$

ESTUDIO METABOLÓMICO: RELACIONA LOS BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA FÓRMULA DE PROTECCIÓN CARDÍACA (CPB) CON LOS CAMBIOS CELULARES

En la investigación de seguimiento, los científicos de Purina analizaron los metabolitos séricos de los perros en el estudio nutricional¹⁰¹.

Entre más de 100 metabolitos diferenciales, los resultados demostraron que los beneficios clínicos durante el estudio nutricional también se asociaron con cambios metabólicos positivos:

- Mejor uso de ácidos grasos y bioenergética
- Marcadores de inflamación reducidos
- Menos estrés oxidativo

Cambios significativos de metabolitos en el grupo CPB	Impacto en la salud cardíaca
↑ Aumento de 2,7 veces en alfa-aminobutirato	Modula el equilibrio del glutatión; el glutatión protege contra el estrés oxidativo, especialmente en el corazón.
↑ Aumento del doble de arginina y citrulina	Estos aminoácidos son precursores de la biosíntesis de óxido nítrico. El óxido nítrico actúa principalmente contra la tensión oxidativa y optimiza el funcionamiento de la bomba cardíaca.
↑ Aumento de 3 veces en decanoato	Este es un ácido graso de cadena media de 10 carbonos (AGCM). Los AGCM de los MCTs son fuentes de energía que llegan directamente a las mitocondrias. No necesitan transportadores o vías especiales que utilicen carnitina.
↑ Aumento de 2,5 veces de desoxicarnitina	Aminoácido que es el precursor inmediato de la biosíntesis de carnitina. La función principal de la carnitina es transportar AG de cadena larga a las mitocondrias para producir energía.
↑ Ceramidas y esfingomielinas con ácidos grasos de cadena muy larga	La investigación en humanos ha demostrado menos riesgo de insuficiencia cardíaca cuando las ceramidas y esfingomielinas se incrementaron con AGCML.
↓ Margarato y palmitato de metilo	Estos AG se correlacionaron con cambios en el diámetro de la aurícula izquierda, clave en el avance de la MMVD. Los perros con menos margarato y palmitato de metilo presentaron una expansión menor del diámetro de la aurícula izquierda y, por lo tanto, menos empeoramiento de la MMVD.
↓ Mayor disminución en las proporciones de ácidos grasos omega-6 a omega-3	La inflamación desempeña un papel importante en las enfermedades cardiovasculares. Los ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico, tienen efectos antiinflamatorios y antiagregantes clave; mientras que los ácidos grasos omega-6, como el ácido araquidónico, son generalmente proinflamatorios.
↓ Acilcarnitinas: oleoilcarnitina, adipoilcarnitina y margaroilcarnitina	Indica una mejora en la utilización de la grasa cardíaca.

Esta secuencia de estudios demuestra que la intervención nutricional con una combinación de nutrientes específicos, formulada para abordar los cambios metabólicos fundamentales identificados en perros con MMVD, mejoró las medidas cardíacas clave y retrasó el avance de la enfermedad cardíaca subclínica. Es importante destacar que los efectos combinados de estos nutrientes lograron la eficacia documentada.

