

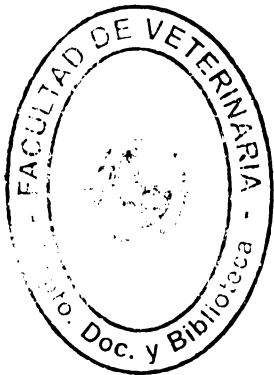
**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**“USO DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA  
DE ANGIOTENSINA (IECAS) EN EL PERRO CARDIÓPATA”**

Por:

Valeria ZULBERTI RIZZO



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

**MODALIDAD:** Revisión Bibliográfica.

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2008**

112 TG  
Uso de los fárm  
Zulberti, Valeria



## PÁGINA DE APROBACIÓN

**Presidente:**

---

**Dr. José Luis Roca.**

**Tutor:**

---

**Dr. Alejandro Benech.**

**Tercer Miembro:**

---

**Dra. Teresa Sala.**

**Autor:**

---

**Br. Valeria Zulberti**

**Fecha:**

**16/12/2008.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi familia por su apoyo incondicional.

Al Dr. Alejandro Benech, por proponer el tema, volcar sus conocimientos en el trabajo, sus correcciones, paciencia e interés.

Al Dr. José Luis Roca por colaborar con ideas, conocimientos, materiales y buena onda.

Al personal de biblioteca, por su disposición, colaboración y buen trato.

A la Facultad por brindarnos la posibilidad de formarnos como profesionales.

## TABLA DE CONTENIDO.

Páginas.

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	II
PÁGINA DE AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	IV
RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	6
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	7
1.1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.....	7
1.2. Mecanismos compensadores neurohormonales.....	7
1.2.1. Estimulación del sistema simpático.....	9
1.2.2. Activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona...9	
1.2.2.1. Rol del sistema renina- angiotensina- aldosterona en la funcionalidad renal.....	11
1.3. Clasificación de la Insuficiencia Cardíaca.....	12
1.4. Valvulopatía Mitral Adquirida (VMA).....	14
1.5. Cardiomiopatía Dilatada en Caninos.....	17
1.6. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.....	22
1.6.1. Diuréticos.....	23
1.6.2. Glucósidos digitalicos.....	28
1.6.2.1. Intoxicación por digitálicos.....	29
1.6.3. Bloqueadores de los receptores $\beta$ adrenérgicos.....	30
1.6.4. Vasodilatadores.....	30

1.6.4.1. Hidralazina.....	30
1.6.4.2. Amlodipina.....	30
1.6.4.3. Nitroprusiato de sodio.....	31
1.6.5. Venodilatadores.....	32
<b>1.6.6. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.....</b>	<b>32</b>
1.6.6.1. Antecedentes e historia.....	32
1.6.6.2. Mecanismo de acción.....	33
1.6.6.3. Beneficios.....	34
1.6.6.4. Interacciones medicamentosas en general.....	35
1.6.6.5. Efectos adversos en general.....	36
1.6.6.6. Cuando comenzar el tratamiento con un IECAS?.....	38
1.6.6.7. Captopril.....	38
1.6.6.8. Enalapril.....	40
1.6.6.9. Lisinopril.....	43
1.6.6.10. Benazepril.....	44
1.6.6.11. Ramipril.....	46
1.6.6.12. Imidapril.....	47
2. Otra opción terapéutica (ARA II).....	49
3. Conclusión.....	51
4. Referencias Bibliográficas.....	52

## **Lista de Cuadros y Figuras.**

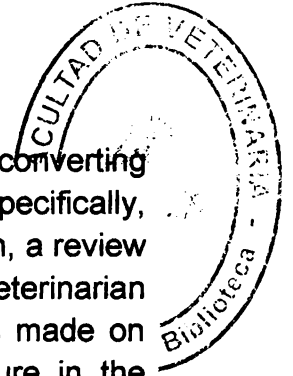
	<b>Página</b>
Figura N°1. Mecanismos compensatorios neurohormonales y sus principales efectos en la insuficiencia cardíaca.....	8
Figura N°2. Rol de la angiotensina II, en el desarrollo de las lesiones renales y la progresión de la falla renal.....	12
Figura N°3. Estructura anatómica normal de la válvula mitral.....	15
Figura N° 4. Estructura anatómica alterada de la válvula mitral y laxitud de cuerdas tendinosas.....	15
Figura N°5. Aspecto macroscópico de un corazón de un Ovejero Alemán de 8 años con MCD.....	18
Figura N°6. Estructura química de del Captopril.....	39
Figura N°7. Estructura molecular del Enalapril.....	40
Figura N°8. Estructura molecular del Ramipril.....	46
Figura N°9. Estructura molecular del imidapril.....	48
Cuadro N°1. Efectos secundarios adversos reportados en investigaciones clínicas de perros con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con IECAS.....	37

## **RESUMEN.**

Se realiza una revisión y actualización bibliográfica de las características más importantes de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), con referencia a su estructura química y la evolución farmacológica que ha tenido este grupo de drogas. También se realizó una revisión sobre los estudios más relevantes de cada uno de los IECAS, aprobados para ser usados en medicina veterinaria (enalapril, benazepril, imidapril y ramipril). Se hace referencia a los beneficios terapéuticos de estos fármacos en la insuficiencia cardíaca congestiva, como el aumento de la supervivencia de caninos sobre todo en aquellos con enfermedad valvular degenerativa. Los IECAS han demostrado en forma convincente que mejoran la hemodinámica y los signos clínicos en la insuficiencia cardíaca congestiva, al minimizar los daños ocasionados por la angiotensina II y la aldosterona, las cuales son producto de la activación del sistema- renina- angiotensina-aldosterona. A su vez también existe evidencia como para recomendar IECAS en perros con enfermedad renal crónica, ya que éstos disminuyen la presión capilar glomerular, tienen efectos antiproteinúricos y tienden a disminuir la progresión de la insuficiencia renal crónica y a limitar la extensión de las lesiones renales.

## SUMMARY.

This is a bibliographic update and a review of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) drug's most important characteristic. Specifically, on their chemistry structure and pharmacological evolution. In addition, a review was made on the most important studies on ACEI approved for Veterinarian Medicine (enalapril, benazepril, imidapril and ramipril). Reference is made on the therapeutical benefits of these drugs on congestive heart failure in the increase of survivability of canines, particularly those with degenerative valvular disease. ACEIs have positively proved their benefits on hemodynamics and congestive heart failure clinical signs, by minimizing damage caused by angiotensin II and aldosterone, product of the renin-aldosterone-angiotensin system activation. Evidence also suggest the use of ACEIs on canines with chronic renal failure, as they diminish glomerular capillary pressure and have antiproteinuric effects , which delay chronic renal failure progression and limit the extension of renal lesions.





