

**Simposium sobre
Cardiomiopatías adquiridas
en el perro.**

**Uso de Inodilatadores
en los animales de compañía.**

Madrid, 24-25 de marzo de 2001



GECAR
GRUPO DE ESPECIALISTAS EN CARDIOLOGÍA Y
APARATO RESPIRATORIO DE AVEPA



Nuevas perspectivas en el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva. ¿Qué novedades hay?

Virginia Luis Fuentes MA VetMB PhD CertVR DVC MRCVS
Universidad de Missouri-Columbia

En los últimos veinte años se ha producido un cambio dramático en el planteamiento del tratamiento del fallo cardiaco. Hemos progresado desde una era en la que los únicos fármacos disponibles eran la digoxina y los diuréticos, a otra era en la que disponemos de muchos fármacos nuevos con diferentes estrategias. El desarrollo de nuevos fármacos es debido en parte a la explosión de nuestros conocimientos sobre los procesos involucrados en el fallo cardiaco. Es esencial que el clínico entienda los mecanismos principales que subyacen en el fallo cardiaco congestivo, para poder escoger el tratamiento lógico.

MODELO CARDIORRENAL DE FALLO CARDIACO

La teoría tradicional del fallo cardiaco esencialmente contemplaba la disfunción como un problema de "tuberías". Cuando fallaba la función de bombeo del corazón, los tejidos (incluidos los riñones) no recibían el adecuado riego sanguíneo, lo que provocaba una función renal inadecuada con retención de sodio y agua. La retención combinada de sodio y agua, junto con la presión de "retorno de estasis" era lo que provocaba los signos de fallo cardiaco congestivo.

Tratamiento sugerido por el modelo cardiorrenal de fallo cardiaco

Mejora de la función de bombeo: *digoxina*.

Eliminación de sodio y agua: *diuréticos*.

MODELO NEUROHORMONAL DEL FALLO CARDIACO

El modelo cardiorrenal de fallo cardiaco se sustituyó por el modelo neurohormonal, que reconocía la contribución de los reflejos autónomos y la producción de un cierto número de hormonas en el desarrollo del fallo cardiaco. El sistema cardiovascular está regulado por una serie de respuestas neurohormonales relacionadas entre sí. El principal objetivo de la homeostasis del sistema cardiovascular es el *mantenimiento de la presión arterial sanguínea*, que debe ser controlada estrechamente para garantizar un riego cerebral y coronario adecuados. Se ponen en juego unos "mecanismos compensatorios" en un intento de mantener la presión sanguínea arterial al nivel adecuado, independientemente de la causa que había provocado la caída de la presión sanguínea (es decir, ya fuese una hemorragia traumática o una enfermedad cardiaca). Estos mecanismos compensatorios son muy eficaces para mantener la presión sanguínea, pero pueden tener efectos hemodinámicos adversos sobre el corazón, al aumentar la resistencia vascular, y por lo tanto la tensión de retorno, y aumentar el consumo de oxígeno en el miocardio.

Neurohormonas del fallo cardiaco	
Perjudiciales	Beneficiosas
Noradrenalina	Acetilcolina
Adrenalina	ANP
Angiotensina II	BNP
Aldosterona	NO
Arginina vasopresina	Bradiquinina
Endotelina	
TNF α	

Noradrenalina, adrenalina

Un "llenado insuficiente" arterial desencadena un cambio en la actividad barorreceptora que aumenta el flujo simpático. Esta activación simpática es uno de los efectos más importantes del fallo cardíaco. El aumento del gasto cardíaco producido por la mayor contractibilidad y ritmo cardíaco ayuda a restablecer la presión sanguínea arterial normal. Al mismo tiempo, la mayor resistencia vascular sistémica también aumenta la presión arterial. Sin embargo, tanto el mayor gasto cardíaco como la vasoconstricción provocan un mayor consumo de oxígeno en el miocardio, es decir el corazón tiene que trabajar más, con un mayor coste de energía.

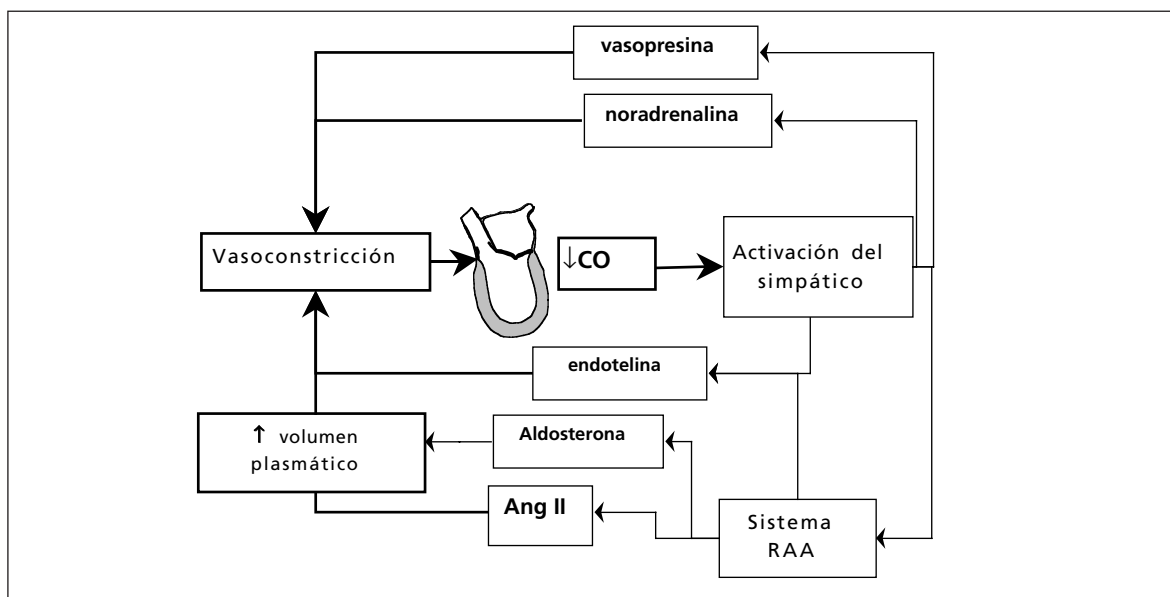
Otros problemas añadidos asociados con los niveles elevados de catecolaminas circulantes incluyen un mayor riesgo de arritmias ventriculares, como consecuencia de unos niveles más elevados de calcio en el citosol.

Efectos β cardíacos	\uparrow contractibilidad \uparrow ritmo cardíaco \uparrow relajación
Efectos α 1	Vasoconstricción
Efectos β vasculares	Vasodilatación

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

La combinación de un mayor control simpático con una presión de perfusión renal reducida conduce a la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, que convierte el angiotensinógeno en angiotensina I. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) convierte la angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II tienen muchos efectos, la mayoría de los cuales contribuyen a la vasoconstricción o a la retención de sodio y agua. La vasoconstricción arterial aumenta la presión arterial, aunque también aumenta la tensión de retorno; y la retención de sodio y agua aumentan la tensión de impulso y el gasto cardíaco, pero aumentan la presión de llenado.

Otras neurohormonas



La vasopresina arginina es un vasoconstrictor potente y también induce la retención de agua libre. La secreción de vasopresina se produce en respuesta a un llenado arterial deficiente o a un mayor control simpático. La endotelina provoca vasoconstricción, y sus niveles también están elevados en el fallo cardíaco.

Visión global de la activación neurohormonal

El llenado arterial deficiente conduce a la producción de neurohormonas que provocan vasoconstricción y/o retención de agua y sodio, fenómenos ambos que restablecen la presión arterial normal aunque con un mayor coste de energía para el miocardio. En el fallo cardiaco la sensibilidad barorreceptora está disminuida, por lo que aunque se restablecen las presiones arteriales normales, continúa habiendo un mayor tono simpático. A pesar de que el fallo cardiaco también aumenta las concentraciones de algunas neurohormonas "beneficiosas" (péptido natriurético atrial, péptido natriurético cerebral), las propiedades vasodilatadoras y natriuréticas de estas hormonas tienden a ser solapadas por los efectos de las neurohormonas mencionadas antes.

Tratamiento sugerido por el modelo neurohormonal de fallo cardiaco

Eliminación de la retención de sodio y agua: *diuréticos*.

Descenso de la activación neurohormonal: *inhibidores ECA*.

Restablecimiento de la sensibilidad barorreceptora: *digoxina*.

TEORÍA DE LA REMODELACIÓN VENTRICULAR DEL FALLO CARDIACO

Nuevos refinamientos de la teoría neurohormonal del fallo cardiaco han demostrado que existen efectos adversos sobre el miocardio, además del aumento de la carga de trabajo impuesta por la activación neurohormonal. Se trata de efectos locales en los que la estructura y función del propio miocardio son alteradas por las neurohormonas. La noradrenalina y la adrenalina son las que demuestran tener efectos especialmente perjudiciales sobre el miocardio. En un cultivo celular, cuando los miocitos se bañan en concentraciones de catecolaminas equivalentes a los niveles encontrados en el fallo cardiaco, mueren. In vivo, las catecolaminas contribuyen a la pérdida de miocitos. Existen diversos mecanismos que intentan limitar el efecto de las catecolaminas sobre el miocardio, tales como la regulación en cascada de los beta-receptores. También hay otras neurohormonas que tienen efectos directos sobre el tejido: la angiotensina II y la aldosterona favorecen la fibrosis intersticial. El resultado neto es un descenso de la función diastólica y sistólica, que se puede atribuir a los efectos de las neurohormonas, independientemente de la lesión cardiaca inicial. El corazón se dilata y pierde eficacia mecánica, lo que conduce a un empeoramiento de la función cardiaca y a más activación neurohormonal.

Tratamiento sugerido por la teoría de la remodelación ventricular del fallo cardiaco.

Descenso de la activación neurohormonal: *inhibidores ECA, antagonistas beta-adrenérgicos, espironolactona*

O:

Mejora de la función cardiaca de manera que se desconecte la activación neurohormonal.

IMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DEL FALLO CARDIACO.

El objetivo de la terapia aguda del fallo cardiaco es claramente distinto de la terapia del fallo cardiaco crónico. La terapia aguda debe concentrarse en prevenir la muerte por hipoxia y mejorar la hemodinamia. El efecto de las neurohormonas no es importante a corto plazo.

TERAPIA AGUDA	
Trate la hipoxia	<ul style="list-style-type: none">• oxígeno• drenaje de las efusiones pleurales
↓ presiones auriculares	<ul style="list-style-type: none">• furosemida• venodilatadores <i>gliceril trinitrato</i> <i>(nitroprusiato sódico)</i>
↑ gasto cardiaco	<ul style="list-style-type: none">• (dobutamina)• pimobendan

El objetivo de la terapia crónica es eliminar la retención excesiva de sodio y agua, y modificar las neurohormonas perjudiciales de manera que sea menos probable que haya signos de congestión. De manera ideal, la terapia debería ayudar a limitar los efectos de la remodelación ventricular. Lo mejor es evitar los fármacos que provocan una activación neurohormonal (dobutamina, hidralacina). Sin embargo, los fármacos que limitan directamente el tono simpático (por ejemplo antagonistas beta-adrenérgicos) son difíciles de utilizar, por que provocan un descenso directo del gasto cardiaco a corto plazo, y se toleran mal. Todavía no se ha estudiado su uso en perros con una enfermedad cardiaca de origen natural. Un planteamiento alternativo es utilizar pimobendan para aumentar el gasto cardiaco, que en lugar de provocar una activación neurohormonal, en realidad puede provocar un descenso indirecto de las neurohormonas.

TERAPIA CRÓNICA	
↓ retención de Na ⁺ y H ₂ O	• furosemida
↓ neurohormonas	• Inhibidores ECA • espironolactona
↑ gasto cardiaco	• pimobendan

Presente y futuro del uso de inotropos y vasodilatadores en el tratamiento de la cardiomiopatía dilatada

Virginia Luis Fuentes MA VetMB PhD CertVR DVC MRCVS

Universidad de Missouri-Columbia

1. INOTROPOS POSITIVOS

Todos los inotropos positivos actúan mediante el efecto del calcio sobre las proteínas contráctiles (figura 1). Cuanto mayor es la disponibilidad de calcio, mayor es el grado de acortamiento de las miofibrillas. La mayoría que los inotropos positivos aumentan la concentración de calcio en el citosol, para aumentar la disponibilidad de calcio.

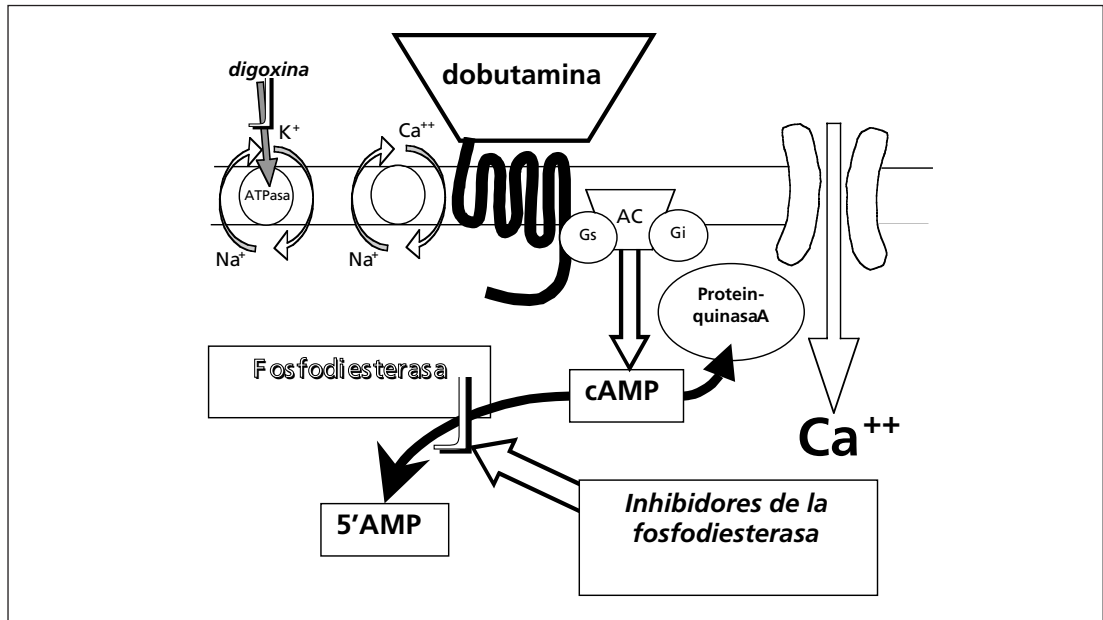


Figura 1

Simpaticomiméticos: dobutamina

El estímulo del simpático actúa a través de los receptores beta-adrenérgicos para aumentar la entrada de calcio a la célula a través de los canales de calcio. El receptor beta está unido a la adenililciclase por la proteína estimuladora G, Gs. La adenililciclase produce AMP cíclico (cAMP) que actúa incrementando la entrada de calcio mediante la proteína quinasa A. De esta forma este calcio queda disponible para la formación de puentes de cruce. La dobutamina es un antagonista del receptor beta, por lo que actúa de la misma forma que la noradrenalina. Igual sucede con el estímulo simpático, la dobutamina provoca un aumento de la contractibilidad, aunque también aumenta el pulso cardíaco y predispone a las taquiarritmias.

El efecto de la dobutamina sobre la contractibilidad es mayor en perros normales que en perros con fallo cardíaco, debido a la regulación en cascada de la vía de transducción de la señal adrenérgica. Su efecto es transitorio por razones parecidas: a consecuencia de su uso se produce una mayor regulación en cascada de los receptores beta, por lo que normalmente sólo se utiliza de 2 a 3 días cada vez. La dopamina se usa de forma parecida, aunque se tiene que titular cuidadosamente la dosis para evitar el estímulo de los receptores α_1 , y por lo tanto provocar vasoconstricción. Los estudios en pacientes humanos con fallo cardíaco han sugerido que los perío-

dos de supervivencia de los pacientes que reciben infusiones intermitentes de dobutamina pueden acortarse a pesar de una mejora hemodinámica inicial.

Uso clínico en la cardiomiopatía dilatada

La dobutamina no se puede dar por vía oral y tiene una semivida corta, por lo que se tiene que administrar en forma de infusión a velocidad constante. Tradicionalmente se ha venido usando para obtener un apoyo inotrope a corto plazo, a dosis de 2-15 mcg/ kg/min en casos de fallo por reducción del gasto cardiaco o edema pulmonar refractario. La dosis se debe titular a la máxima velocidad de dosificación tolerada hasta que se observen taquicardia o arritmias. Transcurridas 48 horas, la dosis se va reduciendo progresivamente hasta que se para la infusión. A menudo hay una mejora inicial notoria, pero no se puede mantener.

Glucósidos cardiacos: digoxina

La digoxina es un inhibidor de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, y por lo tanto provoca un aumento de las concentraciones intracelulares de Na^+ . De esta forma quedan disponibles niveles elevados de Na^+ para su intercambio con el calcio a través de la bomba de intercambio $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$, de manera que su uso aumenta los niveles de calcio intracelular. Igual como sucede con otros fármacos que aumentan los niveles de calcio del citosol, esto provoca un aumento de la contractibilidad, pero también puede provocar arritmias. La digoxina también puede invertir la desensibilización de los barorreceptores, compensando el aumento del tono simpático que se produce durante el fallo cardiaco. Esto provoca un descenso del pulso cardiaco. Un estudio reciente a gran escala con digoxina en pacientes humanos con fallo cardiaco demostró que la digoxina no tenía ningún efecto (ni perjudicial ni beneficioso) sobre la mortalidad.

Uso clínico en la cardiomiopatía dilatada

La principal indicación radica en las arritmias supraventriculares como la fibrilación auricular, donde un fármaco con efectos inotropos positivos que reduzca el pulso es extraordinariamente útil. Se puede utilizar en los casos de cardiomiopatía dilatada con ritmo sinusal, pero se debe utilizar con precaución en presencia de arritmias ventriculares. Los niveles en suero deben encontrarse en un margen de 0,6-2,0 ng/ml a las 12 horas después de la toma. En caso de toxicidad por digoxina se pueden observar anorexia, síntomas gastrointestinales, letargia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular y arritmias, tanto supraventriculares como ventriculares.

Inhibidores de la fosfodiesterasa: milrinona

El segundo mensajero de la vía de transducción de la señal adrenérgica es el cAMP, que se descompone con la fosfodiesterasa III. Los inhibidores de esa fosfodiesterasa aumentarán los niveles intracelulares de cAMP, y por lo tanto incrementarán los niveles de calcio intracelular. Esto da como resultado un efecto inotrope positivo. También se refuerza la relajación ventricular, porque la cAMP estimula la fosforilación del fosfolambano y la reabsorción del calcio en el retículo sarcoplasmático, descendiendo los niveles de calcio. La milrinona tiene efectos inotropos positivos y efectos vasodilatadores. También está afectada por la regulación en cascada de la vía de transducción de la señal adrenérgica, aunque en menor medida que la dobutamina. Los estudios en pacientes humanos con fallo cardiaco demostraron un aumento de la tasa de mortalidad con respecto al placebo, aunque datos limitados en pacientes caninos sugieren unos resultados favorables sin ninguna evidencia de un mayor riesgo de mortalidad.

Uso clínico en la cardiomiopatía dilatada

La milrinona sólo está disponible comercialmente en forma inyectable, aunque ya se han hecho algunos primeros estudios en perros con una formulación oral. A un ritmo de infusión constante de 1-10 mcg/kg/min aumenta la contractibilidad y reduce las presiones de llenado, pero habitualmente no se usa.

Sensibilizadores del calcio: pimobendan

Los sensibilizadores del calcio tienen un modo de acción único. En lugar de aumentar los niveles de calcio intracelular, los sensibilizadores del calcio aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio, para alcanzar un efecto inotrope positivo. Se cree que el efecto está mediado por la alteración de la unión del calcio al complejo troponina (figura 2), y la mayor magnitud del acortamiento del sarcómero se consigue sin el mismo consumo de energía que va asociado a los fármacos simpaticomiméticos.

