

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**USO DE LA ESPIRONOLACTONA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA
CARDÍACA CONGESTIVA EN EL PERRO**

Por:

Br. Lucrecia LÓPEZ ECHEVERRI

**TESIS DE GRADO presentada como uno
de los requisitos para obtener el título
de Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Producción Animal**

MODALIDAD: Revisión Monográfica

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2016**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Dra. Mary Cuns

Segundo miembro (tutor)

Dr. Alejandro Benech

Tercer miembro

Dr. Juan Porto

Fecha: 1 de noviembre de 2016

Autor:

Br. Lucrecia López Echeverri

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor el Dr. Alejandro Benech.

A mi familia por el apoyo incondicional.

A mi novio y a mis amigos.

A la Institución, docentes y funcionarios y a los compañeros con los que transité la carrera.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	6
RESUMEN.....	7
SUMMARY.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	10
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	11
DEGENERACIÓN VALVULAR MIXOMATOSA.....	11
CARDIOMIOPATÍA DILATADA CONGESTIVA.....	14
ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA-SRAA..	16
ROL DE LA ALDOSTERONA Y EL MINERALORECEPTOR (MR) EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	18
CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	22
Clasificaciones de insuficiencia cardíaca.....	22
Tratamiento de la endocardiosis mitral basado en las disposiciones del Internacional Small Animal Cardiac Health Council.....	24
Tratamiento en la insuficiencia cardíaca aguda y crónica.....	24
Nuevos lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa.....	27
Tratamiento farmacológico general de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).....	28
INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ANGIOTENSINA II Y ALDOSTERONA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	31

	Página
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ALDOSTERONA.....	33
ESPIRONOLACTONA.....	35
Dosis espironolactona.....	36
Estudios realizados para evaluar la eficacia de la espironolactona.....	37
EPLERENONA.....	44
Estudios realizados para evaluar la eficacia de la eplerenona.....	45
CONCLUSIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	50

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Degeneración mixomatosa de la válvula mitral.....	13
Figura 2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	17
Figura 3. Activación del mineraloreceptor (MR).....	20
Figura 4. Terapia de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda.....	25
Figura 5. Estrategias de tratamiento para la insuficiencia cardíaca crónica secundaria a las cardiopatías más comunes en perros.....	26
Figura 6. Dosis de los diuréticos y vasodilatadores.....	29
Figura 7. Clases y acciones de las medicaciones antiarrítmicas.....	30
Figura 8. Dosis de agentes inotrópicos.....	31
Figura 9. Tinción de corte histológico de miocardio auricular.....	40
Figura 10. Tinción tricrómica de Masson de miocardio auricular.....	40
Figura 11. Detección de apoptosis con tinción TUNEL en miocardio auricular.....	41
Figura 12. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia.....	43
Figura 13. Histopatología cardíaca, fibrosis tisular.....	47

RESUMEN

En los últimos años la medicina veterinaria ha tenido importantes avances con los que poder ofrecerle a nuestras mascotas una mejor calidad de vida y prolongar en la medida posible, el tiempo de supervivencia cuando presentan una afección de salud. Las enfermedades cardíacas constituyen una de las patologías más frecuentes en la clínica de pequeños animales, siendo una importante causa de mortalidad, especialmente en animales de edad avanzada. A través de la investigación científica se ha demostrado la existencia de terapias que aumentan la calidad y el tiempo de vida en perros que presentan afecciones cardíacas. La espironolactona es un fármaco que ha sido mejor estudiado en medicina humana pero que recientemente ha suscitado gran interés en medicina veterinaria. Si bien es conocido por su acción como diurético leve ahorrador de potasio, hoy en día se reconocen sus efectos benéficos sobre la estructura cardíaca y vascular y su capacidad para disminuir la mortalidad en perros con patologías cardíacas.

Esta revisión pretende actualizar conceptos y recopilar información que evalúe el uso de espironolactona en adición a la terapia convencional en la insuficiencia cardíaca, así como aportar conocimiento sobre el mecanismo por el cual este fármaco ejerce sus efectos protectores sobre el sistema cardiovascular.

SUMMARY

Veterinary medicine has had important advances in recent years, and therefore it has been able to offer our pets a better quality of life and prolong their lives as much as possible, the survival time when they have a health disorder. Heart disease is one of the most common diseases in small animal practice, being a major cause of mortality, especially in older animals. Through scientific research it has been demonstrated the existence of therapies that increase the quality and time life in dogs with heart disease. Spironolactone is a drug that has been best studied in human medicine but has recently aroused great interest in veterinary medicine. While it is known for its action as potassium-sparing mild diuretic, today its beneficial effects on cardiac and vascular structure and its ability to reduce mortality in dogs with heart diseases are recognized. This review aims to update concepts and gather information to evaluate the use of spironolactone in addition to conventional therapy in heart failure, as well as to provide knowledge about the mechanism by which this drug exerts its protective effects on the cardiovascular system.

Revisión Lingüística



Prof. Adj. Carmen Silvia Gallo Muniz TT EPE MDL
Encargada del Área de Inglés
Facultad de Veterinaria
Universidad de la República

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que puede ser causado por una alteración estructural o funcional del corazón, que conduce a una alteración en el gasto cardíaco. La etiología de la insuficiencia cardíaca es variada, no obstante se ha reportado que la enfermedad crónica degenerativa de las válvulas atrioventriculares y la cardiomiopatía dilatada son las cardiopatías más frecuentes en perros adultos (Talavera y Fernández, 2005).

En las enfermedades cardíacas se producen alteraciones que provienen de la activación de diversos y múltiples sistemas neurohormonales que son de gran importancia debido a que inducen la sintomatología de la insuficiencia y porque aceleran el deterioro adicional de la función cardíaca. La activación neurohormonal está relacionada con la morbilidad y mortalidad (Nelson y Couto, 2000).

El sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona son dos sistemas fundamentales en la insuficiencia cardíaca y su activación en el curso del tiempo es de gran importancia así como también para determinar el tratamiento a realizar (Oyama, 2009).

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es beneficiosa en determinados casos en que se requiere mantener o aumentar el gasto por períodos cortos de tiempo, pero cuando existe una disfunción cardíaca, provoca sobrecarga de trabajo y efectos directos nocivos de las neurohormonas sobre el miocardio. Este sistema se convierte así en un adversario directo del corazón, iniciando el proceso de remodelación cardíaca y vascular (Talavera y Fernández, 2005).

Se conoce que la angiotensina II y otros factores estimulan la liberación de aldosterona, ésta va a generar dos procesos en paralelo. Por un lado provocará la pérdida de potasio y magnesio, por otro lado favorece la retención de sodio y la fibrosis miocárdica, que va a promover la falla cardíaca congestiva. Todos los caminos de la aldosterona van a conducir a un aumento de la mortalidad. Hay dos mecanismos de producción de aldosterona, uno clásico y otro de escape. Este último es el que genera la mayor mortalidad (Mucha, 2014).

Entre los agentes más comunes que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se incluyen los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), que bloquean la conversión de angiotensina I inactiva a angiotensina II activa. A pesar de que el uso de IECA suprime la producción de aldosterona, las concentraciones de aldosterona usualmente tienden a aumentar en el transcurso del tiempo durante el tratamiento crónico de perros con insuficiencia cardíaca congestiva. A este fenómeno se le denomina “escape de aldosterona” (Guyonnet y col., 2009).

Los antagonistas de los receptores de aldosterona (Espironolactona y Eplerenona) son bien conocidos por su efecto como diuréticos ahorradores de potasio. Sin embargo, debido al escape de aldosterona, en los últimos años se ha comenzado a estudiar cómo estos fármacos actúan para prevenir y/o revertir los efectos deletéreos de la aldosterona sobre el miocardio y los vasos sanguíneos (Bulmer y Sisson, 2007).

Existe evidencia de que el uso de antagonistas de los receptores de aldosterona sumado a la terapia convencional disminuye la morbilidad y mortalidad en perros que padecen patologías cardíacas (Ortega y Gómez, 2007; Bernay y col., 2010).

OBJETIVO DEL TRABAJO

Realizar una actualización sobre la importancia y los beneficios del uso de antagonistas de mineralocorticoides como la espironolactona sumado a la terapia convencional de la insuficiencia cardíaca en perros.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión se realizaron búsquedas en diferentes bases de datos bibliográficos disponibles en internet; se obtuvieron publicaciones de artículos científicos a través de plataforma Timbo (www.timbo.org.uy) PubMed/MEDLINE, y Google Académico. También se utilizó material de Biblioteca de Facultad de Veterinaria, se recopiló material de libros así como también de revistas científicas. La búsqueda de material fue realizada tanto en inglés como en español y no se realizó restricción de fecha.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Insuficiencia cardíaca

Se estima que aproximadamente el 10% de los perros que se presentan a la consulta veterinaria padecen alguna enfermedad cardíaca adquirida (Atkins y col., 2009).

Según Kittleson y Kienle (2000), la insuficiencia cardíaca se define como: “un síndrome clínico provocado por una enfermedad cardíaca que tiene como consecuencia una disfunción sistólica y/o diastólica de gravedad suficiente para desbordar los mecanismos compensatorios del sistema cardiovascular, lo que produce síntomas clínicos de congestión y edema (edema pulmonar, ascitis, derrame pleural, etc.) y/o una disminución de la perfusión periférica (disminución del gasto cardíaco) en reposo o después del esfuerzo”.

Existen muchas enfermedades cardíacas y pericárdicas que pueden causar una insuficiencia cardíaca, entre ellas la insuficiencia miocárdica, la regurgitación valvular y un aumento de la rigidez del miocardio (Kittleson y Kienle, 2000). La Enfermedad valvular auriculoventricular degenerativa es la causa más común de insuficiencia cardíaca en caninos. Las enfermedades del miocardio que cursan con reducción de la función contráctil y agrandamiento de las cámaras son también una causa importante de insuficiencia cardíaca, la mayor parte de estos casos son considerados como Cardiomiopatía dilatada idiopática (Nelson y Couto, 2000).

Degeneración valvular mixomatosa

La enfermedad valvular crónica, endocardiosis mitral o degeneración valvular mixomatosa es la enfermedad cardiovascular adquirida más frecuente en perros. Se estima que un 75% de los perros con patologías cardíacas que ingresan a la clínica presentan esta patología (Kittleson y Kienle, 2000).

Aunque la válvula mitral es la que normalmente está afectada (60% de los casos), en el 30% de los casos las dos válvulas presentan algún grado de lesión, y solo en un 10% de los casos se ve afectada únicamente la válvula tricúspide (Kittleson y Kienle, 2000; Gómez Ochoa y Sosa Samper, 2014).

Epidemiológicamente es más frecuente en machos y hay un aumento de la prevalencia en razas pequeñas, aunque también aparece en perros de raza grande. Se destaca la raza Cavalier King Charles Spaniel por ser la de aparición más precoz (Kittleson y Kienle, 2000; Tilley y col., 2009; Gómez Ochoa y Sosa Samper, 2014). Esta enfermedad puede afectar a cualquier raza de perro pero los signos clínicos son más frecuentemente observados en razas pequeñas, entre ellas el Caniche

miniatura, Pomerania, Yorkshire terrier y Chihuahua (Tilley y col., 2009). Otras razas comúnmente afectadas son el Schnauzer miniatura, el Cocker spaniel, el Foxterrier, el Dachshund y el Boston terrier (Kittleson y Kienle, 2000).

La prevalencia de la degeneración valvular se ve incrementada con la edad (en un 85% de perros pequeños de 13 años existe algún grado de lesión valvular en la necropsia) (Gómez Ochoa y Sosa Samper, 2014). Se ha reportado que en un 30% de los perros mayores a 13 años existe alguna evidencia clínica de enfermedad valvular degenerativa (Tilley y col., 2009).

La etiología de la degeneración valvular mixomatosa todavía no está del todo clara, la predisposición racial hace suponer que existe un componente genético en el desarrollo de la misma, de todos modos es un tema controversial. Otra de la teorías propuestas indica que la degeneración valvular es una respuesta al repetido impacto de las válvulas, que sufren cambios progresivos con la edad (Belerenian y col., 2007).

La degeneración valvular mixomatosa es una enfermedad progresiva que va provocando cambios sutiles en la estructura valvular que van a preceder a los síntomas clínicos (Tilley y col., 2009; Gómez Ochoa y Sosa Samper, 2014). El prolapso de la válvula mitral se produce cuando una parte del cuerpo de la válvula protruye en el atrio izquierdo, este evento generalmente está indicando que estamos en las primeras etapas de la enfermedad. Esto conducirá posteriormente a un mal funcionamiento de la válvula, provocando la insuficiencia o regurgitación mitral (Belerenian y col., 2007).

La insuficiencia o regurgitación mitral consiste en el pasaje de sangre del ventrículo al atrio izquierdo a través de la válvula mitral durante la sístole ventricular, si sucede del lado derecho se conoce como insuficiencia tricúspide. Durante la sístole se genera más fuerza en el ventrículo izquierdo que en el derecho, por lo que la insuficiencia es mayor en la válvula mitral que en la tricúspide (Kittleson y Kienle, 2000). La alta prevalencia de estas lesiones en el corazón izquierdo en comparación con el derecho puede estar relacionado con que la cámara del derecho trabaja a presiones menores, por lo que habría una menor distorsión valvular (Belerenian y col., 2007).

Los componentes del aparato de la válvula mitral son: las valvas (septal o anterior y caudal o posterior) de la válvula mitral, el anillo fibroso valvular, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares del ventrículo izquierdo (Tilley y col., 2009). Las primeras lesiones en aparecer son pequeños nódulos sobre los bordes libres de la válvula, posteriormente pasan a ser placas de mayor tamaño que se unen, provocando así la deformación de la válvula. Las cuerdas tendinosas sufren engrosamiento y pérdida de resistencia. A medida que las lesiones avanzan, la válvula afectada va perdiendo su funcionalidad (Nelson y Couto, 2000). En la figura 1 se observan las lesiones macroscópicas e histopatológicas que se describen como degeneración mixomatosa.

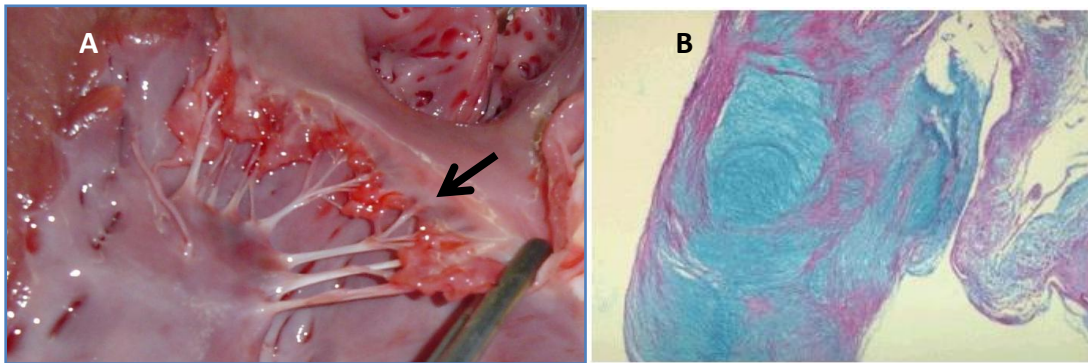


Figura 1. Degeneración mixomatosa de la válvula mitral. A) La flecha muestra la válvula mitral de aspecto engrosado en el borde libre en un corazón de perro (fotografía cedida por A. Benech). B) Corte histopatológico de válvula mitral afectada por degeneración mixomatosa, mostrando la severa infiltración de mucopolisacaridos (en color azul), separando e invadiendo la estructura de colágeno (color violeta). Alcian Blue / PAS (Imagen obtenida de Mucha, 2007).

El cierre de las válvulas se da al inicio de la sístole cuando la presión del ventrículo izquierdo supera la presión del atrio izquierdo, de esta manera un funcionamiento adecuado de la válvula mitral asegura que el volumen eyectado por el ventrículo izquierdo es dirigido hacia la aorta. Cuando se altera el funcionamiento normal de la válvula, una fracción del volumen eyectado por el ventrículo izquierdo regresa al atrio a través del orificio por el cual regurgita la válvula mitral. Esto provoca que durante la diástole el ventrículo se llene no solo con la sangre que vuelve desde los pulmones sino también con la sangre que fue regurgitada en el atrio. Estos eventos desencadenan un aumento de presiones al final de la diástole que va a tener como resultado una dilatación e hipertrofia ventricular (Tilley y col., 2009). La dilatación del ventrículo y atrio afectados llevarán a que se produzca una hipertrofia excéntrica del miocardio con el fin de intentar normalizar el aumento del esfuerzo miocárdico que se produce (Nelson y Couto, 2000).

