

Troponinas: marcadores de lesión miocárdica en perros

En el siguiente artículo se revisan los trabajos científicos encontrados en la bibliografía sobre la determinación de troponinas en perros, haciendo hincapié en la utilidad clínica y la importancia de esta prueba en cada uno de los casos en los que ha sido estudiada.

Palabras clave: troponinas, perro.
Clin. Vet. Peq. Anim., 25(3): 183-187, 2005

Biomarcadores cardiacos

A. Caro-Vadillo

Dpto. Medicina y Cirugía Animal.
Hospital Clínico Veterinario.
Facultad de Veterinaria.
Avenida Puerta de Hierro, s/n
28040 Madrid

R

Los marcadores biológicos se definen como aquellos parámetros que objetivamente pueden medirse y evaluarse como indicadores de un proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta farmacológica frente a una intervención terapéutica, de acuerdo con la definición del Biomarkers Definition Working Group¹.

Cuando los miocitos se necrosan pierden la integridad de la membrana, permitiendo el paso de macromoléculas al tejido intersticial, desde donde son absorbidas por los capilares y el sistema linfático, alcanzando finalmente la circulación sistémica. Estas macromoléculas se denominan marcadores biológicos².

Los marcadores biológicos que indican lesión celular miocárdica se han utilizado en medicina humana desde hace mucho tiempo. Uno de los más usados es la isoenzima específica del miocardio de la creatinincinasa, sin embargo su determinación no es útil para detectar lesiones celulares miocárdicas en el perro³. Últimamente se están usando otros marcadores específicos como son las troponinas.

Las troponinas son proteínas asociadas al músculo que regulan la interacción, mediada por calcio, entre la actina y miosina. Las troponinas constan de tres proteínas distintas: I, C y T. La troponina C (TnC) se encuentra en el músculo cardiaco y esquelético, siendo exactamente igual en ambos, por lo que su valor diagnóstico para las lesiones miocárdicas es nulo. Sin embargo, se ha demostrado que la troponina I (TnI) y la troponina T (TnT), presentan una secuencia de aminoácidos exclusiva de los miocitos^{2,4}.

En medicina humana, estos nuevos marcadores pueden emplearse con tres fines: diagnóstico de infarto miocárdico, valoración del pronóstico tras la existencia de lesiones miocárdicas y como guía de actuaciones terapéuticas^{2,4,5}.

La TnT en humanos está presente, en un 6%, libre en el citosol y en un 2% en el caso de los perros. Por otro lado, la TnI presenta mayor especificidad y su presencia en citoplasma es menor al 2% en humanos⁵.

En general, la elevación de los valores de troponina en suero o plasma corresponde a daño miocárdico y no necesariamente a necrosis isquémica, pudiéndose encontrar aumento en casos de miocarditis, embolia pulmonar, insuficiencia renal, sepsis, insuficiencia cardiaca crónica (ICC), quimioterapia, después de ejercicio físico extenuante, hipertrofia ventricular o incluso en ausencia de daño miocárdico. Su presencia en estos casos ha sido vinculada a la degradación del aparato contráctil en los miocitos crónicamente afectados. Por otro lado, valores normales de troponina no excluyen el diagnóstico de síndrome coronario agudo y constituirían los falsos negativos^{2,5}. Se han descrito falsos positivos en pacientes con fallo renal, rhabdomiolisis y distrofia muscular, en los que no existía lesión miocárdica⁵. Capdevila y col. (en el año 2001) señalan que la TnI se eleva en ausencia de necrosis cuando los episodios isquémicos son prolongados⁴.

Tras la lesión miocárdica, las troponinas permanecen elevadas en el plasma hasta 7 días en el

caso de la Tnl y hasta 14 en el caso de la TnT².

Uno de los primeros estudios de detección de Tnl ante ICC en humanos, fue realizado en 1995 y se comprobó que existía una elevación en algunos pacientes, pero los niveles en suero eran mucho menores que en los casos de síndrome coronario. También La Vecchia, en 1997, encontró un 23% de pacientes con IC y Tnl elevada⁵. Algunos autores describen esta Tnl como el marcador cardiaco más específico de lesión cardiaca⁶. Datos similares se describen para el caso de la TnT, así Hudson en el año 2000, encuentra un 39% de pacientes con IC y tasas elevadas de TnT⁵.

Todos los estudios destacan que la presencia de concentraciones altas de troponinas se relaciona con un peor pronóstico y evolución⁵.