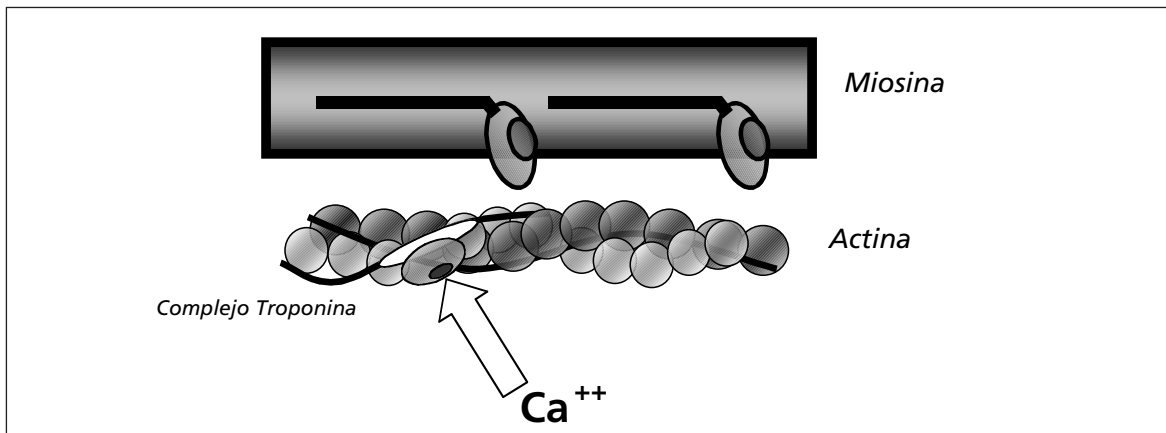


Figura 2

cos. Al contrario que otros inotropos positivos, es menos probable que haya problemas con los efectos secundarios asociados con la elevación de niveles de calcio del citosol (como por ejemplo arritmias). El pimobendan tiene efectos sensibilizadores del calcio y un cierto efecto inhibitor de la fosfodiesterasa. Los efectos sensibilizadores del calcio parecen predominar en el miocardio defectuoso, debido a la regulación en cascada de la vía de señalización adrenérgica. No parece que haya ningún tipo de fenómeno de tolerancia con su uso prolongado. La inhibición de la fosfodiesterasa también provoca vasodilatación. En estudios clínicos en personas no se ha observado ningún incremento de la mortalidad, y con su uso se reduce la activación neurohormonal.

Uso clínico en la cardiomiopatía dilatada

El pimobendan está disponible como producto oral, y ha dado buenos resultados en ensayos clínicos con perros con fallo cardíaco. Se puede utilizar en el fallo cardíaco tanto agudo como crónico. En el fallo cardíaco agudo se puede administrar en lugar de las infusiones de inotropos positivos, y aumenta el gasto cardíaco a la vez que disminuye la presión de llenado. A velocidades de dosificación normales, de 0,1-0,3 mg/kg cada 12 horas no debería afectar al pulso, y no es arritmógeno. Normalmente la hipotensión no constituye un problema debido al aumento concurrente de la contractibilidad, aunque se debe controlar periódicamente la presión sanguínea. En el fallo cardíaco crónico, se puede utilizar durante un tiempo prolongado para aumentar la contractibilidad sin provocar una activación neurohormonal.

2. VASODILADORES

Se puede conseguir una vasodilatación desde diversos planteamientos farmacológicos. Las vías de transducción de la señal son ligeramente diferentes que las que hay en el miocardio, aunque el aumento del calcio del citosol también provoca un acortamiento de las proteínas contráctiles de la musculatura lisa vascular.

Nitratos: gliceril trinitrato

El gliceril trinitrato, dinitrato de isosorbida y el nitroprusiato sódico actúan imitando el factor de relajación natural derivado del endotelio, el óxido nítrico. El óxido nítrico actúa a través de la guanilil ciclasa para producir GMP cíclico, que es vasodilatador en la musculatura lisa vascular (figura 3). El gliceril trinitrato es predominantemente dilatador venoso, y su uso provoca taquifilaxia, lo que limita su aplicación a administraciones agudas durante períodos cortos. El nitroprusiato sódico tiene potentes efectos dilatadores sobre venas y arterias, pero debe administrarse a un ritmo constante de infusión, a dosis de 2-10 mcg/kg/min. La solución se tiene que proteger de la luz y la dosis total que se puede administrar de forma segura está limitada por la toxicidad del cianuro. A velocidades de dosificación normales, se puede evitar la toxicidad si la infusión se limita a 24 horas o menos.

Uso clínico en la cardiomiopatía dilatada

El trinitrato de glicerilo normalmente se administra por vía tópica durante un máximo de tres días por sus efectos dilatadores venosos. El nitroprusiato sódico no se administra con frecuencia en la cardiomiopatía dilatada, y por lo tanto normalmente se debe combinar con un inotropo positivo para preve-

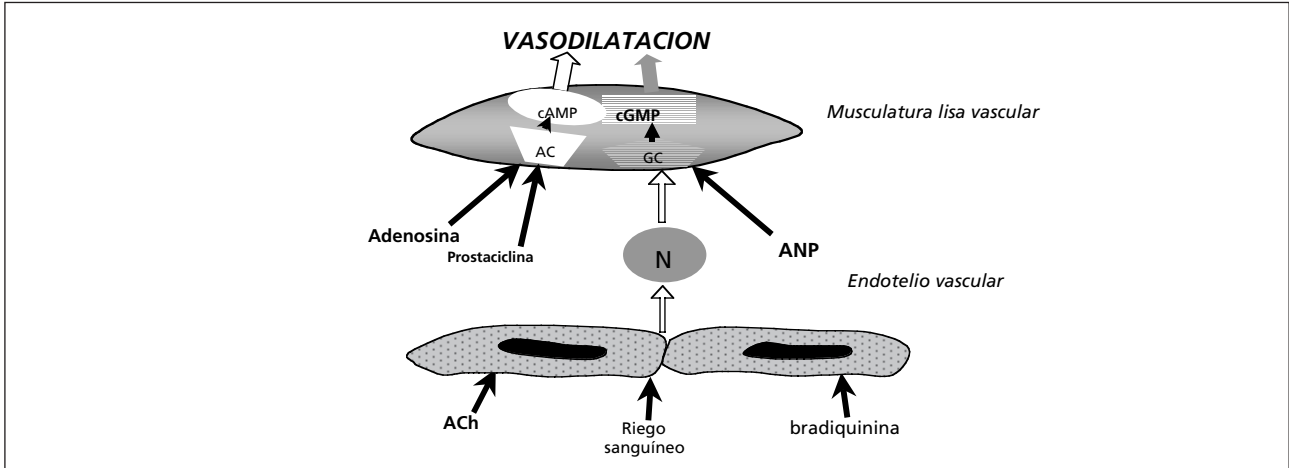


Figura 3

nir la hipotensión.

Fármacos bloqueantes α : prazosina

La prazosina es un bloqueante α con efectos dilatadores venosos y arteriales. A menudo provoca una hipotensión profunda con la administración inicial, que va seguida de una pérdida progresiva de eficacia debida a un taquifilaxia. En el fallo cardiaco ya no se recomienda el uso de prazosina.

Hidralacina

No se conoce específicamente el mecanismo de acción de la hidralacina, aunque parece ser independiente del endotelio y puede actuar a través de la prostaciclina. Provoca predominantemente una dilatación arterial, y a menudo presenta un estímulo profundo del reflejo simpático como resultado de la hipotensión que induce. Esto limita su uso clínico en la cardiomiopatía dilatada.

Bloqueadores del canal de calcio: amlodipino

Los antagonistas del canal del calcio varían en cuanto a su especificidad por la musculatura vascular lisa del miocardio. El amlodipino es uno de los antagonistas del canal del calcio vascular más eficaces. Al limitar la entrada de calcio, los bloqueantes del canal de calcio con efectos vasculares limitan los niveles de calcio en el citosol de la musculatura lisa vascular (figura 4). El amlodipino provoca una dilatación arterial eficaz, y se utiliza principalmente en el tratamiento de la hipertensión sistémica.

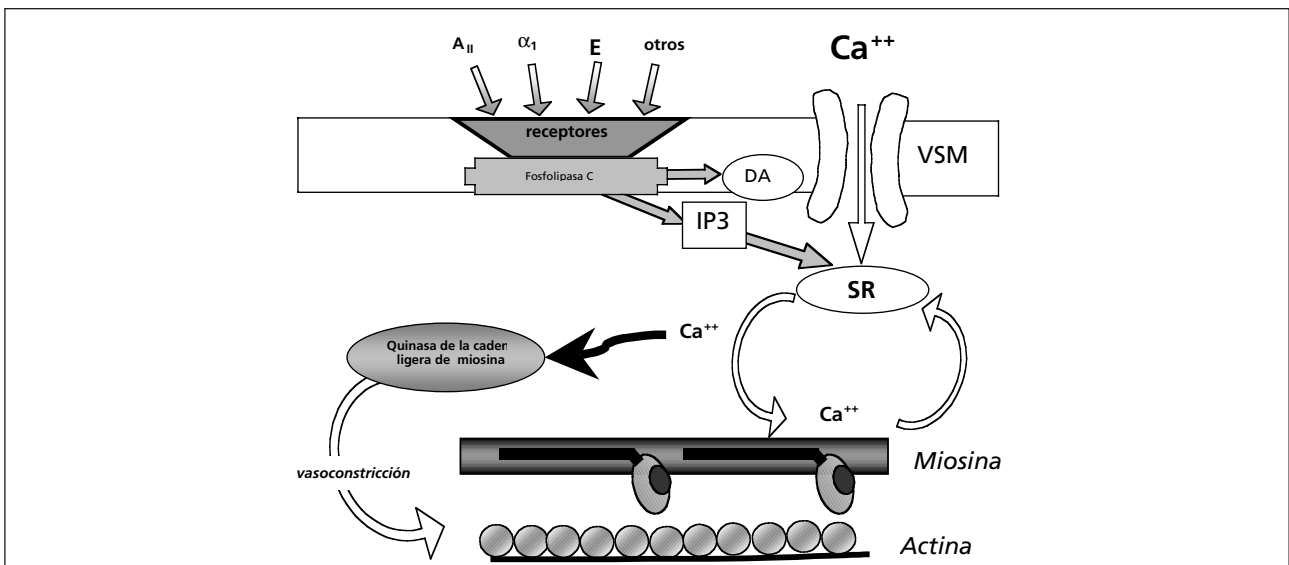


Figura 4

Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina: enalapril

Los receptores de la angiotensina II están unidos a la vía de transducción de la señal del inositol trifosfato; cuando se reducen los niveles de angiotensina II con inhibidores ECA se provoca una vasodilatación acorde con el grado de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Los inhibidores ECA tienen más probabilidades de provocar una hipotensión profunda cuando existe una activación marcada del sistema RAA. También provoca una dilatación preferente de la arteriola eferente del riñón, pudiendo reducir de esta forma la tasa de filtración glomerular. Los inhibidores ECA también reducen la retención de sodio y de agua, y reducen el tono simpático. Además, la angiotensina II produce efectos sobre el miocardio que pueden favorecer la fibrosis intersticial y la remodelación ventricular. Se cree que los inhibidores ECA son capaces de frenar estos efectos.

Uso clínico en la cardiomiopatía dilatada

Los inhibidores ECA son una parte importante de la terapia de la cardiomiopatía dilatada. Sus efectos hemodinámicos a corto plazo probablemente son menos valiosos que los efectos a largo plazo. En el fallo cardíaco agudo, se tiene que tener cuidado para evitar la hipotensión y la azotemia, que pueden producirse incluso aunque haya una química renal normal antes de la administración. Son un complemento útil de los diuréticos para reducir el edema y la ascitis, y se cree que su administración a largo plazo puede ayudar a frenar los efectos de la remodelación ventricular.

Inhibidores de la fosfodiesterasa: pimobendan

Tanto la fosfodiesterasa III como la fosfodiesterasa V participan en la descomposición de la cAMP de la musculatura lisa vascular, por lo que los inhibidores de estas fosfodiesterasas provocarán dilatación venosa y arterial (figura 3). Tanto el pimobendan como la milrinona tienen potentes efectos vasodilatadores que no disminuyen con el tiempo. El pimobendan inhibe ambas fosfodiesterasas.

Uso clínico en la cardiomiopatía dilatada

El pimobendan se puede utilizar para reducir las presiones auriculares con menor riesgo de hipotensión que otros vasodilatadores, gracias a sus propiedades inotropas positivas; por esa misma razón se mantiene la perfusión renal. De todos los vasodilatadores disponibles, es el más adecuado para tratar los pacientes agudos de cardiomiopatía dilatada y edema pulmonar grave. También combina los beneficios hemodinámicos a largo plazo en el fallo renal crónico, y puede tener efectos secundarios beneficiosos sobre las neurohormonas.

RESUMEN

El abordaje del paciente con cardiomiopatía dilatada depende de la fase clínica. Los pacientes gravemente afectados, con un gasto reducido, pueden presentar debilidad, hipotensión y azotemia, con o sin edema pulmonar con riesgo de muerte. Estos pacientes se beneficiarán de un apoyo inotrope positivo y de la dilatación venosa. Si se administran infusiones de dobutamina deben controlarse continuamente el pulso y ritmo cardíacos, siendo pimobendan una buena solución cuando no hay instalaciones de cuidados intensivos. Para una terapia de mantenimiento a largo plazo, el planteamiento terapéutico tradicional ha venido incluyendo diuréticos, digoxina y un inhibidor ECA, pero el pimobendan puede mejorar la sintomatología clínica y la supervivencia cuando se añade a esta terapia.

Pimobendan (Vetmedin®) Usos clínicos, indicaciones, contraindicaciones y utilidad en cardiología canina. ¿Qué es y para qué sirve?

Dr. Enrique Ynaraja Ramírez (1), Dra. Alicia Caro Vadillo (2)

(1) Clínica San Francisco de Asís. Madrid Cardio-Vet. Effem España Inc. y Cía.

(2) Departamento de Patología Animal-II. Facultad de Veterinaria de Madrid.

REALMENTE, ¿HAY TANTOS CASOS DE ENFERMEDADES CARDIACAS Y ES ALGO TAN IMPORTANTE EN MI PROPIA CLÍNICA COMO DICEN EN LOS LIBROS?

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es la situación clínica en la cual el corazón no es capaz de cumplir las misiones que tiene encomendadas, no se cubren entonces las necesidades metabólicas de los tejidos y como consecuencia final, y tras el fallo de los mecanismos compensatorios, se genera una congestión venosa generalizada que es la responsable de los síntomas clínicos observados. Los mecanismos de defensa o compensatorios como son el sistema nervioso simpático y el eje neuro-endocrino renina-angiotensina-aldosterona-ADH, son capaces de controlar la situación solamente en fases iniciales y durante cortos periodos de tiempo; en fases avanzadas o tras algunos meses de la aparición del problema cardiaco, estos sistemas son más responsables de síntomas indeseables que de verdaderas mejoras en el estado hemodinámico.

La ICC es un problema de gran importancia en la clínica canina al tratarse de una patología muy frecuente que afecta a un gran número de pacientes de todas las razas, edades y sexos. Se trata de un síndrome complejo que es la manifestación de muy diversas patologías tanto congénitas como adquiridas.

En la mayoría de los casos, las patologías cardiacas que se detectan en la clínica diaria de animales de compañía, son de curso crónico, manifestándose lentamente en el tiempo y afectando sobre todo a perros de razas pequeñas, generalmente pacientes longevos, por lo que habitualmente es el paciente geriátrico el protagonista de la visita a la clínica y muchas veces los síntomas se atribuyen a una cuestión de su edad y se aceptan como inevitables por este mismo origen.

Hoy día no resulta defendible la postura de no tratar un caso de artrosis en medicina humana, simplemente porque la artrosis es "normal" ("*normal*" *siendo estricto, hace referencia a la clase más frecuente en un estudio estadístico*) a partir de cierta edad y es una enfermedad, en muchas ocasiones, ligada a la edad. Del mismo modo, ignorar una ICC por una lesión mitral en un perro, no es una actitud aceptable, aunque sea una lesión muy frecuente en perros a partir de cierta edad y sea un acompañamiento casi "inevitable" a la edad avanzada.

Sin duda alguna, la causa más frecuente de enfermedad cardiaca es la **endocardiosis valvular adquirida** (degeneración mixomatosa o mucoide de las válvulas aurículo-ventriculares cardiacas), especialmente de la válvula mitral, que origina, con el paso del tiempo, una ICC como consecuencia de la activación de los mecanismos de compensación para paliar la sobrecarga de presión y volumen resultante en las aurículas. Poco a poco van apareciendo los síntomas clásicos de congestión: disnea, tos, fatiga, intolerancia al ejercicio físico, congestión abdominal (hígado, riñón, aparato digestivo...), etc... El mayor problema para el clínico reside en que estos síntomas, contrariamente a lo que estamos acostumbrados a reconocer en muchas de las patologías cardiovasculares de las personas (angina de pecho o infartos de miocardio; "*ataques cardiacos*"), aparecen de manera muy lenta y progresiva, a veces tras varios años.

Clásicamente, en el perro con insuficiencia valvular comienza a escucharse un soplo sistólico que va aumentando de intensidad con el transcurso del tiempo. Esto suele ocurrir a partir de los siete u ocho años de edad. En ocasiones tiene que transcurrir mas de un año hasta que empiezan a observarse los primeros síntomas de congestión. No son, al principio, muy agresivos ni alarman-

tes para los propietarios, por lo que en un primer momento rara vez supone un motivo de consulta al veterinario. La peor consecuencia de esta situación es que, a veces, somos los propios veterinarios los que terminamos por acostumbrarnos a la auscultación del soplo y nos contagiamos de la apatía de algunos propietarios, a los que no parece molestar un poco de tos coincidiendo con las situaciones en las que el perro realiza ejercicio o está excitado.

Algunos estudios realizados en Estados Unidos han podido demostrar que el 25% de los perros mayores de nueve años presentan algún tipo de enfermedad cardíaca. Esta cifra aumentaría al 35% cuando hablamos de pacientes de más de doce años. Esto supone que uno de cada tres o cuatro pacientes geriátricos que pasan por la clínica, casi con toda seguridad se beneficiarían de un diagnóstico y tratamiento precoz de estas enfermedades cardíacas para retrasar, en la medida de lo posible, la progresión de la enfermedad.

En un estudio de la Universidad de Pennsylvania con más de 5.000 perros, realizado en 1965, se observaron síntomas de enfermedad cardíaca en el 11% de ellos. Con los avances técnicos en las pruebas de diagnóstico y con la experiencia aportada por una clínica cada vez más sofisticada, solamente podemos pensar en que estas cifras son más elevadas actualmente. (Detweiler *et al.*, 1965).

La misma cifra de enfermos cardíacos se encontró en un estudio sobre 7.148 perros en Italia realizado más de 20 años después. Los datos de incidencia fueron muy similares entre ambos países (Italia y Estados Unidos), sin mostrar diferencias significativas que permitan pensar que los casos de ICC son un "problema local" de un país o una región geográfica determinados. No podemos contentarnos pensando que, precisamente en nuestra clínica, se han ido a juntar los perros que no tienen problemas cardíacos. (Fioretti *et al.*, 1988).

La **cardiomiopatía dilatada (CMD)** es la otra gran entidad patológica que afecta a los cardiópatas, pero a diferencia de las enfermedades valvulares crónicas suele tener una evolución mucho más rápida y desfavorable. Se trata de enfermedades directas y primarias del miocardio, con un probable origen genético, y afectan principalmente a los perros de razas grandes y gigantes. En ocasiones aparecen síntomas graves en pocos días como ascitis, síncope, anorexia, caquexia e intolerancia al ejercicio en perros jóvenes que hasta entonces no habían demostrado ningún tipo de señal de enfermedad cardíaca. Además de los síntomas derivados de la regurgitación y congestión vascular, típicos en las lesiones valvulares, encontramos de forma más aguda y llamativa, síntomas derivados de la escasa contractilidad miocárdica que producen consecuencias inmediatas por el bajo gasto cardíaco de estos pacientes.

¿CÓMO TRATAMOS LAS ENFERMEDADES CARDIACAS?

El tratamiento médico intenta corregir, en la medida de lo posible, los efectos negativos que se desprenden de una situación hemodinámica descompensada, y mejorar el estado de salud del músculo cardíaco, disminuyendo sus necesidades de oxigenación y reduciendo el exceso de presión a la que está sometido debido al acúmulo de sangre (congestión).

Cuando nos planteamos la aproximación terapéutica a la ICC siempre debemos tener en cuenta que será un tratamiento paliativo, no un tratamiento curativo, y que tenemos que fijarnos unos **objetivos muy claros**:

1. Aumentar la calidad de vida del paciente.

2. Retrasar, en la medida de lo posible, la evolución inevitable de la enfermedad.

Si planteamos la estrategia desde el punto de vista farmacológico, nuestros objetivos serían:

1. Reducir el trabajo del corazón; limitando el sobreesfuerzo en la medida posible; intentar que un corazón "enfermo" no tenga que "trabajar de más" para conseguir un funcionamiento "casi" normal.
2. Aumentar o potenciar su capacidad de contracción y volver a conseguir que sea capaz de retirar los volúmenes de sangre normales y bombearlos inmediatamente.