Al inicio de la insuficiencia mitral, el volumen de sangre regurgitado es pequeño, pero a medida que avanza la enfermedad una parte importante del gasto cardíaco es eyectada hacia el atrio provocando una dilatación del mismo, manteniendo una presión intra-atrial baja como forma de adaptación del corazón. Posteriormente se va a producir una caída del rendimiento cardíaco anterógrado y como consecuencia tendremos una caída de la presión arterial. En éste momento es cuando se activan los mecanismos compensadores neuroendocrinos; como los barorreceptores, la retención de líquidos por acción de la hormona antidiurética (vasopresina), la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la activación humoral por la angiotensina, la endotelina y el factor atrial natriurético. Estos mecanismos que son activados para mantener el gasto cardíaco, al comienzo de la enfermedad serán eficientes pero finalmente aumentarán el trabajo cardíaco, el volumen cardiovascular y la fracción de regurgitación, finalizando en una insuficiencia cardíaca congestiva.

Los signos anterógrados llevan a una menor perfusión de los tejidos, intolerancia al ejercicio y síncope; mientras que los signos retrógrados son congestión venosa y pulmonar intersticial, alveolar y edema de pulmón, o signos de congestión abdominal con presencia de ascitis, hepatomegalia y esplenomegalia (Belerenian y col., 2007).

El fallo por insuficiencia cardíaca congestiva del lado izquierdo va a estar definido por la presencia de edema pulmonar, mientras que del lado derecho va a estar definido por signos clínicos que son consecuencia de la congestión sistémica. La ascitis es la manifestación clínica que define a la insuficiencia cardíaca del lado derecho. Como consecuencia del fracaso en los mecanismos compensadores neuroendocrinos el desarrollo de la misma tiende a ser progresivo, y es por esto que la eliminación de los signos congestivos no implica la resolución definitiva de la patología, siendo el fallo cardíaco un síndrome terminal (Tilley y col., 2009).

Cardiomiopatía dilatada congestiva

La cardiomiopatía dilatada congestiva define a las patologías que se caracterizan por la dilatación de las cámaras tanto atriales como ventriculares, de forma uni o bilateral y de origen primario o secundario (Belerenian y col., 2007).

Según Kittleson y Kienle (2000), la insuficiencia miocárdica es una disminución de la contractilidad del miocardio y puede ser primaria o secundaria, se denomina cardiomiopatía dilatada cuando se presenta una insuficiencia miocárdica de forma idiopática.

El cuadro clínico se suele presentar con signos de disfunción contráctil sistólica y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. También ha sido observada la insuficiencia diastólica, pudiendo llevar a insuficiencia valvular tricúspide o mitral (Belerenian y col., 2007).

Esta patología se presenta de forma más frecuente en perros de razas grandes, tales como Gran Danés, Ovejero Alemán, San Bernardo, Fila Brasileiro, Mastín Napolitano entre otras. Es muy poco frecuente en perros de pequeño porte y puede presentarse en algunas razas como Doberman pincher, Boxer y Cocker spaniel con características clínicas diferentes (Belerenian y col., 2007). También se incluye a los Golden y Labrador Retriever como razas con predisposición a esta patología (Kittleson y Kienle, 2000).

Existe mayor incidencia en machos que en hembras y el rango de edad en el que puede presentarse es muy amplio, extendiéndose de los 4 meses a los 10 años, siendo más frecuente su presentación entre los 3 y 6 años de edad (Belerenian y col., 2007).

Se plantean varias teorías sobre su etología, que aun no se conoce con certeza, entre ellas la predisposición genética, factores nutricionales deficientes, su

presentación de forma secundaria a otras patologías, etc. En cuanto a la fisiopatología de la Cardiomiopatía dilatada congestiva, el comienzo de la enfermedad se cree es debido a las lesiones miocárdicas producidas por diversos factores (genéticos, infecciosos, metabólicos, nutricionales, tóxicos o inmunológicos). Estas lesiones alteran la función sistólica miocárdica provocando la activación de sistemas compensadores como las citocinas, sistema nervioso simpático y finalmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Posteriormente se produce una alteración gradual de los procesos metabólicos celulares predisponiendo a la génesis de arritmias. A medida que avanza la enfermedad se va a producir la muerte de algunos miocitos y la hipertrofia de los restantes, produciéndose finalmente la pérdida de contractilidad y posteriormente la dilatación de las cámaras (Belerenian y col., 2007).

La cardiomiopatía dilatada se caracteriza por un aumento inicial del diámetro ventricular y el volumen residual al final de la sístole, y aunque no todas las veces, también puede presentar un aumento compensatorio del diámetro y el volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole (Kittleson y Kienle, 2000).

En la etapa final de la enfermedad, la disminución de la contractilidad miocárdica produce un aumento en el diámetro y el volumen sistólico final, para compensar la disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial. Debido al aumento de la precarga ocurrirá una dilatación de la cámara ventricular que al inicio aumentará el inotropismo cardíaco a través del mecanismo de Frank Starling, para intentar mantener el gasto cardíaco provocando un cuadro de hipertrofia excéntrica con el aumento del diámetro ventricular y en consecuencia la insuficiencia valvular atrioventricular. En ésta etapa, se produce una degeneración miofibrilar de los miocitos con infiltración fibrosa, edema intersticial y alargamiento de las fibras miocárdicas lo que determina la dilatación de las cámaras. La degeneración que sufre el miocardio predispone a taquiarritmias atriales y ventriculares pudiendo agravar el cuadro de insuficiencia cardíaca. El daño progresivo del miocardio finalmente concluirá en insuficiencia cardíaca congestiva izquierda y/o derecha (Belerenian y col., 2007).

Todas estas alteraciones que va sufriendo el miocardio en la progresión de la enfermedad provoca la activación de diversos mecanismos compensatorios, como un intento de mantener el gasto cardíaco y la presión arterial, lo que promueve el deterioro de la función cardíaca y el desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva. El cuadro clínico debido a la baja perfusión se presentará con mucosas pálidas, aumento en el tiempo de llenado capilar, disminución del pulso, cansancio e incluso pudiendo llegar al colapso y síncope o con signos de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha. Como consecuencia final de la disminución del gasto cardíaco y la presión arterial se produce la activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona (Belerenian y col., 2007).

Activación neurohormonal en la insuficiencia cardíaca-SRAA

La valvulopatía mitral y la cardiomiopatía dilatada son las patologías cardíacas más frecuentes que afectan al perro y en ambas se producen cambios patológicos que pueden finalizar en insuficiencia cardíaca congestiva. Los cambios que se producen en las patologías cardíacas crónicas van a producir la activación de diversos y múltiple sistemas neurohumorales (Kittleson y Kienle, 2000; Nelson y Couto, 2000).

El sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona son dos mecanismos fundamentales, los sistemas arginina-vasopresina y la endotelina 1 van a promover la retención de fluidos y la vasoconstricción. El sistema de péptido natriurético es el encargado de promover la diuresis y la vasodilatación, en contraefecto a los sistemas anteriores, siendo su efecto superado en la enfermedad avanzada. La vasoconstricción y la retención de fluidos provocan un incremento de la poscarga cardíaca que provoca la remodelación deletérea del miocardio y finalmente la falla cardíaca congestiva (Pedersen y col., 1995; Santos y col., 2006). La activación de estos sistemas en el curso del tiempo es de suma importancia para determinar el tratamiento a realizar (Oyama, 2009).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se activa para intentar mantener la presión arterial y la perfusión normal de los tejidos aun cuando se presenta una disminución del gasto cardíaco. Los barorreceptores del riñón detectan la baja perfusión renal produciendo la liberación de renina. Un descenso en la liberación de sodio de la macula densa y la estimulación del sistema nervioso simpático de los beta 1 adrenoreceptores en el aparato yuxta glomerular también inducen la liberación de renina. La renina va a iniciar una cascada enzimática que comienza con la conversión del angiotensinógeno, que es producido en el hígado, a angiotensina I. La angiotensina I es luego convertida masivamente en angiotensina II por medio de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), cuando pasa a través de los capilares pulmonares. La angiotensina II, es un potente vasoconstrictor, que a su vez estimula la activación del SNS incrementando la síntesis y liberación de aldosterona a nivel de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal y de la hormona antidiurética. La aldosterona causa retención de sodio a nivel renal provocando así la retención de fluidos y provoca fibrosis del miocardio y de la musculatura lisa vascular (Oyama, 2009; Tilley y col., 2009).

A su vez, se presentan dos sistemas alternativos para la producción de angiotensina II en los perros, la quimasa y la kaliceína, la kaliceína pasa directamente el angiotensinógeno a angiotensina II (Oyama, 2009). Según un estudio realizado por Dell' Italia y col. (1997), la quimasa se encuentra en el intersticio cardíaco y convierte la angiotensina I en angiotensina II.

Existen dos tipos diferentes de receptores de angiotensina II, los receptores AT1 Y AT2. Los receptores AT1 se encuentran mayoritariamente en el corazón y en el musculo liso vascular y la unión de la angiotensina II a los mismos produce aumento de la contractilidad, vasoconstricción, hipertrofia, remodelación y fibrosis miocárdica.

También se encuentran presentes en los riñones promoviendo vasoconstricción de los vasos renales y retención pasiva de sodio y en la corteza de la glándula adrenal estimulando la secreción de aldosterona. La unión de la angiotensina II a los receptores AT₂ tiene un efecto contrario, promoviendo la vasodilatación, aunque su estimulación selectiva también provocará daño en los miocitos, hipertrofia y muerte celular (Henrion y col., 2001). La Figura 2 representa el SRAA y las principales acciones de sus hormonas efectoras.

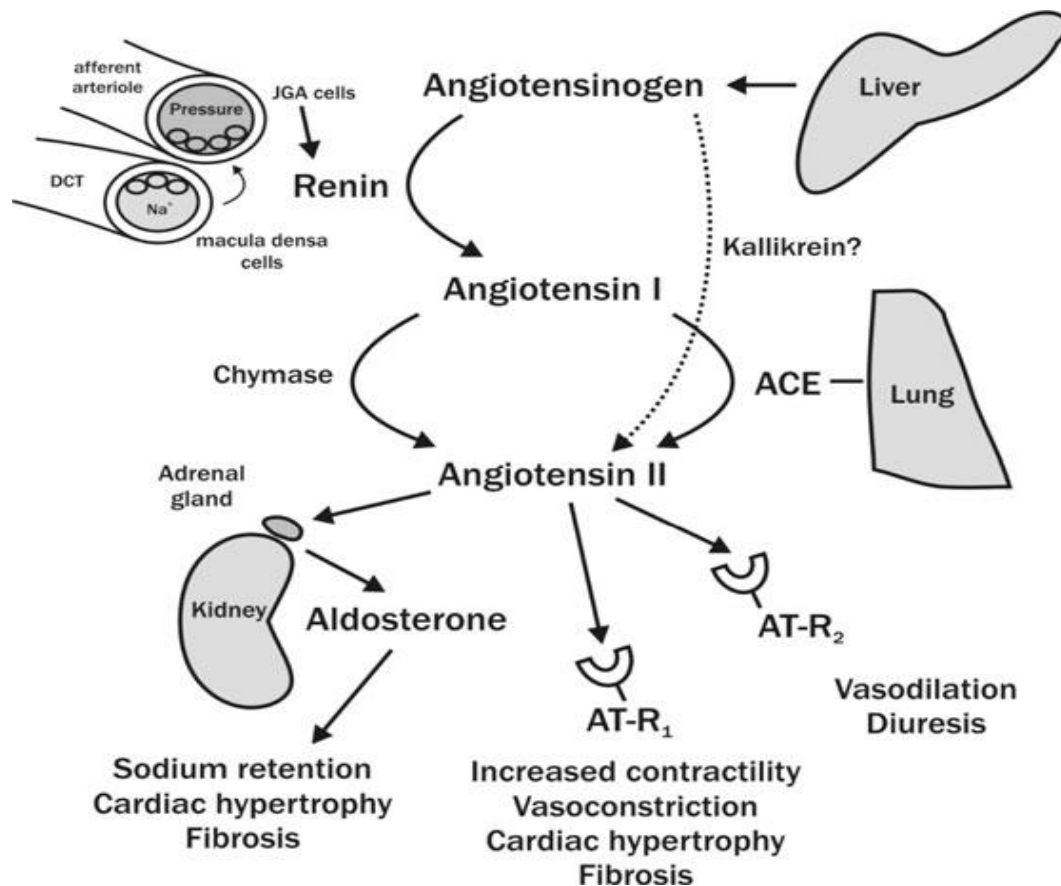


Figura 2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. La baja presión hidrostática o la disminución en la concentración de sodio intratubular o de cloruro, desencadenan la liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular renal (JGA, juxtaglomerular apparatus). La renina va a convertir el angiotensinógeno en angiotensina I, que luego será convertida a angiotensina II (ATII) por medio de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, angiotensin converting enzyme). ATII va a actuar sobre los receptores de angiotensina tipo 1 (AT-R1) provocando vasoconstricción, un aumento en la contractilidad e hipertrofia y fibrosis cardíaca. La unión de ATII a los receptores de tipo-2 de angiotensina (AT-R2) provoca vasodilatación y aumento de la diuresis. ATII también provoca la liberación de aldosterona de la glándula adrenal, que promueve la retención de sodio y la hipertrofia cardíaca y fibrosis. Se puede producir ATII por dos rutas que no son mediadas por la enzima convertidora de angiotensina, la quimasa y la kallicreina; DCT túbulo contorneado distal (Oyama, 2009).

Si bien se conoce que la enzima convertidora de angiotensina (ECA), es la encargada de convertir la angiotensina I en angiotensina II, la conversión también se

puede lograr a través de la acción de la catepsina G, la elastasa, el activador del plasminógeno tisular, la quimasa y la enzima generadora de angiotensina II sensible a quimostatina. La importancia de estos mecanismos alternativos es dependiente de especie. Sistemas Renina-Angiotensina tisulares locales han sido demostrados en diferentes órganos, incluidos cerebro, corazón, vasos sanguíneos y glándulas adrenales. Estos sistemas locales son de gran importancia en el desarrollo de la remodelación patológica, incluyendo la hipertrofia vascular y miocárdica, la inflamación y la fibrosis (Sisson, 2004). El SRAA tisular que se encuentra en el tejido cerebral, vascular y miocárdico puede también producir angiotensina II independientemente del SRAA circulante (Tilley y col., 2009).

Estudios realizados en ratas demuestran la existencia de un sistema endócrino alternativo local de producción de angiotensina II y de aldosterona extra-adrenal. Se comprobó la producción de aldosterona en arterias mesentéricas de ratas adrenalectomizadas (Takeda y col., 1995). También se ha reportado la presencia de un sistema endócrino en tejidos cardíacos de corazón de rata (Silvestre y col., 1998).

En humanos, la secreción de aldosterona en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca congestiva está regulada por varios estímulos, entre ellos la angiotensina II y elevaciones en el potasio sérico. Otro estímulo es la corticotropina que normalmente tiene una vida media corta, pero en la insuficiencia cardíaca congestiva puede presentar un aumento crónico, lo que producirá un aumento del cortisol plasmático y un aumento de la secreción de aldosterona. Existen otros estímulos menores que podrían representar significancia en la insuficiencia cardíaca congestiva como lo son las catecolaminas, las endotelinas y la arginina vasopresina. Comúnmente, la aldosterona sufre un clearance hepático completo, por lo que no encontramos aldosterona en el plasma venoso hepático. Al disminuir la perfusión hepática en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, se da una reducción del clearance, por lo que se observa un aumento de las concentraciones de aldosterona en plasma (Weber, 2001).

Rol de la aldosterona y el mineralocorticoide receptor (MR) en la insuficiencia cardíaca

El SRAA ha sido estudiado en perros que presentan cardiomiopatía dilatada y en perros con regurgitación mitral. En los caninos que padecen Cardiomiopatía dilatada con insuficiencia miocárdica y aún no presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, el aumento de la actividad de la renina plasmática es escaso. En los casos que si presentan insuficiencia cardíaca, el aumento de la renina plasmática es proporcional al grado de insuficiencia. La concentración de aldosterona no está aumentada si no hay insuficiencia cardíaca, pudiendo tener un leve incremento en insuficiencias leves o moderadas y un gran aumento en insuficiencias cardíacas graves. En perros que cursan con regurgitación mitral, el aumento de la renina plasmática y la aldosterona es de forma marginal antes de que sea evidente la insuficiencia cardíaca (Kittleson y Kienle, 2000).