Biomarcadores cardiacos en medicina veterinaria

En medicina veterinaria, uno de los primeros estudios en el que se determina la concentración de Tnl en el miocardio de perros (Doberman) enfermos con ICC (secundaria a cardiomiopatía dilatada), es el de O'Brien y col.⁶ en 1997. En este estudio se comprueba la existencia de una alta concentración de Tnl en el miocardio de perros sanos, en relación con los enfermos, de lo que se deduce que la determinación de esta concentración en suero podría servir como marcador de lesión cardiaca al igual que ocurre en humanos.

Este mismo autor también determina la Tnl en el miocardio de otros animales y observa que esta troponina tiene un nivel un 60% menor en los mamíferos pequeños (rata, ratón, etc.) que en los mayores (perro, gato, caballo); y en los perros con insuficiencia cardiaca la Tnl en el miocardio es un 30% menor que en los normales. Esto puede deberse a un menor contenido en miofibrillas en el miocardio enfermo respecto al sano. En este mismo estudio se señalan como limitaciones la diferente cinética, en la liberación de Tnl hacia la sangre, de las distintas lesiones cardiacas. La conclusión a la que llegan es que la Tnl es el marcador cardiaco más específico descrito en el caso de los mamíferos⁶.

Sin embargo, la utilización de las troponinas presenta varios inconvenientes o limitaciones, de los que destacamos uno como más importante: los valores pueden ser distintos en distintos laboratorios dependiendo del método de determinación².

Troponina I en perros normales

Debido a que la Tnl ha demostrado ser más específica que la TnT, los estudios clínicos se centran, básicamente, en la determinación de esta troponina.

En 2001, Sleeper y col.⁷ determinaron la Tnl en 41 perros sanos obteniendo una mediana de 0,02 ng/ml. Las determinaciones se llevaron a cabo con el analizador flourométrico Stratus® CS sobre sangre heparinizada.

También en el 2001, Pelander y col.³ determinaron, sobre 89 perros sanos, la Tnl. No detectaron niveles de Tnl en el 49% de los perros, y en el 48% de los animales la concentración se situaba entre 0,2 y 0,5 µg/l. El método de determinación utilizado fue un inmunoanálisis (Immulite Troponin I®).

En el año 2003 se presentó otro estudio en el que se determinó el nivel de Tnl, mediante un inmunoanálisis comercial (AccuTnl®), en 100 perros sanos, obteniendo una mediana de 0.03 ng/ml⁸.

En el año 2004 se presentó un nuevo estudio en el que se determinaban los valores normales de Tnl, en 55 perros sanos, mediante un nuevo analizador más económico (Triage Meter®). La mediana que obtuvieron fue de 0.05 ng/ml⁹.

Todos estos estudios vienen a confirmar que, para cada analizador, se requieren valores de referencia en animales sanos y técnicas cada vez más sensibles para detectar valores menores de troponina en suero y/o plasma.

Troponina T y Troponina I en distintas enfermedades

En un estudio de Barr y col.¹⁰ en 2002, se determinó la concentración de Tnl sérica en un **modelo de miocarditis aguda** en perros infectados con *Trypanosoma cruzi*. Concluyen que existe una correlación entre la concentración de esta troponina y el daño miocárdico determinado por histopatología.

Uno de los primeros estudios en los que se determinaban las troponinas en perros, con enfermedad de curso natural (no modelos experimentales), fue el de Schober y col.¹¹ en 1999. Midieron no sólo TnT y Tnl sino también otros marcadores de lesión miocárdica como aspartato aminotransferasa, mioglobina, lactato deshidrogenasa, creatinina y alfa-hidroxibutarato deshidrogenasa. Los pacientes habían sufrido **traumatismos** y se sospechaba de **contusión cardiaca**. Obtuvieron un aumento en los niveles de Tnl [por encima del rango de referencia que tomaron como indicador de lesión miocárdica: 2 ng/ml (dato que adaptaron directamente de los estudios de medicina humana)], en un 55% de los pacientes (18 perros de 33) con una mediana de 0,97 ng/ml (medida entre 12 y 24 horas tras el traumatismo). En este estudio concluyen que la Tnl es más específica que la TnT y el resto de marcadores medidos.

De todos son conocidos la presencia de hipoperfusión, isquemia, lesiones por reperfusión, desequilibrios ácido-base y electrolíticos, sepsis, endotoxemia y acumulación de citoquinas pro-inflamatorias que conducen al colapso circulatorio y muerte en los pacientes con **dilatación-torsión gástrica**.