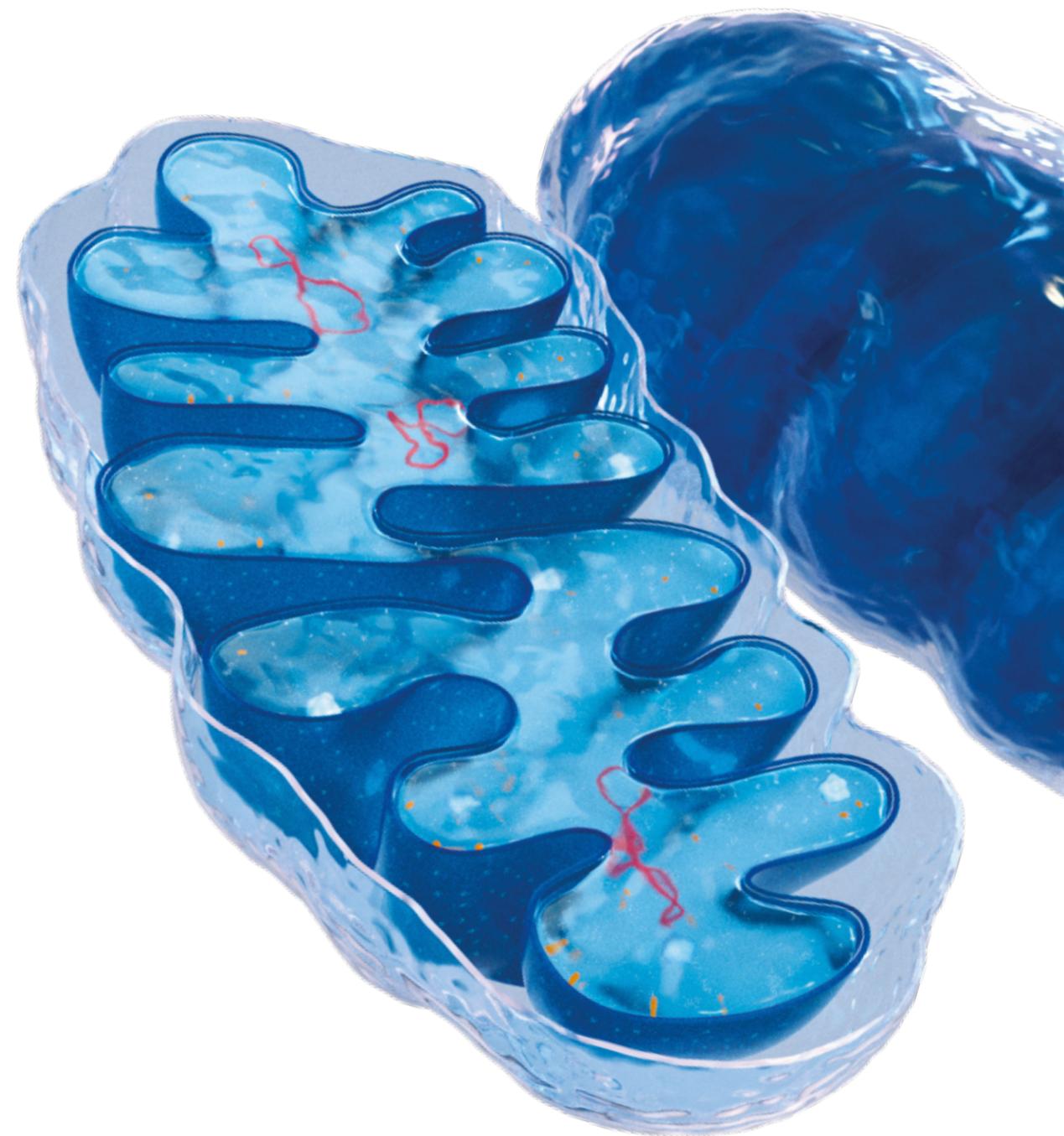
La nutrición equilibrada siempre ha desempeñado un papel clave para conservar la salud cardíaca. Ahora, un nuevo enfoque nutricional ofrece beneficios clínicos para perros con MMVD en etapas tempranas. Los estudios demuestran que los efectos sinérgicos de una combinación única de nutrientes pueden mejorar el funcionamiento cardíaco y retrasar el avance de la enfermedad mixomatosa de la válvula mitral que padecen los perros.