## INTRODUCCIÓN.

Se ha estimado que al menos uno de cada diez perros sufre algún tipo alteración cardíaca. Alrededor del 90% de todos estos casos se vinculan con enfermedades adquiridas (insuficiencia de válvulas auriculoventriculares, miocardiopatías, arritmias, etc.). El 10% restante se relaciona con defectos congénitos.

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón de cumplir con un gasto por minuto que cubra los requerimientos corporales (Ware, 2000; Mucha, 2007). Representa una condición fisiopatológica que se hace clínicamente evidente cuando la enfermedad cardíaca (primaria o secundaria a otros procesos) causa disfunción sistólica, diastólica o ambas, suficientemente graves para provocar signos clínicos referentes a edemas (IC retrógrada), hipoperfusión periférica (IC anterógrada) o una combinación de las dos, ya sea en reposo o en ejercicio (Ware, 2000).

La severidad de la enfermedad cardíaca se clasifica de acuerdo al Sistema de Clasificación de Falla Cardíaca de la International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC, 1995).

Según un estudio retrospectivo realizado por el Grupo Latinoamericano de Investigación Cardiovascular en el año 2002, en nuestra región, las patologías cardíacas más comúnmente observadas en el perro son la degeneración valvular mixomatosa, y la miocardiopatía dilatada (MCD). Esta observación también fue realizada en otros países por diferentes autores (Roth, 1993; Ware, 2005; Sumano, y Ocampo, 2006).

La degeneración valvular mixomatosa se trata de la cardiopatía adquirida más frecuente en el perro, caracterizada por un proceso degenerativo no infeccioso de la válvula mitral (en 1/3 de los casos afecta también a la válvula tricúspide), cuyo signo patognomónico es la presencia de un soplo de regurgitación mitral (Mucha, 2007). Afecta principalmente a perros de razas pequeñas y de edad avanzada y su proceso progresivo conduce a el fallo cardíaco congestivo (Talavera y col, 2001). El mecanismo de acción parece ser la infiltración de mucopolisacáridos de la capa esponjosa hacia la capa fibrosa de la válvula (Fox y col, 1999).

La MCD se caracteriza por la progresiva dilatación del ventrículo izquierdo, el derecho o las cuatro cámaras cardíacas y por una marcada disminución de la función sistólica y, en menor medida diastólica de los ventrículos sin que se desarrolle la hipertrofia compensatoria (Dukes y McEwan, 2000).

Esta enfermedad afecta a perros generalmente de razas grandes y de mediana edad (Ettinger y Feldman, 1997). Cursa con altas presiones de llenado ventricular lo que resulta en el comienzo de los síntomas clínicos asociados a insuficiencia cardíaca congestiva izquierda, derecha o biventricular (Dukes y McEwan, 2000).

A pesar de lo dicho, el concepto de insuficiencia cardíaca actualmente no se considera sólo como la consecuencia hemodinámica de la incapacidad del corazón de mantener un gasto cardíaco adecuado para satisfacer las demandas metabólicas tisulares en todo momento, sino que también comprende una serie de mecanismos “compensadores” neurohormorales, que si bien son eficaces a corto y mediano plazo en el mantenimiento del gasto cardíaco, resultan perjudiciales al paciente a largo plazo. Dichos mecanismos serán los responsables de la mayoría de los signos clínicos de la insuficiencia cardíaca (Roca, 2008, Comunicación personal).

Muchas de las estrategias terapéuticas vigentes para la insuficiencia cardíaca, están orientadas a modificar ya sea los resultados de la activación neurohormonal (retención hidrosalina) o el proceso de activación per se (por ej., inhibición de la enzima convertidora de angiotensina) (Häggstrom, 2002; Ettinger y col, 1998; Ware, 2005).

El sistema renina- angiotensina aldosterona, tiene un papel central en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (Ware, 2005). Ante una caída del gasto cardíaco el angiotensinógeno es segmentado por la renina derivada del riñón para formar el decapeptido angiotensina I, el cual por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) convierte la angiotensina I en octapéptido de angiotensina II (Ang II) (Lazo y col, 2007).

La angiotensina II produce numerosos efectos importantes en pacientes con insuficiencia cardíaca; es un vasopresor potente, estimula la liberación de aldosterona desde la glándula suprarrenal, estimula la liberación de vasopresina (ADH) desde la hipófisis posterior, facilita los efectos centrales y periféricos del sistema nervioso simpático, preserva la filtración glomerular ante la reducción del flujo sanguíneo renal mediante la constricción de la arteriola eferente (Kittleson, 2004).

La introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), en Medicina Veterinaria en los años 80 se ha considerado como un avance extraordinario en cardiología veterinaria y, por extensión en la ciencia veterinaria en general. Antes de la aparición de los IECAS, el arsenal terapéutico para el tratamiento de los perros con insuficiencia cardíaca no había cambiado en forma sustancial en 30 - 40 años. Los IECAS aparecieron como consecuencia de un mejor conocimiento del sistema neuroendócrino, que cambió el paradigma clásico de la insuficiencia cardíaca y

condujo al concepto de “cardioprotección”, (por ej., la protección cardíaca frente a la exposición a largo plazo de los mecanismos neuroendocrinos compensadores (Häggström, 2002).

Existen varios tipos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el primero que se empleó fue el captopril, más tarde han aparecido enalapril, quinapril, fosinopril, lisinopril, ramipril, trandolapril y benazepril. En términos generales estas sustancias son pro fármacos (a excepción del captopril y lisinopril, que se absorben como droga activa) y los metabolitos hepáticos son los activos (enalaprilat, benazeprilat, etc). Tienen efectos hipotensores similares, pero la necesidad de activación hepática les aumenta la vida media y por lo tanto se administran una vez al día y presentan menos efectos secundarios que el captopril. Los IECAS aprobados hasta el momento para uso veterinario son: enalapril, benazepril, imidapril y ramipril (Martinez, 2007; Lefebvre y col, 2007).

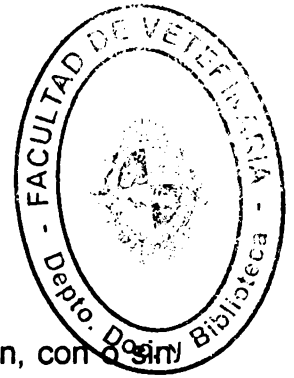
Los efectos generales de los IECAS, se deben a la reducción de la concentración de la angiotensina II circulante. También participan en la reducción de la lesión de las células miocárdicas, de las fibrosis y de la hipertrofia de la capa muscular vascular que son estimuladas por sistemas renina-angiotensina locales que estimulan la liberación de aldosterona. Por otro lado, de los vasodilatadores comúnmente usados, solo los IECA, han demostrado que reducen esta lesión celular, otros vasodilatadores no lo hacen. Esto puede ser un aspecto importante de la supervivencia a largo plazo de los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva debido a una miocardiopatía (Muir y Bonagura, 2002).