En el estudio llevado a cabo por Schober y col.¹² (en 2002) sobre 85 perros enfermos con dilatación-torsión gástrica, se encontraron concentraciones de TnT (en un 51% de los pacientes: 43 de 85) y Tnl (en un 87% de los pacientes: 74 de 85) en el suero de los pacientes, lo que sugiere degeneración y necrosis miocárdica. De hecho, se confirmó su presencia mediante estudios histopatológicos (en perros muertos por esta enfermedad y con altas concentraciones de troponinas).

En el mismo estudio se afirma que la Tnl es más sensible que la TnT en la detección de lesión miocárdica, pero a la hora de utilizarlas como pronóstico los resultados fueron similares para ambas. La mayor concentración de Tnl se alcanzó entre 48 y 72 horas después de la cirugía correctiva de la dilatación-torsión gástrica. Por otro lado, se comprobó que el incremento sucesivo en Tnl tuvo valor pronóstico negativo¹².

También las concentraciones séricas de Tnl y TnT se asociaron con la gravedad de las anomalías electrocardiográficas encontradas¹². Del mismo modo, se observó que las arritmias

ventriculares eran más frecuentes a las 24-72 horas tras la cirugía, lo que coincidía con la elevación de Tnl en el estudio. Estos autores sugerían que la severidad de las lesiones celulares miocárdicas, el desarrollo de arritmias ventriculares graves y el pronóstico, son datos muy relacionados entre sí (en los perros con dilatación-torsión gástrica), y que los análisis repetidos de troponinas podrían ser útiles para detectar los perros predispuestos al desarrollo de inestabilidad eléctrica a nivel ventricular¹².

En el año 2002 se presentaron resultados de un estudio realizado por Burgerner y col.¹³ en perros con torsión gástrica. En este trabajo, la Tnl de estos pacientes estaba aumentada fundamentalmente en las primeras 48 h. Determinaron también TnT, pero esta troponina no era tan sensible como la Tnl en los casos de torsión gástrica, aunque sí fue evidente su elevación en los perros con traumatismos torácicos.

Otra enfermedad en la que se han estudiado las concentraciones de TnT y Tnl es en la **babesiosis canina**¹⁴. Esta enfermedad puede presentar una forma complicada con afectación de diferentes órganos, sin embargo las lesiones cardíacas parecen ser raras y sólo se han descrito de forma esporádica en los estudios postmortem. Sin embargo, durante el curso de esta parasitosis, se conoce la aparición de una respuesta inflamatoria exagerada, hipoxia anémica e infartos miocárdicos secundarios a la presencia de tromboembolismo, debido a la anemia inmunomediada¹⁴.

Este estudio contó con un total de 34 perros y se vio que un 25% de los pacientes (2 de 8) con babesiosis moderada-no complicada, un 44,5% de pacientes (4 de 9) con babesiosis grave-no complicada, un 62,5% de pacientes (5 de 8) con babesiosis complicada y un 45% de pacientes (4 de 9) con babesiosis y anemia inmunomediada concomitante, presentaban alta concentración de Tnl en suero. Ninguno de los pacientes presentaba altas concentraciones de TnT (por encima de los valores de referencia)¹⁴.

Por último señalar que, en este mismo estudio, se demostró la presencia de lesión miocárdica en el curso de babesiosis y que la TnT es menos sensible que la Tnl para detectar lesión miocárdica¹⁴.

En el año 2001, Pelander y col.³ (en el estudio al que ya hemos hecho referencia) no sólo determinó las concentraciones de Tnl en perros sanos, sino también en 33 perros con **cardiomiopatía dilatada**, detectándose Tnl en el 61% de los animales. Sin embargo, sólo en un 24% de los casos se observó una concentración de Tnl superior a 0,5 µg/l. En el mismo trabajo se determina la concentración de Tnl en 38 perros con **degeneración valvular mixomatosa** y se observa que, un 84%, presentan concentraciones menores a 0,2 µg/l. Para completar el trabajo presentan 4 casos en los que se sospecha **miocarditis**: en 2 se confirma en estudios postmortem, un paciente presentaba taquicardia, derrame pericárdico y disminución de la fracción de acortamiento y el último con sospecha de intoxicación y taquicardia ventricular. En los cuatro casos observan altos niveles de Tnl. Los autores concluyen que la determinación de Tnl puede ser útil para diferenciar entre los animales con cardiomiopatía dilatada y aquellos con miocarditis, así como para la identificación de lesión miocárdica en casos de traumatismos y miocarditis.