REFERENCIAS

- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127-1140.
- Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93-101.
- Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with early stage myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 72-85.
- Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K., & Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 193-202.
- Haskins, S., Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K., & Aldrich, J. (2005). Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine*, 55(2), 156-161.
- Lopaschuk, G. (2017). Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Cardiology*, 33, 838-849.
- Fernández-Vizarra, E., Enríquez, J. A., Pérez-Martos, A., Montoya, J., & Fernández-Silva, P. (2011). Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion*, 11(1), 207-213.
- Veltri, K. L., Espiritu, M., & Singh, G. (1990). Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. *Journal of Cell Physiology*, 143(1), 160-164.
- Doenst, T., Nguyen, T. D., & Abel, E. D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*, 113(6), 709-724.
- Neubauer, S. (2007). The failing heart—an engine out of fuel. *The New England Journal of Medicine*, 356(11), 1140-1151.
- Taegtmeier, H. (2004). Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 110(8), 894-896.
- Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093-1129.
- Kiyuna, L. A., Albuquerque, R., Chen, C. H., Mochly-Rosen, D., & Ferreira, J. (2018). Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology & Medicine*, 129, 155-168.
- Martín-Fernández, B., & Gredilla, R. (2016). Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(4), 225-238.
- Pashkow, F. J. (2011). Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *International Journal of Inflammation*, 2011, 514623.
- Janus, I., Kandefer-Gola, M., Ciaputa, R., Noszczyk-Nowak, A., Pasławska, U., Tursi, M., & Nowak, M. (2017). Cardiomyocyte marker expression in dogs with left atrial enlargement due to dilated cardiomyopathy or myxomatous mitral valve disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 55(2), 52-61.
- Jiang, L., Wang, J., Li, R., Fang, Z. M., Zhu, X. H., Yi, X., Lan, H., Wei, X., & Jiang, D. S. (2019). Disturbed energy and amino acid metabolism with their diagnostic potential in mitral valve disease revealed by untargeted plasma metabolic profiling. *Metabolomics*, 15(4), 57.
- Li, Q., Freeman, L. M., Rush, J. E., Huggins, G. S., Kennedy, A. D., Labuda, J. A., Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2015). Veterinary Medicine and Multi-Omics Research for Future Nutrition Targets: Metabolomics and Transcriptomics of the Common Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *OMICS*, 19(8), 461-470.
- Lanfear, D. E., Gibbs, J. J., Li, J., She, R., Petucci, C., Culver, J. A., ... Gardell, S. J. (2017). Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology, Heart failure*, 5(11), 823-832.
- Oyama, M. A., & Chittur, S. V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1307-1318.
- Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science*, 21, 57-106.
- Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academies of Science*, 127, 481-516.
- Häggström, J., Kwart, C., & Pedersen, H. D. (2005). Acquired valvular disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. St Louis: Elsevier: 1022-1039.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., ... Stepien R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
- Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Veterinary Record*, 131(24), 549-553.
- Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19-29.
- Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126.
- Oyama, M. A., Elliott, C., Loughran, K. A., Kossar, A. P., Castillero, E., Levy, R. J., & Ferrari, G. (2020). Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms. *Cardiovascular Pathology*, 46, 107196.
- Ayme-Dietrich, E., Lawson, R., Da-Silva, S., Mazzucotelli, J. P., & Monassier, L. (2019). Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacological Research*, 140, 33-42.
- Driesbaugh, K. H., Branchetti, E., Grau, J. B., Keeney, S. J., Glass, K., Oyama, M. A., Rioux, N., Ayoub, S., ... Ferrari, G. (2018). Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 115, 94-103.
- Côté, E., Edwards, N. J., Ettinger, S. J., Fuentes, V. L., MacDonald, K. A., Scansen, B. A., Sisson, D. D., & Abbott, J. A. (2015). Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 245-261.