También es importante y un factor siempre a tener en cuenta, que el tratamiento no produzca efectos secundarios intolerables, que el coste económico sea razonable, que la forma y método de administración sean cómodos para los propietarios, que las dosis sean simples de calcular y que el número de dosis diarias sea bajo para conseguir el mayor cumplimiento terapéutico.

¿QUÉ ES UN INÓTROPO POSITIVO Y CUANDO Y CÓMO SE USAN?

Los diuréticos, vasodilatadores e incluso los antiarrítmicos, son los grupos de medicamentos que se dirigen, en el tratamiento de la ICC, a conseguir reducir el sobreesfuerzo cardiaco, esto es; a conseguir las condiciones más favorables de trabajo para que el corazón encuentre las mayores facilidades a la hora de retirar sangre de las vías venosas y, especialmente importante, bombearla por las vías arteriales.

Los inótropos positivos son otro grupo de fármacos que consiguen aumentar la fuerza de contracción cardiaca. Actualmente, uno de los grupos de inótropos positivos disponibles más recientes y que recogían las mayores esperanzas terapéuticas (bipiridinas: amrinona, milrinona, enoximona, vesnarinona) han demostrado en algunos estudios (milrinona) que ofrecen efectos positivos inmediatos pero con una elevación inaceptable de la mortalidad (Feldman *et al.*, 1993, Kubo *et al.*, 1992). Parece lógico pensar que pedirle a un músculo cansado y lesionado que trabaje más, pueda ocasionar el fallo definitivo de ese músculo.

Un grupo de fármacos ha conseguido superar este problema; los digitálicos ofrecen un efecto inotrópico positivo pero que, además, está acompañado de un efecto antiarrítmico supraventricular, vasodilatador, naturrético (favorece la eliminación urinaria de sodio) y de estímulo vagal, que incluso puede conseguir limitar la sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Dado que los vasodilatadores (nitratos e iECAs) han demostrado en múltiples estudios los beneficios a largo plazo de su uso en el tratamiento de ICC, tanto en humanos como en perros y gatos, parece razonable pensar que una estrategia que una ambos efectos; inotrópico y vasodilatador, sin los efectos de toxicidad de los digitálicos, sea una línea interesante en la investigación de la terapéutica cardiológica.

Por otra parte, los glucósidos digitálicos, ya hemos visto, son claramente beneficiosos en la IC, puesto que consiguen un aumento del volumen de eyección y este hecho mejora la perfusión renal y disminuye la actividad del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona. (Jacobs, 1989, Miller, 1996). Actualmente más que si los digitálicos son útiles o no, la discusión se plantea sobre en qué casos son útiles y en cuales no lo son tanto y cómo poder aprovechar sus ventajas sin sufrir sus efectos secundarios.

La utilización clínica de digitálicos como medicamentos inotrópicos positivos exige tener siempre presente la necesidad de seleccionar de manera muy cuidadosa los casos en que su uso puede suponer una importante ventaja para la calidad o la duración de vida del paciente, puesto que, a pesar de sus efectos beneficiosos, existen otras consideraciones a tener en cuenta como su escaso margen de seguridad por la cercanía entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica y la incidencia de efectos secundarios como la anorexia, los vómitos, las diarreas, las crisis nerviosas, el abatimiento, la apatía, las arritmias cardiacas, etc (Calvert, 1991, Knight, 1991, Snyder, 1992, Ynaraja, 1995).

Por el contrario, su utilización en casos de taquiarritmias supraventriculares parece ser indiscutible, de tal modo que siguen siendo uno de los medicamentos de elección en estas circunstancias. En este sentido, los digitálicos actúan por un mecanismo vagomimético por excitación del centro bulbar donde, gracias a su propiedad anticolinesterásica, estimulan el nervio vago y se permite con ello una disminución de la velocidad de conducción nodal y de la frecuencia del automatismo sinusal (Keene, 1995, Knight, 1991, Nelson, 1992, Snyder, 1992, Ynaraja, 1995).

¿CÓMO CONSIGUE UN MEDICAMENTO QUE EL CORAZÓN TENGA MAYOR FUERZA PARA CONTRAERSE?

La fuerza de contracción cardiaca se relaciona directamente con la concentración de calcio intracelular en los miocitos ventriculares.

Cuando un estímulo eléctrico llega a la célula muscular cardiaca, su membrana celular se vuelve permeable a los iones sodio. El sodio entra en la célula debido a que existe una mayor concentración de iones sodio en el espacio extracelular que en el medio intracelular. Pero el sodio abre también otros canales en la membrana celular cardiaca, facilitando también la entrada de calcio en dicha célula.

Es este aumento de la concentración de calcio intracelular el que pone en movimiento la descarga del calcio almacenado en el retículo endoplasmático, el cual reacciona con las proteínas contráctiles celulares e inicia la contracción cardiaca (Jacobs, 1989).

En la superficie de la célula cardiaca existen principalmente receptores simpáticos de tipo beta-1, la estimulación de estos receptores activa la adenil-ciclasa, enzima que está asociada a la membrana celular y

que es responsable de la hidrólisis del adenosin-trifosfato (ATP) a adenosin-monofosfato cíclico (AMP cíclico). Finalmente, el AMP cíclico tiene varias funciones biológicas entre las que destacan:

- La activación de la protein-quinasa, que aumenta el flujo de iones calcio a través de los canales del calcio.
- La activación de una proteína del retículo endoplasmático, que aumenta su capacidad de almacenar calcio (Jacobs, 1989).

Además, los iones calcio que entran en la célula durante la despolarización, deben retirarse de la misma tras la contracción cardíaca, para permitir su relajación y la encargada de ejercer esta acción será la bomba sodio-potasio (Jacobs, 1989).

Se han desarrollado dos tipos de agentes inotrópicos positivos: los que aumentan la contractilidad cardíaca al elevar la concentración de AMP cíclico intracelular, ya sea incrementando su síntesis (por ejemplo, los agonistas beta-adrenérgicos) o inhibiendo su degradación (por ejemplo, los inhibidores de la fosfodiesterasa); y los que aumentan la contractilidad a través de mecanismos independientes del AMP cíclico, como la inhibición de la sodio-potasio ATPasa (este grupo es el que tiene como exponentes típicos a los digitálicos). (Keene, 1995, Kittleson, 1991, Nelson, 1992, Parker, 1992, Snyder, 1992).

Pimobendan es un fármaco capaz de actuar directamente sobre la vía de c-AMP, elevando su concentración intracelular. Además, el UD-CG 212, su principal metabolito activo, actúa por esta misma vía aumentando el efecto del medicamento original, y actúa también mediante un efecto directo sobre los canales de calcio dependientes del potasio, consiguiendo así, un efecto inotrópico más intenso. (Chen, 1997).

¿QUÉ ES UN INODILATADOR?

De los dos tipos de agentes que hemos visto, los que actúan elevando la concentración de AMP cíclico dilatan los vasos sanguíneos periféricos además de incrementar la fuerza contráctil. Se trata de "**inodilatadores**", es decir, fármacos inotrópicos que tienen, además, un efecto vasodilatador periférico. (Parker, 1992). Dentro de este grupo de nuevos fármacos, hay dos que tienen un potencial interesante para el manejo de la ICC en el perro; la ibopamina y el pimobendan.

¿QUÉ HACE PIMOBENDAN EN EL PERRO QUE LO TOMA?, ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS PRINCIPALES?

Pimobendan es un medicamento capaz de aumentar la fuerza de contracción cardíaca gracias a dos mecanismos diferentes: en primer lugar, por la sensibilización de las células miocárdicas al efecto del calcio y en segundo lugar, gracias a una inhibición de la enzima fosfodiesterasa-III cardíaca. (Matsui, 1999).

El aumento de la sensibilidad miocárdica al calcio puede deberse a modificaciones en la unión de los iones de calcio a la troponina C o a efectos directos sobre el complejo de actina-miosina. (Mathew, 1998). Un aspecto relativamente reciente es que se sospecha que en un corazón enfermo, afectado por un cuadro de ICC, la capacidad de respuesta a un bloqueo de la fosfodiesterasa III es limitada, mientras que se mantiene la respuesta a la sensibilización frente al calcio. Por esta razón, pimobendan ha conseguido resultar más efectivo que la amrinona en el tratamiento de perros afectados por ICC, aumentando el estado contráctil del ventrículo izquierdo, la relajación del ventrículo izquierdo y el llenado del ventrículo izquierdo, tanto en condiciones de reposo, como durante el ejercicio físico. (Ohte, 1997).

Los efectos vasodilatadores y antitrombóticos se atribuyen a su efecto inhibidor de la enzima fosfodiesterasa.

Acciones de pimobendan:

1.- Efecto inotrópico positivo:

Este efecto inotrópico positivo se ha comprobado y demostrado en múltiples estudios farmacodinámicos en perros utilizando diversas formas de administración oral o inyectable intravenosa.

Cuando se suministran dosis repetidas cada 12 horas, de 1 mg/kg, por vía oral a perros, durante 27 días seguidos, se ha podido comprobar que no se producen fenómenos de taquifilaxis, según los cuales cada vez se conseguiría un efecto menor con las mismas dosis, un "acostumbramiento", ni se producen tampoco fenómenos de acumulación que produzcan estados de inotropismo cada vez más acentuados. (Diederer, 1984).

Si se suministra por vía oral a enfermos humanos con un *cor pulmonale* se consigue que dosis bajas de pimobendan, además de ejercer su acción inotrópica positiva reduzcan de forma significativa la presión arterial pulmonar y la resistencia pulmonar total, mejorando la tolerancia al ejercicio físico de los enfermos y sin producir ningún deterioro de la concentración arterial de oxígeno ni producir desaturación sanguínea. (Nakatami, 1999).

La administración de pimobendan, en estudios experimentales con perros anestesiados, ha podido demostrar que es capaz de aumentar la contractilidad miocárdica, produce vasodilatación venosa y arterial, aumenta el acoplamiento ventrículo-izquierdo/arterias y la eficiencia mecánica de bombeo, gracias a sus acciones de sensibilización de los miofilamentos al calcio y su efecto inhibitor de la actividad de las fosfodiesterasas. (Pagel, 1996).

2.- Efecto sobre el ritmo y frecuencia cardiacos :

Perros conscientes que reciben 1 mg/kg por vía oral de pimobendan no sufrieron ninguna alteración evidente de la frecuencia cardiaca (Meel, 1985), y solamente se ha observado un aumento de la frecuencia, cuando se utilizan dosis más elevadas; dosis de 3,6 – 5,7 mg/kg – PO. (Serbedija, 1983).

Si inducimos una insuficiencia cardiaca aguda de forma experimental en perros anestesiados, la consecuencia inmediata es que se eleva la frecuencia cardiaca con respecto a la inicial, si entonces suministramos las dosis recomendadas de pimobendan, podemos comprobar que la frecuencia cardiaca que se había elevado, tiende de nuevo a normalizarse. (Diederer, 1991).

Una de las mayores preocupaciones cuando se utilizan medicamentos inotrópicos positivos en casos de ICC, es el posible efecto arritmogénico de los mismos o el aumento que producen en la frecuencia cardiaca de los pacientes, exigiendo un trabajo cardiaco mayor a un corazón ya previamente enfermo. En un estudio multicéntrico realizado en 6 países europeos de forma conjunta, sobre el uso de pimobendan en ICC (estudio PICO), se pudo comprobar que pimobendan aumentaba la tolerancia al ejercicio físico sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno. Pimobendan fue bien tolerado y no se detectó efecto arritmogénico (control de electrocardiografía durante 24 horas seguidas). Estos efectos positivos, se presentaron incluso en pacientes que recibían previamente un tratamiento médico convencional para la ICC. (Lubsen, 1996).

3.- Efectos sobre la precarga y la poscarga :

Pimobendan induce reducciones marcadas, dosis-dependientes, tanto de la precarga como de la poscarga. Se reduce el volumen de sangre que está dentro del corazón en la diástole y se reduce la resistencia a vencer por parte del corazón cuando, durante la sístole, bombea sangre hacia las arterias. (Diederer, 1982, Dämmgen, 1993, Diederer, 1991).

En otros trabajos experimentales, pimobendan ha demostrado que es capaz de reducir la presión capilar pulmonar, otro de los aspectos en que puede comprobarse una reducción efectiva en la precarga (Diederer, 1994).

Esta reducción en la precarga produce una reducción del área de proyección cardiaca (se puede comprobar con radiografías) tal y como puede comprobarse en perros conscientes y despiertos y en perros anestesiados (Diederer, 1982, Dämmgen, 1993).

El medicamento es capaz de reducir la resistencia vascular sistémica en valores que van desde el 14 hasta el 50% cuando se usan dosis desde 0,18 hasta 1,0 mg/kg – IV, en perros anestesiados (Diederer, 1982, Diederer, 1991). Las investigaciones sobre el grado de vasodilatación en diferentes órganos, en el perro, han revelado disminuciones marcadas de la resistencia vascular de órganos como las glándulas adrenales, estómago, intestino delgado, sistema nervioso central, riñones, piel y músculo estriado esquelético (Dämmgen, 1993).

4.- Efectos de pimobendan en la presión sanguínea arterial, el gasto cardiaco y el volumen de eyección:

El medicamento es capaz de producir una disminución en la presión arterial de perros anestesiados (Diederer, 1991). En animales despiertos y conscientes, la disminución de la presión sanguínea arterial, por el contrario, es mínima o no se presenta (Serbedija, 1983, Diederer, 1990, Dämmgen, 1993).

La administración del fármaco produce un aumento del gasto cardiaco. (Diederer, 1991, Meel, 1989, Diederer, 1982, Diederer, 1991, Dämmgen, 1993).

5.- Efectos sobre el corazón enfermo :

En un trabajo sobre perros anestesiados a los cuales se les había provocado una depresión de la función cardíaca mediante la administración de dosis elevadas de un beta-bloqueante simpático (propranolol), pudo comprobarse que el propranolol consiguió reducir la contractilidad miocárdica, el volumen de eyección y la presión sanguínea arterial. Cuando a estos perros se les administraba pimobendan la contractilidad cardíaca aumentaba, el volumen de eyección y el gasto cardíaco se normalizaban y, además, se normalizaba la presión de llenado ventricular. (Meel, 1989).

En estudios realizados en pacientes humanos, pimobendan ha permitido comprobar que su uso en terapia combinada en casos de ICC no relacionados con episodios isquémicos, es capaz de regular la liberación de factores neurohumorales activados en casos de ICC; los niveles de péptido atrial natriurético y péptido cerebral natriurético, junto con los niveles de noradrenalina, tienden a normalizarse cuando se utiliza pimobendan en el tratamiento, algo que no ocurre con la misma frecuencia e intensidad, si se utilizan diuréticos, iECAs y digitálicos. (Sasaki, 1999).

6.- Efectos antitrombóticos :

Pimobendan es un inhibidor de la agregación plaquetaria muy potente (Diederer, 1986). La administración intravenosa de dosis de 90, 135 y 180 mcg/kg en perros anestesiados, produjo una inhibición dosis-dependiente de la agregación plaquetaria inducida por ADP *ex vivo*. Las propiedades antitrombóticas de pimobendan se confirmaron en un estudio diseñado en perros anestesiados a los cuales se les indujo la formación de trombos en una arteria coronaria parcialmente obstruida (Dämmgen, 1985). Pimobendan fue capaz de abolir de forma completa la formación de trombos, en dosis tan pequeñas como 52,5 mcg/kg – IV. A esta dosis, tan solo se produce una elevación moderada de la LV-dP/dt_{max} que es menor de un 20% del valor pre-tratamiento.

7.- Efectos de UD-CG 212, el principal metabolito de pimobendan:

El compuesto denominado UD-CG 212 tiene el mismo perfil cardiovascular que el propio pimobendan (Diederer, 1991, Dämmgen, 1993, Diederer, 1986). UD-CG 212 es aproximadamente 3 veces más potente que pimobendan pero tiene unos efectos poco predecibles y la presentación de la acción de una forma demasiado lenta (140-270 minutos), lo que sugiere una mala biodisponibilidad enteral del UD-CG 212 (Diederer, 1990).

¿QUÉ HACE UN PERRO CON EL PIMOBENDAN QUE SE LE ADMINISTRA?

Después de la administración oral se produce una absorción del 60-63% (Greischel, 1989). La biodisponibilidad oral absoluta se ha calculado entre un 35-46 % (Greischel, 1989, Roth *et al.*, 1986, 1989). La estimación correspondiente del metabolito activo, UD-CG 212 se situaba en el rango del 70-82 % (Greischel, 1989, Roth, 1986, 1989), si tenemos en cuenta la biodisponibilidad de ambas fracciones, el resultado global es de un 60-63 % (Greischel, 1989).

Hay una influencia importante de la ingestión de alimentos, en los niveles plasmáticos de pimobendan; la dosificación en formas acuosas o combinada con una comida, incluso tan solo una hora después de una comida, produce picos de los niveles plasmáticos muy inferiores a los que se producen con una administración previa a la comida y en ayunas. (Roth *et al.*, 1986, 1989).

La eliminación es completa y se produce mayoritariamente a través de las heces, ya que tan solo un 5 +/- 3 % de la dosis oral se elimina a través de la orina. (Greischel, 1989).

Después de la administración intravenosa de 0,5 mg/kg a perros en un experimento, los niveles plasmáticos en plasma y sangre total, disminuyeron de forma rápida, con una vida media terminal de 2,5 +/- 0,8 horas. La vida media plasmática de pimobendan fue corta con un valor de 0,4 +/- 0,1 horas, de acuerdo con la alta tasa de eliminación, que se sitúa en 90 +/- 19 mL/kg/min y un tiempo medio de residencia corto, de 0,5 +/- 0,1 horas. La vía principal de excreción es a través de las heces y solamente una pequeña proporción se elimina por vía renal (Greischel, 1989). Pimobendan tiene un gran volumen de distribución con una rápida distribución por todos los tejidos.

Las inyecciones repetidas por vía IV durante un periodo de 4 semanas no revelaron ningún efecto sobre la cinética del fármaco (Wiegleb, 1991).

Metabolismo y unión a proteínas plasmáticas

El metabolismo de pimobendan en el perro es similar al de todas las especies experimentales estudiadas; el compuesto es demetilado oxidativamente a su metabolito mayor, UD-CG 212, metabolito mayoritario en el plasma de todas las especies estudiadas. Otras vías metabólicas implicadas son los conjugados de fase II de UD-CG 212, esencialmente glucurónidos y sulfatos, que son eliminados a través de la orina y de la bilis (Smidt, 1982).

La unión a proteínas plasmáticas de pimobendan se estudió en concentraciones en el rango de 250 – 2.500 ng/mL; los valores medios de unión a proteínas plasmáticas en el perro fueron de 92,5 %. (Busch, 1995).

¿QUÉ LES PUEDE PASAR A LOS PERROS QUE RECIBEN PIMOBENDAN?, ¿CÓMO LO TOLERAN?

La tolerancia de pimobendan en perros se comprobó en trabajos clínicos y de toxicología. En cuatro estudios de toxicidad debida a repetición de dosis, se ha suministrado pimobendan a perros sanos, en dosis intravenosas de hasta 8,0 mg/kg de peso a lo largo de un periodo de entre dos y cuatro semanas (Serbedija, 1983, 1985, Wiegleb, 1991, Lützen, 1986), esto se corresponde con una dosis 16 veces superior al régimen diario terapéutico recomendado.

A pesar de las dosis tan elevadas, solamente se observaron modificaciones evidentes a nivel cardiomorfológico, debidas a modificaciones hemodinámicas, originadas por los marcados efectos del medicamento sobre varias funciones cardiacas, en particular, el pronunciado efecto inotrópico positivo. Estos hallazgos en perros sanos, están bien documentados en las publicaciones sobre inotrópicos positivos (Dogterom, 1992, Schneider, 1990). Estas lesiones denominadas lesiones de "jet" o de flujo se caracterizan por una endocardiosis local vascular, asociada con focos hemorrágicos y edematización de la capa esponjosa localizada regularmente en la base de la válvula. La misma denominación de lesiones de "jet" o de flujo, sugiere su etiología hemodinámica.