Otro estudio llevado a cabo por DeFrancesco y col.¹⁵ en 2002, determinó la presencia de TnT, exclusivamente, en diferentes grupos de animales; sin embargo, se debe tener en cuenta el escaso número de pacientes en cada grupo a la hora de interpretar los resultados del estudio.

No encontraron niveles detectables de TnT en ningún perro sano (15 animales), ni en ningún perro diagnosticado de **cardiomiopatía dilatada asintomática** (5 perros), ni en los cuatro pacientes con neoplasias sin tratamiento¹⁵.

Detectaron TnT en 3 perros, de un total de 10 pacientes, con **insuficiencia cardíaca congestiva**, sin que esos 3 perros presentasen características diferenciales del resto. Detectaron también TnT en 2 perros, de un total de 5 pacientes, con **traumatismos musculoesqueléticos**. Por último los 2 pacientes que completaron el tratamiento con **doxorubicina**, presentaron niveles detectables de TnT¹⁵.

En este estudio, se señala la importancia de estandarizar la determinación, especialmente de Tnl, al existir más de 7 pruebas para detectar esta troponina, mientras que sólo existe una prueba para TnT¹⁵.

En el estudio de Selting y col.¹⁶ en 2004, se hace una revisión retrospectiva de los niveles de Tnl en perros con **linfoma u osteosarcoma** sometidos a un protocolo quimioterápico con **doxorubicina o ciclofosfamida**. En este estudio, los resultados de Tnl no fueron capaces de predecir, en los pacientes sometidos a quimioterapia, cual de ellos desarrollaría enfermedad cardíaca y concluyen que son precisos más estudios prospectivos en este campo.

En el estudio de Oyama y col.⁸ en 2003 también se reflejan valores de Tnl en 32 perros con **cardiomiopatía dilatada** (mediana de 0,14 ng/ml), en 33 perros con **degeneración valvular crónica** (mediana de 0,1 ng/ml) y en 25 perros con estenosis subaórtica de origen congénito (mediana de 0,08 ng/ml). En todos los casos los valores de Tnl eran significativamente superiores a los valores obtenidos en animales sanos.

Shaw y col.¹⁷ en 2004, han descrito las concentraciones de TnT y Tnl en 37 perros con **derrame pericárdico**. En sus resultados, encuentran una mayor concentración de Tnl (media 0,64 ng/mL) en perros con derrame respecto a los perros control, pero no existen diferencias con la TnT. Por otro lado, describen una mayor concentración de Tnl en 18 perros con derrame pericárdico secundario a hemangiosarcoma respecto a 6 perros con derrame pericárdico idiopático. La explicación de los altos niveles de Tnl que describen es la disminución en la perfusión coronaria debida al tapo-namiento cardíaco.

Por último en su estudio, de nuevo señalan que los rangos de normalidad de las troponinas deben establecerse para cada analizador de forma individual¹⁷.

En esta misma línea, encontramos otra descripción de los niveles de Tnl en suero de 20 perros con **derrame pericárdico**¹⁸, en donde se comparan los valores entre los pacientes con neoplasia y derrame pericárdico (16 pacientes) y aquellos sin neoplasia y derrame pericárdico (4 pacientes). En ambos casos los niveles de Tnl son superiores respecto a los animales control sanos. Sin embargo, no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de animales con neoplasia y el grupo sin neoplasia. También encuentran altos valores de Tnl en el derrame pericárdico y en este caso las diferencias entre ambos grupos si son significativas.

En otro estudio Prosek y col.¹⁹ en 2004, determinaron la concentración plasmática de ANP, BNP, endotelina-1 y Tnl en pacientes con **disnea** de origen cardíaco (21 perros), y de origen no cardíaco (27 perros), y compararon estas concentraciones en ambos grupos. Llegaron a la conclusión de que los niveles de ANP, BNP y endotelina-1 eran superiores, en los animales con alteraciones cardíacas, respecto a los animales con disnea de origen no cardíaco. Sin embargo no hubo di-

ferencias significativas respecto a la TnI entre ambos grupos, con lo cual no parece ser un marcador útil para diferenciar pacientes con disnea de origen cardíaco y pacientes con disnea de origen no cardíaco.

Aunque estas sustancias han cambiado incluso el diagnóstico y la definición de infarto de miocardio en medicina humana, no existe ningún trabajo que determine la concentración de troponinas en casos de **infarto de miocardio en perros**. Revisemos cual puede ser la causa de este hecho.