La aldosterona es un mineralocorticoide que se ha aislado en sangre y orina y su acción se basa en la reabsorción de sodio y la liberación de potasio a nivel renal, de intestino y de glándulas. En pacientes humanos, se sabe que la angiotensina II y la aldosterona están involucradas en la regulación de los procesos inflamatorios y de reparación que sufren los tejidos después de producida una injuria. Éstas son capaces de estimular la producción de citoquina, la adhesión de células inflamatorias y la quimiotaxis; la activación de los macrófagos en los sitios de reparación y de estimular el crecimiento de los fibroblastos y la síntesis de colágeno fibrilar tipo 1 y 3 que rigen la formación del tejido cicatrizal (Weber, 2001).

La angiotensina II y la aldosterona son las encargadas de mantener el balance de sodio y agua y de mantener la presión de los vasos cuando el volumen de circulación sanguínea se ve comprometido por grandes hemorragias o privación de sal y agua. La angiotensina II tiene vida media corta, de aproximadamente 1 o 2 minutos sufriendo una rápida hidrolización. A través de un feed back negativo inhibe a la renina. Cuando la angiotensina II y la aldosterona se presentan elevadas por períodos excesivos, como sucede en la insuficiencia cardíaca crónica, es cuando comienzan a ejercer los efectos deletéreos de remodelación vascular y ventricular. El resultado final de este proceso es un mayor daño a un corazón ya comprometido, lo que acelera el deterioro clínico y la muerte prematura de los pacientes con enfermedades cardíacas (Sisson, 2004).

Estudios morfológicos realizados por Brilla y col. (1990) y por Greene y col. (1996), indican que un exceso crónico de mineralocorticoides puede causar fibrosis en los atrios y ventrículos, así como en los riñones y otros órganos en humanos y animales. De esta forma, la aldosterona puede promover la remodelación y fibrosis de los órganos.

El receptor al que se une la aldosterona con alta afinidad es el mineraloreceptor (MR). La activación del MR desencadena una amplia variedad de efectos en distintos órganos y tejidos, entre ellos, contribuir con el mantenimiento de la homeostasis del Na^+ y del K^+ plasmáticos, a través de la acción de la aldosterona sobre su excreción urinaria. La activación de los mineraloreceptores, tiene efectos deletéreos directos como ser la remodelación cardíaca y el desarrollo de hipertrofia cardíaca, la prolongación del potencial de acción generando un sustrato proarritmogénico (prolongación del QT, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida), la reducción del flujo coronario y la injuria e isquemia miocárdica. En la Figura 3 se muestran las consecuencias de la activación del MR (Cingolani y Ennis, 2015).

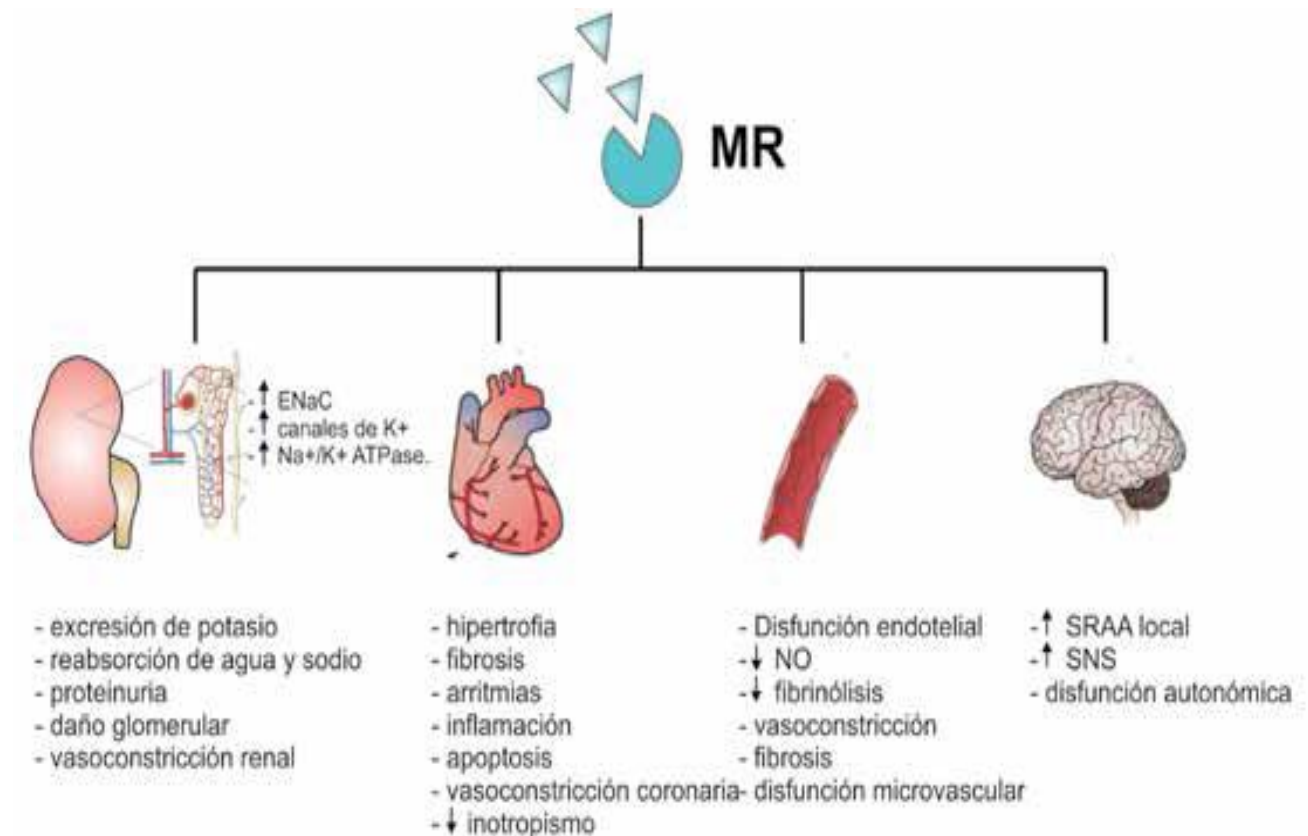


Figura 3. Activación del mineralocorticoide receptor (MR). La activación del MR, además de jugar un papel crítico en la regulación de la homeostasis del Na⁺ y del K⁺ plasmáticos a través de sus acciones renales (especialmente en túbulo conector y colector cortical), desencadena una amplia variedad de efectos en distintos órganos y tejidos, a menudo en circunstancias fisiopatológicas. Estos efectos se representan someramente en la figura. (Cingolani y Ennis, 2015).

El MR también se denomina en medicina humana, receptor glucocorticoideo tipo 1, ya que presenta la misma afinidad por los glucocorticoides que por los mineralocorticoides. Aunque el cortisol circulante se encuentra en concentraciones superiores a la aldosterona, estos receptores son específicos de los mineralocorticoides debido a la acción de una enzima, la 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, que va a metabolizar el cortisol a cortisona, quien no presenta afinidad por el MR (Núñez y col., 2006).

Existen numerosas dudas y controversias en cuanto al ligando que activa al MR y sobre las vías de señalización involucradas. Los mineralocorticoides y los glucocorticoides tienen la misma afinidad para unirse al MR. En los tejidos diana clásicos como el riñón y el colon la selectividad del MR se da a través de la antes mencionada enzima 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa. Esta enzima parece ser escasa en tejidos cardíacos, lo que causaría que los glucocorticoides no fueran debidamente inactivados y podrían interactuar con el MR (Messaoudi y Jaisser, 2011). Sin embargo, un estudio experimental realizado por Lombes (1995) estableció la existencia de actividad la enzima 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa en tejidos cardíacos de seres humanos, aunque con 100 veces menor actividad que

en el túbulo colector renal. En un estudio experimental en animales realizado por Mihailidou y col. (2009) se demostró que bajo condiciones de daño tisular como lo es el estrés oxidativo que ocurre en corazones insuficientes, el cortisol se puede comportar como agonista del MR teniendo un efecto mimético con la aldosterona.

En humanos, los MR están distribuidos de forma amplia en el organismo, en el túbulo distal y colector del riñón, en las glándulas sudoríparas y salivales, y en la mucosa intestinal, principalmente en el colon. Si bien son conocidos los efectos de la aldosterona en el tejido epitelial promoviendo la reabsorción de Na⁺ y agua y la eliminación de K⁺; hoy se sabe que produce efectos importantes al unirse con los receptores mineralocorticoides que se localizan en el cerebro, los vasos sanguíneos y las células cardíacas (miocitos, fibroblastos, monocitos) (Núñez y col., 2006).

Se conoce que la hormona mineralocorticoide aldosterona, ejerce sus efectos en las células epiteliales a través de su unión a los receptores mineralocorticoides intracelulares. Además de sus efectos clásicos en las células epiteliales, tales como las de riñón y colon, se ha demostrado más recientemente que la aldosterona se une a receptores específicos en tejidos no epiteliales, tales como el corazón o el hipocampo del cerebro. Se comprobó la existencia de receptores mineralocorticoides específicos en los miocitos cardíacos en humanos (Lombes y col., 1995).

En un estudio previo realizado por Lombes y col. (1992), se obtuvo fuerte evidencia de la existencia de mineraloreceptores en el corazón y en los vasos sanguíneos de conejos. Se encontró también, que esos mineraloreceptores cardiovasculares, eran idénticos a los que se encuentran en el riñón. Se observó que la cantidad de mineraloreceptores presentes en el corazón es relativamente alta si la comparamos con la cantidad presente en el riñón (solo dos veces menor), que es el principal sitio de acción de la aldosterona.

Estudios recientes, realizados en perros, corroboran la existencia de receptores de aldosterona (mineraloreceptores) en el corazón de perros sanos, ubicados en aurículas y ventrículos de forma heterogénea, siendo mayor la concentración de los mismos en el ventrículo izquierdo en comparación con el derecho (Martínez y col., 2014).

Clasificación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Para evaluar la severidad clínica de la insuficiencia cardíaca se describen diferentes clasificaciones. En base a dichas clasificaciones se han planteado las bases para realizar la terapia adecuada según el caso.

Clasificaciones de insuficiencia cardíaca

Dentro de estas clasificaciones encontramos la del New York Heart Association (NYHA) o la del International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC). Estos sistemas que agrupan los pacientes en categorías funcionales están basados en las observaciones clínicas en lugar de la enfermedad cardíaca subyacente o la función miocárdica. Otra clasificación de insuficiencia cardíaca es la basada en la American Heart Association y el American College of Cardiology (sistema AHA/ACC) que describe la progresión de la insuficiencia cardíaca a través de cuatro etapas a lo largo del tiempo. Este sistema de estadificación enfatiza la importancia del diagnóstico prematuro y la evidencia basada en el desarrollo de la disfunción cardíaca (Ware, 2007).

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) fue utilizada durante mucho tiempo en medicina veterinaria para clasificar la insuficiencia cardíaca. Esta clasificación presenta la desventaja de que valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), y en los caninos no se realizan pruebas de esfuerzo físico. Debido a esto, el Consejo Internacional de Salud Cardiovascular en pequeños animales, conocido como ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council) propuso una nueva clasificación en medicina veterinaria de pequeños animales (Álvarez Ramírez y Cruz Martínez, 2009).

Clasificación funcional de New York Heart Association, modificado.

- I- La enfermedad cardíaca está presente, pero no hay evidencia de insuficiencia cardíaca o intolerancia al ejercicio; la cardiomegalia es mínima o ausente.
- II- Signos de enfermedad cardíaca con evidencia de intolerancia al ejercicio; signos radiográficos de cardiomegalia presentes.
- III- Signos de insuficiencia cardíaca con actividad normal o de noche (por ejemplo tos, ortopnea); signos radiográficos significativos de cardiomegalia y de edema pulmonar o pleural/efusión abdominal.
- IV- Insuficiencia cardíaca severa con signos clínicos en reposo o con actividad mínima; signos marcados de insuficiencia cardíaca congestiva y de cardiomegalia.

Sistema de estadificación de AHA/ACC modificado.

- A- Paciente “de riesgo” para desarrollar insuficiencia cardíaca, pero que no presenta anomalía estructural aparente del corazón.
- B- Presenta anomalía estructural cardíaca, pero no signos clínicos de insuficiencia cardíaca.
- C- Anomalía en la estructura cardíaca con signos de insuficiencia cardíaca clínica en el pasado o el presente.
- D- Signos de insuficiencia cardíaca persistentes o en fase terminal, refractarios a la terapia estándar.

AHA/ACC = American Heart Association and American College of Cardiology

Clasificaciones extraídas de Ware (2007).

Clasificación funcional ISACHC para insuficiencia cardíaca (Isachc, 1992)

Clase I: pacientes asintomático.

- a- Están presentes signos de enfermedad cardíaca, pero sin descompensación evidente.
- b- Están presentes signos de enfermedad cardíaca, pero con signos de compensación detectados por radiografía, ECG o ecocardiografía.

Clase II: falla cardíaca leve a moderada.

Signos: intolerancia al ejercicio, tos, taquipnea, dificultad respiratoria, ascitis.

Clase III: falla cardíaca avanzada. Signos evidentes de falla cardíaca avanzada, disnea, profunda intolerancia al ejercicio, signos de hipoperfusión en reposo.

- a- Paciente ambulatorio.
- b- Paciente que requiere hospitalización.

Clasificación extraída de Álvarez Ramírez y Cruz Martínez (2009).

En el caso de la insuficiencia cardíaca por valvulopatía mitral, en la Clase IA se encuentran los pacientes que ingresan de forma asintomática a la consulta pero frente al examen clínico se puede detectar un problema de insuficiencia mitral. Estos pacientes presentan soplo de regurgitación. Los pacientes que se encuentran en la clase II, generalmente tienen como motivo de consulta la tos de curso paroxístico nocturna o en las primeras horas de la mañana, también puede presentarse una disnea, taquipnea o intolerancia al ejercicio. Los pacientes de la clase III, se presentan con tos frecuente y exacerbada por el ejercicio, la comida o la colocación del collar. Otros síntomas son la disnea, posiciones ortopneicas para un mejor ingreso de aire, congestión pulmonar y luego el edema, que se hace más severo, puede involucrar el lado derecho (caracterizado por hepatoesplenomegalia, ascitis y agrandamiento de los vasos venosos periféricos) y llevar a un shock cardiogénico.

Pueden ocurrir síncope, asociados a un agrandamiento auricular con taquiarritmias (Mucha, 2007).

Tratamiento de la endocardiosis mitral basado en las disposiciones del Internacional Small Animal Cardiac Health Council

Clase IA. El tratamiento con IECA es controversial, aun no está comprobado que sea beneficioso el uso de IECA en ésta etapa.

Clase IB. Es beneficioso comenzar con la terapia con IECA.

Clase II. En esta etapa se recomienda la restricción de sodio en la dieta, el uso de diuréticos y de IECA. Es controversial el uso de digitálicos en esta etapa.

Clase IIIA. El tratamiento en esta etapa consiste en dietas hiposódicas, diuréticos, IECA, digitálicos y en algunos casos se puede utilizar vasodilatadores arteriolas.

Clase IIIB. El tratamiento consiste en oxigenoterapia, furosemide endovenosa, reducir la precarga (nitroglicerina), reducir la poscarga (hidralazina, nitroprusiato de sodio), si es necesario brindar un soporte inotrópico adecuado (dobutamina, dopamina, amrinona), reducir el stress (morfina), suprimir las arritmias y en algunos casos el uso de broncodilatadores (Mucha, 2007).

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica

La insuficiencia cardíaca también es clasificada desde el punto de vista clínico en aguda y crónica. La terapia a realizarse va a diferir dependiendo de la situación en la que se encuentre el paciente. En el caso de la insuficiencia cardíaca aguda, el tratamiento va a tener como objetivo principal prevenir la muerte por hipoxia y estabilizar al paciente para introducirlo posteriormente en una terapia crónica (Figuras 4 y 5). Si nos referimos a la insuficiencia cardíaca crónica, la terapia estará orientada a prolongar la supervivencia y minimizar los síntomas. El diagnóstico de la etiología y una completa evaluación clínica nos permitirá ajustar la terapia al estadio clínico en que se encuentra el paciente. Realizar un seguimiento adecuado del paciente es de gran importancia para evaluar la repuesta al tratamiento y nos va a permitir ajustar dosis y agregar o disminuir fármacos en casos necesarios (Talavera y Fernández, 2005).