Estudios recientes muestran que el uso de inhibidores de la enzima de convertidora de angiotensina (IECAS) parece ser efectivo en el retraso de la progresión del daño renal crónico. Ciertos fármacos como el benazepril han sido comercializados para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en gatos tras los resultados obtenidos en cuanto a la supervivencia de los pacientes aquejados de fallo renal crónico y son recomendados en perros como base del tratamiento en pacientes con glomerulopatía perdedora de proteínas (Suárez, 2007).

## **Objetivos.**

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

- ✓ Realizar una actualización en lo que respecta al uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), su evolución, los nuevos fármacos en el mercado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en el perro, los beneficios del tratamiento con IECAS, aplicaciones, combinaciones con otras drogas, contraindicaciones y nuevas estrategias terapéuticas.
  
- ✓ Aprender una metodología de búsqueda bibliográfica, que me permita estudiar profundamente cualquier tema de interés.



## **1- REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.**

### **1.1- Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.**

La insuficiencia cardíaca es la incapacidad funcional del corazón, con o sin base orgánica, para adaptarse a las exigencias de oxigenación y entrega de nutrientes que demandan los tejidos (Ware, 2005). La hipoperfusión e insuficiente oxigenación aumentan cuando el paciente deja la condición de reposo, haciéndose más evidente la incapacidad cardiológica de ajustarse a los requerimientos orgánicos (Martínez, 2007).

Representa una enfermedad progresiva (Autran, 2007), donde el corazón, al igual que una bomba solo presenta dos formas de fracasar: no puede bombear suficiente sangre hacia la aorta o la arteria pulmonar, de manera que se vuelve incapaz de mantener una presión arterial adecuada (insuficiencia cardíaca de bajo gasto) o no puede vaciar adecuadamente el reservorio venoso (insuficiencia cardíaca congestiva). La insuficiencia cardíaca, por tanto puede reconocerse clínicamente por signos de bajo gasto cardíaco (ej. Depresión, letargo, hipotensión), o signos congestivos (por ej., ascitis, derrame pleural, edema pulmonar). Es posible clasificar esta enfermedad basándose en la porción que está fallando, derecha izquierda o bilateral. La insuficiencia cardíaca derecha se asocia con signos de congestión en la circulación sistémica (ascitis, edema periférico), mientras que la insuficiencia izquierda ocasiona signos de congestión en la circulación pulmonar, (edema pulmonar, disnea). La insuficiencia cardíaca bilateral presenta una combinación de signos de insuficiencia derecha e izquierda (Autran y Saretta, 2007). Tanto la insuficiencia cardíaca derecha como la izquierda pueden acompañarse de síntomas de bajo gasto cardíaco.

### **1.2- Mecanismos compensadores neurohormonales.**

Muchas situaciones y diferentes cardiopatías pueden progresar hacia la insuficiencia cardíaca, sea cual sea la causa, existe un descenso inicial del gasto cardíaco que disminuye la presión arterial. Los signos clínicos que se observan en el curso de la insuficiencia cardíaca se deben principalmente a la activación crónica de los mecanismos compensadores para restaurar y mantener la presión arterial (Mathieu y col, 2006). El sistema cardiovascular es parte de un sistema de control biológico que trabaja en cooperación con el sistema nervioso central, con el sistema renal y con el sistema endócrino para mantener las variables cardiovasculares en valores fisiológicos (Autran y Saretta, 2007).

Los principales cambios neurohormonales abarcan el incremento del tono nervioso simpático, la atenuación del tono vagal, la activación del sistema renina- angiotensina- aldosterona y la liberación de la hormona antidiurética (vasopresina). Estos sistemas operan con independencia y en concierto para aumentar el volumen vascular (Kitleson, 2004; Ware, 2005). Ver figura N°1.

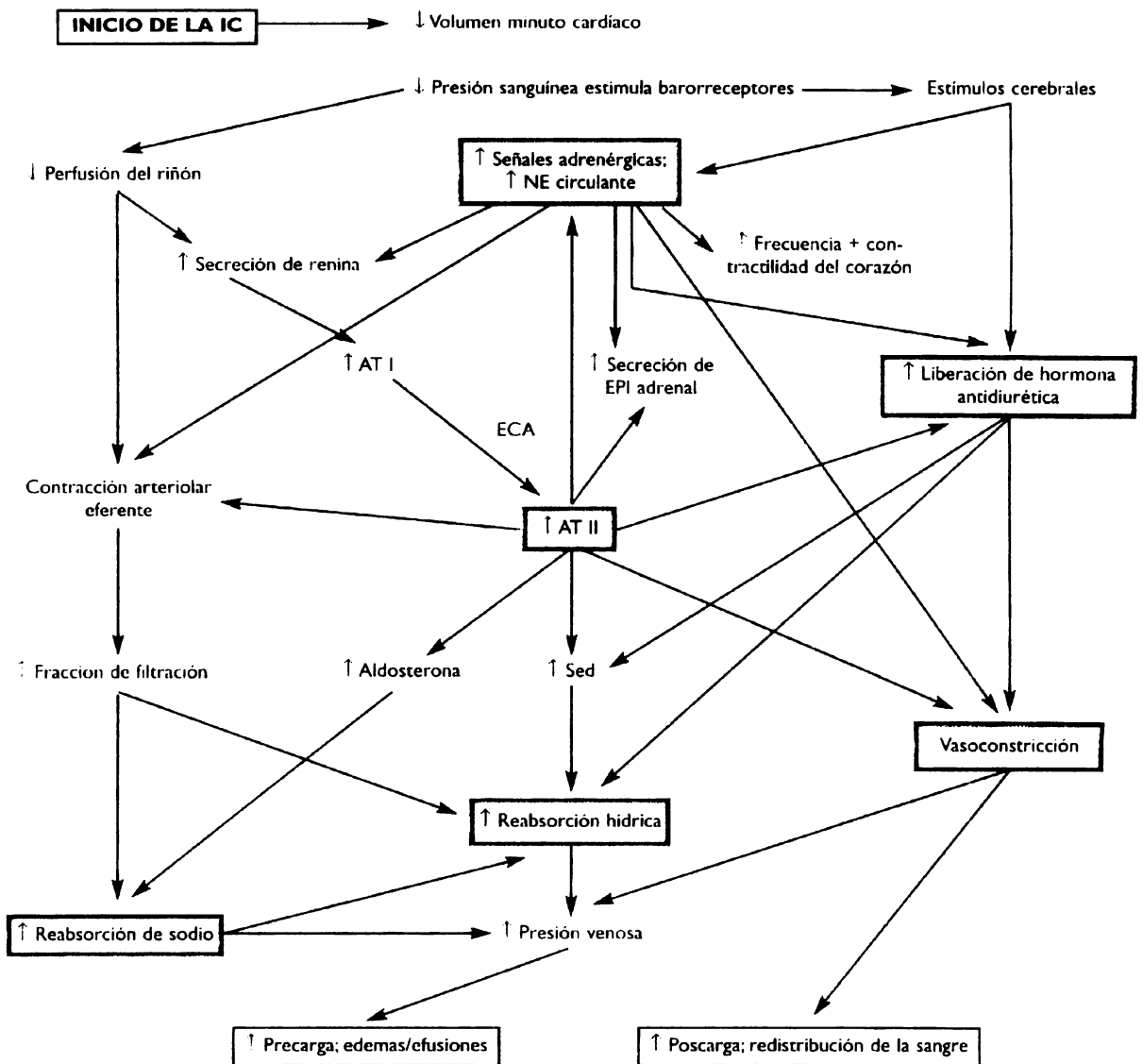


Figura N° 1. Mecanismos compensatorios neurohormonales y sus principales efectos en la insuficiencia cardíaca. ECA, enzima convertidora de angiotensina; AT, Angiotensina; EPI, Epinefrina, IC, Insuficiencia cardíaca, NE, Norepinefrina. Fuente: Ware, 2005.