El infarto agudo de miocardio es la forma más importante de enfermedad cardíaca isquémica en humanos. En la patogénesis del infarto existe una interacción dinámica entre la aterosclerosis severa de las arterias coronarias, cambios agudos en las placas ateromatosas, activación plaquetaria, trombosis y vasoespasmo²⁰.

Se sabe que los perros son resistentes de forma natural al desarrollo de aterosclerosis. El infarto de miocardio en perros se ha asociado a estenosis aórtica y pulmonar, conducto arterioso persistente, cardiomiopatía hipertrófica idiopática, trombosis coronaria primaria asociada a enfermedad renal, vasculitis coronaria, trombosis coronaria, arritmias y endocarditis bacteriana^{3,20}.

En un estudio en el que se tomaron en cuenta 4000 necropsias de perro y 2000 de gato, se encontraron 32 perros y 5 gatos con infarto de miocardio, lo que representó un 0.8% de las necropsias caninas y el 0.25% de las felinas²⁰ (Fig. 1).

En los casos de infarto de estos perros, la mayoría de las enfermedades que resultaron fatales para los pacientes podrían asociarse a la formación de trombos e incluyeron neoplasias en el sistema cardiovascular, enfermedad renal grave, anemia hemolítica autoinmune asociada a tromboembolismo pulmonar, aterosclerosis secundaria a hipotiroidismo, necrosis pancreática aguda y problemas de anemia e hipovolemia. Cinco perros murieron de forma súbita sin otras enfermedades añadidas y, según los autores, podrían haber tenido un ataque cardíaco similar a lo que ocurre en medicina humana⁶. En conclusión estos autores afirman que es un proceso infrecuente y en la mayoría de los casos está unido a otras patologías extracardíacas.

Sin embargo, en otro estudio llevado a cabo por Falk y Jonsson²¹ en el año 2000, se señala que las lesiones intramurales en las arterias coronarias y la fibrosis miocárdica son frecuentes en los perros, presentando 65 casos de enfermedad cardíaca isquémica (recogidos en un periodo de diez años). Concluyen que se debe prestar atención especialmente a los pacientes diagnosticados de cardiomiopatía dilatada que presentan una evolución lenta de la enfermedad, y en aquellos otros diagnosticados de endocardiosis valvular con contractilidad disminuida, porque posiblemente el diagnóstico en el primer caso sea erróneo y no tengan cardiomiopatía dilatada sino enfermedad cardíaca isquémica, y en el segundo caso tam-



Figura 1. Imagen macroscópica de un infarto amplio (flechas) en el miocardio de un perro.

bién es posible que exista isquemia como factor complicante.

A pesar de estos datos, en veterinaria siguen siendo más frecuentes otros problemas que también cursan con lesión miocárdica como traumatismos miocárdicos, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, sepsis y administración de quimioterápicos, que también ocasionan elevación en las troponinas, como se ha demostrado en medicina humana¹⁵.

Con todos estos datos, podemos decir que aún faltan estudios que confirmen la utilidad clínica de la determinación de troponinas en medicina veterinaria, tanto en los aspectos diagnósticos de lesión miocárdica como en los aspectos pronósticos y de respuesta al tratamiento. También será preciso adaptar técnicas cada vez más sensibles, que aumenten el rango de detección y se puedan establecer así límites de normalidad, evitando falsos negativos.

Podemos concluir, por el momento, que la TnI es mucho más específica para el diagnóstico de lesión miocárdica en perros que la TnT, que los valores de normalidad para la TnI deben establecerse para cada analizador y que se pueden obtener niveles anómalos de TnI en distintas enfermedades miocárdicas, y otras no miocárdicas, pero que pueden tener repercusión en el miocardio.

Title**Troponins: Markers of Myocardial Cell Damage in Dogs****Summary**

There are several scientific articles to determine different markers of myocardial cell damage. Troponin I is found just in myocardial cells whereas troponin C and troponin T are found in skeletal muscle cells. These proteins are important in the diagnosis and treatment of myocardial infarct in human medicine. There are some articles in veterinary medicine concerning these type of proteins: troponins. The objective of this article is review the scientific articles found in English bibliography concerning determination of troponin in dogs, to establish the clinical utility of this determination.

Key words: Troponin, dog.