Insuficiencia cardíaca congestiva aguda	
Evitar el estrés Reposo en jaula (mínima manipulación) Sedación Morfina (perros: 0.05-0.5 mg/kg IV, IM, SC hasta efecto) Acepromacina (gatos: 0.05-0.2 mg/kg SC) Diazepam (perros: 5-10 mg IV; gatos: 2-5 mg IV) Asegurar la permeabilidad de las vías aéreas Succionar la espuma Nebulizar con etanol (20-50%) Intubación y ventilación mecánica Suplementación de oxígeno (> 50% no más de 24 horas): máscara, catéter nasal, tubo endotraqueal, jaula de O₂ Toracocentesis en caso de efusión pleural Eliminar el líquido alveolar Diuréticos: furosemida (perros: 4-8 µg/kg IV, IM/1-4 horas; gatos: 2-4 mg/kg IV, IM/1-4 horas) Vasodilatadores Nitroglicerina (1/2-1 parche/6 horas) Nitroprusiato sódico (1-10 mg/kg/minuto IFC -en dextrosa al 5%-) ± flebotomía (6-10 ml/kg, hasta 25% de la volemia)	Reducir la broncoconstricción Aminofilina (perros: 6-10 mg/kg IV lento, IM, SC, PO/6-8 horas; gatos: 4-8 mg/kg IM, SC, PO) Aumentar la contractilidad (si existe fallo sistólico) Dobutamina (2.5-15 µg/kg/minuto IFC) Dopamina (perros: 2.5-10 µg/kg/minuto IFC; gatos: 2-10 µg/kg/minuto IFC) Amrinona (1-3 µg/kg IV en bolo; 10-100 mg/kg/minuto IFC) Tratamiento antiarritmico Digoxina en casos de FA con respuesta ventricular > 220 (dosis IV inicial: 0.01-0.02 mg/kg; dar 1/3 de la dosis total en varias inyecciones lentas en 2-4 horas) Lidocalna en casos de TV (2-4 mg/kg en bolo IV en 1-3 min, seguido de IFC de 50-70 mg/kg/min) Procainamida: alternativa a la lidocalna en la TV si no hay respuesta (2-4 mg/kg en bolo IV cada 2-3 min -dosis total máxima: 12-20 mg/kg-, seguido de 10-20 mg/kg/6-8 horas IM, SC ó IFC de 25-40 mg/kg/min)

IV: vía intravenosa; IM: vía intramuscular; SC: vía subcutánea; PO: vía oral; IFC: infusión constante; FA: fibrilación auricular; TV: taquicardia ventricular.

Figura 4. Terapia de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda (modificado de Talavera y Fernández, 2005).

Tratamiento para la insuficiencia cardíaca crónica		
Estadio de insuficiencia cardíaca (ISACHC)	Endocardiosis mitral (perros)	Cardiomiopatía dilatada (perros)
ESTADIO I (paciente asintomático con o sin signos de compensación detectables radiográfica o ecográfica-mente)	Sin tratamiento	1. +/- suplementación con taurina y L-carnitina 2. +/- IECA/24h 3. +/- digoxina
ESTADIO II (fallo cardíaco leve-moderado, con signos clínicos que afectan a la calidad de vida, tras ejercicio moderado o en reposo)	1. IECA/24h 2. Furosemida (1-2 mg/kg/12-48h PO) 3. +/- restricción de la ingesta de sodio 4. +/- espironolactona-hidroclorotiazida	1. IECA/12-24h 2. Furosemida (1-2 mg/kg/12-48h PO) 3. Digoxina 4. +/- restricción de la ingesta de sodio 5. +/- suplementación con taurina y L-carnitina 6. +/- pimobendan 7. +/- espironolactona-hidroclorotiazida 8. +/- terapia antiarrítmica (si es necesaria) 9. +/- baja dosis de beta-bloqueante
ESTADIO III (fallo cardíaco severo, con signos graves evidentes en reposo, pudiendo requerir tratamiento hospitalario)	1. IECA/12-24h 2. Furosemida (2-4 mg/kg/8-12h PO, SC, IV) 3. Digoxina 4. Espironolactona-hidroclorotiazida 5. +/- hidralazina (no si hay ICD pura) 6. +/- restricción de la ingesta de sodio 7. +/- nitratos 8. +/- hidrocodona (si hay tos por compresión bronquial) 9. +/- terapia antiarrítmica (si es necesaria)	1. IECA/12h 2. Furosemida [2-4 mg/kg/6-12h PO, SC, IV) 3. Digoxina 4. +/- restricción de la ingesta de sodio 5. +/- suplementación con taurina y L-carnitina 6. +/- pimobendan 7. +/- espironolactona-hidroclorotiazida 8. +/- terapia antiarrítmica (si es necesaria) 9. +/- baja dosis de beta-bloqueante 10. +/- hidralazina 11. +/- nitratos

ISACHC: International Small Animal Cardiac Health Council; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PO: vía oral; SC: vía subcutánea; IV: vía intravenosa; ICD: insuficiencia cardíaca derecha.

Figura 5. Estrategias de tratamiento para la insuficiencia cardíaca crónica secundaria a las cardiopatías más comunes en perros (modificado de Talavera y Fernández, 2005).

Nuevos lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa

El colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM) publicó en el 2009 un consenso con nuevos lineamientos para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa. El documento publicado propone lineamientos para complementar la clasificación del American College of Cardiology/American Heart Association sin desconocer la clasificación funcional del ISACH (1992) (Atkins y col., 2009).

El nuevo sistema describe cuatro etapas básicas de la enfermedad cardíaca, que son analizadas por Gómez-Duarte (2011).

Clase A. Pacientes que presentan alto riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca pero al momento del examen clínico no presentan ninguna alteración estructural del corazón, no presentan soplo cardíaco. En esta clase se incluyen animales con predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad como ser los Cavalier King Charles Spaniels. En cuanto al diagnóstico se recomienda realizar un examen minucioso y controles periódicos a pacientes que puedan resultar susceptibles, como ser animales mayores de 7 años de razas como Poodle, Dachshund, Schnauzer y Cavalier King Charles Spaniels. No se recomienda realizar ningún tipo de tratamiento en esta etapa, solo vigilancia de animales susceptibles.

Clase B. Se incluyen animales que presentan alguna alteración estructural de enfermedad cardíaca (presentan soplo de regurgitación) pero que aun no presenta signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Para el diagnóstico se deben tener en cuenta los cambios radiográficos de la silueta cardíaca, la presión arterial, ecocardiografía para evaluar el grado de regurgitación valvular, tamaño ventricular y auricular y funcionamiento miocárdico y las pruebas de laboratorio básicas como hemograma, creatinina y urianálisis.

Clase B1. Pacientes con regurgitación mitral hemodinámicamente insignificante. Sin cambios radiológicos o ecocardiográficos, con un normal funcionamiento sistólico, normotensivo y con resultados de laboratorios normales. No se recomienda tratamiento en esta etapa. Controles periódicos.

Clase B2. Pacientes que presentan evidencia radiográfica o ecocardiográfica de agrandamiento de los ventrículos o aurículas que indican cambios hemodinámicos significativos con remodelamiento cardíaco. En esta clase no hubo consenso en cuanto al tratamiento, se sugiere la administración de IECA y la administración de β bloqueantes es muy controversial en esta etapa. Se recomienda administrar dietas bajas en sodio y con buen aporte de proteínas y calorías para mantener la condición corporal, algunos autores recomiendan en casos específicos adicionar medicamentos como pimobendan, digoxina, amlodipina y espironolactona.

Clase C. Los pacientes presentan anormalidad estructural y signos clínicos previos de insuficiencia cardíaca producida por la enfermedad degenerativa valvular. Estos pacientes pueden permanecer estables o presentar una crisis congestiva. El tratamiento en esta etapa consiste en estabilizar el estado hemodinámico y mejorar el gasto cardíaco. Para el diagnóstico será necesario realizar radiografías de tórax evaluando la presencia de edema pulmonar, ecocardiograma para valorar la condición hemodinámica y aproximarse a un pronóstico del paciente, realizar hemograma, creatinina y urianálisis para evaluar la condición renal del paciente.

Si el paciente llega con signos de edema pulmonar se debe instaurar un tratamiento de emergencia que consiste en administrar furosemide, oxígeno si es necesario, sedación del animal, realizar toracocentesis y abdominocentesis si es necesario, y administración de Pimobendan. Para el tratamiento crónico en esta etapa se indicará Furosemide, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), continuar el pimobendan y utilizar β bloqueantes. Iniciar terapia con espironolactona. También se recomienda la mantención del peso corporal, si el paciente presenta fibrilación auricular y arritmias frecuentes comenzar tratamiento con amiodarona. Continuar con dietas bajas en sodio y con un aporte alto de proteínas para evitar la pérdida de peso.

Clase D. Pacientes refractarios al tratamiento instaurado en la Clase C. las recomendaciones para el paciente que no responde a la terapia inicial o llega con una condición severa de edema pulmonar son la administración de furosemide en bolo y por infusión constante, si es necesario anestesiarse y mantener ventilación asistida, utilizar reductores de la poscarga como el nitroprusiato de sodio o la hidralazina. Realizar toracocentesis y abdominocentesis si es necesario, valorar el estado funcional del ventrículo izquierdo y en caso de insuficiencia miocárdica iniciar una terapia con dobutamina. Para el tratamiento crónico se realiza el mismo tratamiento que para el paciente Clase C.

Tratamiento farmacológico general de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Objetivos del tratamiento:

1. Control de los edemas
2. Reducción de la pre y la poscarga
3. Control de las arritmias
4. Conservar el gasto cardíaco (GC)

Está demostrado que en la ICC, la retención de líquidos corporales aumenta la volemia en un 24 % aproximadamente, lo que lleva a la formación de edemas y derrames. El control de los edemas se logra mediante el uso de diuréticos (Bulmer y Sisson, 2007).

Los diuréticos reducen la precarga, lo que promueve una mejora en el gasto cardíaco y así disminuye la congestión y la retención de fluidos. De acuerdo a su sitio de acción se clasifican en diuréticos de asa (asa de henle), tiazidas (túbulo distal) y los diuréticos ahorradores de potasio (túbulo distal). El más usado, por su mejor acción diurética es el furosemide que es un diurético de asa. Dentro de las tiazidas encontramos la hidroclorotiazida y la clorotiazida. Cuando existen niveles bajos de potasio, el más usado es la espironolactona que inhibe la acción de la aldosterona en las células del túbulo distal (Mucha, 2009).

Los agentes vasodilatadores mejoran el gasto cardíaco ya sea a través de la reducción de la precarga, del gasto cardíaco o ambas simultáneamente. El vasodilatador Hidralazina tiene acción sobre el musculo liso vascular y de ese modo mejora el rendimiento cardíaco al disminuir el gasto cardíaco. Los vasodilatadores mixtos como el nitroprusiato de sodio tienen un efecto vasodilatador directo sobre el musculo liso de arterias y venas provocando una disminución en la presión vascular. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen acción indirecta actuando a nivel de la enzima encargada de producir el pasaje de angiotensina I a angiotensina II. Los IECA son de uso obligatorio en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El más usado es el enalapril maleato que es metabolizado en el hígado a enalaprilato (Mucha, 2009). En la Figura 6, se detallan las dosis de los diuréticos y vasodilatadores más utilizados.

Dosis de los diuréticos y vasodilatadores	
Droga	Caninos
Diuréticos	
Furosemida	1-3 mg/kg cada 8-24 horas, bucal, crónica; o 2-5 mg/kg cada 4-6 horas, EV, SC, IM
Clorotiazida	20-40 mg/kg, cada 12 horas, bucal
Hidroclorotiazida	2-4 mg/kg, cada 12 horas, bucal
Espironolactona	2 mg/kg, cada 12 horas, bucal
Triamtereno	2 (a 4) mg/kg/día, bucal
Vasodilatadores	
Enalapril	0,5 mg/kg, cada 24 (o 12) horas, bucal
Captopril	0,5-2 mg/kg, cada 8-12 horas, bucal (dosis inicial baja)
Benazeprilo	0,25-0,5 mg/kg, cada 24 horas, bucal
Lisinopril	0,5 mg/kg, cada 24 horas, bucal
Hidralazina	0,5-2 mg/kg, cada 12 horas, bucal (hasta 1 mg/kg inicial)
Prazosina	Perros pequeños (< 5 kg): no utilizar; perros medianos: 1 mg cada 8-12 horas, bucal; perros grandes: 2 mg cada 8 horas, bucal
Nitroprusiato de sodio	0,5-1 µg/kg/minuto IRC (inicial), hasta 5-15 µg/kg/minuto IRC
Nitroglicerina (ungüento)	0,5-1,5 pulgadas cada 4-6 horas, cutánea
Dinitrato de isosorbida	0,5-2 mg/kg, cada 8 horas, bucal

IRC: Infusión a ritmo constante.

Figura 6. Dosis de los diuréticos y vasodilatadores (modificado de Nelson y Couto, 2000).

Las terapias antiarrítmicas se pueden dividir en cuatro clases (Figura 7). En la clase uno encontramos los fármacos estabilizadores de membrana como la lidocaína, la mexiletina, la quinidina, la procainamida, la fenitoína, la propafenona. La clase dos se compone de fármacos bloqueadores β adrenérgicos, por ejemplo el propranolol, el atenolol, el carvedilol, el timolol. Los fármacos antiarrítmicos clase tres prolongan el potencial de acción y el periodo refractario (amiodarona, sotalol, bretilot, etc.). En la clase cuatro se encuentran los fármacos bloqueadores de canal de calcio como los son el diltiazem y el verapamil (Mucha, 2009).

Clases y acciones de las medicaciones antiarrítmicas		
Clase	Droga	Mecanismos y efectos ECG
I		Reducen la corriente de entrada rápida del sodio; efectos estabilizantes de membrana (reducción de la conductividad, excitabilidad y automaticidad)
IA	Quinidina Procainamida Disopiramida	Reducción moderada de la conductividad, aumenta duración del potencial de acción; puede prolongar complejos QRS e intervalos QT
IB	Lidocaína Tocainida Mexiletina Fenitoína	Escasa modificación de la conductividad, reduce duración del potencial de acción; complejos QRS e intervalos QT sin modificaciones
IC	Flecainida Encainida Propafenona	Marcada reducción de la conductividad sin modificar duración del potencial de acción
II	Propranolol Atenolol Esmolol Metoprolol Bucindolol Otros	Bloqueo β -adrenérgico—reduce efectos de la estimulación simpática (sin acción miocárdica directa en dosis clínicas)
III	Bretilio Amiodarona Sotalol	Prolongación selectiva de la duración del potencial de acción y periodo refractario; efectos antiadrenérgicos; prolonga intervalos QT
IV	Verapamil Diltiazem	Reduce corriente de entrada lenta del calcio (máximos efectos sobre nodos sinusal y AV)
Otras medicaciones antiarrítmicas		
	Digoxina	Acción antiarrítmica por efectos autónomos indirectos (especialmente tono vagal aumentado)
	Adenosina	Abre brevemente los canales del potasio y en forma indirecta la corriente lenta del calcio (máximos efectos sobre nodos sinusal y AV); puede bloquear transitoriamente la conducción AV

Figura 7. Clases y acciones de las medicaciones antiarrítmicas (modificado de Nelson y Couto, 2000).

Agentes inotrópicos positivos. Estas drogas son utilizadas para aumentar la capacidad contráctil del miocardio. Entre ellos encontramos a los agentes simpaticomiméticos (dopamina, dobutamina) usados en la insuficiencia cardíaca severa y a los agentes digitálicos como la digoxina que inhibe la Na-K-ATPasa de la membrana celular y promueve la entrada de calcio dentro de la célula (Mucha, 2009). Se detalla las dosis de éstas drogas en la Figura 8.