Estos efectos farmacológicos exagerados y, por tanto, las lesiones que producen, no son los esperables en perros afectados por una enfermedad cardiaca, ya que, según hemos visto, en estos pacientes el aumento máximo de la contractilidad cardiaca, sigue estando por debajo de los niveles normales. No se ha documentado ningún efecto relacionado con el fármaco en cuanto al aspecto de los animales, mortalidad, consumo de alimento, apetito, evolución del peso corporal, valores hematológicos, análisis urinarios y pruebas de diagnóstico oftalmológico.

En cuanto a la bioquímica clínica, tan solo se ha encontrado una modificación significativa y ha sido una elevación reversible de los valores de fosfatasa alcalina en algunos de los animales que fueron tratados con dosis muy elevadas. La elevación transitoria en los valores de glucemia es un efecto derivado del estímulo farmacológico sobre los beta-receptores adrenérgicos, hecho que se puede observar en animales, habitualmente después de cualquier tratamiento con un producto que tenga un efecto inhibidor de la fosfodiesterasa (Diederer, 1986).

La buena tolerancia observada en los estudios toxicológicos previos, se ha confirmado en condiciones clínicas de campo, en perros tratados con pimobendan (Vetmedin®) para manejar casos de insuficiencia cardiaca. Estos estudios clínicos, han podido demostrar que pimobendan se tolera bien en los animales que lo reciben sin efectos secundarios de importancia. En un estudio inicial, la dosis investigada era el doble de la mínima actualmente recomendada (que es 0,25 mg/kg por vía oral, cada 12 horas). En este estudio con dosis elevadas, se observó taquicardia en 4 de 23 perros (Satoh, 1993). Después de una reducción de la dosis en un 50%, hasta llegar a la dosis mínima actual, este síntoma desapareció, sin que apareciera un impacto negativo sobre la eficacia del tratamiento.

En el estudio básico sobre eficacia clínica, se observó la presencia de vómitos en dos casos, un caso presentaba un aumento del apetito y un caso más, un cierto grado de incontinencia urinaria, en este caso, probablemente debido al tratamiento diurético (Justus, 1996). La incidencia observada de efectos secundarios, de pequeña intensidad y escasa importancia, fue muy baja con, tan solo, 4 casos sobre un total de 61 pacientes bajo tratamiento: un 6,6% del total. (Justus, 1996).

PIMOBENDAN, ADEMÁS DE UTILIZARSE EN PERSONAS DESDE HACE AÑOS, ¿SE HA PROBADO ALGUNA VEZ EN PERROS ANTES DE EMPEZAR A COMERCIALIZARLO?

Se han realizado múltiples estudios de toxicidad, farmacocinética y farmacodinamia y también varios estudios clínicos sobre perros enfermos con lesiones cardíacas. En este grupo hay, al menos, 4 estudios clínicos realizados:

- 1.- Un estudio piloto controlado, realizado en 1989 sobre 20 perros con insuficiencia cardíaca que recibieron dosis de 1,0 mg/kg de pimobendan (Le Bobinnec, 1990).
- 2.- Un estudio clínico realizado en 1990 sobre 50 perros con insuficiencia cardíaca, tratados con pimobendan en dosis de 1,0 mg/kg, comparando los resultados con los de furosemida (Le Bobinnec, 1992).
- 3.- Un estudio clínico realizado en 1992 sobre 45 perros con insuficiencia cardíaca, tratados con pimobendan en dosis de 0,2 – 0,6 mg/kg. Este estudio se diseñó esencialmente para determinar la dosis óptima (Justus, 1996).
- 4.- Un estudio clínico multicéntrico controlado, realizado entre 1992 y 1994, sobre 109 perros con insuficiencia cardíaca, tratados con pimobendan en la dosis óptima de 0,5 mg/kg, comparando sus efectos con los de digoxina (Justus and Kleeman, 1996).

La suma de estos 4 estudios clínicos permite evaluar la seguridad y eficacia de pimobendan en el tratamiento de ICC en un total de 224 perros.

En el primero de los estudios, coordinado por Le Bobinnec en 1990, se trataron 20 perros con ICC debido a una lesión valvular o una cardiomiopatía dilatada y el objetivo era evaluar la eficacia de un jarabe de pimobendan en dosis de 1 mg/kg/día PO, dividiendo la dosis en dos partes iguales y suministrándolas cada 12 horas. Para comparar la eficacia, se utilizó un tratamiento estándar con digoxina: 0,01-0,017 mg/kg/12 horas-PO. En ambos tratamientos; digoxina o pimobendan, se utilizaba, adicionalmente, furosemida en dosis de 2 mg/kg/12 horas-PO. Se valoraba la fase de ICC (NYHA), ECG, ecocardiografía y se realizaba una analítica sanguínea con hematología y bioquímica.

A pesar del número limitado de pacientes por tratarse de un estudio piloto (10 con pimobendan y furosemida y 10 con digoxina y furosemida), se pudo comprobar que la tolerancia de esta dosis de pimobendan, incluso asociado a dosis elevadas de furosemida, es adecuada y que hay efectos beneficiosos en los perros enfermos ya que mejoran los síntomas clínicos. Los datos parecen ser más positivos con pimobendan que con digoxina y solamente un caso con pimobendan presentaba efectos indeseables (taquicardia e hipercontractilidad ventricular) frente a 3 del grupo digoxina (bloqueos aurículo-ventriculares). Realmente la conclusión más válida es su beneficio aparente y la necesidad de seguir trabajando con un mayor número de casos clínicos.

El segundo de los estudios clínicos, realizado también por Le Bobinnec después del trabajo anterior, incluye un número mayor de pacientes; 50 perros afectados por un cuadro de ICC debido a una lesión valvular o una cardiomiopatía dilatada. Se pretendía comprobar la eficacia, tolerancia y palatabilidad de pimobendan en su presentación en forma líquida y los enfermos se dividieron al azar en dos grupos; el primero recibía pimobendan (1 mg/kg/día-PO, dividido en dos dosis cada 12 horas) y furosemida (2-4 mg/kg/12 horas) e incluía 23 animales, el segundo grupo recibía únicamente las dosis de furosemida e incluía 27 casos.

En los enfermos se estudiaba la situación clínica, fase de ICC (NYHA), radiografías, ECG, ecografías y analítica sanguínea con hematología y bioquímica. Se pudo comprobar una mejoría evidente en la presencia de síntomas clínicos, toses, disnea, síncope, tolerancia al ejercicio físico, fase de ICC (NYHA), datos de auscultación pulmonar, ECG y datos ecocardiográficos. Esta mejoría se presentaba tanto en el grupo pimobendan/furosemida como en el grupo furosemida, pero las mejorías eran superiores con el uso de pimobendan y las diferencias resultaron estadísticamente significativas. No hubo efectos secundarios de importancia, salvo un discreto efecto cronotrópico positivo en 4 animales del grupo que recibía pimobendan y que no hizo necesario que abandonaran el tratamiento. La eficacia global del tratamiento combinado fue muy buena y superior a la comprobada en el grupo que solamente recibía furosemida. Este trabajo permitió comprobar los efectos beneficiosos y la seguridad de uso de pimobendan.

El tercero de los estudios, coordinado por Justus en el año 1992 y publicado en el 1996, pretendía trabajar con pimobendan en su presentación líquida, para tratar a 45 perros afectados por ICC debida a

una lesión valvular o a una cardiomiopatía dilatada y en este caso el objetivo era determinar la dosis más adecuada de pimobendan, trabajando con un rango de hasta 10 mg/kg durante la semana inicial de tratamiento y posteriormente hasta 2-4 mg/kg. Cuando la situación lo hacía recomendable, el paciente recibía, adicionalmente, furosemida. Se iniciaba el tratamiento con dosis de 0,2 mg/kg/día y se aumentaba a 0,4, 0,6 y sucesivamente hasta lograr el efecto clínico deseado. Los controles, como en trabajos anteriores, incluían una exploración clínica y valoración de la fase de ICC (NYHA), radiografías, ECG y ecocardiografías en la mayoría de los casos.

El 87 % de los pacientes presentaron una respuesta positiva y mejoraron en su situación clínica, en dosis de 0,4 – 0,6 mg/kg/día, además, el estudio estadístico realizado, permitió comprobar que las diferencias para determinar las dosis óptimas no estaban influenciadas por el uso de furosemida. Los pacientes mejoraron la fase de ICC en la que se encontraban al inicio del tratamiento, mejoraron su tolerancia al ejercicio físico, disminución de la presencia de síncope, mejora del patrón de respiración, disminución de la tos y la disnea y la eficacia clínica global final se situaba en un 93 % de los casos.

Aunque el resultado global resultó satisfactorio, un 4% de los pacientes presentó efectos indeseables; 2 perros tenían signos de edema pulmonar, uno de ellos fue eutanasiado y el segundo falleció en un control, ninguno de ellos tenía taquicardia, vómitos u otros efectos secundarios. No es probable que estos dos pacientes tengan en el tratamiento, la mayor responsabilidad en su desenlace fatal; un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda, desencadenado en el curso de la ICC y con aparición brusca de edema pulmonar, es un hecho que se observa con cierta frecuencia en cardiología canina y que no parece ser responsabilidad del tratamiento empleado en este caso. Dosis de pimobendan desde 0,2 hasta 0,6 mg/kg/día, por vía oral, divididas en dos tomas iguales, son un tratamiento eficaz y bien tolerado por los enfermos, cuando se estima necesario, es un tratamiento combinable con furosemida.

Finalmente, el último de estos cuatro estudios clínicos, también coordinado por Justus y realizado en el año 1994 y publicado en el año 1996, es un estudio multicéntrico y tenía como objetivo comparar la seguridad y eficacia de pimobendan en dosis de 0,5 mg/kg/día, repartidos en 2 tomas (en este caso se trabajaba con cápsulas de 2,5 o de 5 mg), frente a la eficacia y seguridad de digoxina en dosis de 0,01-0,015 mg/kg/día, divididos en 2 tomas. En ambos casos, se podía combinar el fármaco con furosemida si las condiciones del paciente lo hacían aconsejable (dosis de furosemida de 2-10 mg/kg/día). Se incluyeron 109 pacientes que se repartieron al azar en el grupo de pimobendan (60 perros) o digoxina (49 perros). Como en los trabajos anteriores se valoraba la fase de ICC (NYHA), tolerancia al ejercicio físico, síncope, ascitis, auscultación pulmonar, radiografías, ECG y ecografías, en este caso, cuando así lo decidía el evaluador. Después de 4 semanas se hacía una evaluación global final de la eficacia clínica y se valoraba de forma subjetiva la calidad de vida del paciente.

En ambos grupos había una buena respuesta clínica, pero las mejoras, en especial en cuanto a disnea, tolerancia al ejercicio físico y clasificación de la fase de ICC (NYHA), eran más importantes en el grupo de pimobendan. La fracción de acortamiento aumentó moderadamente en el grupo de pimobendan mientras que la ascitis mejoró igualmente en ambos grupos. La eficacia clínica global del tratamiento era muy superior en el grupo pimobendan (87 % buena) que en el de digoxina (20 % buena).

Los efectos secundarios fueron menores en el grupo pimobendan (7 % de los pacientes) que en el de digoxina (20 %), el efecto secundario más frecuente fueron los vómitos. El número de muertes súbitas fue mucho menor en el grupo de pimobendan (8 %) que en el de digoxina (20 %) a lo largo del estudio.

Este estudio bien diseñado y con un buen grupo control, tiene el inconveniente de no ser doble ciego, pero la digoxina y el pimobendan no tienen la misma presentación farmacológica y diseñar un trabajo frente a placebo no resulta ético para tratar a perros enfermos con ICC, además, a los 10 días de iniciado el tratamiento con digoxina, se realizaba un control sanguíneo para evitar sobredosis de digitálicos, hecho que impide hacer el estudio ciego ya que los perros del grupo de pimobendan no necesitaban este control.

CONCLUSIONES

El perfil farmacológico de pimobendan es bien conocido y está documentado en el perro, gracias a estudios tanto en animales conscientes como anestesiados y tanto en enfermos como en animales sanos.

Pimobendan es un potente fármaco que induce un fuerte efecto inotrópico positivo junto con una vasodilatación mixta tanto arterial como venosa.

Pimobendan actúa de modo diferente a los glucósidos cardiacos y a los estimulantes simpáticos beta-adrenérgicos.

Hay dos mecanismos que justifican esta acción; aumento de la sensibilidad al calcio en las proteínas contráctiles de las células miocárdicas e inhibición de las fosfodiesterasas (fracción III) que impiden la degradación del AMP cíclico, aumentando por tanto la concentración de este dentro de las células musculares. Los efectos vasodilatadores se deben a su acción de inhibición de las fosfodiesterasas.

Las dosis orales recomendadas se sitúan entre 0,2 y 0,6 mg/kg al día (dosis recomendada de 0,5 mg/kg) y los efectos clínicos tienen una duración tal, que es posible utilizar el medicamento con dos administraciones diarias.

La mejor absorción oral se consigue cuando se suministra pimobendan en ayunas, una hora antes de la comida.

No se han encontrado efectos adversos o tóxicos de consideración en animales enfermos. En animales sanos, se han encontrado lesiones endocárdicas de flujo o de "jet" debidas a un aumento marcado del estado inotrópico, hecho que no se produce en los animales enfermos.

Los estudios clínicos realizados sobre pacientes con ICC por lesiones valvulares aurículo-ventriculares o por cardiomiopatía dilatada, han demostrado la seguridad del fármaco en las dosis recomendadas, la posibilidad de combinarlo con furosemida cuando la situación clínica recomienda añadir un diurético al tratamiento de la ICC y la eficacia del tratamiento, eficacia especialmente notoria en cuanto a las mejoras en tolerancia al ejercicio físico, síntomas y signos respiratorios; disnea y toses, presencia de síncope y ascitis y clasificación de la gravedad de la ICC según las fases de la NYHA.

La tolerancia de pimobendan es buena y mejor que la de la digoxina, los efectos indeseables de taquicardia que aparecen en dosis de 1 mg/kg/día pero no aparecen en tratamientos con dosis de 0,2 – 0,6 mg/kg. La dosis diaria de 0,5 mg/kg dividida en dos tomas separadas 12 horas, es el protocolo recomendado de tratamiento estandar con pimobendan en el perro con ICC.

BIBLIOGRAFÍA

Azuma, J. Bioequivalence test of pimobendan (UD-CG 115 BS) capsules –comparative study between one 2.5 mg capsule and two 1.25 mg capsules. *Osaka Pharmacol. Res. Clin.*, 3 rd. Dept. Intern. Med., Osaka Univ. Med. Sch. U92-0366, 1992.

Buchanan, J.W.; Bücheler, J.: Vertebral Scale System to Measure Canine Heart Size in Radiographs. *JAVMA* 206: 194-199, 1995.

Buchanan, J.: Prevalence of Cardiovascular Disorders. En: Fox, P.R.; Sisson, D., Moise, N.S. (Eds.): *Textbook of Canine and Feline Cardiology*. 2nd Edition. W.B. Saunders Company company, 1999:457-470.

Buchanan, J.W.: Vertebral Scale System to Measure Heart Size in Radiographs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30(2):379-393, 2000.

Busch, U., Wieling, J. Protein binding studies of (14C)-UD-CG 115 BS and the enantiomers of UD-CG 115 BS and UD-CG 212 BS in human, dog, rat, mouse and monkey plasma. Dr. Karl Thomae GmbH, U95-2029, 1995.

Calvert, C.A. effect of medical therapy on survival of patients with dilated cardiomyopathy. En ; efficacy of cardiac therapy. *Veterinary Clinics of north America; Small Animal Practice*. HamLin, R.L. (Ed.). W.B. Saunders. Co. Philadelphia. 21, 5, 919-930. 1991.

Chen, C.H., Nakaya, Y., Minami, K., Kubo, M. Effects of pimobendan and its active metabolite, UD-CG 212 Cl, on Ca²⁺-activated K⁺ channels in vascular smooth-muscle cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Dec*; 30(6): 739-743; 1997.

Dämmgen, J., Poch, G. Antithrombotic effects of two cardio-tonics UD-CG 115 (pimobendan) and UD-CG 212 in a partially occluded coronary artery of the anaesthetised dog. Dr. Karl Thomae GmbH, U86-0618, 1985.

Dämmgen, J., Müller, T., Zimmermann, R. et al. UD-CG 115 / UD-CG 212. Summary of the pharmacological data indicating

therapeutic usefulness in ischemic heart disease. Dr. Karl Thomae GmbH, U88-0714, 1988.

Dämmgen, J. Hemodynamic actions of UD-CG 115 (pimobendan) in conscious chronically instrumented dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U93-2077, 1993.

Dämmgen, J., Roth, W. Comparison of the cardiac and vasodilator effects of UD-CG 115 BS (pimobendan) and its 0-desmethymetabolite Ud-CG 212 in anaesthetised dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U93-2084, 1993.

Detweiler, D. K., Patterson, D.F.: Prevalence and types of cardiovascular disease in dogs *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 127: 481, 1965.

Diederer, W. Dämmgen, J., Kadatz, R. et al. Compilation of the pharmacological results available up to now with the substance Ud-CG 115 BS. Dr. Karl Thomae GmbH, U82-0073, 1982.

Diederer, W. UD-CG 115 BS. Does repeated administration decrease efficacy?. Investigation in conscious dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U86-0639, 1984.

Diederer, W. Investigation into the influence of UD-CG 115 BS on carbohydrate metabolism in anaesthetised dogs. Dr. Karl Thomae GmbH. U86-0617, 1986.

Diederer, W., Ballhause, H. Studies on the antithrombotic effects of UD-CG 115 BS and UD-CG 212 Cl in anaesthetised dogs after intravenous administration. Dr. Karl Thomae GmbH, U86-0641, 1986.

Diederer, W. Oral activity of UD-CG 212 Cl in conscious dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U90-0652, 1990.

Diederer, W. Intravenous action of UD-CG 212 Cl in conscious dogs. Dose dependency and time course of the positive inotropic affect after bolus injection. Dr. Karl Thomae GmbH, U91-0265, 1990.