Bibliografía

1. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2001; 69(3): 89-95.
2. López-Sendón J: Troponinas y otros Marcadores de Daño Miocárdico. Mitos y Realidades. *Revista Española Cardiología* 2003; 56:16-19.
3. Pelander L, Häggström J, Jones B: Troponin I- a Possible Marker of Myocardial Cell Damage in the Dog?. *Europ J Comp Anim Pract* 2002; 12(2):66-71.
4. Capdevila C, Portolés M, Hernández A, Pallarés V, Cosín J: La Troponina T Como Posible Marcador del Daño Miocárdico Menor. Su Aplicación en el Miocardio Aturdido y en la Isquemia Silente. *Revista Española Cardiología* 2001; 54:580-591.
5. Roque-Perna E: Un Nuevo Concepto en la Insuficiencia Cardíaca: Troponinas Cardíacas y Daño Miocárdico. *Revista Médica Nordeste*, 2002; 2:13-24.
6. O'Brien PJ, Landt Y, Landenson JH: Differential Reactivity of Cardiac and Skeletal Muscle from Various Species in a Cardiac Troponin I Immunoassay. *Clinical Chemistry* 1997; 43:2333-2338.
7. Sleeper MM, Clifford CA, Laster LL: Cardiac Troponin I in the Normal Dog and Cat. *J Vet Int Med* 2001; 15:501-503.
8. Oyama MA, Solter PF, Prosek R, Ostapkowicz RR, Sisson DD: Cardiac Troponin-I Levels in Dogs and Cats with Cardiac Disease. Proc. 21st ACVIM. Charlotte NC. 2003
9. Adin DB, Berger KD, Engel C, Salute M, Milner RJ: Cardiac Enzyme Concentrations in Normal Dogs and Cats Using a Bedside Analyzer. Proc. 22nd ACVIM. Minneapolis, MN. 2004
10. Barr SC, Warner K, Kornreich BG, Piscitelli J, McKerrow JH, Rishniw M, Scarlett JM: Serum Cardiac Troponin I and Cardiac Lesion Scores in a Canine Model of Acute Myocarditis. *J Vet Int Med* 2002, 16(5): 626.
11. Schober KE, Kirbach B, Oechtering G: Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *J Vet Cardiology* 1999; 1(2):17-25.
12. Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G.: Serum Cardiac Troponin I and Cardiac Troponin T Concentrations in Dogs with Gastric Dilatation-Volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:381-388.
13. Burgerer I, Kovacevic A, Lombard CW: Cardiac Troponins as Indicators for Acute Myocardial Damage in Dogs. *Vet Clin Pathol* 2002, 31(4):197.
14. Lobetti R, Dvir E, Pearson J: Cardiac Troponins in Canine Babesiosis. *J Vet Int Med* 2002; 16:63-68.
15. DeFrancesco TC, Atkins CE, Keene BW, Coats JR, Hauck ML: Prospective Clinical Evaluation of Serum Cardiac Troponin T in Dogs Admitted to a Veterinary Teaching Hospital. *J Vet Int Med* 2002; 16:553-557.
16. Selting KA, Laan SE, Ogilvie GK, Olmstead A, Mykles DL, Bright J, Richardson KL, Walton JA, Monnet E, Fettman MJ: Cardiac Troponin I in Canine Patients with Lymphoma and Osteosarcoma Receiving Doxorubicin: Comparison with Clinical Heart Disease in a Retrospective Analysis. *Vet and Comp Onc* 2004; 2(3):142-156.
17. Shaw SP, Rozanski EA, Rush JE: Cardiac Troponins I and T in Dogs with Pericardial Effusion. *J Vet Int Med* 2004; 18:322-324.
18. Linde A, Summfield NJ, Clifford CA, Knight DH, Sleeper MM: Cardiac Troponin I Levels in Pericardial Effusion and Peripheral Blood from Dogs with Neoplastic versus Non-Neoplastic Etiologies. Proc. 21st ACVIM. Charlotte NC. 2003
19. Prosek R, Sisson D, Oyama M, Solter P, Ostapkowicz R: Use of Plasma ANP, BNP, Endothelin-1 And Troponin-I Levels in Distinguishing between Cardiac and Non-Cardiac Causes of Acute Dyspnea in Dogs. Proc. 22nd ACVIM Minneapolis, MN. 2004.
20. Drehuys S, Van Winkle TJ, Sammarco CD, Drobatz KJ: Miocardial Infarction in Dogs and Cats: 37 cases (1985-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213:1444-1448.
21. Falk T, Jönsson L: Ischaemic Heart Disease in the Dog: A Review of 65 Cases. *J Small Anim Pract* 2000; 41:97-103.