### 1.2.1- Estimulación del sistema nervioso simpático y atenuación del tono vagal.

Los beneficios circulatorios a corto plazo de la estimulación simpática (por ej., aumento de la contractibilidad, frecuencia cardíaca y retorno venoso), se vuelven perjudiciales con el tiempo al aumentar la tensión poscarga y los requerimientos de oxígeno miocárdico, potenciar el terreno para las arritmias y contribuir con el daño celular y remodelado del propio miocardio. El servomecanismo regulatorio normal del sistema nervioso simpático y hormonal depende del funcionamiento de los baroreceptores arteriales y atriales. La sensibilidad baroreceptora está atenuada en la insuficiencia cardíaca crónica, lo cual contribuye a la activación simpática y hormonal sostenida debido a la reducción de los efectos vagales inhibitorios (Ware, 2005).

### 1.2.2- Activación del sistema renina – angiotensina -aldosterona (SRAA).

El sistema renina – angiotensina -aldosterona (SRAA), juega un papel importante en la regulación de la homeostasis cardiovascular, tanto en los individuos normales como en los que padecen insuficiencia cardíaca. De hecho se ha convertido en unos de los factores más importantes involucrados en el desarrollo de la Insuficiencia cardíaca (Häggström, 2002; Kittleson, 2004).

La liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular del riñón está promovida por la declinación de la presión de perfusión renal, estimulación de receptores  $\beta$ - adrenérgicos renales y menor oferta de sodio a la mácula densa del túbulo renal distal. Otros factores como la restricción de la sal dietética o la terapia diurética o vasodilatadora también incrementan la liberación de renina (Ware, 2005).

La renina plasmática es una proteasa que actúa sobre la glucoproteína angiotensinógeno hepático (alfa 2 globulina), para dar origen a la angiotensina I (decapeptido) la cual es una forma inactiva (Ware, 2005). La enzima convertidora de angiotensina (ECA) esta es una dicarbopeptidasa que contiene  $Zn^{2+}$  en su molécula (muy importante en el mecanismo de acción de los IECA) y que es producida por diferentes tejidos (sistema nervioso central, epitelio de los túbulos proximales, endotelio vascular, pulmón, epitelio pulmonar), lo que nos da una idea de la importancia de su actividad en el mantenimiento de la presión sanguínea, la volemia y el contenido electrolítico del organismo. Además, puede hallarse como enzima ligada a membrana o circulando en distintos fluidos corporales (Naim, 1992). Esta enzima convierte la angiotensina I en la angiotensina II activa, y participa en la degradación de ciertas cininas vasodilatadoras (Kittleson, 2004; Ware, 2005; Martínez, 2007;). Por último, la angiotensina II es degradada a angiotensina III gracias a las angiotensinasas, para ser metabolizada posteriormente (Naim, 1992).

La angiotensina II, produce numerosos efectos importantes en pacientes con insuficiencia cardíaca que son de largo alcance y poderosos (Ware, 2005).

Es un potente vasoconstrictor. La vasoconstricción a nivel arteriolar aumenta la resistencia periférica, lo que ayuda a normalizar la presión arterial, pero también aumenta la poscarga (fuerza que se opone a la eyección ventricular). El aumento de la poscarga incrementa el consumo de oxígeno miocárdico y afecta negativamente el gasto cardíaco. A nivel venoso, la venoconstricción inducida por la angiotensina II disminuye la capacidad venosa, aumenta el retorno venoso hacia el corazón y el gasto cardíaco, pero todo esto contribuye al aumento de la precarga (fuerza que actúa para estirar las fibras ventriculares al final de la diástole) en un corazón insuficiente (Autran y Saretta, 2007). El aumento de la precarga producido por la venoconstricción también es perjudicial dado que el corazón enfermo, que trabaja en la meseta de la curva de Frank-Starling, es incapaz de hipertrofiarse más o de incrementar la contractilidad. Las presiones telediastólicas ventriculares comienzan a aumentar, lo que conduce a la formación final de edema (Bulmer y Sisson, 2007).

Estimula la liberación de ADH (hormona antidiurética o vasopresina). La ADH es liberada desde la glándula pituitaria posterior, estimula en forma directa la vasoconstricción y la absorción de agua en los túbulos renales distales. La liberación persistente de ADH, contribuye a la hiponatremia dilucional detectada en pacientes con insuficiencia cardíaca (Ware, 2005).

Estimula la liberación de aldosterona por la corteza adrenal. Esta hormona se sintetiza como respuesta a la disminución del flujo renal y en la hiperkaliemia. Su efecto permite una regulación hidrosalina mediante la reabsorción de sodio y cloruro, así como la secreción de potasio y protones en los túbulos colectores renales (Autran, Saretta, 2007; Kittleson, 2004). En consecuencia, hay un aumento de la volemia, la presión arterial y la precarga (Naim, 1992).

La síntesis de aldosterona depende principalmente de la cascada renina-angiotensina, pero actualmente se sabe que existe una síntesis tisular en el corazón y los vasos sanguíneos que no es dependiente de angiotensina II (Ortega y Gómez, 2007).

Los aumentos plasmáticos de aldosterona están asociados a una respuesta inflamatoria con datos de agresión oxidativa y puede dar lugar a una remodelación de las arterias intramurales coronarias y fibrosis (Autran y Saretta, 2007).

Los efectos adicionales de la angiotensina II incluyen el aumento de la sed y apetito de sal, facilitación de la síntesis y liberación de norepinefrina neuronal, bloqueo de la recaptación de norepinefrina neuronal e incremento de la secreción de epinefrina adrenal (Ware, 2005). También se ha relacionado con



la necrosis de los miocitos cardíacos, apoptosis y progresión de fibrosis ventricular (Banet y Bulmer, 2007).