32. Stepien, R. L., Rak, M. B., & Blume, L. M. (2020). Use of radiographic measurements to diagnose stage B2 early stage myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(10), 1129-1136.
33. Beaumier, A., Rush, J. E., Yang, V. K., & Freeman, L. M. (2018). Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 944-950.
34. Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 120-128.
35. BENCH 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. (1999). *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 7-18.
36. Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W., & Hanson, P. D. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(11), 1573-1577.
37. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., ... DiFruscia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124-1135.
38. Lewis, T. W., Wiles, B. M., Llewellyn-Zaidi, A. M., Evans, K. M. & O'Neill, D. G. (2018). Longevity and mortality in Kennel Club registered dog breeds in the UK in 2014. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 10.
39. Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 47(5), 955-975.
40. Miller, W. L., Borgeson, D. D., Grantham, J. A., Luchner, A., Redfield, M. M., & Burnett, J. C., Jr (2015). Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 17(2), 144-150.
41. DiNicolantonio, J. J., Chatterjee, S., & O'Keefe, J. H. (2016). Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(4), 401-406.
42. Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2016). Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 164.
43. Pedersen, H. D. (1996). Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37(1), 109-118.
44. Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., Brewer, B. P., Ross, J. N., Jr, & Markwell, P. J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 513-520.
45. Freeman, L. M. (2009). The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3, 276-281.
46. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17.
47. Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902-1908.
48. Dupont, J., Dedeyne, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825-836.
49. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., Ross, J. N. Jr, Meydani, S. N., Brown, D. J., ... Roubenoff, R. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 440-448.
50. Gorjao, R., Dos Santos, C., Serdan, T., Diniz, V., Alba-Loureiro, T. C., Cury-Boaventura, M. F., Hatanaka, E., Levada-Pires, A. C., Sato, F. T., Pithon-Curi, T. C., Fernandes, L. C., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2019). New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 117-134.
51. Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., ... Cooper, C., & ESCEO working group (2018). Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1121-1132.
52. Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96.
53. Mattin, M. J., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Boswood, A. (2019). Factors associated with disease progression in dogs with presumed early stage degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 445-454.
54. Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C., & Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 26-32.
55. Fine, D. M., DeClue, A. E., & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1674-1679.
56. Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496-1503.
57. Tarnow, L., Olsen, L. H., Kvar, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 180(2), 195-201.
58. Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148.
59. Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., ... Chetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(2), 103-21.
60. Chan, I. P., Wu, S. Y., Chang, C. C., & Chen, W. Y. (2019). Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *The Veterinary Record*, 185(11), 343.
61. Hezzell, M. J., Falk, T., Olsen, L. H., Boswood, A., & Elliott, J. (2014). Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 16(4), 257-264.
62. Hori, Y., Iguchi, M., Hirakawa, A., Kamiya, Z., Yamano, S., Ibaragi, T., ... Yuki, M. (2020). Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(3), 340-348.
63. Ljungvall, L., & Häggström, J. (2016). Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, pp: 1249-1265.
64. Polizopoulou, Z. S., Koutinas, C. K., Dasopoulou, A., Patsikas, M., York, M., Roman, I., ... O'Brien, P. J. (2014). Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2), 218-225.
65. Toaldo, B., Romito, G., Guglielmi, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., & Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914-921.
66. Borgarelli, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40, 651-663.
67. Häggström, J., Hoglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 50(Suppl 1), 25-33.
68. Oyama, M. A., Rush, J. E., O'Sullivan, M. L., Williams, R. M., Rozanski, E. A., Petrie, J. P., Sleeper, M. M., & Brown, D. C. (2008). Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(1), 104-108.
69. van der Vusse, G. J., van Bilsen, M., & Glatz, J. F. (2000). Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovascular Research*, 45(2), 279-93.
70. Labarthe, F., Khairallah, M., Bouchard, B., Stanley, W.C., & Des Rosiers, C. (2005). Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(3), H1425-36.
71. Labarthe, F., Gélinas, R., & Des Rosiers, C. (2008). Medium-chain fatty acids as metabolic therapy in cardiac disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 22(2), 97-106.
72. Montgomery, M. K., Osborne, B., Brown, S. H., Small, L., Mitchell, T. W., Cooney, G. J., & Turner, N. (2013). Contrasting metabolic effects of medium-versus long-chain fatty acids in skeletal muscle. *Journal of Lipid Research*, 54(12), 3322-3333.
73. Bach, A. C., & Babayan, V. K. (1982). Medium-chain triglycerides: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 950-962.
74. Saifudeen, I., Subhadra, L., Konnottil, R., & Nair, R. R. (2017). Metabolic Modulation by Medium-Chain Triglycerides Reduces Oxidative Stress and Ameliorates CD36-Mediated Cardiac Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rat in the Initial and Established Stages of Hypertrophy. *Journal of Cardiac Failure*, 23(3), 240-251.
75. Bauer, J. E. (2006). Metabolic basis for the essential nature of fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1729-1732.
76. Billman, G. E., Hallaq, H., & Leaf, A. (1994). Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(10), 4427-4430.
77. Billman, G. E., Kang, J. X., & Leaf, A. (1999). Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, 99(18), 2452-2457.
78. Freeman, L. M. (2010). Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 462-470.
79. London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagoner, D. R., Balk, E., ..., Lathrop, D. A. (2007). Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 116(10), e320-e335.
80. Smith, C. E., Freeman, L. M., Rush, J. E., Cunningham, S. M., & Biourge, V. (2007). Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 265-273.
81. Sanderson S. L. (2006). Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice*, 36(6), 1325-viii.
82. Schaffer, S., Solodushko, V., & Azuma, J. (2000). Taurine-deficient cardiomyopathy: role of phospholipids, calcium and osmotic stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 483, 57-69.
83. Schaffer, S. W., Jong, C. J., Ramila, K. C., & Azuma, J. (2010). Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*, 17 Suppl 1(Suppl 1), S2.
84. Eley, D. W., Lake, N., & ter Keurs, H. E. D. J. (1994). Taurine depletion and excitation contraction coupling in rat myocardium. *Circulation Research*, 74(6), 11210-11219.
85. Lake, N. (1993). Loss of cardiac myofibrils: mechanism of contractile deficits induced by taurine deficiency. *American Journal of Physiology*, 264, H1323-H1326.
86. Kim, H. K., & Han, S. N. (2019). Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB life*, 71(4), 442-455.