Dosis de las drogas inotrópicas positivas	
Droga	Caninos
Digoxina	Bucal: perros < 22 kg, 0,011 mg/kg cada 12 horas; perros > 22 kg, 0,22 mg/m ² cada 12 horas o 0,005 mg/kg cada 12 horas. Reducir un 10% para elixir. Máximo: 0,5 mg/día o 0,375 mg/día para Doberman. EV de ataque: 0,01-0,02 mg/kg – administrar 1/4 de la dosis total en bolos lentos durante 2-4 horas hasta efecto.
Digitoxina	0,02-0,03 mg/kg cada 8 horas (perros pequeños) a cada 12 horas (perros grandes)
Dopamina	Para ICC–1-10 µg/kg/minuto IRC; para choque–5-15 µg/kg/minuto IRC (40 mg de dopamina en 500 ml de líquido rinden 80 µg/ml; la infusión de 0,75 ml/kg/hora rinde 1 µg de dopamina/kg/minuto)
Dobutamina	1-10 µg/kg/minuto IRC (250 mg de dobutamina en 500 ml de líquido rinden 500 µg/ml; la infusión de 0,6 ml/kg/hora rinde 5 µg de dobutamina/kg/minuto)
Amrinona	1-3 mg/kg bolo EV inicial; 10-100 µg/kg/minuto IRC
Milrinona	50 µg/kg EV durante 10 minutos inicialmente; 0,375-0,75 µg/kg/minuto IRC (dosis humana)

IRC: Infusión a ritmo constante.

Figura 8. Dosis de agentes inotrópicos positivos (modificada de Nelson y Couto, 2000).

Inhibición de la producción de angiotensina II y aldosterona en la insuficiencia cardíaca

Se ha demostrado que el uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva mejora la sintomatología y prolonga la vida de los perros. Los IECA comercializados hasta el momento para uso veterinario son el enalapril, el benazepril, el imidapril y el ramipril. Tienen acción hipotensora y actúan disminuyendo los niveles de angiotensina II y de aldosterona a través de la inhibición de la enzima angiotensina convertasa que es la responsable del pasaje de la angiotensina I a angiotensina II (Belerenian y col., 2007).

Los IECA actúan bloqueando la formación de angiotensina II y reducen temporalmente las concentraciones de aldosterona en la circulación (Bulmer y Sisson, 2007). Se conoce que la aldosterona juega un rol fundamental en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca. Tras la administración de un IECA, hay una caída aguda inicial de los niveles plasmáticos de aldosterona, luego de cierto tiempo vuelve a elevarse y en algunos pacientes puede regresar a sus niveles basales. Éste fenómeno se conoce como “escape de aldosterona”. Los niveles de aldosterona en la insuficiencia cardíaca crónica, pueden elevarse de forma independiente al

aumento de angiotensina II, siendo más común encontrar niveles plasmáticos más altos de aldosterona que de angiotensina II durante el tratamiento prolongado con IECA. La correlación entre los niveles de las dos hormonas es relativamente débil en pacientes que reciben un IECA. El mecanismo exacto por el cual los niveles de aldosterona aumentan durante el tratamiento con IECA no está del todo claro. Se conoce que los niveles de angiotensina II también pueden aumentar después de cierto tiempo de administrarlos, pero el escape de aldosterona se ha informado en pacientes donde no hay reactivación de la angiotensina II, por lo que se considera la existencia de otros posibles mecanismos. Los IECA producen un aumento de Potasio que es un potente secretagogo de aldosterona y por lo tanto puede ser una razón importante para que se produzca el escape de aldosterona. Otro secretagogo de aldosterona es la ACTH, y se cree pueda jugar algún rol en el escape de aldosterona. También es considerada como vía alternativa la quimasa presente en el cerebro, en el corazón y en los vasos sanguíneos (Struthers, 2004).

Un estudio realizado en ratas, proporciona evidencia convincente de que existe la producción de aldosterona en tejidos del cerebro, principalmente en hipocampo (MacKenzie y col., 2000).

En medicina humana, existe evidencia de que la aldosterona a nivel del sistema vascular, podría promover el pasaje de angiotensina I a angiotensina II mediante una retroalimentación positiva, a pesar del tratamiento con IECA. Este es un hallazgo de gran importancia debido a que sugiere que ocurre una amplificación de la retroalimentación en el Sistema Renina-angiotensina vascular que se opone a lo que ocurre comúnmente que es la inhibición por retroalimentación (Farquharson y Struthers, 2000). Estas son posibles causas que contribuyen a que exista un “escape de aldosterona” y a que los IECA no mantengan su efecto a lo largo del tiempo.

Se han realizado varios estudios en pacientes con hipertensión y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que avalan la existencia del fenómeno del “escape de aldosterona” después de cierto tiempo de iniciado el tratamiento con IECA. Häggström y col. (1996) estudiaron los efectos del tratamiento a largo plazo con enalapril e hidralazina en perros que presentaban insuficiencia cardíaca congestiva. Reportaron que durante el tratamiento ocurre una disminución inicial de los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona pero en la terapia a largo plazo estos valores vuelven a incrementarse. En el estudio RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) que se compara la eficacia del candesartan y el enalapril en pacientes humanos que presentan insuficiencia cardíaca, se observó que las concentraciones de aldosterona disminuían significativamente en las primeras 17 semanas para luego volver a sus valores basales alrededor de las 43 semanas (McKelvie y col., 1999). Otro estudio realizado demostró que un 50 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca que se trataron correctamente con IECA, tuvieron incrementos en las concentraciones de angiotensina II en plasma, que fueron asociadas con una mayor morbilidad y

mortalidad. Este fenómeno fue asociado a la producción de angiotensina II por mecanismos alternativos como la quimasa tisular (Roig y col., 2000).

Se conoce que a medida que avanza la insuficiencia cardíaca se producen cambios que llevan a incrementar los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona en la circulación y se conoce también el efecto deletéreo que la aldosterona causa sobre el corazón y los vasos. Recientemente, se ha comenzado a entender que estamos frente a un sistema dinámico y que la inhibición farmacológica en un punto de la vía no puede detener la evolución de vías de escape dentro del sistema, culminando con la activación permanente de los receptores de angiotensina II y aldosterona más allá del bloqueo. A pesar de que se produce un descenso inicial en las concentraciones de angiotensina II y aldosterona tras la administración de un IECA, los niveles vuelven a aumentar después de cierto tiempo. Debido a este fenómeno de “escape” se ha sugerido la terapia tanto con bloqueadores de receptores de angiotensina II tipo 1 (AT1) como con antagonistas selectivos de aldosterona. En medicina humana, la inhibición directa de los efectos de la aldosterona mediante el bloqueo de sus receptores ha mostrado tener efectos benéficos actuando de forma sinérgica a la terapia convencional. El uso de espironolactona o eplerenona sumado a la terapia convencional conduce a una disminución de la masa ventricular izquierda y una reducción del metabolismo del colágeno (que lleva a una disminución de la fibrosis miocárdica) (Tang y Francis, 2005).

En perros con ICC a pesar de estar medicados con IECA, el hiperaldosteronismo secundario es una complicación que puede producir congestión sistémica refractaria y fibrosis miocárdica, por lo que puede estar recomendado el uso de la espironolactona junto con los IECA para inhibir la acción de la aldosterona (Belerenian y col, 2007).

Antagonistas de los receptores de aldosterona

La aldosterona es un componente fundamental en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, y se ha demostrado que en el transcurso del tiempo los IECA no logran controlar eficazmente su producción. En medicina humana, ha sido ampliamente estudiado el uso de antagonistas de los receptores de aldosterona para prevenir y reducir el daño progresivo que la aldosterona produce en el sistema cardiovascular y en los órganos de los pacientes con insuficiencia cardíaca (Núñez y col., 2006).

En el pasado, el uso de los diuréticos ahorradores de potasio estaba limitado a las últimas etapas de la insuficiencia cardíaca o en pacientes con hipopotasemia. Actualmente se consideran un componente fundamental de la terapéutica contra la progresión de la cardiopatía mediada neurohumoralmente. Este tipo de diuréticos (espironolactona, eplerenona y triamtireno) han demostrado tener efectividad en pacientes humanos que presentan “escape de aldosterona” a pesar de estar tratados con un IECA. No se conoce el mecanismo exacto por el cual existe un

aumento de aldosterona independiente del SRA. Se sugiere que los incrementos de los valores de potasio inducidos por los IECA, la menor eliminación hepática y las vías tisulares alternativas de producción de aldosterona podrían ser factores contribuyentes. Algunos de los efectos deletéreos de la aldosterona consisten en perjudicar las respuestas vasodilatadoras normales, favorecer la fibrosis miocárdica, potenciar el sistema nervioso simpático e influir en el transporte de electrolitos. Debido a el escape de aldosterona a pesar del uso de IECA y los efectos deletéreos que la misma posee, una estrategia reciente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha sido la administración de antagonistas de la aldosterona (Bulmer y Sisson, 2007).

El uso de antagonistas de la aldosterona puede demostrar tener efectos benéficos en el sistema cardiovascular, invirtiendo e inhibiendo la fibrosis vascular y miocárdica, constituyendo una parte importante del tratamiento de pacientes con falla cardíaca crónica, especialmente en pacientes con “escape de aldosterona” (un incremento de aldosterona no asociado al SRAA) (Tilley y col., 2009).

En los últimos años, los estudios RALES, EPHESUS y EMPHASIS, realizados en medicina humana, marcaron una nueva tendencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En dichos estudios, se demostró que el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en conjunto con la terapia convencional, disminuía significativamente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes tratados.

En el estudio RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) se incluyeron 1663 pacientes que presentaban insuficiencia cardíaca severa y que venían siendo tratados con un IECA, un diurético de asa y en la mayoría de los casos con digoxina. Aproximadamente a la mitad de estos pacientes se le agregó espironolactona a la terapia que estaban recibiendo y a la otra mitad placebo. El ensayo fue interrumpido antes de tiempo debido a que se determinó la eficacia de la espironolactona. Se observó una reducción de un 30% en la mortalidad que se atribuyó a un menor riesgo de muerte por progresión de la falla cardíaca como de muerte súbita de origen cardíaco en los pacientes que recibieron espironolactona. Se concluyó que la administración de un antagonista de los receptores de aldosterona sumado a la terapia estándar, reduce sustancialmente el riesgo de morbilidad y mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (Pitt y col., 1999).

En el estudio EPHESUS (Eplerenone Post myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) se evaluó el efecto de sumar a la terapia convencional un antagonista selectivo de los MR como lo es la eplerenona en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Se evaluaron 3313 pacientes a los cuales se les administró eplerenona y 3319 pacientes a los que se les administró placebo. Se observó una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad de los pacientes a los que se le administró eplerenona (Pitt y col., 2003).

El tercer estudio realizado fue el EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) en la que se evaluó la eficacia de incorporar eplerenona a la terapia convencional de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con síntomas moderados. Se evaluó un total de 2737 pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir eplerenona o placebo sumado a la terapia convencional. El estudio fue suspendido de forma prematura ya que se comprobó que el tratamiento con eplerenona redujo el riesgo de muerte como la hospitalización en los pacientes tratados (Zannad y col., 2011)

Espironolactona

Durante mucho tiempo el uso de los antagonistas de los receptores de aldosterona, principalmente la espironolactona, se limitó exclusivamente a su acción como diuréticos leves ahorradores de potasio. La espironolactona y la eplerenona son antagonistas de los receptores de aldosterona (ARA), y actúan compitiendo con la aldosterona para unirse a los receptores mineralocorticoides, inhibiendo de este modo, la acción de la aldosterona (Ovaert y col., 2009).

La espironolactona se describe como un esteroide sintético, y actúa de forma antagónica a la aldosterona, uniéndose a su receptor citoplasmático. Se indica principalmente asociado a la furosemide o a las tiazidas para contrarrestar la hipokalemia que estos producen en tratamientos prolongados o de forma preventiva en ascitis y edemas crónicos por insuficiencia cardíaca (Litterio, 2009).

La espironolactona está indicada en la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria, cuando el furosemide y los IECA no pueden controlar por si solos la acumulación de líquidos, cuando existe hipopotasemia o para permitir una mayor reducción de la dosis de furosemide (no la sustituye). A nivel de los túbulos renales distales, la espironolactona puede producir un aumento de la excreción de sodio, cloruro y agua y una disminución de la excreción de potasio, amonio, fosfato y de ácido titulable, no tiene efectos sobre la anhidrasa carbónica o los mecanismos de transporte renal. Cuando es usada sola en perros sanos no parece tener un efecto diurético significativo, su mayor efectividad se ve en pacientes con hiperaldosteronismo. En humanos, la espironolactona tiene una biodisponibilidad superior al 90% y alcanza sus niveles máximos en 1-2 horas, cuando se utiliza sola la acción diurética es en forma gradual y su efecto máximo se consigue al tercer día de tratamiento (Plumb, 2010).

La espironolactona es bien absorbida en el tubo digestivo, su inicio de acción es relativamente lento y su pico de acción se alcanza a los 2 o 3 días luego de su administración. Se metaboliza rápidamente en el hígado a canrenona, que es farmacológicamente activo (Bulmer y Sisson, 2007).

La canrenona se une en un 98% a las proteínas plasmáticas, este metabolito tiene acción diurética, se elimina lentamente y su vida media promedio es de unas 20 horas. La espironolactona o sus metabolitos pueden atravesar la placenta y la canrenona ha sido detectada en leche (Plumb, 2010).

La biodisponibilidad de la espironolactona oral es de 50% cuando es administrada en perros en ayunas, cuando se administra con alimentos puede verse incrementada hasta un 80-90% (Guyonnet y col., 2009).

Está contraindicada en pacientes que presentan hiperpotasemia, enfermedad de Addison o anuria y debe emplearse con cuidado en pacientes que presentan algún tipo de deterioro renal o con enfermedad hepática. Los efectos adversos son considerados leves y reversibles si suspendemos su administración. Dentro de estos, los más probables son los desequilibrios electrolíticos (hiperpotasemia, hiponatremia) o hídricos (deshidratación). Otros efectos adversos pueden ser el aumento transitorio del NUS (nitrógeno ureico en sangre), acidosis leve en pacientes con deterioro renal, alteraciones gastrointestinales, efectos sobre el SNC (letárgia, ataxia, dolor de cabeza) y cambios endócrinos como la ginecomastia en los hombres. No hay información sobre toxicidad aguda o sobredosificación (Plumb, 2010).

En cuanto a la interacciones que pueden ocurrir con otros medicamentos en humanos o en animales se encuentra la digoxina (la espironolactona puede aumentar su vida media), el mitotano (muy poca información), bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (es posible que aumenten sus efectos), otros diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio (posible hiperpotasemia) y salicilatos (pueden disminuir los efectos diuréticos de la espironolactona) (Plumb, 2010).

Dosis espironolactona

La espironolactona se administra a los perros en dosis de 1 a 2 mg/kg por vía oral, junto con un inhibidor de la ECA y un diurético de asa, para combatir la insuficiencia cardíaca congestiva (Bulmer y Sisson, 2007).

Para intentar controlar la acumulación de líquidos en la insuficiencia cardíaca refractaria la dosis a utilizarse es de 1-2 mg/kg PV cada 12 horas. Cuando existe hipopotasemia en combinación con otros diuréticos la dosis a usar puede ser 2-4mg/kg cada 24hs. La dosis de espironolactona varía entre 0,5 mg/kg oral cada 24hs (bloqueo de la aldosterona y efecto diurético leve) a 1-2 mg/kg oral cada 12hs (efecto diurético más fuerte). Para el tratamiento de la ascitis se puede administrar durante 4-5 días 1-2 mg/kg cada 12hs, si no se obtiene respuesta duplicar la dosis durante otros 4-5 días, si continua sin respuesta volver a duplicar la dosis durante otros 4-5 días (4-8 mg/kg cada 12 hs) (Plumb, 2010).

Estudios realizados para evaluar la eficacia de la espironolactona

A continuación se describen algunos de los estudios más relevantes que se han realizado en los últimos años donde se evalúa el efecto de la espironolactona sobre el tejido cardíaco y vascular en perros que presentan insuficiencia cardíaca o se les ha inducido un estado similar.