#### 1.2.2.1- Rol del sistema renina angiotensina aldosterona en la funcionalidad renal.

La mayoría de enfermedades renales causa una pérdida inicial crítica de nefrones, pero el progreso de la insuficiencia renal crónica es una consecuencia de múltiples y complejas adaptaciones funcionales de los nefrones supervivientes (hipertensión e hiperperfusión glomerular). Estos fenómenos inicialmente mejoran la capacidad de filtración de los nefrones que sobreviven y, en consecuencia compensan la disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR) debido a la pérdida de éstos. Sin embargo, los efectos a largo plazo de estas adaptaciones son perjudiciales y conducen a una mayor pérdida de nefrones y consecuentemente la progresión de la insuficiencia renal (Lefebvre y Toutain, 2004).

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al aumento de trabajo glomerular incluyen hipertensión capilar glomerular y el mayor pasaje de proteínas plasmáticas a través de la barrera capilar glomerular. La activación del SRAA, y consecuentemente la producción incrementada de angiotensina II juega un papel primordial en la progresión de la hipertensión y fibrosis renal. La Ang II incrementa la producción del factor de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ), una poderosa citoquina fibrogenética, la cual es uno de los principales factores involucrados en la fisiopatología de la enfermedad renal, su principal acción en el tejido renal consiste en la estimulación de la excesiva deposición de matriz extracelular (ECM). El efecto fibrogénico de la Ang II, parece estar mediada por TGF- $\beta$  (Lefebvre y Toutain, 2004). El TGF- $\beta$  además tiene efectos estimulando la contracción de la musculatura vascular y las células mesangiales glomerulares (Border y Noble, 1998), estas células son las principales que participan en el desarrollo de glomeruloesclerosis. La angiotensina II también está involucrada en la fibrosis tubulointersticial causando hipertrofia de las células tubulares y aumentando la síntesis de matriz extracelular (ECM) a través del TGF- $\beta$ .

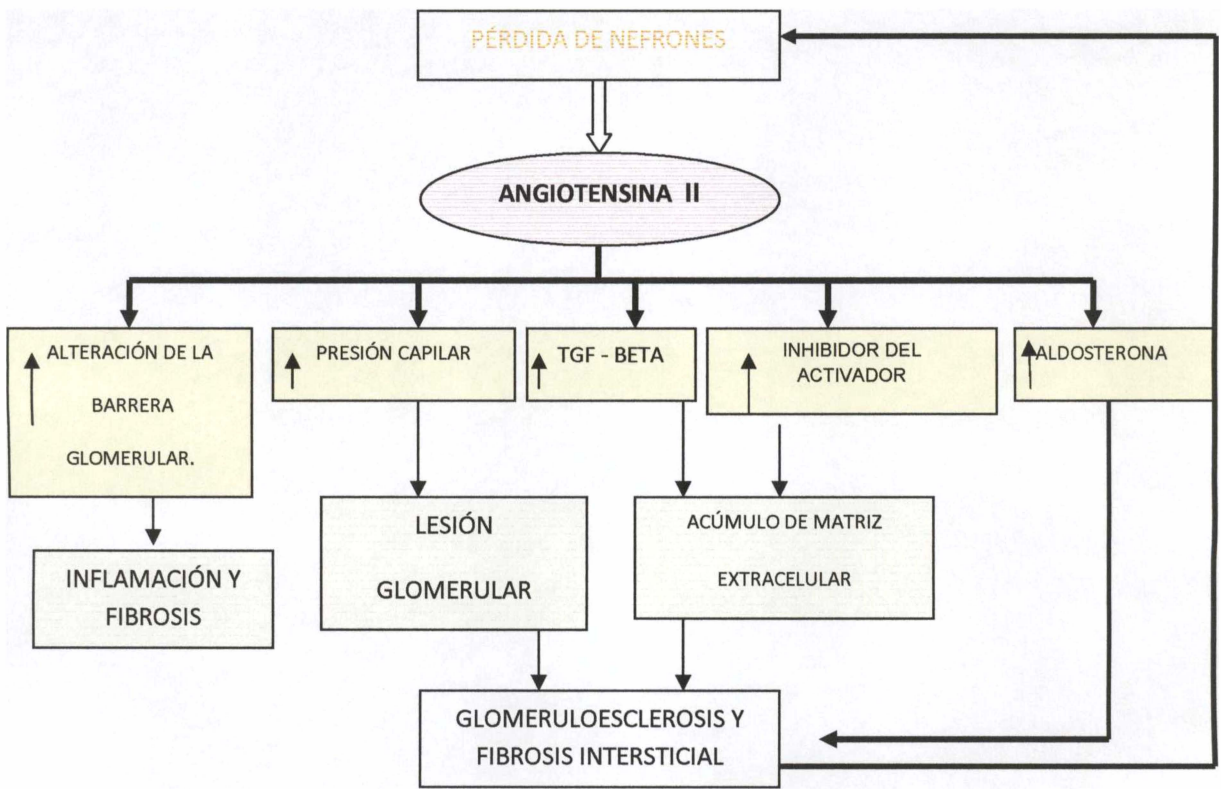


Figura Nº 2. Rol de la angiotensina II, en el desarrollo de las lesiones renales y la progresión de la falla renal.

Fuente: Lefebvre y Toutain, 2004.

Los IECAS disminuyen la presión glomerular disminuyendo la presión sistémica e inhibiendo la formación de Ang II, la cual induce vasoconstricción de la arteriola eferente y acumulación de ECM mediado por la TGF- $\beta$  (Lefebvre y Toutain, 2004).

El efecto vascular arteriolar de los IECAS y no la disminución de la hipertensión sistémica, se demostró que es el factor principal que contribuye a disminuir la hipertensión glomerular (Brown y col, 2001).

### 1.3- Clasificación de la insuficiencia cardíaca.

La evaluación de la gravedad de la insuficiencia cardíaca tiene implicancias pronósticas y terapéuticas. Existen varios criterios establecidos para clasificar la insuficiencia cardíaca. El primero fue un sistema elaborado para humanos en base a los síntomas, la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA, siglas en inglés de New York Heart Association). Este sistema más tarde fue modificado por Ettinger y Suter para aplicarlo a perros.

Sin embargo, en los animales existe cierta dificultad en aplicar criterios de evaluación basado solo en signos clínicos como la intolerancia al ejercicio.

También se ha propuesto otro sistema de clasificación basado en una modificación del sistema de la clasificación NYHA, el denominado Sistema Escandinavo, que incluye hallazgos clínicos como la cardiomegalia y la presencia de edema pulmonar en las radiografías torácicas (Häggröm, 2002).

### **Sistema Escandinavo:**

**Clase I:** El paciente asintomático: con soplo, pero sin cardiomegalia.

**Clase II:** Pacientes asintomáticos con soplo y cardiomegalia, pero sin edema pulmonar y congestión.

**Clase III:** Pacientes moderadamente asintomáticos con soplo (disnea, aumento del índice cardíaco y desaparición de arritmia sinusal), cardiomegalia y edema pulmonar intersticial.