87. Wang, Z., Liu, Y., Liu, G., Lu, H., & Mao, C. (2018). L-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 184, 88-97.
88. Han, S. N., Adolffson, O., Lee, C. K., Prolla, T. A., Ordovas, J. & Meydani, S. N. (2004). Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1031, 96-101.
89. Saboori, S., Koohdani, F., Nematipour, E., Yousefi Rad, E., Saboor-Yaraghi, A. A., Javanbakht, M. H., Eshraghian, M. R., Ramezani, A., & Djalali, M. (2016). Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 26(6), 489-494.
90. Birringer, M., & Lorkowski, S. (2019). Vitamin E: regulatory role of metabolites. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Life*, 71(4), 479-486.
91. Pryor, W. A. (2000). Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(1), 141-164.
92. Sagols, E., & Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary Medicine International*, 180206.
93. Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: regulatory role in the cardiovascular system. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 71(4), 507-515.
94. Michałek, M., Tabiś, A., Cepiel, A., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidative enzyme activity and total antioxidant capacity in serum of dogs with degenerative mitral valve disease. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 84(1), 67-73.
95. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 160-173.
96. Freeman, L. M., Rush, J. E., & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1116-1126.
97. Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., Yan, W., & Dai, K. (2013). Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 8(3), e57720.
98. Tardy, A. L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., & Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), E228.
99. Li, Q., Heaney, A., Langenfeld-McCoy, N., Boler, B. V., & Laflamme, D. P. (2019). Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early early stage myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 425.
100. Dickson, D., Caivano, D., Matos, J. N., Summerfield, N., & Rishniw, M. (2017). Two dimensional echocardiographic estimates of left atrial function in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19, 469-479.
101. Li, Q., Laflamme, D. P., & Bauer, J. E. (2020). Serum untargeted metabolomic changes in response to dietary intervention on dogs with early stage myxomatous mitral valve disease. *PLoS One*, 15(6), e0234404.



Sección transversal de la mitocondria



Advancing Science for Pet Health

Encuentre más información en
PurinaInstitute.com