Ortega y Gómez, 2007

Comparación en el manejo de pacientes con degeneración mixomatosa mitral con enalapril o con la combinación enalapril-espironolactona:

Se realizó un estudio en 45 caninos que presentaban degeneración de la válvula mitral y carecían de tratamientos cardiovasculares previos. Los animales fueron seleccionados de forma aleatoria para conformar dos grupos, un grupo de 25 animales que recibieron como único tratamiento enalapril (0,5 mg/kg cada 12 horas) y un segundo grupo de 20 animales que recibieron como tratamiento una combinación de enalapril (0,5 mg/kg cada 12 horas) y espironolactona (0,2 mg/kg cada 12 horas). El estudio duró 12 meses, en el cual se evaluaron los animales y se realizaron mediciones en tres ocasiones, al comenzar el estudio, al mes 5 y al mes 12 de comenzado. Se realizaron mediciones de los niveles séricos de aldosterona, sodio, potasio, nitrógeno ureico en sangre y creatinina y se evaluó la presión arterial de los pacientes. Al inicio del tratamiento, se encontró que los pacientes con enfermedad cardíaca presentaban un aumento significativo de los valores séricos de aldosterona y de las presiones arteriales medias en comparación con los valores de referencia. En las mediciones al mes 5, se observó una disminución considerable de los valores séricos de aldosterona en ambos grupos, pero más marcada en el grupo que recibía la combinación de enalapril y espironolactona. En la última medición realizada al mes 12, se encontró que los valores de aldosterona habían tenido un leve aumento (menor a la primera medición), el que se cree fue debido a la activación de rutas alternas que no dependen del SRAA y no se pueden controlar con los IECA. Este aumento de aldosterona, posiblemente produce menor daño en los pacientes que son tratados con la combinación de enalapril y espironolactona que al ser un antagonista de los receptores de aldosterona reduce el efecto nocivo de la misma sobre el miocardio y la vasculatura cardíaca. En este estudio quedó demostrado que la supervivencia fue mayor en el grupo que recibió como tratamiento espironolactona en combinación con enalapril, sobrevivieron 8 de 20 pacientes, o sea un 40 % en comparación con el grupo que recibió exclusivamente enalapril en cual la supervivencia fue de 2 de 25 pacientes, es decir un 8 %.

Guyonnet y col., 2009

Un enfoque farmacocinético y farmacodinámico preclínico para determinar la dosis de espironolactona para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en el perro:

Se realizó un estudio en el que se incluyeron 15 perros de raza beagle a los cuales se les indujo un cuadro de hiperaldosteronismo que es similar y representa al cuadro que se describe en caninos que presentan insuficiencia cardíaca congestiva. Se realizaron diferentes grupos y se les administró espironolactona a diferentes dosis (0,8, 2 y 8 mg/kg) para luego evaluar los efectos anti-aldosterona que presenta la espironolactona. Se midieron los parámetros farmacodinámicos de la espironolactona como antagonista de los efectos renales de la aldosterona. Se evaluó también el grado e inhibición que presenta la espironolactona a diferentes dosis sobre los cambios en las concentraciones de sodio y potasio urinario que se producen a causa del estímulo de la aldosterona. Como era de esperar, la aldosterona disminuye la excreción de sodio en aproximadamente un 35% y aumenta las concentraciones de potasio en orina en un 25%. A una dosis de 2 mg/kg de espironolactona, los efectos que posee la aldosterona sobre la relación Na⁺/K⁺ fueron revertidos de forma completa (88% de inhibición) mientras que a la dosis de 0,8 mg/kg hubo una reducción parcial (27,5%). La dosis de espironolactona que se requirió para inhibir la acción de la aldosterona en un 50% se estimó que es $1,08 \pm 0,28$ mg/kg. El efecto máximo posible se encontró en $1,089 \pm 0,085$, en éste experimento se propuso la dosis de 2mg/kg para obtener el efecto máximo posible, administrada una vez al día. Partiendo de la suposición de que los mismos mineralocorticoides que se encuentran en el riñón se encuentran también en otros tejidos diana no renales y que la espironolactona tiene la misma accesibilidad a dichos receptores, este estudio demuestra la eficacia de la espironolactona a una dosis de 2mg/kg de PV para inhibir los efectos causados en el hiperaldosteronismo que se produce en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Bernay y col., 2010

La eficacia de la espironolactona sobre la supervivencia de perros con regurgitación mitral causada por enfermedad mixomatosa de la válvula mitral:

En este estudio, se utilizaron 212 perros con regurgitación mitral moderada a severa, causada por enfermedad mixomatosa de la válvula mitral (clasificación del International Small Animal Cardiac Health Council clases II [n = 190] y III [n = 21]). Se asignaron dos grupos aleatoriamente para recibir espironolactona a una dosis de 2 mg/kg una vez al día o placebo sumado a la terapia convencional, que incluía un IECA, furosemide y digoxina en casos necesarios. El periodo de estudio fue de 15 meses y el punto final fue marcado como una combinación de muerte relacionada a causas cardíacas, eutanasia o un empeoramiento grave de la regurgitación mitral. Se demostró que al añadir espironolactona a la terapia convencional, se redujo un 55% la morbilidad y mortalidad cardíaca y se obtuvo una reducción de un 69%

cuando solo se analiza el riesgo de muerte en perros con regurgitación mitral causada por enfermedad mixomatosa de la válvula mitral. Se cree que el efecto beneficioso que presentó la espironolactona en este estudio puede deberse en parte a la capacidad que tiene la misma de contrarrestar la fibrosis miocárdica y los cambios vasculares.

El autor compara los resultados de supervivencia en éste estudio con los resultados obtenidos en el estudio BENCH, el cual evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la administración a largo plazo de benazepril sumado a la terapia convencional en perros con insuficiencia cardíaca (BENCH Study Group, 1999). El porcentaje de supervivencia obtenido en el estudio BENCH fue de 44% luego de 18 meses. En el presente estudio a pesar de que todos los perros recibieron un IECA, en el grupo que recibía espironolactona se obtuvo un porcentaje de supervivencia de 55% luego de 15 meses.

Zhao y col., 2010

Efecto de la espironolactona en la remodelación estructural atrial en un modelo canino de fibrilación atrial producida por estimulación atrial prolongada:

Se utilizaron 21 caninos, cruza, sin importar el sexo, y se dividieron aleatoriamente en 3 grupos. A uno de los grupos se le administró placebo y un segundo grupo fue tratado con espironolactona. Los perros de estos dos grupos recibieron estimulación auricular prolongada de la aurícula derecha durante 6 semanas para inducir fibrilación auricular. Al tercer grupo (control) se le simuló la cirugía y no se medicó. El grupo tratado con espironolactona comenzó a recibir la espironolactona (20 mg/kg una vez al día) una semana antes de comenzar la estimulación y se mantuvo la administración durante las 6 semanas. Luego de las 6 semanas de estimulación eléctrica se realizaron diferentes evaluaciones para determinar el efecto de la espironolactona sobre la remodelación estructural auricular. El tratamiento con espironolactona impidió la miólisis (figura 9), la fibrosis auricular (figura 10), la apoptosis miocárdica (figura 11) y la dilatación, lo que sugiere un posible efecto beneficioso del antagonismo de la aldosterona sobre el remodelado estructural en la fibrilación auricular. En este estudio se muestra como la estimulación auricular rápida se traduce en un aumento de la apoptosis y miólisis en miocitos auriculares sumado a un aumento de la fibrosis y la dilatación auricular. El grupo en el que se utilizó la espironolactona mostró una mejora de la disfunción auricular e impidió la inducción y promoción de la fibrilación auricular.

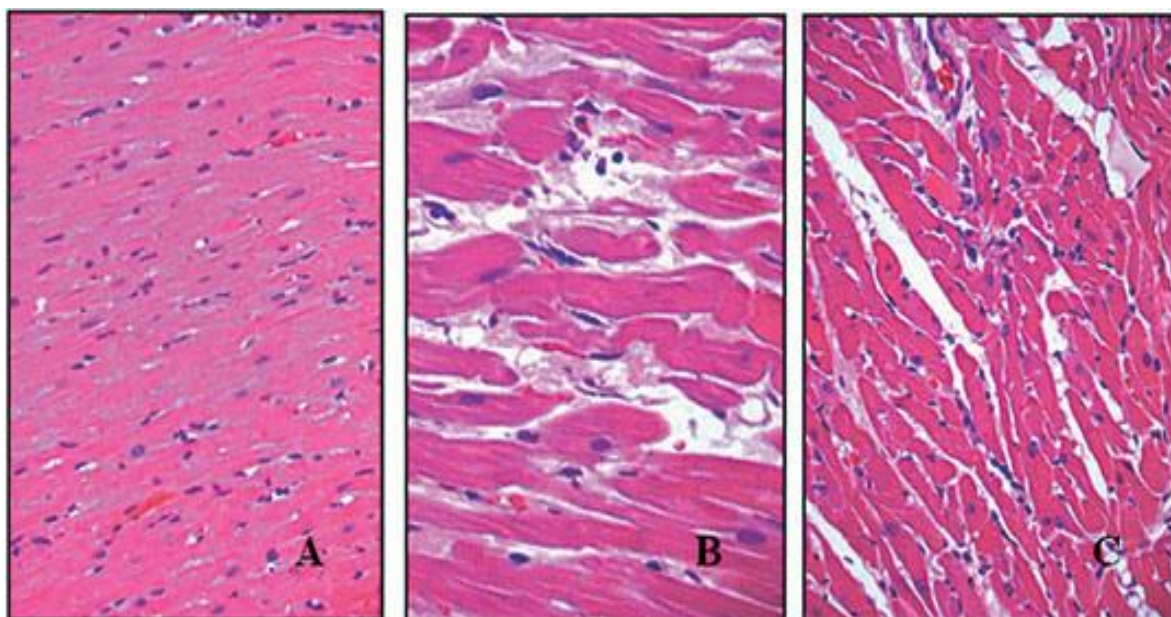


Figura 9. Tinción de corte histológico de miocárdico auricular. A: estructura normal de miocárdico atrial en el grupo de control; B: en el grupo control con placebo, fue encontrada una severa miólisis; C: en el grupo de espironolactona, estos cambios de miólisis fueron inhibidos en gran parte (Tinción Hematoxilina Eosina, A, Cx100; Bx400). Imagen modificada (Zhao y col., 2010).

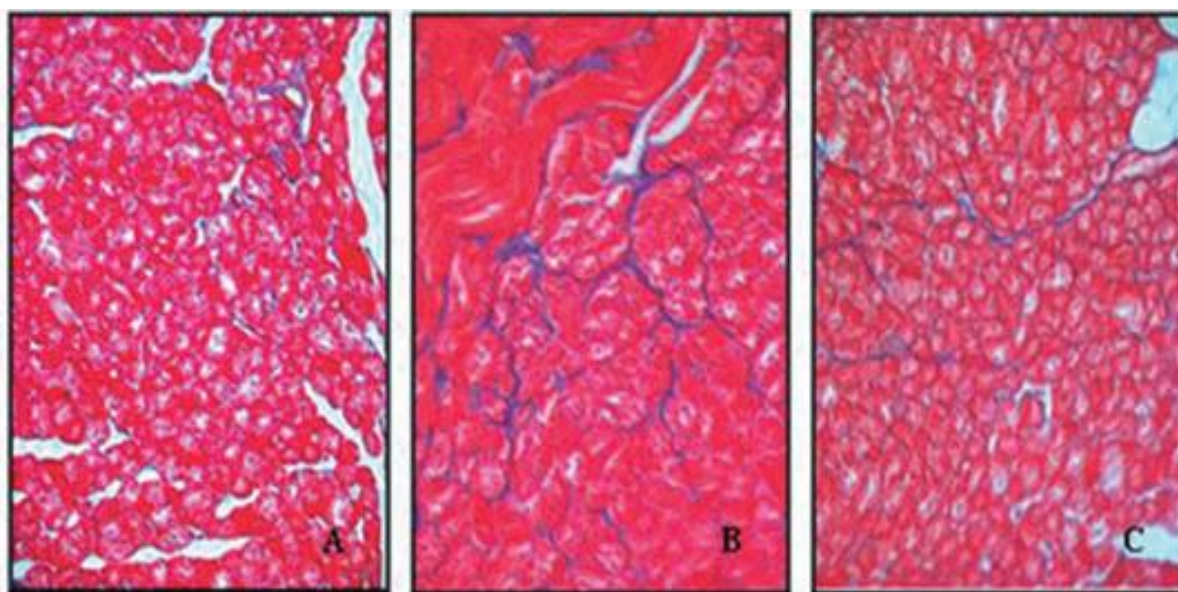


Figura 10. Tinción tricrómica de Masson de miocardio auricular. Las áreas rojas representan los miocitos y las áreas azules representan colágeno. A: el grupo control; B: el grupo placebo; C: el grupo de espironolactona. En el grupo control al que se le simuló la operación (A) casi no existe fibrosis intersticial. Una fibrosis extensa fue especialmente visible alrededor de los miocitos del grupo control con placebo (B), siendo la fibrosis intersticial menor en el grupo de espironolactona (C) (tinción de tricrómico de Masson, aumento original x400). Imagen modificada (Zhao y col., 2010).

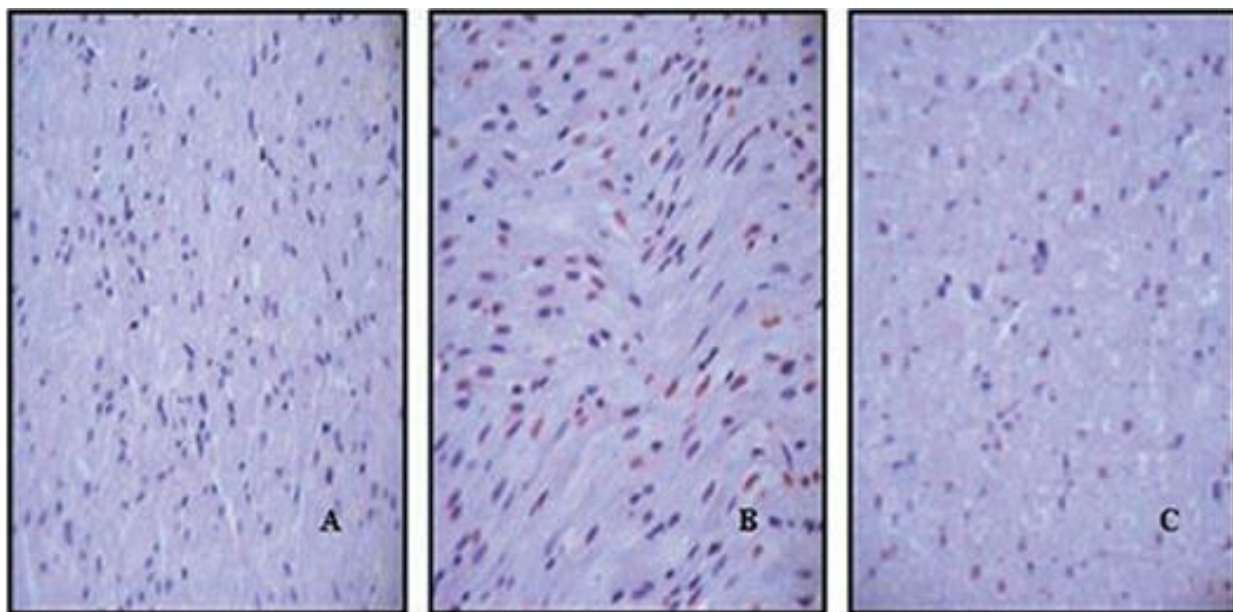


Figura 11. Detección de apoptosis con tinción TUNEL en miocardio auricular. Núcleos TUNEL-positivo fueron teñidos de rojo, y núcleos de células normales fueron teñidos de azul. A: grupo control; B: grupo placebo; C: grupo de espironolactona. Imagen modificada (Zhao y col., 2010).

Schuller y col., 2010

La falta de eficacia de la espironolactona a dosis bajas cuando se adjunta al tratamiento convencional en la insuficiencia cardíaca congestiva en perros:

Se diseñó un estudio clínico doble ciego con un grupo control con placebo para evaluar la eficacia y la tolerancia de la administración de espironolactona a largo plazo y en dosis bajas, añadido al tratamiento convencional en perros con insuficiencia cardíaca avanzada. Se utilizaron de forma aleatoria 18 perros con insuficiencia cardíaca debido a la enfermedad degenerativa valvular (n=11) como a cardiomiopatía dilatada (n=7). Se les realizó una terapia de estabilización inicial que incluyó la administración de furosemide, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, pimobendan y digoxina, a la cual se le agregó espironolactona a una dosis media de 0,52 mg/ kg (intervalo 0.49-0.8 mg/ kg) una vez al día (n = 9) o placebo (n = 9). Los animales fueron evaluados al inicio del tratamiento y a los 3 y a los 6 meses de iniciado el estudio. Entre los principales hallazgos se encontró que los tiempos de supervivencia no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento. La espironolactona fue bien tolerada cuando se combinó con la terapia convencional de la insuficiencia cardíaca. El estudio mostró que la adición de espironolactona a dosis bajas no estuvo relacionada con ningún efecto adverso, no hubo cambios significativos en los niveles séricos de potasio en comparación con el control. Los perros del grupo control tuvieron mayor riesgo de pasar a una fase superior de insuficiencia cardíaca durante el ensayo lo que podría indicar un efecto beneficioso de la espironolactona, aunque este hallazgo no concordó con otros parámetros evaluados. Si nos basamos en la evidencia proporcionada por otros

estudios, puede ser que la dosis utilizada en el presente estudio haya sido demasiado baja como para proporcionar el suficiente bloqueo de los receptores de aldosterona.