**Clase IV:** Perros gravemente sintomáticos con soplo, cardiomegalia y edema pulmonar alveolar.

Más tarde el Consejo Internacional de Salud Cardíaca de Pequeños Animales (ISACHC siglas en ingles de International Small Animal Cardiac Health Council) estableció una clasificación nueva, que es la que empleamos actualmente (Häggröm, 2002).

### **Clase I Paciente asintomático**

**IA-** Están presentes signos de enfermedad cardíaca, pero sin signos de Compensación evidentes.

**IB-** Están presentes signos de enfermedad cardíaca, con signos de Compensación detectados radio o ecográficamente.

### **Clase II Falla cardíaca leve a moderada.**

Los signos clínicos de insuficiencia cardíaca son evidentes en reposo o con ejercicio leve y afectan de forma adversa la calidad de vida. Ej.: intolerancia al ejercicio, tos, taquipnea, distress respiratorio, leve ascitis.

### **Clase III Falla cardíaca avanzada.**

Signos obvios de falla cardíaca avanzada, disnea, profunda intolerancia al ejercicio, signos de hipoperfusión en reposo, paciente moribundo o en shock cardiogénico.

### **IIIA- Pacientes ambulatorios.**

**IIIB-** Pacientes que requieren hospitalización. (Shock cardiogénico, edema pulmonar muy grave o derrame pleural masivo. (Häggström, 2002).

La enfermedad degenerativa valvular mitral también llamada degeneración valvular mixomatosa o valvulopatía mitral adquirida (VMA) y la miocardiopatía dilatada (MCD), son las causas más comunes de insuficiencia cardíaca congestiva crónica (Roth, 1993).

#### **1.4- Valvulopatía Mitral Adquirida (VMA).**

La VMA es la etología más frecuente de insuficiencia cardíaca en los pacientes caninos. La insuficiencia valvular mitral crónica se ha estimado que representa del 75% al 80% de las cardiopatías caninas (Häggström y col, 2007). La más comúnmente afectada es la válvula mitral, sin embargo en muchos pacientes se afectan ambas válvulas AV. Las sinonimias para la falla mitral son; endocardiosis, enfermedad valvular mucoide o mixomatosa y fibrosis valvular crónica (Ware, 2005).

##### Incidencia y predisposición.

La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, siendo la edad promedio de desarrollo entre 8 y 10 años. Los caninos de talla pequeña (menores de 20 Kg.), están predispuestos. Esta patología puede aparecer en cualquier raza, aunque en algunas razas de talla pequeñas a medianas como Poodle, Daschsunds, Chihuahua, es más frecuente (Mucha C, 2007). Otras razas también son afectadas como Caniche, Schnauzer miniatura, Fox Terrier, Cocker Spaniel (Ware, 2005).

La prevalencia por sexo es igual, pero los machos tienen una progresión de la enfermedad más rápida y de mayor gravedad (Ware, 2005; Häggström y col, 2007).

##### Etiología.

La etiología de la degeneración valvular, hasta el momento se encuentra poco clara, existen varias teorías al respecto Algunos autores sugieren como causa, un factor poligénico hereditario, basándose principalmente en estudios realizados en la raza Cavalier King Charles Spaniel y Daschsunds. Otros sugieren una anomalía bioquímica básica en la composición del colágeno, y este defecto responde a lo que se conoce como "hipótesis de la respuesta a la injuria". Para otros la posible causa sería una "discolagenosis", es decir un desorden en la síntesis, contenido u organización del colágeno (Mucha, 2007).

## Alteraciones morfológicas de la válvula.

La degeneración mixomatosa se caracteriza por la pérdida de la arquitectura valvular normal, acompañada de aumento de la sustancia fundamental, sin reacción inflamatoria apreciable y sustitución del tejido fibroso por tejido mixomatoso. La descripción de los cambios valvulares puede resumirse como un proceso distrófico no inflamatorio, conocido como endocardiosis mitral (Mucha, 2007).

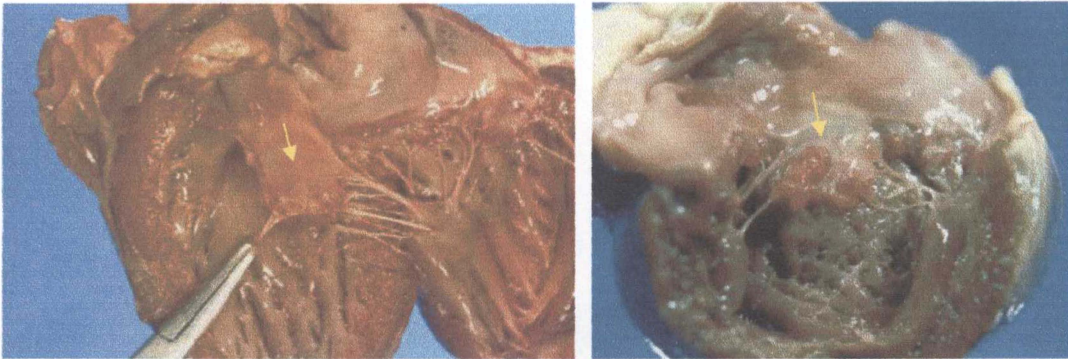


Figura N°3. Estructura anatómica normal de la Válvula Mitral.

Figura N° 4. Engrosamiento De las valvas y laxitud de cuerdas Tendinosas.

Fuente: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707.html>

## Síntomas.

La enfermedad valvular AV degenerativa puede cursar silenciosamente durante años y algunos pacientes nunca exhibirán manifestaciones de insuficiencia cardíaca (Ware, 2005; Häggström y col, 2007).

En los pacientes sintomáticos, las alteraciones por lo usual se relacionan con disminución de la actividad física y manifestaciones de la congestión y edema pulmonares. La menor actividad física y la tos o taquipnea con el esfuerzo son motivos de consulta habituales. A medida que se intensifican la congestión y el edema intersticial de pulmón también aumenta la frecuencia respiratoria en reposo. Los accesos de tos suceden durante la noche, primeras horas de la mañana así como en la actividad (Ware W, 2005).

A la auscultación, los pacientes con VMA, presentan un soplo holosistólico, más audible a nivel del área mitral, con irradiación dorsal, caudal y craneal. En las etapas avanzadas, el soplo también se ausculta en el hemitórax derecho. Este soplo es producido, por el brusco pasaje de sangre desde el ventrículo hacia la aurícula durante la sístole ventricular. La intensidad del soplo, se puede correlacionar con el grado de insuficiencia mitral.

En las primeras etapas de la entidad, el grado de insuficiencia es leve y el organismo responde a la falla mitral, con una serie de mecanismos compensadores, que se ponen en juego principalmente, debido a la disminución del volumen minuto (Mucha, 2007).

Según la clasificación propuesta por la ISACH para la insuficiencia cardíaca congestiva, los síntomas clínicos en esta enfermedad son:

**En la Clase IA** a pacientes con soplo de regurgitación que se presentan a la consulta en forma asintomática, en que el diagnóstico de insuficiencia mitral es un hallazgo incidental, detectándose el problema a partir de un buen examen clínico.