- Diederer, W. Oral activity of UD-CG 212 Cl in conscious dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U90-0652, 1990.
- Diederer, W., Mauz, A.B.M. Comparison of the positive inotropic effects of pimobendan and its enantiomers after intravenous and oral administration to conscious chronically instrumented dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U90-0597, 1990, Addendum 1; 1992, Addendum 2; 1993.
- Diederer, W. Cardiovascular effects of UD-CG 115 BS in anaesthetised dogs with respect to changes in venous capacity. Dr. Karl Thomae GmbH, U91, 0778, Addendum 1; 1992, Addendum 2; 1992.
- Diederer, W. Influence of UD-CG 115 BS on cardiac function in dogs with acute ischemic heart failure. Comparison with milrinone, including addendum 1. Dr. Karl Thomae GmbH, U92-0031, 1991, 1992.
- Diederer, W. Positive inotropic effects of oral pimobendan (0.1, 0.25, 0.5 y 1.0 mg/kg) in conscious dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U93-2067, 1993.
- Diederer, W. Improvement of cardiac performance by pimobendan in dogs with chronic high output heart failure – comparison with milrinone, dihydralazine and captopril. Dr. Karl Thomae GmbH, U94-2017, 1994.
- Dogterom, P., Zbinden, G., Reznik, G.K. Cardiotoxicity of vasodilators and positive inotropic/vasodilating drugs in dogs: An overview. *Critical Rev. Toxicol.* 22 (3, 4): 203-241, 1992.
- Feldman, A. M., Bristow, M.R., Parmley, W.W. et al. Effects of vesnarinona on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N.Engl.J.Med.* 329: 149-155, 1993.
- Fioretti, M., Delli Carri, E.: Epidemiological survey of dilatative cardiomyopathy in dogs. *Veterinaria* 2: 81, 1988.
- Fraker, L.D., Van-Eyk, J., Solaro, R.J. Reversal of phosphate induced decreases in force by the benzimidazole pyridazinone, UD-CG 212 Cl, in myofilaments from human ventricle. *Mol. Cell. Biochem. Nov;* 176 (1-2): 83-88, 1997.
- Greischel, A. Pharmacokinetics of UD-CG 115 BS after oral and intravenous administration of 0.5 mg/kg of (14C)-UD-CG-115 BS in dogs. Including addendum. Dr. Karl Thomae GmbH, U89-0521, 1989-1990.
- Hayashi, T., Ogino, K., Kanai, K. Et al. Differential effect of UD-CG 115 enantiomers on positive inotropic actions in anaesthetised dogs. Nippon Boehringer Ingelheim Co, Ltd. U91-0243, 1991.
- Honerjäger, P., heiss, A., Schäfer-Korting, M. Et al. UD-CG 115 – a cardiotonic pyridazinone which elevates cyclic AMP and prolongs the action potential in guinea-pig papillary muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 325: 259-269, 1984.
- Jacobs, G.J. Basing the treatment strategy on the pathophysiology of CHF. *Veterinary Medicine. Symposium on treatment of CHF.* 84,5,491-498. 1989.
- Jacobs, G.J. Adding cardiovascular drugs to the CHF treatment plan. *Veterinary Medicine. Symposium on treatment of CHF.* 84,5, 499-517, 1989.
- Justus, C., Kleemann, R. Clinical efficacy and tolerance of pimobendan over the dose range of 0.2 – 0.6 mg/kg/day in dogs with congestive heart failure (CHF). Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 6821 UDC 9201 VU-01315, 1996.
- Justus, C., Kleemann, R. Comparative clinical trial using either pimobendan or digoxin in combination with furosemide (lasix) in dogs suffering from congestive heart failure (CHF). Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 6821 UDC 9202 VU-01316, 1996.
- Kato, K. Clinical efficacy and safety of pimobendan in treatment of heart failure-experience in Japan. *Cardiology;* 88 Suppl 2:28-36; 1997.
- Keene, B.W., Rush, J.E. therapy of heart failure. En: *textbook of veterinary internal medicine.* Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (Eds.). W.B. Saunders Co. Philadelphia. 867-890, 1995.
- Kittleson, M.D. the efficacy and safety of milrinone for treating heart failure in dogs. En ; efficacy of cardiac therapy. *Veterinary Clinics of north America; Small Animal Practice.* HamLin, R.L. (Ed.). W.B. Saunders. Co. Philadelphia. 21, 5, 905-918, 1991.
- Kienle, R.D.: Echocardiography. En Kittleson, M.D., Kienle, R.D. (eds.): *Small animal Cardiovascular Medicine.* Mosby, Inc. 1998, St. Louis.
- Knight, D.H. Efficacy of inotropic support of the failing heart. En ; efficacy of cardiac therapy. *Veterinary Clinics of north America; Small Animal Practice.* HamLin, R.L. (Ed.). W.B. Saunders. Co. Philadelphia. 21, 5, 879-904, 1991.
- Kossmann, C.E., Chasis, H., Foley, W.T. et al. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6 th. Ed. London: J.A. Churchill Ltd. 110-114, 1964.
- Kubo, S.H., Gollub, S., Bourge, R. et al. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. *Circulation.* 85: 942-949, 1992.
- Le Bobinsec, G. UD-CG 115 BS (pimobendan) – a new cardiotonic agent for treatment of heart insufficiency in dog. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, VU-00107, 1990, Amendment 1, 1996.
- Le Bobinsec, G., Justus, C. Clinical efficacy, tolerance and palatability of UD-CG 115 BS (pimobendan) in dogs suffering from congestive heart failure (CHF). Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 6821 UDC 9001 VU-00108/ VU-Vetme-0003, 1992.
- Lubsen, J., Just, H., Hjalmarsson, A.C., La Framboise, D., Remme, W.J., Heinrich-Nols, J., Dumont, J.M., Seed, P. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart. Sep;* 76(3): 223-231; 1996.
- Lützen, L., Eckenfeld, A., Bauer, M. Et al. Subacute toxicity study on the substance UD-CG 15 BS with intravenous administration to dogs for 4 weeks. Dr. Karl Thomae GmbH, U86-0808, 1986, Addendum 1, 1991.
- Mathew, L., Katz, S.D. Calcium sensitising agents in heart failure. *Drugs Aging.* Mar; 12(3): 191-204; 1998.
- Matsui, K., Kiyosue, T., Wang, J.C., Dohi, K., Arita, M. Effects of pimobendan on the L-type Ca²⁺ current and developed tension in guinea-pig ventricular myocytes and papillary muscle: comparison with IBMX, milrinone and cilostazol. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* Apr; 13(2): 105-113; 1999.
- Matsumori, A., Ono, K., Sato, Y., Shioi, T., Nose, Y., sasayama, S. Differential modulation of cytokine production by drugs: implications for therapy in heart failure. *J. Mol. Cell Cardiol.* Dec; 28(12): 2491-2499; 1996.
- Mauz, A. Cardiac effects of inotropic stimulation and beta-blockade on the exercise response curves of chronically instrumented dogs. Dr. Karl Thomae GmbH. U91-0262, 1989.
- Mayoral Palanca, I. Estudio clínico del uso de un tratamiento combinado con ibopamina, bumetanida y dieta de restricción de sodio en perros con insuficiencia cardíaca congestiva. Tesis doctoral. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España. 1997.
- Meel, J.C.A. van Cardiovascular effects of the positive inotropic agents pimobendan and sulmazole in vivo. *Arzneimittelforschung/Drug Res.* 35(I), Nr 1^a:284-288, 1985.
- Meel, J.C.A. van, Diederer, W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J. Cardiovasc.Pharmacol.* 14 (Suppl.2): S1-S6, 1989.
- Miller, M.W. Therapy of refractory heart failure. *Resúmenes del 31 Congreso Nacional de AVEPA.* Barcelona (España), 337-353, 1996.
- Nagakura, A., Tarui, S., Asakura, M et al. Simultaneous determination of optical isomers of UD-CG 115 and its main metabolite, UD-CG 212 by high performance liquid chromatography. Nippon Boehringer Ingelheim Co. Ltd. U91-0800, Amendment, 1992.

- Nakatani, M., Shirotani, T., Kobayashi, K., Satomi, S., Ikeda, Y., Kuniyoshi, T., Tajiri, E., Furuta, Y., Motooka, T. Effects of low dose pimobendan in patients with cor-pulmonale. *J. Cardiol.* August; 34 (2): 79-83, 1999.
- Nelson, R.W., Couto, C.G. Management of congestive heart failure. En; *Essentials of Small Animal Medicine*. Nelson, R.W. y Couto, C.G. (Eds.). Mosby Year Book. St. Louis. 86-106, 1992.
- Ohte, N., Cheng, C.P., Suzuki, M., Little, W.C. The cardiac effects of pimobendan (but not amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing induced heart failure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Jul; 282(1): 23-31; 1997.
- Packer, M. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca crónica. *The Lancet.* 21, 6, 343-347, 1992.
- Pagel, P.S., Hettrick, D.A., Warltier, D.C. Comparison of the effects of levodimendan, pimobendan and milrinone on canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Basic res. Cardiol.* Jul-Aug; 91(4): 296-307; 1996.
- Pouleur, H., Hanet, C., Schröder, 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.* 14 (Suppl.2): S18-S22, 1989.
- Roth, W. UD-CG 115 BS / UD-CG 212 BS. High pressure liquid chromatographic method of assaying Ud-CG 115 BS and its main metabolite UD-CG 212 BS from plasma and urine. Dr. Karl Thomae GmbH, U83-0066, 1983.
- Roth, W. UD-cg 115 BS, 5 mg p.o. bio-equivalence study in man (comparison of formulation KAH 30 1C 1A and KAH 30 1D 1A). Dr. Karl Thomae GmbH, U86-0917, 1986.
- Roth, W., Dieren, W. UD-CG 115 BS. Comparison of the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of two different 5 mg capsule formulations KAH 1C1A (old formulation) and KAH 1D1A (final formulation) in dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U89-0888, 1986.
- Roth, W., Dieren, W. UD-CG 115 BS, Plasma level profile, positive inotropic activity and tissue distribution after intravenous administration of UD-CG 115 BS and UD-CG 212 in dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U87-0643, 1987.
- Roth, W., Greischel, A. UD-CG 115 BS (pimobendan). Effects of the time of administration on the plasma levels in beagles. Dr. Karl Thomae GmbH, U89-0218, 1989.
- Sasaki, T., Kubo, T., Komamura, K., Nishikimi, T. Effects of long term treatment with pimobendan on neurohumoral factors in patients with non ischemic chronic moderate heart failure. *J. Cardiol.* Jun; 33(6): 317-325, 1999.
- Satoh, K., Satoh, Y., Imagawa, J. Et al. Improvement of cardiac performance by pimobendan, a new cardiotoxic drug, in the experimental failing heart. *Jpn. Heart J.* 34, No.2:213-219, 1993.
- Serbedija, R., Eckenfels, A., Bauer, M. Et al. Subacute toxicity study with the substance UD-CG 115 BS in dogs after intravenous administration for 4 weeks. Dr. Karl Thomae GmbH, U85-0752, 1985.
- Schmidt, J. Investigations on the metabolism of UD-CG 115 BS in rats and dogs. Dr. Karl Thomae GmbH, U82-0072, 1982.
- Schneider, P. Hemodynamically induced heart lesions in the dog after the administration of cardio-active substances. *Exp. Pathol.* 40: 155-168, 1990.
- Snyder, P.S., Atkins, C.E. Current uses and hazards of the digitalis glycosides. En ; *Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice*. Kirk, R.W., Bonagura, J.D. (Eds.). W.B. Saunders Co. Philadelphia, 689-693, 1992.
- Tanswell, P. Review of pharmacokinetics of UD-CG 115 BS (pimobendan) in the dog. Dr. Karl Thomae GmbH, U92-0178, 1992.
- Tilley, L.P. *Essential of Canine and Feline Electrocardiography*. Lea & Febiger, 3rd Edition, USA, 1992.
- Wiegleb, J., Nicolai, H von, Eckenfels, A. Et al. Comparative toxicity study on UD-CG 115 BS (racemate) and its enantiomers UD-CG 115 BS (-) and UD-CG 115 BS (+) in dogs by intravenous application over a period of 4 weeks. Dr. Karl Thomae GmbH, U91-0719, 1991, Amendment 1; 1991, Amendment 2; 1993, Amendment 3; 1994, Amendment 4, 1995.
- Young, J.B. Do digitalis glycosides still have a roll in congestive heart failure?. En; *Cardiology Clinics. Congestive heart failure*. Deedwania, P.C. (Ed.). W.B. Saunders Co. Philadelphia, 12; 1, 51-61, 1994.
- Ynaraja Ramirez, E. Estudio clínico del uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (enalapril) en perros con patologías cardiacas (valvulopatía mitral). Tesis doctoral. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid, madrid. España. 1994.
- Ynaraja Ramirez E. Insuficiencia cardiaca congestiva. Manejo dietético y terapéutico. *Canis et Felis.* 11: 85-95, 1994.
- Ynaraja E. Antiarrítmicos en cardiología del perro y el gato. En: Ynaraja E. (Ed.). *Manual Clínico de Cardiología Básica en el perro y el gato*. Pulso Ediciones, 83-94, 1995.

Cardiomiopatía dilatada en razas gigantes y Cocker spaniel.

Virginia Luis Fuentes MA VetMB PhD CertVR DVC MRCVS

Universidad de Missouri-Columbia

De todas las enfermedades cardíacas de los perros, la cardiomiopatía dilatada (DCM) es la segunda en prevalencia, con una incidencia ligeramente inferior a la endocardiosis. A pesar de que puede aparecer a cualquier edad (oscila entre perros de menos de 1 año hasta perros de más de 14 años de edad), presenta su frecuencia máxima en perros de mediana edad. Parece que los machos están más predispuestos, y que existen notables predisposiciones de raza (ver más abajo). Es infrecuente que se presente en perros cruzados y en perros de menos de 15 kg.

DCM: Predisposición de razas
Razas gigantes: Gran danés, IWH, San Bernardo
Newfoundlander
Cocker spaniel
Dobermann
Springer spaniel
Pastor Old English
Boxer
Scottish deerhound
Retriever

PATOLOGÍA

Macroscópicamente el corazón afectado se caracteriza por una dilatación del corazón izquierdo, o de las cuatro cámaras, con adelgazamiento de las paredes ventriculares. A menudo está alterada la forma del ventrículo izquierdo, de manera que la cámara se hace más esférica. Habitualmente los cambios histopatológicos se consideran inespecíficos con pérdida y atrofia de mioцитos y sustitución por fibrosis. Un grupo de investigadores ha sugerido que la presencia de "fibras onduladas atenuadas" puede ser un hallazgo histopatológico específico (Tidholm, Haggstrom, *et al.* 1998 3190 /id).

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la DCM canina, pero la fuerte tendencia familiar que se observa en muchas razas sugiere que tiene que haber por lo menos una predisposición genética a la enfermedad. No se ha identificado la tendencia familiar de los pacientes humanos de DCM hasta hace muy poco, cuando ha aparecido el screening familiar. En la DCM humana se ha postulado que se necesita un desencadenante, con o sin una tendencia genética subyacente, y se han evaluado las infecciones víricas y la autoinmunidad como posibles factores desencadenantes, sin obtener resultados concluyentes. En la DCM también se han documentado anomalías (genéticas o de otro tipo) en las proteínas citoesqueléticas, absorción de calcio y metabolismo de la energía. Se puede producir un fenotipo indiferenciable de la DCM con una gran diversidad de agresiones, incluido el alcoholismo crónico. El patrón clínico consistente observado en muchas razas caninas afectadas por DCM sugiere que se necesita más investigación para intentar encontrar el defecto genético subyacente. Los Cocker spaniel americanos pueden tener niveles anor-

males de taurina, y existen pruebas de que su suministro puede proporcionar una mejora clínica en esta raza. (Kittleson, Keene, *et al.* 1997 3195 /id).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DCM

Historia

- Fallo cardiaco congestivo
- Síncope/muerte súbita
- Asintomática

A menudo las características son típicas de razas concretas, siendo las razas gigantes las que tienen una mayor prevalencia de fibrilación atrial y fallo cardiaco derecho, mientras que en el caso de los spaniel es más probable que presenten fallo cardiaco izquierdo. En los casos graves descompensados se puede observar un fallo debido a reducción del gasto cardiaco (hipotensión, hipotermia). Esto indica que el gasto es tan bajo, que los mecanismos diseñados para mantener la presión arterial han fracasado en su función principal.

Exploración física

- Suaves murmullos holosistólicos en las válvulas mitral y tricúspide.
- Sonidos de galope.
- Arritmias.
- Distensión yugular, ascitis (fallo cardiaco derecho).
- Taquipnea, crepitación (fallo cardiaco izquierdo).
- Pulso alternante (Cocker spaniel).

Hay que observar que algunos perros Gran danés pueden tener murmullos de expulsión asociados con velocidades aórticas moderadamente elevadas; un murmullo sistólico en un Gran danés no significa automáticamente una cardiomiopatía dilatada. Los Cocker spaniel pueden tener una regurgitación mitral o tricúspide asociada con una endocardiosis. Los murmullos de regurgitación mitral provocados por la DCM acostumbra a ser de grado 3/6 o más silenciosos; los murmullos de regurgitación mitral asociados a la endocardiosis con frecuencia son de grado 3/6 o más sonoros.

No es infrecuente la aparición del pulso alternante en los Cocker spaniel con DCM. No se conoce el mecanismo exacto, pero la fuerza de contracción ventricular varía, de forma que sólo se palpa el pulso en latidos alternos, a pesar de que el ritmo registrado en el ECG sea normal. En los Cocker spaniel esto no representa necesariamente un hallazgo de mal agüero.

Electrocardiografía

- Taquicardia sinusal.
- Fibrilación auricular.
- Taquicardias supraventriculares / auriculares (Galgo irlandés).
- VPCs, taquicardia ventricular.
- Bradiarritmias (terminado o durante un síncope).
- Bloqueos de rama de haz.

Las razas de perros gigantes con DCM raramente tienen un ECG normal. Algunos animales afectados presentan una fibrilación auricular durante años antes de desarrollar una disfunción sistólica. Esto se ha denominado "fibrilación auricular solitaria", pero de hecho es un precursor de la DCM. Los Cocker spaniel raramente desarrollan una fibrilación auricular, pero pueden tener un bloqueo de rama de haz izquierdo.

Radiografía

- Prácticamente siempre hay una dilatación auricular izquierda.
- ± distensión venosa pulmonar.
- ± edema pulmonar.
- ± efusión pleural.

Puede que las radiografías torácicas no sean anormales hasta que empiece el fallo cardiaco congestivo.

Química clínica

- ↑ Urea, creatinina.
- ↓ Na⁺
- ↓ Albúmina

La bioquímica sérica acostumbra a ser normal hasta que el fallo cardiaco congestivo es grave. Se deben comprobar los niveles de taurina en los Cocker spaniel americanos, Newfoundlander, Dálmatas, Golden retriever o cualquier raza poco habitual. Los niveles plasmáticos normales de taurina deberían ser >50 nmol/ml.

Ecocardiografía

La forma más fácil de confirmar el diagnóstico es con ecocardiografía.

- ↑ Diámetro LV
- ↓ Acortamiento fraccionario.
- ↑ Punto E a separación septal.
- ↑ Volumen sistólico final

Las anomalías de la válvula mitral se deben descartar mediante ecocardiografía 2D, aunque algunos Cocker spaniel puede presentar una endocardiosis coexistente. La regurgitación mitral puede ser grave, incluso con DCM.

TERAPIA

Ajuste el tratamiento según la gravedad del fallo congestivo.

Terapia de emergencia

- Furosemida IV
- Oxígeno
- Nitroglicerina
- ± infusión de dobutamina (monitorizar con ECG por si hay arritmias)
- ± pimobendan

Asintomático	Fallo congestivo moderado	Fallo congestivo grave
± murmullos, arritmia, pero no hay signos respiratorios ni intolerancia al ejercicio	Dilatación auricular izquierda, ↑ ritmo respiratorio, ± tos	Disnea con edema pulmonar, + ascitis
Evite los esfuerzos extremos ± Inhibidor ECA	Furosemida Inhibidor ECA Pimobendan ± Digoxina	Furosemida Inhibidor ECA Pimobendan Espironolactona ± Digoxina ± dieta baja en sal ± pasta intermitente de nitroglicerina ± infusiones de dobutamina ± diuréticos adicionales (tiazidas) ± suplementos de carnitina / taurina?
Monitorice la función renal si usa un inhibidor ECA	Monitorice la función renal, niveles de electrolitos, digoxina. Compruebe los efectos de la terapia con radiografías torácicas / hallazgos de la exploración física	Monitorice la función renal, electrolitos, presión sanguínea. Compruebe los efectos de la terapia con radiografías torácicas / hallazgos de la exploración física

Cardiomiopatía aritmógena del Boxer

Virginia Luis Fuentes MA VetMB PhD CertVR DVC MRCVS

University of Missouri-Columbia

En los años ochenta, se observó una forma de cardiomiopatía en el Boxer, que fue descrita por Harpster. Se caracterizaba por una elevada prevalencia de arritmias ventriculares y muerte súbita, aunque en algunos animales también aparecía un fallo congestivo cardiaco. También se identificaron algunos perros asintomáticos con arritmias ventriculares.²

Desde entonces se ha hecho evidente que esta forma de cardiomiopatía tiene una tendencia familiar en los Boxer,^{4,5} y a esta enfermedad a veces se la denomina "Arritmias ventriculares familiares".

Similitudes con la cardiomiopatía ventricular derecha arritmógena (ARVC)

También se ha sugerido que este cuadro comparte muchas características con la cardiomiopatía ventricular derecha arritmógena en las personas.⁹

- En ambos cuadros, los individuos afectados pueden padecer una muerte súbita asociada con arritmias ventriculares malignas originadas en el ventrículo derecho. Los estudios de elaboración de mapas de estímulos sugieren que el lugar de origen de las arritmias ventriculares del Boxer es el ventrículo basilar derecho.³
- Los individuos afectados pueden tener un ventrículo izquierdo de tamaño normal, o desarrollar una disfunción sistólica ventricular izquierda asociada con un fallo cardiaco congestivo.
- Es habitual una infiltración fibrosa grasa del miocardio, con infiltrados inflamatorios que varían desde infiltrados de células polimorfonucleares a infiltrados de células mononucleares con fibrosis.
- Parece que el cuadro tiene un componente familiar tanto en las personas con ARVC como en los Boxer con cardiomiopatía arritmógena.

Patología

A menudo los cambios macroscópicos en los perros sin fallo congestivo no son espectaculares; consisten en una ligera a moderada dilatación cardiaca izquierda y zonas pálidas que afectan al miocardio. La dilatación cardiaca izquierda más evidente se observa en los perros de la categoría 3.

Histológicamente, algunos perros presentan cambios agudos caracterizados por áreas focales de miocitolisis y necrosis fibrosa, con moderados infiltrados de células mononucleares. Es más frecuente que los cambios histológicos sean de naturaleza más crónica, con un grado variable de fibrosis e infiltración grasa.