Lefebvre y col., 2013

Seguridad de la espironolactona en perros con insuficiencia cardíaca crónica debido a enfermedad degenerativa valvular: de base poblacional, estudio longitudinal:

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego donde se evaluó la seguridad de la administración de espironolactona en perros que padecían insuficiencia cardíaca crónica debido a enfermedad degenerativa de la válvula mitral. Los animales se dividieron en dos grupos de forma aleatoria, un grupo de 95 animales a los que se le administró espironolactona (2 mg/kg una vez al día) y un grupo de 101 animales a los que se le administró placebo sumado a la terapia convencional (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, además de furosemide y digoxina en casos necesarios) durante un periodo de 217 días. La seguridad fue comparada entre los dos grupos evaluando los siguientes parámetros: frecuencia de eventos adversos, muerte causada por enfermedad cardíaca, enfermedad renal o ambos, y variaciones en suero de sodio, potasio, urea y las concentraciones de creatinina. Dentro de los principales hallazgos, se encontró que los perros con insuficiencia cardíaca que recibieron espironolactona, además de la terapia convencional no presentan un riesgo mayor que el grupo control de padecer acontecimientos adversos, la muerte causada por enfermedad cardíaca, enfermedad renal, o ambas cosas, hiperpotasemia, o uremia. Además de ser bien tolerada, un hallazgo importante fue que la adición de espironolactona redujo el número de muertes por causas cardíacas, enfermedades renales o ambas y mostró una tendencia hacia la reducción de la mortalidad cardio-renal. Se observó una diferencia significativa entre los dos grupos, con un mayor porcentaje de muertes por causas cardíacas, renales, o ambas en el grupo de referencia (30,7%; 31/101, incluyendo 3 muertes por causas renales) que en el grupo de la espironolactona (13,7%; 13/95, incluyendo 5 muertes por causas renales). Las correspondientes tasas de supervivencia estimadas al final del estudio fueron 43% en el grupo de referencia y 65% en el grupo de la espironolactona (Figura 12).

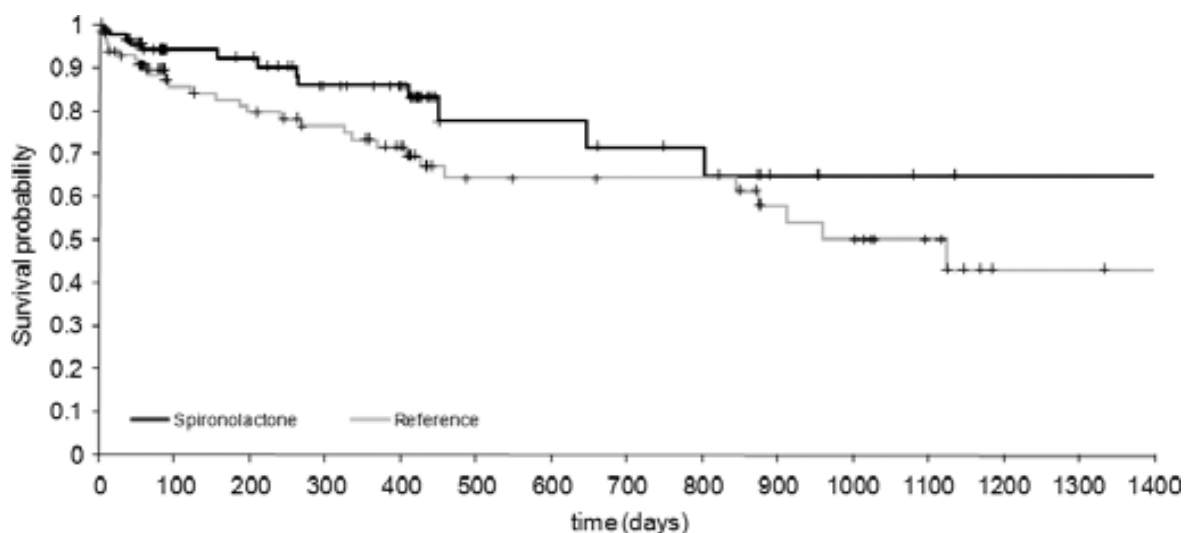


Figura 12. Curvas Kaplan–Meier de supervivencia. El estudio fue realizado en 95 y 101 perros con valvulopatía mitral aleatorizados para recibir espironolactona o placebo respectivamente, en adición a la terapia convencional (población que se intenta tratar). El punto final fue la muerte (espontánea o por eutanasia) por causas cardíacas, causas renales o ambas (Lefebvre y col., 2013).

Tanaka Esposito y col., 2013

La espironolactona disminuye el sustrato arritmogénico en la insuficiencia cardíaca mediante la prevención de la activación eléctrica ventricular y el retraso de la fibrosis intersticial y la inflamación del miocardio:

Se estudió un total de 25 perros divididos en 3 grupos, un grupo de 8 perros a los cuales se le administró placebo y no recibieron estimulación ventricular rápida (grupo de operación simulada o grupo de control), un grupo de 9 perros a los que se administró placebo y recibieron estimulación ventricular rápida y un grupo de 8 perros a los que se les administró espironolactona (2,4 mg/kg una vez al día) y recibieron estimulación ventricular rápida. La estimulación ventricular rápida se realizó durante 5 semanas a 220 bpm (bates per minutes) para inducir insuficiencia cardíaca. Los animales fueron evaluados mediante ecografía, estudios electrofisiológicos, mediciones de la fibrosis ventricular y análisis de la expresión de ARNm de citoquinas inflamatorias. La espironolactona no logró prevenir la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ni la dilatación de las cámaras tras la estimulación ventricular rápida. Entre los hallazgos principales, se encontró que la espironolactona previene: 1. la activación eléctrica ventricular local, 2. La fibrosis ventricular y 3. La sobreexpresión de genes de mediadores inflamatorios profibróticos (IL-6, TNF- α). En resumen, este estudio se estableció una importante conexión entre la expresión genética de la citoquina inflamatoria, la fibrosis intersticial y el retraso de la activación eléctrica del miocardio durante la excitación prematura y un conocimiento sobre el mecanismo por el cual los antagonistas de los mineralocorticoides pueden prevenir el desarrollo de un sustrato ventricular arritmogénico en la insuficiencia cardíaca sistólica.

Thomason y col., 2014

La influencia del enalapril y la espironolactona en la concentración electrolítica en Doberman pinchers con cardiomiopatía dilatada:

El objetivo de este estudio fue determinar si la combinación de un IECA y espironolactona puede ser administrada en perros doberman pinchers con cardiomiopatía dilatada, sin causar alteraciones en las concentraciones de electrolitos. Se realizó un seguimiento durante 6 meses a 26 perros doberman pinchers que recibían enalapril (0,56 mg/kg vía oral dos veces al día), espironolactona (1,4 mg/kg vía oral dos veces al día) y carvedilol. La mayoría de los perros recibían también mexiletina para la supresión de taquiarritmias ventriculares y tratados con pimobendan cuando la insuficiencia cardíaca era inminente. Se realizó ecocardiograma, Doppler color, nitrógeno ureico en suero y concentraciones de creatinina, sodio, potasio, magnesio. Los resultados fueron comparados con datos de referencia. No se observaron cambios significativos de sodio ni de creatinina en el suero. Si existió un aumento significativo a lo largo del tiempo de las concentraciones de potasio, magnesio y de nitrógeno ureico en el suero. Estos aumentos están asociados a la administración de IECA y espironolactona, pero no revisten ningún tipo de relevancia clínica aparente. La combinación de drogas, a las concentraciones utilizadas en éste estudio parece ser segura.

Eplerenona

La eplerenona es rápidamente absorbida cuando es administrada por vía oral y su concentración plasmática máxima se produce a las 1,5-2 horas de administrada. Su absorción no se ve modificada por la ingesta de alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es de 49%. Tras su absorción, la mayor parte de la eplerenona se biotransforma en el hígado y es eliminada en forma de metabolitos inactivos, principalmente por orina y también por heces. La eplerenona se une a los MR y de ésta forma bloquea de forma competitiva su unión a la aldosterona. Si comparamos la afinidad de la espironolactona y de la eplerenona por los MR, la espironolactona presenta mucha más afinidad por los mismos. A pesar de esto, se conoce que los dos fármacos presentan una potencia similar en el bloqueo de los MR, esto puede ser explicado por la unión de éstos dos fármacos a proteínas plasmáticas, mientras que la espironolactona se une en un 90% la eplerenona lo hace en un 40 %. Los antagonistas de los MR, pueden presentar también afinidad por los receptores androgénicos, estrogénicos y progestagénicos, dentro de éstos, la espironolactona tiene más afinidad por estos receptores que la eplerenona. Los efectos adversos que derivan de la unión a estos receptores reviste importancia en medicina humana (Núñez y col., 2006).

En medicina humana ha sido reportado que la terapia con espironolactona puede estar asociado con efectos secundarios tales como ginecomastia, impotencia,

mastalgia e hirsutismo, debido a sus propiedades anti-androgénicas. Por ésta causa surge la eplerenona, un antagonista de los MR más selectivo y con menos afinidad por los receptores de andrógenos (Ovaert y col., 2009).

Estudios realizados para evaluar la eficacia de la eplerenona

Suzuki y col., 2002

Efectos a largo plazo de la monoterapia con Eplerenona, un novedoso bloqueador de aldosterona, en la progresión de la disfunción ventricular izquierda y la remodelación en perros con insuficiencia cardíaca:

Se incluyeron en el estudio 14 perros a los que se les indujo una insuficiencia cardíaca a través de microembolizaciones intracoronarias, las que fueron interrumpidas cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estuvo entre el 30% y el 40%. Los perros fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 7 animales cada uno. A uno de los grupos se les administró durante tres meses eplerenona (10 mg/kg oral dos veces al día), al otro grupo no se le administró ningún tipo de terapia conformando el grupo control. Se realizaron mediciones hemodinámicas en dos ocasiones, antes de comenzar el estudio y luego de tres meses de comenzado. En el grupo control, al realizar la segunda medición, se observó un incrementado del volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y una disminución significativa de la fracción de eyección. En el grupo que recibió eplerenona, no ocurrieron cambios significativos durante los tres meses de tratamiento. El estrés de la pared del ventrículo izquierdo al final de la diástole se vio incrementado en el grupo control y disminuido en grupo que recibió eplerenona. Si comparamos ambos grupos, el grupo tratado fue asociado con una disminución de un 28% en el área al corte transversal de los cardiomiocitos, una reducción del 37% en el volumen de fibrosis intersticial reactiva y una reducción de un 34% de la fibrosis de remplazo. Los datos obtenidos en este estudio demuestran que el tratamiento a largo plazo con eplerenona previene la progresión de la disfunción ventricular y atenúa la remodelación del ventrículo izquierdo en perros con insuficiencia cardíaca crónica moderada. La eplerenona también disminuye el incremento progresivo del tamaño y la esfericidad de la cámara del ventrículo izquierdo. A nivel celular, la eplerenona atenúa la fibrosis intersticial y la hipertrofia de los cardiomiocitos y el aumento de la densidad capilar. Su uso resulta benéfico en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Tanaka Esposito y col., 2014

La eplerenona como mediador en la regresión del retraso de la activación eléctrica normal y la fibrosis miocárdica en la insuficiencia cardíaca:

Este estudio propone que los antagonistas mineralocorticoides no sólo atenúan sino que también pueden revertir la remodelación adversa que ocurre en la insuficiencia cardíaca. La hipótesis consiste en que el bloqueo de los mineralocorticoides puede modular las vías moleculares mediadoras de la fibrosis miocárdica reactiva. La fibrosis intersticial miocárdica conduce a anomalías que se manifiestan como retrasos en la activación eléctrica que a su vez predisponen a arritmias. Se utilizaron 32 caninos los cuales se dividieron al azar en 3 grupos. A un grupo (grupo 1 control, n=8) se le administró placebo diariamente pero no recibió estimulación ventricular rápida. El segundo (grupo 2 placebo, n=15) recibió placebo y fue dividido en dos subgrupos, a uno de ellos se le realizó estimulación ventricular rápida (a través de un electrodo implantado en el ápex del ventrículo derecho conectado a un marcapasos) durante 4 semanas y al otro subgrupo se le realizó durante 8 semanas. A un tercer grupo (grupo 3 eplerenona, n=9), se le realizó la estimulación ventricular para inducir la insuficiencia cardíaca y a la cuarta semana se comenzó a administrar eplerenona oral (10 mg/kg) diariamente. La estimulación ventricular continuó hasta las 8 semanas para mantener la insuficiencia cardíaca de forma concurrente con la terapia con eplerenona. Los animales fueron evaluados mediante ecocardiografía, estudio electrofisiológico, mediciones de fibrosis ventricular y análisis de la expresión de ARNm de citoquina inflamatoria. La administración de eplerenona revirtió los retrasos en la activación ventricular, la fibrosis intersticial, la sobreexpresión de genes de citoquina inflamatoria (interleuquina-6, factor de necrosis tumoral alfa) ya existentes y la vulnerabilidad a padecer arritmias en perros con insuficiencia cardíaca. En la Figura 13, se muestran imágenes de cortes histológicos que representan el contenido de fibrosis encontrado en los tres grupos. La administración de eplerenona no logró mejorar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ni la dilatación de las cámaras. Se encontró una correlación entre la severidad de la fibrosis y las arritmias ventriculares.

La fibrosis cardíaca reactiva juega un rol fundamental en la remodelación patológica que predispone a la generación de arritmias. En la insuficiencia cardíaca, el depósito de colágeno intersticial y perivascular ocurre como respuesta a una injuria patológica, como la sobrecarga mecánica, la estimulación hormonal o la inflamación. La fibrosis intersticial interrumpe el acoplamiento eléctrico de los miocitos proporcionando un sustrato clave para la generación de arritmias. Las terapias que pueden regresar la fibrosis podrían prevenir las arritmias y la muerte súbita en la insuficiencia cardíaca.