**En la Clase IB** pacientes en los que están presentes signos de enfermedad cardíaca, con signos de compensación detectados mediante radiología o ecografía.

**En los de Clase II**, el motivo principal de consulta es la tos de curso paroxístico, principalmente nocturna o en las primeras horas de la mañana, esta tos por lo general termina con una expectoración y es muy común que el propietario asocie este problema con un cuadro digestivo. También pueden presentarse por una leve disnea, taquipnea o intolerancia al ejercicio.

**Los de Clase III**, son pacientes más graves, con tos frecuente y exacerbada por el ejercicio, la comida o la colocación del collar, pueden también presentar disnea, posiciones ortopneicas para buscar un mejor ingreso de aire y un estado de ansiedad que le impiden descansar correctamente. Cuando el proceso congestivo involucra, además, el lado derecho (caracterizado por hepatoesplenomegalia, ascitis y agrandamiento de los vasos venosos periféricos), la globalización de la insuficiencia cardíaca puede llevar a un shock cardiogénico. También pueden presentarse síncope, asociados a un agrandamiento atrial, que producirá taquiarritmias, o síncope por causa tusígena. La tos se presenta en los pacientes con endocardiosis mitral, debido principalmente a dos causas, una es el acumulo de fluidos ya sea a nivel intersticial o alveolar en pulmón (edema). La otra causa es mecánica, ya que en etapas avanzadas de la enfermedad, la regurgitación crónica de sangre desde el ventrículo a la aurícula, produce un aumento del llenado auricular y por consiguiente un aumento de tamaño que produce una compresión del bronquio principal izquierdo y la tos consecuente (Mucha, 2007).

## Diagnóstico.

Se basa en un correcto examen físico, con énfasis en la auscultación cardíaca y el uso de exámenes complementarios. Entre estos últimos, la radiología nos brinda mucha información, ya que además de la silueta cardíaca tenemos un panorama general del estado pulmonar. En la proyección latero-lateral podemos ver el agrandamiento de la aurícula izquierda, esto producirá una elevación traqueal y compresión del bronquio izquierdo.

En el electrocardiograma podemos obtener un trazado normal, sin embargo en los casos de insuficiencia valvular mitral moderada a grave, podemos observar un aumento en la duración de la onda P (P mitral o mellada), mayor de 0.04 seg, y en procesos mas avanzados y con compromiso del lado derecho una P mellada y de mayor amplitud (Tilley, 1979). También es factible un agrandamiento en el tiempo del complejo QRS, por aumento del tamaño ventricular o por bloqueo de rama izquierda. Debido a la distensión que sufre la aurícula es común la presencia de arritmias supraventriculares, como por ej., extrasístoles, taquicardia atrial, aleteo y fibrilación atrial.

Las anormalidades ecocardiográficas son las relacionadas con una sobrecarga de volumen. En modo B y M, podremos observar el engrosamiento y mayor ecogenicidad de la válvula mitral. En las primeras etapas es posible observar un prolapso mitral con el desplazamiento de la válvula hacia la aurícula más allá de la línea del anillo mitral debido al elongamiento de las cuerdas tendinosas y la laxitud del tejido valvular (Mucha, 2007). En los casos mas avanzados de falla mitral pueden verse las valvas auriculoventriculares engrosadas, junto con una progresiva dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdo, el cual puede estar hipercinético con un aumento de la fracción de acortamiento, siempre y cuando no exista insuficiencia miocárdica marcada. En casos graves puede producirse el prolapso de las valvas de la válvula mitral en la aurícula izquierda. Si las cuerdas tendinosas se rompen se observa un temblor caótico de las valvas de la válvula mitral en la aurícula izquierda. La ecocardiografía Doppler indica regurgitación sistólica hacia la aurícula izquierda (Herrtage, 2006).

### **1.5- Miocardiopatía Dilatada Canina (MCD).**

La miocardiopatía dilatada (MCD), es una enfermedad primaria del miocardio caracterizada por dilatación cardíaca progresiva y función sistólica disminuida en uno o ambos ventrículos, con arritmias o sin ellas. También puede observarse disfunción diastólica (Meurs, 2007).

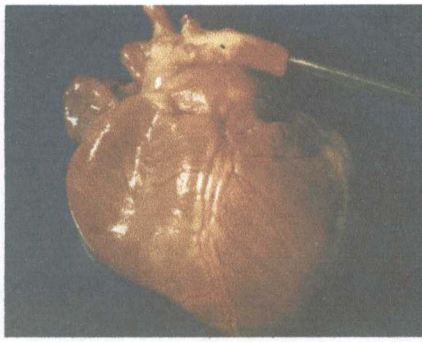


Figura N°5. Aspecto macroscópico de un corazón de un Ovejero Alemán de 8 años con MCD.

Fuente: [/www.cardiologiaveterinaria.com/media/pdfs/Charla MCD.pdf](http://www.cardiologiaveterinaria.com/media/pdfs/Charla MCD.pdf)

Las enfermedades secundarias o infecciosas del miocardio se identifican con menor prevalencia y no exhiben predisposiciones raciales particulares (Ware, 2005).

En medicina veterinaria, los primeros casos con MCD, primaria o idiopática fueron descritos en 1970 y hoy se trata de una enfermedad conocida mundialmente (Camacho, 2007).

#### Incidencia y predisposición.

A pesar de haber sido reconocida en muchas razas, la MCD es poco común en perros de raza pequeña y presentan características clínicas distintas entre algunas razas como el Doberman pinscher, Boxer y Cocker spaniel inglés, también puede diagnosticarse en perros de razas gigantes como Gran danés, San Bernardo, Fila brasilero, Mastín napolitano y otras razas como el Ovejero alemán (Camacho, 2007).

La afección es más frecuente en machos que en hembras, pero no en todas las razas (Camacho, A, 2007). Algunos autores sugieren que no hay predisposición sexual en el bóxer y Doberman pinscher (Ware, 2005).

La prevalencia de la MCD, incrementa con la edad, si bien la mayoría de los pacientes se presentan con insuficiencia cardíaca entre los 4 y 10 años (Ware, 2005; Camacho, A, 2007). Una excepción a esta regla es la MCD familiar que afecta al perro de agua portugués, la cual afecta animales muy jóvenes entre 2- 32 semanas. Generalmente, los animales afectados mueren a los pocos días del inicio de los síntomas y no existen por el momento, casos descritos en animales adultos (Dambarch y col, 1999).



## Etiología.

Es probable que la MCD sea la expresión común de lesiones miocárdicas producidas por diferentes agresiones, como consecuencia de procesos degenerativos, infecciosos, inmunomediados, genéticos, metabólicos, isquémicos, tóxicos o una combinación de estos (Sisson y col, 2000; Tidholm y col, 2001).

Si bien las causas permanecen desconocidas se postulan varias etiologías (Camacho, 2007). En muchos casos, la etiología nunca se determina y se considera idiopático (Meurs, 2007).