Cuadro clínico

Hapster describió tres categorías:

Categoría 1: perros asintomáticos

Este grupo estaba formado por perros con arritmias ventriculares pero sin sintomatología clínica.

Categoría 2: arritmias ventriculares sintomáticas

Este grupo presenta generalmente síncope o debilidad intermitente. La monitorización con ECG

revela un elevado grado de arritmias.

Categoría 3: fallo cardiaco congestivo y arritmias ventriculares

Los perros de este grupo tienen síntomas normalmente asociados a una cardiomiopatía idiopática dilatada, como dilatación del corazón izquierdo, fallo cardiaco congestivo y arritmias supraventriculares.

Exploración física

Los síntomas dependen de la categoría. En todos los grupos las arritmias pueden apreciarse por auscultación. Los Boxer también están predispuestos a la estenosis aórtica, y son habituales los suaves murmullos de expulsión, que no tienen por qué ir asociados a una cardiomiopatía del Boxer. Los perros de la categoría 3 pueden presentar murmullos de regurgitación de la mitral y/o tricúspide.

Otros síntomas que también se observan durante el fallo cardiaco congestivo son un intenso galope S3, taquipnea, crepitación pulmonar y distensión de las venas yugulares. A veces hay ascitis.

Radiografías

Las radiografías torácicas son normales en la mayoría de perros de las categorías 1 y 2. Los perros de la categoría 3 suelen tener una marcada dilatación cardiaca izquierda, con distensión de venas pulmonares y edema pulmonar. A veces se observa efusión pleural.

Ecocardiografía

Los estudios en modo 2D y M pueden ser normales en los perros de las categorías 1 y 2. Algunos Boxer presentan valores de acortamiento fraccionario ventricular izquierdo del 22 – 25%, por lo que los diámetros ventriculares también deben estar incrementados en un perro con disfunción sistólica.

Electrocardiografía

Con frecuencia el ECG de rutina revela complejos ventriculares prematuros (VPC) que acostumbran a tener la morfología de un bloqueo de rama de haz izquierdo en las derivaciones I, II y III. Si se observa algún tipo de arritmia ventricular, se debe realizar una monitorización ambulatoria. Los registros Holter de 24 horas ayudarán a revelar la frecuencia y complejidad de las arritmias ventriculares.

Las arritmias ventriculares se han clasificado como sigue⁷:

Las arritmias de 3^{er} grado se consideran más graves y conllevan un riesgo más elevado de muerte súbita que las de 1^{er} grado. La interpretación del número total de VPCs durante un período de 24 horas es

Grado 0	Ningún VPC
Grado 1	VPCs aislados uniformes
Grado 2	Parejas, bigeminismo / trigeminismo o multiformes
Grado 3	Tríos, R sobre T, taquicardia ventricular

difícil. El número total de VPCs en perros asintomáticos puede variar de 0 a 60.000, y no se sabe qué se puede considerar como un número "normal" de VPCs. Los estudios en otras razas han demostrado la presencia de VPC en el 50% de los perros normales, aunque su número total suele ser de < 10 VPCs/día. ^{1, 8}

Cuando nos enfrentamos a individuos con un número reducido de VPCs en un registro de 24 horas, puede ser difícil tomar decisiones respecto a la reproducción. Los animales con más de 50 VPCs/día probablemente no deberían ser considerados normales.

Arritmias ventriculares

Existen pocos artículos en la bibliografía sobre una terapia eficaz para los Boxer con arritmias ventriculares familiares. En un estudio con 27 Boxer con > 200 VPCs/día, el tratamiento con sotalol (1,5 – 3,5 mg/kg cada 12 horas) presentó una eficacia mayor que el atenolol (a 0,3 - 0,6 mg/kg cada 12 horas) o procainamida (a 20 - 26 mg/kg cada 8 horas) al evaluarlos dos o tres semanas después con un ECG ambulatorio. ⁶ No se hizo ningún intento de alcanzar una conclusión terapéutica final titulando la dosis.

Sotalol

A nivel anecdótico, el sotalol parece ser el fármaco de elección para tratar las arritmias sintomáticas en los Boxer con arritmias ventriculares familiares. El sotalol tiene efectos antiarrítmicos de clase II y III, aunque pueden predominar los efectos bloqueantes beta -adrenérgicos cuando se usa a dosis bajas. De manera ideal, la dosis debería aumentarse paso a paso hasta que no se observe ninguna mejoría adicional en las arritmias ventriculares, o hasta que se produzca una prolongación significativa de QT. Con el sotalol existe riesgo de proarritmias, y pueden producirse "torsades des pointes" cuando se prolonga el intervalo QT. No se debe combinar con procainamida, porque ambos fármacos pueden prologar el intervalo QT.

Antagonistas beta-adrenérgicos

El atenolol, propranolol o metoprolol se pueden considerar alternativas posibles, o pueden combinarse con otros fármacos antiarrítmicos como procainamida o mexiletina.

Fallo congestivo con arritmias ventriculares

El control de los perros de categoría 3 es particularmente difícil. Pueden considerarse los diuréticos, inhibidores ACE y pimobendan para el fallo congestivo. Se debe evitar la digoxina a menos que sea necesaria para el control del ritmo ventricular en las arritmias supraventriculares. El sotalol tiene efectos inotropos negativos significativos, por lo que se debe usar con precaución, así como cualquier otro fármaco beta - bloqueante. El uso simultáneo de pimobendan puede ayudar a contrarrestar los efectos inotropos negativos de los beta - bloqueantes o el sotalol, o se pueden considerar la mexiletina o la procainamida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hall LW, Dunn JK, Delaney M, Shapiro LM. Ambulatory electrocardiography in dogs. *Vet.Record.* 1991;129:213-216.
2. Harpster NK (1983), Boxer cardiomyopathy., in *Current Veterinary Therapy.*, ed. Kirk RW, W.B. Saunders Company, Philadelphia p 329-337
3. Kraus MS, Moise NS, Rishniw M. Morphology of ventricular tachycardia in the boxer and pace mapping comparison. *J.Vet.Intern.Med.* 1999;13:248.
4. Meurs KM. Insights into the heritability of canine cardiomyopathy. *Veterinary Clinics of North America: small animal practice* 1998;28:1449-1457.
5. Meurs KM, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl L, Towbin JA. Familial ventricular arrhythmias in boxers. *J.Vet.Intern.Med.* 1999;13:437-439.
6. Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Miller MW, Gordon SG, Atkins CE, DeFrancesco T, Keene BW, Sidley J. Effects of antiarrhythmic therapy on 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in boxer dogs with familial ventricular arrhythmias. *J.Vet.Intern.Med.* 2000;14:336.
7. Spier AW, Meurs KM, Lehmkuhl LB, Miller MW. Evaluation of ambulatory ECG monitoring in asymptomatic boxer dogs. *J.Vet.Intern.Med.* 1999;13:248.
8. Ulloa HM, Houston BJ, Altrogge DM. Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of beagles. *Am.J.Vet.Res.* 1995;56:275-281.
9. Wotton PR. Dilated cardiomyopathy (DCM) in a family of boxers and its possible resemblance to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) in humans. *European Society of Veterinary Cardiology Newsletter* 1998;17.

COMUNICACIONES LIBRES: 1.

Tratamiento percutáneo simultáneo en un perro con estenosis pulmonar y conducto arterioso persistente asociados

Oriol Domènech, Claudio Bussadori DECVIM (cardiología)

Clinica Veterinaria Gran Sasso

INTRODUCCIÓN

La estenosis pulmonar es un estrechamiento del tracto de flujo de salida del ventrículo derecho, que se puede encontrar por debajo de la válvula pulmonar, en la propia válvula ó bien por encima de la misma, obteniendo la ya conocida clasificación de la estenosis pulmonar como subvalvular, valvular y supravalvular ¹ respectivamente.

Existe otra clasificación que diferencia dos tipos principales de estenosis pulmonar: tipo A y tipo B, ^{2,3} basándose en la morfología observada con ecocardiografía bidimensional del tracto de salida del ventrículo derecho y de la válvula pulmonar, así como del ratio entre el diámetro del ostium aórtico y el pulmonar. La estenosis del tipo A, se caracteriza por presentar una estenosis valvular con mínimo engrosamiento pero con fusión de las valvas con un orificio central, ninguna lesión obstructiva subvalvular, un ratio ostium aórtico/ostium pulmonar $\leq 1,2$, mínima hipertrofia concéntrica del tracto de salida del ventrículo derecho y dilatación post-estenótica del tronco pulmonar común. La del tipo de B, se caracteriza por una estenosis valvular con marcado engrosamiento de las valvas, hipoplasia del ostium pulmonar así como de toda la arteria pulmonar principal, con un ratio ostium aórtico/ostium pulmonar $>1,2$, importante hipertrofia infundibular y raramente, dilatación pulmonar post-estenótica. ^{2,3}

Ésta patología es la tercera patología congénita más frecuentes en el perro, según algunos autores como Buchannan ó Kittleston, poniendo en primer lugar el PDA y en segundo lugar la estenosis subaórtica. ^{1,4} Otros autores como C. Bussadori o A. Tidholm ponen en primer lugar la estenosis aórtica y en segundo lugar la estenosis pulmonar, estando el PDA y el defecto interventricular en tercer ó cuarto lugar dependiendo de los autores. ^{5,6}

Las razas más frecuentemente afectadas por ésta patología son el Bulldog Ingles, Fox Terrier, Samoyedo, Schnauzer miniatura, Cocker Spaniel y West Highland White Terrier, ⁷ aunque también se han visto afectadas las razas Golden Retriever, Border Terrier y Cavalier King Charles Spaniels. ⁵ La estenosis pulmonar en el perro generalmente se encuentra de forma aislada, pero se han descrito en la literatura veterinaria algunas patologías congénitas asociadas a estenosis pulmonar, como son: la estenosis aórtica, ^{5,9} el defecto del septo interventricular, ⁵ el defecto del septo interatrial, ^{8,9} así como se ha publicado algún caso de estenosis pulmonar formando parte del complejo tetralogía de Fallot, asociada a conducto arterioso persistente. ^{10,11}

Por el contrario, la estenosis pulmonar en el gato se encuentra fácilmente asociada a otras patologías congénitas. El diagnóstico de la estenosis pulmonar se basa en la ecocardiografía y el cateterismo cardiaco, siendo hoy en día la ecocardiografía el método de diagnóstico más utilizado. Para determinar la gravedad de la estenosis pulmonar nos basamos en medir el gradiente de presión a través de la válvula pulmonar, pudiéndose obtener mediante la ecocardiografía doppler ^{12,13} o bien mediante cateterismo cardiaco, considerando una estenosis leve cuando el gradiente de presión es ≤ 50 mmHg, moderada entre 50-100 mmHg y grave ≥ 100 mmHg. ^{14,15}

El tratamiento de elección de la estenosis de la arteria pulmonar tanto en personas ²⁰⁻²¹ como en el perro ²²⁻²³ es la valvuloplastia pulmonar, realizándose de forma muy segura en los perros y obteniendo resultados similares a los de medicina humana. ^{1,22,23,16} Se ha visto que el éxito de la valvuloplastia depende del tipo de la anatomía valvular. ^{23,28,3} Así pues, en un estudio se ha observado que los pacientes con estenosis tipo A han respondido mucho mejor a la valvuloplastia pulmonar frente a los del tipo B, donde se ha evidenciado una reducción del gradiente de presión del 60% en los pacientes con EP de tipo A, frente a una reducción del 48% en los pacien-

tes de tipo B. A su vez el 100% de los pacientes de tipo A se han mantenido asintomáticos frente al 50% de los pacientes de tipo B que se han mantenido asintomáticos a un año post-valvuloplastia.²⁸ Las posibles complicaciones que podemos encontrar, aunque raras son: perforación del corazón, arteria pulmonar o ramas de la arteria pulmonar provocando derrame pericárdico, lesión de la válvula tricúspide, así como presencia de arritmias tales como taquicardia ventricular ó fibrilación ventricular.

Como ya hemos visto el PDA es una de las cuatro malformaciones congénitas más frecuentes en el perro, siendo mucho menos frecuente en los gatos. En los perros se sabe perfectamente que es una patología hereditaria siendo más frecuente en las hembras con un ratio de 2:1 a 3:1.¹ Las razas más comúnmente afectadas de ésta patología son: Poodle Miniatura, Pastor Alemán, Collies, Pomeranians, Pastor de Shetland, Maltés, Springer Spaniel y Yorkshire Terrier.¹ Existen tres clasificaciones importantes del CAP, una en base a la extensión y distribución de la hipoplasia muscular en el conducto arterioso,^{17,18} otra en base a los signos clínicos del paciente^{19, 19a} y la última en base a la morfología observada del conducto arterioso persistente mediante angiocardiografía.²⁴ Se han visto otras patologías congénitas asociadas a la persistencia del conducto arterioso de Botallo como son la estenosis aórtica⁵ y la tetralogía de Fallot.^{10, 11} La asociación de estenosis de la arteria pulmonar con conducto arterioso persistente en el perro es muy rara, existiendo en veterinaria sólo una publicación que describe un caso clínico de estenosis pulmonar con conducto arterioso persistente en un cachorro de 5 semanas.⁵

El diagnóstico de CAP se hace con la evidencia directa del conducto arterioso mediante la ecocardiografía²⁵ o bien mediante angiocardiografía. Hoy en día se utiliza principalmente la ecocardiografía para el diagnóstico de esta patología, dejando la angiocardiografía para aquellos casos de CAP de difícil detección con la ecocardiografía transtorácica y para el estudio de aquellos casos con CAP revertido. El tratamiento convencional del conducto arterioso persistente ha sido durante mucho tiempo la cirugía mediante toracotomía. La angiocardiografía nos permite hacer una medida exacta del conducto arterioso persistente así como examinar exactamente su morfología. El tamaño exacto del PDA y su morfología son los criterios básicos que se utilizan para decidir un tratamiento quirúrgico o bien un tratamiento mediante cateterismo cardiaco.^{26, 27} Estos mismos criterios son los que se utilizan para elegir una u otra de las varias técnicas de cateterismo cardiaco que existen actualmente (Snaps y col. 1995, Griffka y col. 1996, Fox y col.1998, Fellows y col. 1998, Schneider y col. 1998, Saunders y col. 1999, Stockhof y col. 2000) que permiten el cierre del conducto arterioso persistente sin la necesidad de hacer toracotomía, con un mínimo cuidado postoperatorio y un tiempo de recuperación mucho más corto.

En la bibliografía veterinaria todavía no se ha descrito ningún caso clínico de asociación de estenosis de la arteria pulmonar y conducto arterioso persistente en el perro diagnosticado mediante ecocardiografía y tratado con técnicas de radiología intervencionista. En éste artículo describimos un caso clínico de asociación de estenosis de la arteria pulmonar con conducto arterioso persistente diagnosticado ecocardiográficamente y tratado con técnicas de cardiología intervencionista.

CASO CLÍNICO

Un Pastor Alemán de 6 meses de edad y 16 Kg de peso, fue referido a la Clínica Veterinaria Gran Sasso para la evaluación de un soplo cardiaco. Las alteraciones que se observaron en el examen físico fueron la presencia de frémito precordial en la región axilar izquierda, un pulso femoral derecho a tipo "water hammer" con ausencia del pulso femoral izquierdo, un soplo continuo de grado 5/6 con el área de mayor intensidad en la región axilar izquierda dorsal y un soplo protosistólico de grado 3/6 en la zona de proyección de la válvula pulmonar.

La radiología torácica mostró un incremento de la silueta cardiaca con incremento de las arterias y venas pulmonares, así como dilatación de la zona de proyección de la arteria pulmonar. La ecocardiografía bi-, monodimensional evidenció un atrio y ventrículo izquierdo dilatados (LVDd: 36,5 mm, LVDs: 28mm, LA: 21mm) con un ESVI ("*end systolic volume index*") de 46,13 ml/m² (normal < 30 ml/ m²), así como la ecocardiografía bidimensional evidenció la fusión de las valvas de la arteria pulmonar con dilatación postestenótica y un ratio ostium aórtico/ ostium pulmonar igual a 1. La ecocardiografía doppler/doppler-color confirmó la presencia de conducto arterioso persistente con shunt de izquierda a derecha a una velocidad máxima en sístole de 5m/s (lo que crea un gradiente de presión de 100 mmHg) y estenosis de la arteria pulmonar. La velocidad del flujo de la arteria pulmonar era de 4,3 m/s creando un gradiente de presión de 74,1 mmHg, clasificándola como estenosis pulmonar moderada.

Según las clasificaciones anteriormente descritas, se pudo clasificar el conducto arterioso persistente como de tipo IIIA (según la clasificación clínica descrita por J. Buchannan) y la estenosis pulmonar como

de tipo A (según la clasificación descrita por C. Bussadori). Se recomendó a los propietarios realizar una valvuloplastia de la arteria pulmonar y cierre del conducto arterioso persistente, pero debido al buen estado del paciente, los propietarios decidieron esperar un tiempo volviendo 2 meses más tarde a nuestro centro. En esta segunda visita se repitió el examen ecocardiográfico bi- monodimensional, observando ligero incremento de las dimensiones de la cavidad ventricular izquierda y atrio izquierdo, atribuyéndolo al propio crecimiento del paciente. La ecocardiografía doppler mostró un considerable empeoramiento de la estenosis pulmonar, donde la velocidad en doppler continuo era de 5,7 m/s creando un gradiente de presión de 130 mmHg, y clasificando la estenosis pulmonar como grave. Los propietarios decidieron hacer la valvuloplastia de la arteria pulmonar y la angiocardiógrafa selectiva para valorar el tamaño y la morfología del CAP, y ver si en la misma intervención se pudiera cerrar el conducto arterioso persistente con un spring coil. Antes de la cirugía se realizó un hemograma, bioquímica sérica de rutina y pruebas de coagulación resultando ser todas dentro de la normalidad.

Las medidas ecocardiográficas justo antes de la cirugía fueron: LVDd: 45,4 mm, LVDs: 30,2 mm, LA: 23 mm, velocidad máxima en sístole del CAP de 5 m/s y con una velocidad del flujo de la arteria pulmonar de 5,7 m/s.

Se procedió a la preparación del paciente para la cateterización cardiaca, haciendo una preanestesia con acepromacina (0,05 mg/Kg), atropina (0,04 mg/Kg) en inyección subcutánea, heparina (50 UI/Kg) y cefalexina (20 mg/Kg) en inyección endovenosa. Veinte minutos más tarde se indujo al paciente con Ketamina-Valium endovenoso y mantenimiento de la anestesia con oxígeno/isoflurano (Isoflo; Mallinckrodt). Se rasuró, limpió y desinfectó el triángulo femoral derecho y todo el lado izquierdo del cuello para cirugía aséptica. Se colocó debajo del paciente y dentro del campo de fluoroscopia una regla radiopaca con marcas de 1 mm, para medir exactamente el conducto arterioso persistente.

La anestesia fue monitorizada con electrocardiografía, pulsoximetría y medidor de presión doppler (Parks Medical Electronics Inc, Oregon). Utilizando una técnica percutánea, se introdujo un introductor de 9F con válvula de cierre (Arrow International Inc, PA) en la vena yugular izquierda y otro de las mismas características en la arteria femoral derecha, manteniendo así el animal siempre sobre el decúbito lateral derecho. Un catéter multipurpose de 8F (Cordis Europa N.V, The Netherlands) fue introducido por la vena yugular hasta el ventrículo derecho con control fluoroscópico.

Se procedió a una angiocardiógrafa del ventrículo derecho y arteria pulmonar con material de contraste (Iopamiro 370, Bracco) mediante bomba de ventriculografía, donde se puso de manifiesto la estenosis de la válvula pulmonar con dilatación postestenótica. Una vez localizada la zona de la lesión, se retiró el catéter multipurpose y se colocó una guía metálica de 0,035" (Kimal Scientific Products Ltd.) en la arteria pulmonar principal, se introdujo un catéter para valvuloplastia de 25 mm de diámetro (NuMED Canada Inc, Ontario) avanzándolo sobre la guía metálica hasta llegar a la válvula pulmonar.

Se colocó la zona de la lesión en medio de las marcas radiopacas que limitan la extensión del balón y una vez colocado, se llenó el balón de valvuloplastia con 30 ml de contraste radiopaco diluido con suero fisiológico, dilatando así la arteria pulmonar varias veces. Posteriormente se introdujo en la arteria femoral un catéter multipurpose de 8F con una guía metálica de 0,035" en su interior, colocándolo mediante control fluoroscópico, en el cayado de la aorta. Se realizó una angiocardiógrafa selectiva de la aorta introduciendo 15 ml de material de contraste mediante bomba de ventriculografía, confirmando así la presencia del CAP con shunt de izquierda a derecha. Se observó un diámetro del CAP de 4 mm con una morfología de embudo, estando la parte más estrecha en el vertiente pulmonar.