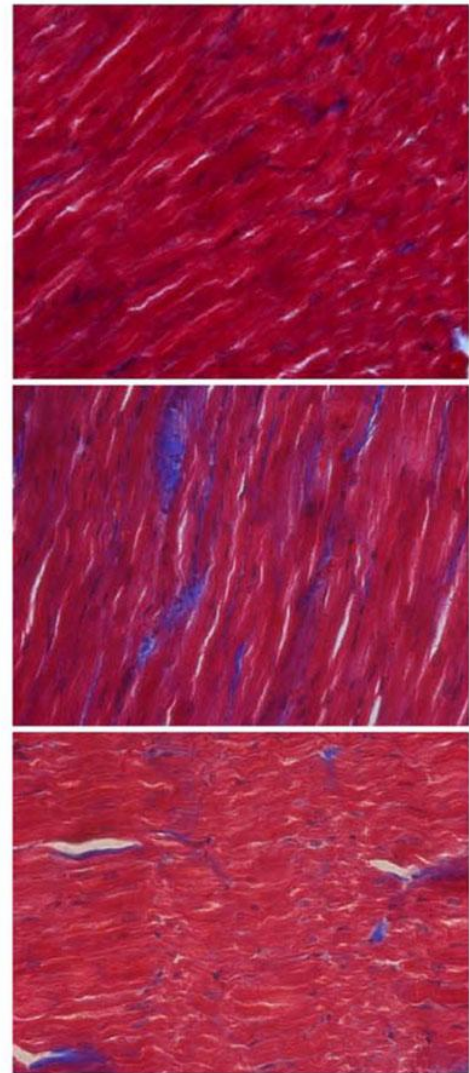
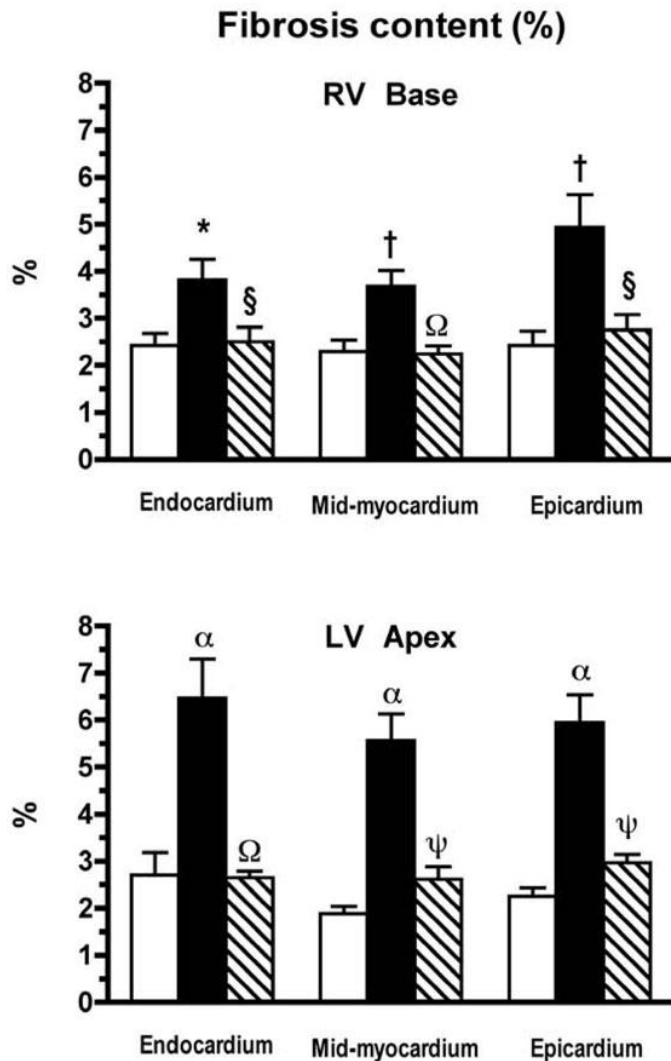


Figura 13. Histopatología cardíaca, fibrosis tisular. A la izquierda se muestra la media del contenido de fibrosis (expresado como porcentaje del total de tejido del área de corte transversal) de tejidos obtenidos de endocardio, miocardio y epicardio de la base del ventrículo derecho y del ápex del ventrículo izquierdo, en el grupo 1 control (□), grupo 2 placebo (■) y grupo 3 eplerenona (▨). A la derecha se muestran secciones histológicas con tinción tricrómica y aumento de 400 X obtenidas de perros de los tres grupos. Los cortes de tejido utilizados se obtuvieron de la zona apical de endocardio del ventrículo izquierdo. La imagen superior pertenece al grupo 1 (recibió placebo pero no se le realizó estimulación ventricular) que presentó un contenido de fibrosis de 2.3%. En el centro de la figura está la muestra obtenida del grupo 2 (perros tratados con placebo y que recibieron estimulación ventricular rápida) donde se observó un incremento de fibrosis intersticial (5.8% de fibrosis). La imagen inferior muestra un corte histológico de el grupo 3 (recibió estimulación ventricular y se administró eplerenona) donde se observa una regresión en la fibrosis intersticial y un contenido de fibrosis de 3.4 % (Tanaka Esposito y col., 2014).

CONCLUSIONES

- Se estima que aproximadamente el 10% de los perros que se presentan a la consulta veterinaria padecen alguna enfermedad cardíaca adquirida.
- La valvulopatía mitral y la cardiomiopatía dilatada, son las patologías cardíacas más frecuentes que afectan al perro y en ambas se producen cambios patológicos que pueden finalizar en insuficiencia cardíaca congestiva.
- El sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona son dos mecanismos fundamentales en la respuesta neuroendocrina a la ICC.
- La activación de estos sistemas en el curso del tiempo es de suma importancia para determinar el tratamiento a realizar, su finalidad es mantener la presión arterial y la perfusión normal de los tejidos aun cuando se presenta una disminución del gasto cardíaco.
- La aldosterona, cuya liberación es estimulada por la angiotensina II, causa retención de sodio a nivel renal provocando así la retención de fluidos y provoca fibrosis del miocardio y de la musculatura lisa vascular.
- El tratamiento de la ICC se basa, principalmente en el bloqueo de la respuesta neuroendocrina mencionada. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen acción indirecta actuando a nivel de la enzima encargada de producir el pasaje de angiotensina I a angiotensina II y reducen temporalmente las concentraciones de aldosterona en la circulación.
- Se ha demostrado que el uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva mejora la sintomatología y prolonga la vida de los perros.
- Tras la administración de un IECA, hay una caída aguda inicial de los niveles plasmáticos de aldosterona, luego de cierto tiempo vuelve a elevarse y en algunos pacientes puede regresar a sus niveles basales. Este fenómeno se conoce como “escape de aldosterona”. Los niveles de aldosterona en la insuficiencia cardíaca crónica, pueden elevarse de forma independiente al aumento de angiotensina II, siendo más común encontrar niveles plasmáticos más altos de aldosterona que de angiotensina II durante el tratamiento prolongado con IECA.
- El uso de antagonistas de la aldosterona puede demostrar tener efectos benéficos en el sistema cardiovascular, invirtiendo e inhibiendo la fibrosis vascular y miocárdica, constituyendo una parte importante del tratamiento de pacientes con falla cardíaca crónica, especialmente en pacientes con “escape de aldosterona”.
- La espironolactona se describe como un esteroide sintético, y actúa de forma antagónica a la aldosterona, uniéndose a su receptor citoplasmático. Se indica principalmente asociados a la furosemide o a las tiazidas para contrarrestar la hipokalemia que estos producen en tratamientos prolongados o de forma preventiva en ascitis y edemas crónicos por insuficiencia cardíaca.

- Por sus efectos antagónicos a la aldosterona, tanto la espironolactona como otros diuréticos ahorradores de potasio, se consideran un componente fundamental de la terapéutica contra la progresión de la cardiopatía mediada neurohumoralmente.
- Según los estudios experimentales evaluados, se plantea la eficacia de la espironolactona administrada a una dosis de 2 mg/kg de PV para inhibir los efectos de la aldosterona causados en el hiperaldosteronismo que se produce en la insuficiencia cardíaca congestiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Ramírez, I., Cruz Martínez, L. E. (2009) Modelos de insuficiencia cardíaca en caninos. *Revista de Medicina Veterinaria Universidad de La Salle*; (18):93-103.
2. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., Stepien, R. (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 23(6):1142-1150.
3. Belerenian, G., Mucha, C. J., Camacho, A. A., Manubens Grau, J. (2007) Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en el perro. 2ª ed. Bs As, Inter-médica, 631p.
4. BENCH (BENazepril in Canine Heart disease) Study Group (1999) The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *Journal of Veterinary Cardiology*; 1(1):7-18.
5. Bernay, F., Bland, J. M., Haggstrom, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, A., Kaltsatos, V. (2010) Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 24(2):331–341.
6. Brilla, C. G., Pick, R., Tan, L. B., Janicki, J. S., Weber, K. T. (1990) Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circulation Research*; 67(6):1355-1364.
7. Bulmer, B. J., Sisson, D. D. (2007) Tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En: Ettinger, S. J., Feldman, E. C. *Tratado de Medicina interna veterinaria*. 6ª ed. Madrid, Elsevier, pp. 948-972.
8. Cingolani, H. E., Ennis, I. L. (2015) El receptor cardíaco de mineralocorticoides: Pasado, presente y futuro. *Revista Federación Argentina de Cardiología*; 44(Ed Especial):15-22.
9. Dell'Italia, L. J., Meng, Q. C., Balcells, E., Wei, C. C., Palmer, R., Hageman, G. R., Durand, J., Hankes, G. H., Oparil, S. (1997) Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart. Evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces. *Journal of Clinical Investigation*; 100(2):253-258.
10. Farquharson, C. A. J., Struthers, A. D. (2000) Spironolactone Increases Nitric Oxide Bioactivity, Improves Endothelial Vasodilator Dysfunction, and Suppresses Vascular Angiotensin I/ Angiotensin II Conversion in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation. Journal of the American Heart Association*; 101:594-597.
11. Gómez-Duarte, L. (2011) Degenerative valve disease in dogs: update on diagnosis, treatment and prognosis. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*; 24(2):201-208.

12. Gómez Ochoa, P., Sosa Samper, I. (2014) *Cardiología 3D en pequeños animales. Bases fisiológicas y claves diagnosticas*. Zaragoza, Servet, 81p.
13. Greene, E. L., Kren, S., Hostetter, T. H. (1996) Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *Journal of Clinical Investigation*; 98(4):1063-1068.
14. Guyonnet, J., Elliott, J., Kaltsatos, V. (2009) A preclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic approach to determine a dose of spironolactone for treatment of congestive heart failure in dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 33(3):260–267.
15. Häggström, J., Hansson, K., Karlberg, B. E., Kvart, C., Madej, A., Olsson, K. (1996). Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *American Journal of Veterinary Research*; 57(11):1645-1652.
16. Henrion, D., Kubis, N., Levy, B. I. (2001) Fourth Workshop on Structure and Function of Large Arteries: Part II-Physiological and Pathophysiological Functions of the AT2 Subtype Receptor of Angiotensin II: From Large Arteries to the Microcirculation. *Hypertension*; 38(5):1150-1157.
17. Kittleson, M.D., Kienle, R.D. (2000) *Medicina cardiovascular de pequeños animales*. 2ª ed. Barcelona, Multimédica, 603p.
18. Lefebvre, H. P., Ollivier, E., Atkins, C. E., Combes, B., Concordet, D., Kaltsatos, V., Baduel, L. (2013) Safety of Spironolactone in Dogs with Chronic Heart Failure because of Degenerative Valvular Disease: A Population-Based, Longitudinal Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 27(5):1083-1091.
19. Litterio, N. (2009) Diuréticos. En: Rubio, M. R., Boggio, J. C. *Farmacología Veterinaria*. 2ª. ed. Córdoba, Universidad Católica Córdoba, pp. 335-343.
20. Lombes, M., Alfaidy, N., Eugene, E., Lessana, A., Farman, N., Bonvalet, J. P. (1995) Prerequisite for cardiac aldosterone action mineralocorticoid receptor and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation*; 92(2):175-182.
21. Lombes, M., Oblin, M. E., Gasc, J. M., Baulieu, E. E., Farman, N., Bonvalet, J. P. (1992) Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circulation Research*; 71(3):503-510.
22. MacKenzie, S. M., Clark, C. J., Fraser, R., Gómez-Sánchez, C. E. Connell, J. M. C., Davies, E. (2000) Expression of 11 β -hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain. *Journal of Molecular Endocrinology*; 24(3):321–328.
23. Martínez, F. P., Villa Mancera, A. E., Isaac Salgado, A. C., Rodríguez Castillo, J. C., Mucha, C. J., Reynoso Palomar, A. R. (2014) Immunohistochemical Expression of Aldosterone Receptors in Cardiac Tissues of Healthy Dogs. *Experimental and Clinical Cardiology*; 20(8):2160-2164.
24. McKelvie, R. S., Yusuf, S., Pericak, D., Avezum, A., Burns, R. J., Probstfield, J., Tsuyuki, R. T., White, M., Rouleau, J., Latini, R., Maggioni, A., Young, J.,

- Pogue, J. (1999) Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*; 100(10):1056-1064.
25. Messaoudi, S., Jaisser, F. (2011). Aldosterone and the mineralocorticoid receptor. *European Heart Journal*; 13(suppl B):B4-B9.
 26. Mihailidou, A. S., Le, T. Y. L., Mardini, M., Funder, J. W. (2009) Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension*; 54(6):1306-1312.
 27. Mucha, C. (2014) La insuficiencia cardíaca: un problema neurohumoral. Congreso Federación Iberoamericana de Asociaciones Veterinarias de Animales de Compañía (FIAVAC). N° 11. Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <http://www.vetebooks.com/books/210> Fecha de consulta: 14/08/2016.
 28. Mucha, C. (2009) Therapeutic in heart disease. 34th World Small Animal Veterinary Congress. San Pablo, Brasil. Disponible en: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture24/57.pdf?LA=1> Fecha de consulta: 14/08/2016.
 29. Mucha, C. (2007) Degeneración valvular mixomatosa. REDVET Revista Electrónica de Veterinaria; 8(7):1-7. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707/070720.pdf> Fecha de consulta: 14/08/2016.
 30. Nelson, R. W., Couto, C. G. (2000) Medicina Interna de animales pequeños. 2ª ed. Bs As, Inter-Médica, 1490p.
 31. Núñez, L., Caballero, R., Gómez, R., Vaquero, M., Delpón, E., Tamargo, J. (2006) Mecanismo de acción de la eplerenona. *Revista Española de Cardiología*; 6(2):31B-47B.
 32. Ortega, M., Gómez, L. (2007) Comparación en el manejo de pacientes con degeneración mixomatosa mitral con enalapril o con la combinación enalapril-espironolactona. *Nova - Publicación Científica*; 5 (7):42-47.
 33. Ovaert, P., Elliott, J., Bernay, F., Guillot, E., Bardon, T. (2009) Aldosterone receptor antagonists—how cardiovascular actions may explain their beneficial effects in heart failure. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 33(2):109-117.
 34. Oyama, M. A. (2009) Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*; 50(s1):3-11.
 35. Pedersen, H. D., Koch, J., Poulsen, K., Jensen, A. L., Flagstad, A. (1995) Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 9(5):328-331.
 36. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., Hurley, S., Kleiman, J., Gatlin, M. (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*; 348(14):1309-1321.

37. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., Wittes, J. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*; 341(10):709-717.
38. Plumb, D. C. (2010) *Manual de farmacología veterinaria*. 6ª. ed. Buenos Aires, Inter Médica, 1239p.
39. Roig, E., Perez-Villa, F., Morales, M., Jimenez, W., Orus, J., Heras, M., Sanz, G. (2000) Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal*; 21(1):53-57.
40. Santos, M. M., Strunz, C. M., Larsson, M. H. (2006) Correlation between activation of the sympathetic nervous system estimated by plasma concentrations of norepinephrine and Doppler echocardiographic variables in dogs with acquired heart disease. *American Journal of Veterinary Research*; 67(7):1163-1168.
41. Schuller, S., Van Israël, N., Vanbelle, S., Clercx, C., McEntee, K. (2010) Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 34(4):322-331.
42. Silvestre, J. S., Robert, V., Heymes, C., Aupetit-Faisant, B., Mouas, C., Moalic, J. M., Swynghedauw, B., Delcayre, C. (1998) Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat physiological regulation. *Journal of Biological Chemistry*; 273(9): 4883-4891.
43. Sisson, D. D. (2004) Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 34(5):1105-1126.
44. Struthers, A. D. (2004) Review The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *The European Journal of Heart Failure*; 6 (5):539-545.
45. Suzuki, G., Morita, H., Mishima, T., Sharov, V. G., Todor, A., Tanhehco, E. J., Rudolph, A. E., McMahon, E. G., Goldstein, S., Sabbah, H. N. (2002). Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*; 106(23):2967-2972.
46. Takeda, Y., Miyamori, I., Yoneda, T., Iki, K., Hatakeyama, H., Blair, I. A., Hsieh, F. Y., Takeda, R. (1995). Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension*; 25(2):170-173.
47. Talavera, J., Fernández, Mª. (2005) Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*; 25:33-41.
48. Tanaka Esposito, C., Varahan, S., Jeyaraj, D., Lu, Y., Stambler, B. S. (2014). Eplerenone-Mediated Regression of Electrical Activation Delays and Myocardial Fibrosis in Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*; 25(5):537-544.
49. Tanaka Esposito, C., Varahan, S., Jeyaraj, D., Lu, Y., Stambler, B. S. (2013) Spironolactone improves the arrhythmogenic substrate in heart failure by

- preventing ventricular electrical activation delays associated with myocardial interstitial fibrosis and inflammation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*; 24(7):806-812.
50. Tang, W. W., Francis, G. S. (2005) Neurohormonal upregulation in heart failure. *Heart Failure Clinics*; 1(1):1-9.
 51. Thomason, J. D., Rapoport, G., Fallaw, T., Calvert, C. A. (2014). The influence of enalapril and spironolactone on electrolyte concentrations in Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *The Veterinary Journal*; 202(3):573-577.
 52. Tilley, L. P., Smith, F. W. K., Oyama, M. A., Sleeper, M. M. (2009) *Manual de cardiología canina y felina*. 4ª ed. Barcelona, Multimédica, 396p.
 53. Ware, W. A. (2007) *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. Barcelona, Manson, 396p.
 54. Weber, K. T. (2001) Aldosterone in congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*; 345(23):1689-1697.
 55. Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vicent, J., Pocock, S. J., Pitt, B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*; 364(1):11-21.
 56. Zhao, J., Li, J., Li, W., Li, Y., Shan, H., Gong, Y., Yang, B. (2010) Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *British Journal of Pharmacology*; 159(8):1584-1594.