Se introdujo en el mismo catéter multipurpose, un spring coil tipo MWCE-5-PDA4 (Cook Europe A/S, Denmark) con sistema de liberación que fue avanzado a través del catéter hasta llegar al nivel del conducto arterioso persistente, procediendo a la colocación del primer "loop" en el vertiente pulmonar del conducto y una vez estable se fue sacando el resto del coil hasta el 4º "loop". Una vez colocado el coil en la posición deseada y asegurándonos que estuviera bien fijo, fuimos soltándolo poco a poco mediante el sistema de liberación. Una vez colocado el coil en el CAP se retiró el sistema de liberación del catéter y se realizó una angiografía de control en la arteria aorta, para confirmar el cierre del ductus.

Una vez cerrado el CAP se retiraron el catéter de la arteria femoral y los dos introductores, haciendo compresión tanto en la vena yugular como en la arteria femoral, así como se colocaron dos puntos de Nylon 2/0 en la piel. Poco después de la intervención se realizó una radiografía torácica de control y una ecocardiografía. La radiografía torácica evidenció el coil en posición del CAP. La ecocardiografía reveló una disminución significativa de las dimensiones del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda (LVDd: 34 mm, LVDs: 25 mm, LA: 21 mm) con un ESVI de 26,30 ml/m². Se observó el coil con un pequeño flujo retrógrado hacia la válvula pulmonar evidenciado con el doppler color. La velocidad de flujo de

la arteria pulmonar fue de 4 m/s lo que creó un gradiente postquirúrgico de 69 mmHg (respecto al gradiente de 130 mmHg preintervención). Los cuidados postoperatorios se basaron en antibioterapia a base de Cefalexina (20 mg/Kg) que fue administrada durante 10 días.

Un mes más tarde el paciente volvió para la revisión, repitiendo la radiografía torácica y la ecocardiografía. La radiología mostró el coil en la posición del ductus. La ecocardiografía evidenció la ausencia de flujo retrógrado a través del coil y el mantenimiento de la velocidad de flujo de la arteria pulmonar a 4 m/s.

DISCUSIÓN

El estudio de los defectos congénitos en el perro así como en el gato es una parte específica de la cardiología veterinaria. La disponibilidad de la ecocardiografía doppler/doppler-color de alta definición y una mayor interpretación de los distintos cortes anatómicos realizados en modo bidimensional, ha permitido reconocer y caracterizar distintas patologías congénitas en un elevado número de pacientes jóvenes, referidos únicamente para la evaluación de un soplo cardíaco.³⁰ En la mayor parte de los defectos congénitos, la ecocardiografía ha sido suficiente para diagnosticarlos, pero otros defectos congénitos por ser complejos o combinaciones de más de una patología congénita, ha requerido la utilización de técnicas de cateterización y angiocardiógrafa para llegar a un diagnóstico definitivo.³⁰ En la bibliografía veterinaria se han descrito combinaciones de patologías congénitas,^{5, 8, 10, 11, 9} en un número muy inferior a los casos descritos en la literatura humana.³¹ Sólo hemos encontrado un caso clínico descrito en medicina veterinaria en el año 1967, que describe la combinación de estenosis de la arteria pulmonar y conducto arterioso persistente en un perro de cinco semanas de edad, diagnosticado mediante necropsia,⁵ no encontrando ningún caso clínico diagnosticado en vivo y tratado mediante técnicas mini-invasivas.

La persistencia del conducto arterioso en un paciente con estenosis pulmonar puede ser casual ó bien se puede tratar de un defecto congénito múltiple con una etiopatogenia clara. Una hipótesis sería pensar que la existencia de una estenosis pulmonar, puede crear en algunos pacientes un estado de hipoxia tal que mantiene el conducto arterioso abierto, ya que el cierre del conducto arterioso persistente viene mediado por el incremento de la presión parcial de oxígeno así como de la dilatación arteriolar pulmonar. Si bien ésta hipótesis podría ser coherente todavía no se sabe exactamente si existe una correlación etiopatogénica o simplemente es fruto de la casualidad, teniendo en cuenta la cantidad de perros con estenosis de la arteria pulmonar sin persistencia del conducto arterioso.

Lo que hay que considerar en éste caso de patología congénita múltiple, es la fisiopatología de cada una de las enfermedades y de sus repercusiones hemodinámicas, para escoger el mejor tratamiento sin provocar mayores daños al paciente.

La consecuencia hemodinámica principal en la estenosis de la arteria pulmonar, es el incremento de la resistencia al flujo de salida de sangre del ventrículo derecho, con una presión de la arteria pulmonar de normal a reducida si la cuota de sangre que sale del ventrículo derecho es baja. La gravedad de la EP viene determinada por el gradiente de presión, que a la vez éste viene determinado por la cantidad de sangre que pasa a través de la obstrucción y del área de la zona estenosada. A una mayor área estenosada menor será la cantidad de sangre que sale del ventrículo derecho, por lo que menor será la presión dentro de la arteria pulmonar y por tanto mayor será el gradiente de presión que determinará la gravedad de la lesión.

En nuestro caso clínico, la cuota de sangre que la arteria pulmonar no recibe apropiadamente debido a la estenosis pulmonar, la recibe a través del conducto arterioso persistente. Por lo que el cierre del conducto arterioso persistente disminuiría la cuota de sangre que el paciente está habituado a recibir hacia la arteria pulmonar, y provocar por tanto una hipoperfusión pulmonar que podría ser mortal para el paciente. Además la disminución del volumen de sangre hacia la arteria pulmonar, con el cierre repentino del CAP, disminuiría rápidamente la presión dentro de la arteria pulmonar lo que incrementaría el gradiente de presión creado por la estenosis pulmonar y por tanto empeorando gravemente la estenosis. Si por el contrario, sólo dilatamos la válvula pulmonar creamos un hiperflujo hacia la arteria pulmonar, lo que determinaría con el tiempo la instauración de una hipertensión pulmonar y de un empeoramiento de la sobrecarga de volumen en el lado izquierdo del corazón.

Por tanto el tratamiento de elección en nuestro caso clínico fue el de dilatar inicialmente la arteria pulmonar y cerrar cuánto antes el conducto arterioso persistente en la misma intervención. Las técnicas de radiología intervencionista han sido utilizadas en medicina humana durante muchos años obteniendo

resultados muy buenos en el tratamiento de patologías congénitas. En veterinaria se han empezado a utilizar éstas técnicas con resultados muy similares de los de humana.^{1, 22, 23} Numerosos artículos en medicina veterinaria describen dilatación de la arteria pulmonar mediante valvuloplastia^{22, 23, 16, 28} siendo éste el tratamiento de elección tanto en las personas^{20, 21} como en el perro.^{22, 23} Otros artículos en veterinaria han descrito distintos métodos para el cierre del CAP mediante cateterismo cardiaco^{26, 27} (Snaps y col. 1995, Griffka y col. 1996, Fox y col. 1998, Fellows y col. 1998, Schneider y col. 1998, Saunders y col. 1999, Stockhof y col. 2000). No se ha publicado todavía en medicina veterinaria ningún artículo que trate dos patologías congénitas simultáneamente mediante técnicas de cardiología intervencionista.

Nuestro caso clínico presentaba una estenosis de la arteria pulmonar de tipo A³ observando una buena respuesta a la valvuloplastia (disminución del gradiente de 130 mmHg a 60 mmHg) tal y como está descrito en artículos previos.^{28, 3} La angiografía nos permitió poder determinar la morfología y el tamaño del conducto arterioso persistente^{26, 27} y tomar la decisión de cerrar el conducto arterioso persistente mediante un *spring coil*.

La intervención simultánea, primero de la dilatación de la arteria pulmonar y después del cierre del conducto arterioso persistente, nos permitió la resolución completa de ésta patología congénita múltiple sin observar ninguna complicación ni repercusiones hemodinámicas, que se podrían haber dado en caso de tratar sólo una de las dos patologías.

BIBLIOGRAFÍA

- Kienle R (1998). Pulmonic Stenosis. In Kittleson M. Small Animal Cardiovascular Medicine. Mosby, Inc. pág. 248-259
- Claudio Bussadori (1998). Breed related echocardiographic prognostic indicators in pulmonic and subaortic stenosis. Proceedings of the ACVIM 16th., San Diego, 140.
- Bussadori C, Amberger C, Le Bobiniec G, Lombard C.W (2000). Guidelines for the echocardiographic studies of suspected subaortic and pulmonic stenosis. Journal of Veterinary Cardiology 2, Nº 2, 17-24.
- Buchanan JW: Causes and prevalence of cardiovascular diseases. In Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current veterinary therapy XI, Philadelphia, 1992, WB Saunders.
- A.Tidholm. (1997). Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. Journal of Small Animal Practice 38, 94-98.
- Patterson DF (1968). Epidemiologic and genetic studies of congenital heart diseases in the dog. Circ Res 23, 171-202.5.- J.P. Sheridan (1967). Patent ductus arteriosus with pulmonary stenosis in a five-week-old puppy. The veterinary Record 80, Nº 3, 86.
- Buchanan JW: Causes and prevalence of cardiovascular diseases. In Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current veterinary therapy XI, Philadelphia, 1992, WB Saunders.
- C.W.Lombard, N. Ackerman, C. Berry et al.(1989). Pulmonic stenosis and right-to left atrial shunt in three dogs. J Am Vet Med Assoc 194, Nº1, 71-75.
- RL Pyle, DF Patterson (1972). Multiple Cardiovascular Malformations in a Family of Boxer Dogs. J Am Vet Med Assoc 160, Nº 7, 965-976.
- K. McEntee, F. Snaps, C.Clercx et al. (1998). Tetralogy of Fallot associated with patent ductus arteriosus in a german shepherd dog. J Vet Intern Med 12, 53-55.
- Whittick (1961). Canad Vet J 2, 337.
- Bari Olivier N. (1988). Congenital heart disease in dogs. In: Fox PR. Canine and Feline cardiology. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone Inc; 357-389.
- Thomas WP (1995). Therapy of congenital pulmonic stenosis. In: Kirk RW, Bonagura JD. Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, PA: WB Saunders. 817-821.
- Bonagura JD. Congenital heart disease. In Ettinger SJ. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, 976-1030
- Bright JM, Jennings J, Toal R et al. (1987). Percutaneous balloon valvuloplasty for treatment of pulmonic stenosis in a dog. J Am Vet Med Assoc 191, 995-996.
- Martin MWS, Godman M, Fuentes VL et al (1992). Assessment of balloon pulmonary valvuloplasty in six dogs. J Small Anim Pract 33, 443.
- Patterson DF (1976). Congenital defects of the cardiovascular system of dogs: studies in comparative cardiology. Adv Vet Sci Comp Med 20, 1.
- Buchanan JW (1994). Patent ductus arteriosus, ductal aneurysm, and pulmonary hypertension. Proc Annu Vet Med Forum, pag 307.
- Buchanan (1994). Patent Ductus Arteriosus. Proceedings of seminar in veterinary surgery and medicine 9, Nº 4, 168- 176.
- Buchanan (1992). Pathogenesis and surgical aspect of PDA and vascular rings. Proceedings academy in veterinary cardiology, pag 7-8.
- Masura J, Burch M, Deanfield JE et al. (1993). Five-year follow up after balloon pulmonary valvuloplasty. J Am Coll Cardiol 21, 132-136.
- Kan JS, White RI, Mitchell SE, et al. (1984) Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis. Circulation 69, 554-560.
- Sisson DD, MacCoy DM (1988). Treatment of congenital pulmonic stenosis in two dogs by balloon valvuloplasty. J Vet Int Med 2, 92-99.
- Fingland RB, Bonagura JD, Meyer CW. Pulmonic stenosis in the dog: 29 cases (1975-1984), (1986). J Am Vet Med Assoc 189, 218-226.
- Miller M, Meurs k, Lehmkühl L et al. (1998). Angiocardiographic classification of patent ductus arteriosus in the dog. Proceedings of the 15th ACVIM Forum, San Diego, California, USA. Pag 244
- Bussadori C. Usefulness of Doppler-Echocardiography in the assesment of the patent ductus arteriosus before and after surgery. Abstract del XIII congrès de la S.F.A.U.M.B , Versailles 9-10-11-12 Octubre, 1991.

-
26. Stockhof A, Sreeram N, Wolvekamp W (2000). Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using occluding spring coils. *J Vet Int Med* 14, 452-455.
 27. Schneider M, Schneider I, Steinberg A, et al. (1998). Transvenous embolisation of patent ductus arteriosus (PDA) with detachable coils in the dog. *Proceedings of the 8th ESVIM Congress, Vienna, Austria.* Pag.79.
 28. Bussadori C, Demadron E, Santilli R, et al. (1998). Balloon valvuloplasty in 30 dogs: effect of valve morphology and annular size on initial and one-year outcome. *Proceedings of the 16th ACVIM Forum, San Diego, CA.*
 29. Sisson D, Thomas W, Bonagura J (2000). Congenital heart diseases. In Ettinger SJ. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 5th Ed. WB. Saunders Company. Pág.745-750.
 30. Thomas W, Sisson David (1997). Uncommon congenital cardiac defects in dogs and cats. *Proceedings of the 15th ACVIM Forum, Lake Buena Vista, FL.* pag. 192- 193.
 31. Perloff JK (1994). *Clinical recognition of congenital heart disease.* 4Th Ed. Philadelphia, WB Saunders.

COMUNICACIONES LIBRES: 2.

Diagnóstico y evaluación de la hipertensión pulmonar por ecocardiografía doppler.

José Carlos Galán Torres.

Centro Veterinario Gral. Arrando.MADRID

INTRODUCCIÓN

En medicina humana, se entiende por hipertensión pulmonar (HP), la existencia de una presión arterial media mayor de 25 mmHg en la arteria pulmonar principal en la cateterización. Este criterio es el que rige también en medicina veterinaria.

Es importante diferenciar tres aspectos fundamentales en la HP:

- **HP propiamente dicha:** Que es la descrita anteriormente.
- **Aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP):** Es un estadio más avanzado de HP. La RVP se define como la diferencia entre la presión en la arteria pulmonar menos la presión capilar pulmonar (presión atrial izquierda), dividido todo ello por el índice cardiaco (IC). El índice cardiaco es el gasto cardiaco por m² de superficie corporal. Por tanto la RVP se expresa en mm Hg/L/min/m² o unidades Wood, multiplicando las unidades Wood por 80 obtendremos la RVP en dinas.seg.cm⁻⁵ (fuerza de impulso).
- **Cor pulmonale (CP):** El CP es una forma secundaria de enfermedad cardiaca derecha, ocasionada por una sobrecarga de presión aguda o crónica, debida a la existencia de una HP. Cuando la HP es debida a enfermedades cardiacas congénitas o a fallo ventricular izquierdo no se puede hablar de CP.

FISIOPATOLOGÍA

La red arterial pulmonar es de gran capacidad, baja resistencia y baja presión. La presiones se sitúan entre 20-25 mmHg la sistólica y los 8-10 mmHg la diastólica, con unos valores entre 10-15 mmHg de presión media. La RVP y por tanto la presión de perfusión es mucho menor que la sistémica, debido a que el contenido sanguíneo del ventrículo derecho se bombea solo a un par de órganos, los pulmones. Además bajo condiciones normales el sistema nervioso autónomo no influye significativamente en la RVP.

El mantenimiento de una baja resistencia y de una baja presión es fundamental para el intercambio eficiente de gases, además de favorecer el trabajo ventricular derecho y el flujo sanguíneo miocárdico. Las características del tejido pulmonar como compliance y resistencia a la circulación del aire son de gran importancia en el mantenimiento de unas presiones pulmonares bajas. Las presiones intratorácicas negativas, ejercen un efecto de tracción radial de los vasos pulmonares, que hacen que estos aumenten su luz y disminuya de esta forma la RVP.

Existen tres mecanismos que pueden conducir a la aparición de una HP:

- a) Aumento de la presión venosa pulmonar, que es lo mismo que decir aumento de la presión atrial izquierda.
- b) Incremento en el volumen de sangre circulante a través de los pulmones.
- c) RVP elevada.

Dentro del 1º grupo, están la estenosis e insuficiencia míticas y las cardiomiopatías (dilatada e hipertrofia). Estas condiciones aumentan las presiones en el atrio izquierdo y por tanto en las venas pulmonares. Al producirse congestión y edema pulmonar, la compliance pulmonar disminuye, aumentando además la resistencia al paso del aire, lo que aumenta la RVP y provoca la aparición de HP.

Dentro del 2º grupo, nos encontramos con los defectos cardiacos congénitos, comunicación interatrial (CIA), comunicación interventricular (CIV) y ductus arterioso patente (DAP), que provocan grandes desvíos de flujo sanguíneo izquierda-derecha. La consecuencia es un aumento de las presiones de perfusión en el pulmón y dañan los vasos pulmonares, provocando HP. El desarrollo de HP y el aumento de la RVP, puede hacer que el desvío cambie de dirección, siendo entonces derecha-izquierda.

En el 3º grupo, tenemos las enfermedades propiamente pulmonares y algunas enfermedades sistémicas. La parálisis laringea, el colapso traqueal, la bronquitis crónica, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la fibrosis pulmonar, la pleuritis etc, aumentan la RVP al ocasionar una caída en la presión parcial de oxígeno alveolar, esto hace que las arterias pulmonares se constriñan, para que al aumentar la RVP mejore el acoplamiento entre ventilación y perfusión y se mejore el intercambio de gases. La enfermedad vascular obstructiva pulmonar o tromboembolismo pulmonar causa HP de forma directa, al aumentar la RVP y producir vasoconstricción hipoxica al reducir el área de sección transversal pulmonar disponible para la perfusión.

Diversas enfermedades sistémicas como el hiperadrenocorticismos, el síndrome nefrótico o la pancreatitis, pueden provocar embolización pulmonar y HP. Desordenes inmunológicos como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la artritis reumatoide (AR) provocan HP en personas, por ser enfermedades del colágeno. La anemia hemolítica inmunomediada se ha asociado a enfermedad tromboembólica. La septicemia y el shock séptico pueden producir el síndrome de diestres respiratorio y severa HP debido a la activación de diversos sistemas mediadores.

Capítulo aparte merece la dirofilariosis que puede causar HP y CP no por la simple obstrucción vascular por el parásito sino por las lesiones intraluminales que provoca en las arterias pulmonares el parásito vivo y el embolismo de los parásitos muertos. La HP primaria, desorden congénito de origen incierto, se da sólo en 1-2 casos por millón de habitantes en medicina humana, pero no ha sido descrita en medicina veterinaria, aunque se ha documentado CP espontáneo en beagles de laboratorio de corta edad.

DIAGNÓSTICO DE HP

Historia clínica.

La presencia de insuficiencia cardiaca congestiva izquierda (ICCI) o el diagnóstico de dirofilariosis, debe alertarnos sobre la presencia de HP. La auscultación de soplos cardiacos en animales jóvenes, juntamente con la presencia de sintomatología (tos, disnea, inapetencia, intolerancia al ejercicio, retraso en el crecimiento), debe hacernos sospechar de un defecto cardiaco congénito y la presencia de una HP.

Con la aparición brusca de severa disnea debe alertarnos sobre la presencia de tromboembolismo pulmonar. En perros de raza pequeña con antecedentes de enfermedades respiratorias crónicas que muestren cianosis, toses paroxísticas y síncope, e intolerancia al ejercicio deben evaluarse para HP. Perros con procesos hemolíticos, hiperadrenocorticismos, síndrome nefrótico, pancreatitis, LES, deben examinarse para HP.

Examen físico.

La auscultación de crepitaciones, chasquido expiratorio final, esfuerzo final respiratorio, aumento del murmullo vesicular, hiperresonancia de la caja torácica etc, nos alertan sobre la presencia de enfermedades pulmonares que pudieran incrementar la presión intratorácica y disminuir la compliance vascular pulmonar, aumentar la RVP y la postcarga ventricular derecha. El reforzamiento del 2º tono o su doblamiento, la presencia de un ritmo de galope o de un aumento inspiratorio en la intensidad de un murmullo cardiaco, son indicios de disfunción ventricular derecha. La presencia de un murmullo audible sobre el área de auscultación tricúspide indica regurgitación tricúspide y sobre el área de auscultación pulmonar la auscultación de un murmullo diastólico regurgitación pulmonar. La presencia de pulso y distensión yugular, y de reflejo hepatoyugular positivo también nos orienta hacia la presencia de disfunción ventricular derecha.

Radiografías.

El signo radiográfico más significativo para sospechar de HP, es la presencia en un plano dorsoventral de un abultamiento en la posición 2 del eje horario, correspondiente a la dilatación del tronco arterial pulmonar, así como la presencia de dilatación y tortuosidad de las arterias pulmonares hilares en ambos planos. El agrandamiento del corazón derecho en ausencia de regurgitación tricúspide también sugiere

HP y CP. Por otro lado las radiografías pueden mostrar modelos compatibles con alteraciones respiratorias (colapso traqueal, fibrosis pulmonar, bronquitis crónica etc). La presencia de campos pulmonares hiperlucientes y con escasa vascularización sugiere posible tromboembolismo pulmonar.

Electrocardiografía.

El hallazgo de una P-pulmonale (onda P > 0,4 mV) en II, así como el de ondas S en I, en II (de más de 0,35 mV), III y aVF sugieren agrandamiento ventricular derecho. La desviación derecha del eje eléctrico (> de 105°) en un plano frontal, es menos específica de HP.

Gasometria arterial.

El análisis de los gases arteriales en la HP y el CP revela hipercapnia (PaCO₂ aumentada) e hipoxemia (PaO₂ disminuida). Un dato de especial gravedad es una diferencia acusada entre la presión parcial de O₂ alveolar (PavO₂) y la presión parcial de O₂ arterial (PaO₂), después de la oxigenoterapia.

Hematología.

Elevación del hematocrito (Hto) y la hemoglobina (Hb) en severa hipoxemia y en casos de desvíos cardiacos que revierten. Presencia de leucocitosis y alteraciones de la fórmula leucocitaria en procesos infecciosos y parasitarios pulmonares. Alteraciones en el número de plaquetas, en trastornos de la coagulación y en procesos neoplásicos.

Pruebas de coagulación.

Como el tiempo de coagulación activado (TCA), el nivel de fibrinógeno (FB), la presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDFs), tiempo de protombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP), para evaluar la posible presencia de tromboembolismo pulmonar. En medicina humana se piensa que en la génesis de la HP hay una base de microembolismo pulmonar.

Ecocardiografía.

En modo bidimensional y en modo M, nos podemos encontrar con:

- Movimiento septal paradójico (MSP), se presenta siempre que hay una sobrecarga de volumen derecha, puede ser ligero a claramente paradójico.
- Aumento ventricular derecho.
- Aumento auricular derecho.
- Aumento del grosor del septo interventricular.
- Ventrículo izquierdo disminuido.
- Prolapso de la válvula tricúspide.
- Prolapso de la válvula pulmonar.
- Cerramiento mesosistólico de la válvula pulmonar.
- Arteria pulmonar agrandada.

El MSP se produce cuando las presiones diastólica derechas exceden a las presiones diastólicas izquierdas, esto hace que el septo se abombe hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole y se corrige por si mismo con un exagerado movimiento hacia el ventrículo derecho durante la sístole. El MSP se origina por una caída en la presión arterial sistémica (PAS), como consecuencia de la HP y el CP (menor precarga ventricular izquierda), también indica una disminución de la presión de perfusión coronaria. La HP y el CP no inducen disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 45%) al menos que las presiones diastólicas finales ventriculares izquierda y derecha se incrementen de forma simultánea y definitiva.

Las altas presiones en la arteria pulmonar producen su dilatación, lo que puede provocar el prolapso de la válvula pulmonar hacia el interior de la cámara ventricular derecha. Con una HP severa se produce una precarga disminuida en el ventrículo izquierdo, lo que hace que pueda ser más pequeño de lo normal, con engrosamiento relativo de sus paredes.

Ecocardiografía Doppler.

El Doppler nos posibilita la detección y evaluación de la presión arterial pulmonar (PAP) de forma no invasiva. Existen diversos métodos para obtener la información necesaria que nos haga considerar la presencia de HP. Es necesario disponer de un registro electrocardiográfico simultáneo.

Cálculos de los gradientes de presión a través de una insuficiencia valvular.

El gradiente de presión a través de una regurgitación tricúspide (RT) nos da idea de la PAP sistólica. En una vista apical de las cuatro cámaras, colocando el volumen de muestra inmediatamente por detrás de la unión de las valvas de la tricúspide y alineando lo más paralelo posible el cursor con la dirección del flujo de entrada tricúspide, registramos mediante Doppler continuo (CW) la velocidad máxima de RT, luego aplicando la fórmula de Bernouilli modificada, $GP = 4 \times V^2$ (siendo V la velocidad máxima de RT), calcularíamos el gradiente de presión a través de la regurgitación, lo que nos daría un valor aproximado de la PAP sistólica. En el caso de una regurgitación pulmonar (RP), en una vista parasternal de eje corto y ligeramente oblicuo, situando el volumen de muestra inmediatamente por detrás de la válvula pulmonar, obtendríamos la velocidad máxima de RP y el GP, que nos daría un valor aproximado de la PAP diastólica.

Perfil de la curva de velocidad de flujo pulmonar.

En una vista parasternal de eje corto y ligeramente oblicuo, situando el volumen de muestra, justo en el centro de la válvula pulmonar, registraremos mediante Doppler pulsado (PW) el perfil de la curva de velocidad de flujo pulmonar.

En el HP se producen cambios en el perfil de la curva. En principio el pico de velocidad no suele diferir del normal, pero se aprecia un incremento inicial de la velocidad, el pico de velocidad acontece al inicio de la sístole, existe una disminución rápida de la velocidad en la parte final de la sístole, pudiendo aparecer flujo revertido al final de la misma.

Estos cambios pueden cuantificarse de las siguientes maneras:

- Midiendo el tiempo de aceleración (TA), que es el intervalo de tiempo desde el inicio del perfil de la curva hasta el pico de máxima velocidad.
- Midiendo el periodo de preeyección ventricular derecha (PPED), intervalo de tiempo desde el inicio de la onda Q y el inicio del perfil de la curva.
- Midiendo el tiempo de eyección ventricular derecha (TEVD), intervalo de tiempo desde que se inicia el perfil de la curva hasta que esta termina.

Una vez obtenidas estas mediciones podemos calcular los siguientes cocientes:

$TA/TEVD$, debe ser igual o mayor de 0,35. Con PAP elevadas pero sin aumento en la RVP el cociente puede ser normal. $PPED/TEVD$ (cociente de Weissler), debe ser igual o menor de 0,30. Este cociente esta relacionado con la PAP diastólica y cuando esta elevado indica disfunción ventricular derecha y CP. El cociente derecho es siempre menor que el izquierdo, cuando hay HP y RVP aumentada el derecho se hace mayor que el izquierdo. En una HP severa (como sucede en un tromboembolismo pulmonar), el TEVD se acorta, lo que hace que el cociente $TA/TEVD$ pueda ser normal, pero en cambio el cociente $PPED/TEVD$ aumenta, presentándose normalmente flujo revertido al final de la sístole.

En base a estos parámetros se han intentado se han intentado fórmulas para calcular la PAP. En medicina humana se ha observado que el TA tiene una buena correlación con la PAP. La fórmula para el cálculo es:

Presión Aceleración $AP = 79 - 0,45 \times TA$ (msg). En el perro y en parte debido a su mayor frecuencia cardiaca, el TA es menor que en personas, por lo que esta fórmula sobrevalora las PAP en el perro. En medicina humana cuando la frecuencia cardiaca es superior a 100 p.m, el valor de la presión de aceleración AP se corrige mediante la fórmula de Bazet, dividiendo dicho valor por la raíz cuadrada del intervalo R-R. Conforme el TA se acorta como consecuencia de una HP más severa, la fórmula es más convergente con las PAP existentes. Otra fórmula empleada, es la propuesta por Uehara, este autor ha encontrado en el perro, una buena correlación entre el cociente $TA/TEVD$ y las PAP en la HP. La fórmula es como sigue: $PAP = 102,71 - 2,07 \times TA/TEVD$.

Ambas fórmulas se aproximan en sus valores conforme la HP es más severa. En medicina humana existen otras fórmulas más complejas, en las que se tiene en cuenta además del TA, PPED, TEVD, el intervalo Q-T, la velocidad media de aceleración, la velocidad máxima pulmonar y la integral de la curva de velocidad.

Intervalo de tiempo de relajación isovolumétrica (ITRIS).

Es el periodo, dentro del ciclo cardiaco, que transcurre desde el cierre de la válvula pulmonar a la apertura de la válvula tricúspide. Así como en el ventrículo izquierdo es fácil de obtener el ITRIS sin necesidad de registro electrocardiográfico simultáneo, en el ventrículo derecho, debido a su especial morfología es prácticamente imposible.

Su valor se obtiene midiendo el tiempo transcurrido desde el pico de la onda R al inicio del perfil de la curva de velocidad de flujo tricúspide y restándole el tiempo transcurrido desde el pico de la onda R al final del perfil de la curva de velocidad del flujo pulmonar. El registro en ambos casos se hace con Doppler pulsado.

En los perros con PAP normal, el ITRIS derecho es menor que el ITRIS izquierdo, existiendo un coeficiente entre ambos de aproximadamente 0,25. En pacientes con HP este cociente aumenta como consecuencia de que el ITRIS derecho aumenta debido al cierre anticipado de la válvula pulmonar.

Con la edad los ITRIS derecho e izquierdo aumentan, pero el cociente permanece casi inalterable. Este cociente tampoco se altera significativamente con el aumento de la frecuencia cardiaca, aunque ambos ITRIS se acortan. En individuos sanos el ITRIS derecho a frecuencias cardiacas por encima de 120-130 p.m, puede estar cercano a 0 msg.

En un perro adulto sano el ITRIS derecho puede estar alrededor de unos 20 msg para una frecuencia de 90 p.m y el ITRIS izquierdo en unos 80 msg, con un cociente aproximado de 0,25 entre ambos. En resumen la forma del perfil de la curva de velocidad de flujo pulmonar, el pico de velocidad inicial, la disminución de la velocidad en la parte final de la sístole y el flujo revertido al final del perfil, son indicativos de RVP y por tanto de HP, pero deben correlacionarse con el ITRIS derecho. La presencia de RT y RP, en el caso de que estén presentes, nos daría el cálculo no invasivo más aproximado de la PAP, tanto sistólico como diastólico.

Otros datos de ecocardiografía Doppler comunicados son:

- Cociente E/A de registro Doppler mitral < a 1 (consecuencia del MSP que retarda el llenado ventricular izquierdo).
- El Doppler de flujo en las venas hepáticas y en la vena cava caudal puede mostrar ondas atriales de reflujo.

Cateterización cardiaca percutánea.

Es el diagnostico definitivo de HP. Se realiza bien a través de la vena yugular, bien a través de la vena femoral empleando un catéter de Swan-Ganz y bajo fluoroscopia.

La técnica resumida es como sigue:

Se introduce en el vaso elegido un catéter y a continuación se inserta a través del mismo una guía, se retira el catéter y a través de la guía se introduce una vaina acoplada a un introductor, posteriormente se retira la guía y el introductor, quedando dentro del vaso la vaina, que tiene una válvula que evita la salida de sangre, pero permite el paso de la guía y el cateter de Swan-Ganz.

Este catéter lleva un balón en la punta, situando el catéter en la arteria pulmonar podemos obtener mediante un transductor de presión acoplado al catéter, las PAP sistólica y diastólica e inflando el balón y ocluyendo el vaso obtendremos la presión capilar pulmonar (PCP), que es una estimación de la presión atrial izquierda. Mediante el catéter podemos averiguar el gasto cardiaco por termodilución, lo que nos permite calcular la RVP.

Otras técnicas diagnósticas.

Hoy en día modernas técnicas de imagen permiten al radiólogo evaluar la morfología y la función de la arteria pulmonar y el ventrículo derecho. La utilización de la Tomografía computerizada espiral (TCE) y la Resonancia magnética (RM) permite el diagnóstico de la HP y la evaluación de las alteraciones vasculares o pulmonares presentes. También permiten cuantificar la función ventricular derecha y calcular los parámetros hemodinámicos pulmonares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox P.R. Cor pulmonale. Current veterinary therapy IX. W.B Saunders. Philadelphia, 1986. 313-317.
2. Johnson L.R, Hamlin R.L. Recognition and treatment of pulmonary hypertension. Current veterinary therapy XII. W.B. Saunders. Philadelphia. 1995.887-891.
3. Kienle R.D & Kittleson M.D. Pulmonary arterial and systemic arterial hypertension. Small animal cardiovascular medicine. Mosby. St. Louis, 1998. 433-439.
4. Hatle L. & Angelsen B. Pulmonary hipertension. Doppler ultrasound in cardiology. Second edition. Lea & Febiger. Philadelphia. 252-264.
5. Boon J.A. Pulmonary hipertension. Manual of veterinary echocardiography. Williams & Wilkins. Baltimore. 1998. 342-352.
6. Slatter D.H. Fisiopatología de las enfermedades del sistema respiratorio. Texto de cirugía de los pequeños animales. Tomo I. Salvat Editores. Barcelona. 1989. 950-967.
7. Uehara Y. An attempt to estimate the pulmonary artery pressure in dogs by means of pulsed Doppler echocardiography. J. Vet. Med. Science. 1993, 55: 307-312.
8. Incalzi y colb. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale. Circulation, 1999, 99: 1600-1605
9. Sekioka K y colb. Right ventricular function under acute cor pulmonale. Jap. Circulation Journal, 1998, Oct, 53 (10): 1269-1277.
10. Yamashita y colb. Functional and geometrical interference and interdependency between the right and left ventricle in cor pulmonale: and experimental study on simultaneous measurement of biventricular geometry of acute right ventricular pressure overload. Jap. Circulation Journal, 1989, Oct, 53(10): 1237-1244.
11. Hida W y colb. Nihon kyobu shikkan gakkai zasshi, 1989, Feb, 27(2): 143-148.
12. Brewster y colb. Spontaneous cor pulmonale in laboratory beagles. Lab. animal. science, 1983, Jun, 33(3): 299-302.
13. Corcoran y colb. Chronic pulmonary disease in west highland white terriers. Vet. Rec, 1999, May, 29, 144(22): 611-616.
14. Henk C.B y colb. Pulmonary hipertension y cor pulmonale. Radiologe, 1997, May, 37(5): 388-401.
15. Larrazet F y colb. Right and left isovolumic relaxation time intervals compared in patients by means of a single-pulsed Doppler method. Journal american society echocardiography, 1997, Sep, 10(7): 699-706.
16. Vizza C.D y colb. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. Chest 1998, Mar, 113 (3): 576-583.
17. Maruyama Y colb. Left ventricular pump function in right ventricular overload. Jap. Circulation Journal 1989, Oct, 53 (10): 1253-1259.
18. Wanstall J.C and Jeffery T.K. Recognition and management of pulmonary hypertension. Drugs. 1998. Dec; 56 (6): 989-1007.
19. Chung Huachich ho ho hu hsi tsa chih, 1996 Oct, 19 (5): 290-293. The study on noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure by the method of pulmonary artery flow spectrum in chronic pulmonary disease.

COMUNICACIONES LIBRES: 3.

Monitorización electrocardiográfica 24 horas- Holter

M^a Josefa Fernández del Palacio

*Hospital Clínico Veterinario. Universidad de Murcia.
30100 Espinardo. Murcia.*

En clínica veterinaria se realizan electrocardiogramas (ECG) de forma rutinaria para valorar pacientes con arritmias cardiacas sostenidas o muy frecuentes. Sin embargo, muchas arritmias son transitorias y no están presentes en el momento de efectuar el ECG siendo difícil su detección. Dos minutos de registro electrocardiográfico solamente representan el 0.14% de la actividad electrocardiográfica de un día. Existen arritmias asociadas a ritmo circadiano en humana con diferentes procesos cardiovasculares (afecciones coronarias, hipertensión) y también en perros (Boxers con cardiomiopatía). Es por ello que el registro electrocardiográfico 24 horas, Holter, se ha utilizado en humana desde hace más de 30 años con el fin de aumentar el tiempo de exploración electrocardiográfica para la evaluación de pacientes sospechosos de padecer arritmias cardiacas cuando un ECG de rutina es normal.

TECNOLOGÍA Y ANÁLISIS DEL REGISTRO HOLTER

Las grabadoras Holter actuales utilizadas para obtener el registro electrocardiográfico cassettes, minicassettes o tarjetas flash capaces de registrar 2 ó 3 canales de derivaciones torácicas modificadas de actividad electrocardiográfica. Se necesitan 5 electrodos para grabar 2 canales y 7 electrodos para grabar 3 canales. Los electrodos pueden ser colocados en configuración X, Y, Z ó V1, V3, V5 (precordial).

La preparación del paciente incluye el rasurado, limpieza y secado de la piel de las zonas de aplicación de los electrodos con el fin de reducir los artefactos y obtener estudios diagnósticos. Tras conectar los cables a los electrodos y comprobar que el registro es correcto, se sujetará la grabadora sobre el dorso del paciente con venda elástica y, si es posible, el animal se irá a su casa para continuar con su actividad normal. El estrés del hospital o la inactividad podría alterar la arritmia. El propietario anotará los signos clínicos, si los hay, cambios de actividad, sueño, ejercicio, con el fin de correlacionar arritmias o cambios en la frecuencia cardiaca con la actividad del paciente. La duración mínima del registro, considerada necesaria para valorar las arritmias que ocurren en un patrón diurno, es de 24 h.

Al finalizar el período de grabación el cassette o tarjeta flash se analizan mediante un sistema de escáner que consiste en un microprocesador, convertidor analógico-digital y un software especializado, capaz de efectuar un análisis automático. Sin embargo, estos sistemas diseñados para humana ocasionan múltiples errores en la clasificación de los latidos de perros y gatos ya que movimientos bruscos del animal ocasionan artefactos que pueden ser interpretados como complejos prematuros ventriculares y la arritmia sinusal como latidos ectópicos supraventriculares. Por este motivo es necesario efectuar un análisis semiautomático y en algunos casos manual, con el fin de que la interpretación sea lo menos errónea posible. Ello conlleva emplear mucho tiempo para efectuar el análisis completo. Los parámetros que se determinan mediante la monitorización Holter son, principalmente, los siguientes:

- Frecuencia cardiaca mínima, máxima y media.
- Episodios de bradicardia, número de pausas y duración de las pausas.
- Complejos ventriculares: número total de latidos, número, tipo y series de complejos ectópicos y distribución por horas.
- Complejos supraventriculares: número total de latidos, tipo y series de complejos de taquicardia ventricular y distribución por horas.
- Cambios en el segmento ST.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA MONITORIZACIÓN HOLTER

La monitorización Holter está indicada para la valoración de alteraciones del ritmo cardiaco en pacientes con síncope, o similar, cardiomiopatía y cardiopatía isquémica, así como en decisiones terapéuticas:

- Investigación de arritmias en perros con cardiomiopatía oculta tales como Dobermans y Boxers no detectadas con un ECG de rutina.
- Cuantificación de las arritmias en pacientes con cardiomiopatía dilatada diagnosticadas.
- Investigación de arritmias relacionadas con cardiopatía potencialmente isquémica tales como estenosis subaórtica y cardiomiopatía hipertrófica.
- Evaluación de arritmias complejas en perros con afecciones no cardiaca (esplénicas).
- Arritmias supraventriculares serias en perros con dilatación atrial izquierda severa (enfermedad valvular degenerativa avanzada, cardiomiopatía dilatada, Vcardiomiopatía hipertrófica).
- Documentación de parada sinusal y bloqueo atrioventricular de segundo y tercer grado en perros con síncope asociado con ejercicio.
- Evaluar la eficacia de la terapia antiarrítmica determinando la reducción de la arritmia supraventricular o ectopia ventricular o el efecto de la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación atrial.
- Valoración de la actividad del marcapasos implantado

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Goodwing JK. Holter monitoring and cardiac event recording. In: Goodwing JK (ed): Advances in cardiovascular diagnostics and therapy. Vet Clin North Am. Small Anim Pract. 1998; 28: 1391-1407.

Moise NS, DeFrancesco T. Twenty-four ambulatory electrocardiography (Holter monitoring). In: Bonagura JD (ed): Kirk's Current Veterinary Therapy XII, Philadelphia, WB Saunders Co, 1995: 792-799.



Boehringer Ingelheim España SA.
División Veterinaria
Prat de la Riba s/n
Sector Can Turó Matas
08190 Sant Cugat del Vallès
www.boehringer-ingelheim.es