La mayor parte de los casos caninos se consideran primarios o idiopáticos. Hasta el 50% de los casos de MCD en humanos se consideran familiares; las anomalías en ciertas proteínas citoesqueléticas y en una proteína sarcomérica fueron detectadas en individuos emparentados. En caninos también participarían factores genéticos, especialmente en las razas con elevada incidencia o presentación familiar como el Doberman pinscher, Boxer y Cocker spaniel. Un patrón de herencia autosómica dominante fue encontrado en el Boxer con arritmias ventriculares (Ware, 2005).

La MCD, como entidad en realidad puede representar el estadio terminal de diferentes procesos morbosos o defectos metabólicos a nivel de las células miocárdicas o matriz intercelular más que una enfermedad solitaria (Ware, 2005).

## Fisiopatología de la MCD.

El principal defecto funcional en la MCD es la disminución de la contractilidad ventricular (disfunción sistólica). La dilatación de la cámara cardíaca progresa como secuela del menoscabo del bombeo sistólico y volumen minuto. El aumento de la rigidez diastólica también contribuiría a la generación de presiones telediastólicas más elevadas congestión venosa y finalmente insuficiencia cardíaca congestiva. El agrandamiento del corazón y la disfunción de los músculos papilares, a menudo no permiten la aposición sistólica de las hojuelas mitrales y tricuspídeas motivando la insuficiencia valvular secundaria. La mayoría de los perros con MCD, carecen de enfermedad degenerativa valvular grave, aunque algunos padecen modificaciones valvulares de leves a moderadas. A medida que disminuye el gasto cardíaco, se activan los mecanismos compensadores simpáticos, hormonales y renales, los cuales incrementan la frecuencia cardíaca, resistencia vascular periférica y retención de volumen. La activación neurohormonal crónica contribuye al daño miocárdico progresivo, así como también al síndrome de la insuficiencia cardíaca congestiva (Ware, 2005; Autran y Saretta, 2007).

La perfusión coronaria puede afectarse por el escaso flujo anterógrado y el incremento de la presión diastólica ventricular; la isquemia del miocardio deteriora mucho más su funcionamiento y predispone a la emergencia de arritmias. Las arritmias atriales en especial, la taquicardia y fibrilación son comunes en asociación a la distensión atrial. Como la contracción atrial contribuye de un modo significativo al llenado ventricular sobre todo con frecuencias cardíacas aceleradas, la pérdida del "puntapié atrial" secundaria a la fibrilación, puede reducir bastante el volumen minuto provocando la descompensación clínica aguda. La taquicardia asociada con la fibrilación atrial probablemente también acelere la evolución de la enfermedad. Las taquiarritmias ventriculares también se presentan con frecuencia y pueden llevar a muerte súbita (Ware, 2005).

### Síntomas clínicos.

Los hallazgos del examen clínico varían con el grado de descompensación cardíaca. Las manifestaciones clínicas pueden desarrollarse con rapidez, en especial en pacientes sedentarios en los cuales los signos tempranos pueden no advertirse hasta que la condición esté avanzada. La MCD es una enfermedad progresiva que se caracteriza en las fases tempranas por presentar una forma subclínica, que podríamos denominar MCD oculta (Calvert, 1992; O'Grady y Horne, 1995; Calvert y col, 1997), y puede durar desde meses hasta varios años.

Los motivos de consulta incluyen alguno o todos de los siguientes signos derivados de la caída del volumen minuto debilidad, letargia, taquipnea o disnea, intolerancia al esfuerzo, tos, anorexia, distensión abdominal (ascitis). Otros síntomas observados comúnmente son; síncope y choque cardiogénico. La consunción de masas musculares (caquexia cardíaca), acentuada a lo largo de la línea media dorsal, puede ser llamativa (Ware W, 2005).

Los hallazgos del examen físico varían con el grado de descompensación cardíaca. Los dos síndromes clínicos principales en la MCD en el perro son la insuficiencia cardíaca congestiva y la arritmia cardíaca paroxística o prolongada. Muchas veces estos dos problemas se presentan juntos (Bonagura y Lehmkuhl, 2002).

En el examen clínico se observa: pérdida de peso, estado corporal deficiente y depresión. El tiempo de llenado capilar se encuentra lento, debido a una disminución del gasto cardíaco y a la vasoconstricción periférica. La palpación del pulso nos puede revelar 1) pulsos hipocinéticos por disminución del volumen sistólico o arritmias cardíacas, 2) pulso rápido y errático, con déficit de pulso que indica una fibrilación auricular o arritmias ventriculares, 3) Intensidad alternante del pulso, lo que indica una insuficiencia miocárdica

grave o una arritmia bigémica. La presión arterial puede ser normal ó estar disminuida. La presión venosa aumentada (pulso yugular prominente) suelen indicar una ICC del lado derecho (Bonagura y Lehmkuhl, 2002).

En las alteraciones de la auscultación cardíaca podemos encontrar

- 1) tonos cardíacos apagados por la efusión pleural o escasa fuerza contráctil.
- 2) un ritmo de galope, característico de esta enfermedad debido a presencia del 3º ruido cardíaco que se hace audible debido al aumento de la rigidez ventricular izquierda causada por el ascenso del volumen final de la diástole y la hipoxia miocárdica (Lunney y Ettinger, 1991; Thomas, 1987).
- 3) La fibrilación atrial descontrolada y las contracciones prematuras ventriculares frecuentes hacen que los latidos sean rápidos e irregulares.
- 4) un soplo sistólico debido a regurgitación mitral o tricuspídea con una intensidad leve a moderada, causado por la insuficiencia valvular secundaria a la dilatación del anillo de inserción (Ware, 2005).

### Diagnóstico.

El diagnóstico de la MCD se fundamenta en el examen físico del paciente, que puede revelar alteraciones del sistema cardiovascular con signos de ICC izquierda o derecha, o las alteraciones del ritmo cardíaco mencionadas, (arritmias atriales y ventriculares, ritmo de galope) y/o soplos de poca intensidad. En ocasiones los pacientes no presentan signos clínicos por encontrarse en la etapa inicial de la cardiopatía o por estar manifestando un cuadro de MCD oculta. Asociado al examen físico, el diagnóstico también deberá fundamentarse con exámenes complementarios, tales como estudios radiográficos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, siendo este último la columna del diagnóstico definitivo (Camacho, 2007).

En el examen radiográfico la cardiomegalia generalizada por lo usual es evidente, aunque puede predominar el agrandamiento cardíaco izquierdo. La cardiomegalia puede tener la suficiente magnitud para simular la silueta globoidea, típica de las efusiones pericárdicas. En contraste en las razas Doberman y Boxer parece haber sobre todo agrandamiento atrial izquierdo sin cardiomegalia marcada. El estadio de la enfermedad, la conformación torácica y el estado de hidratación influyen sobre estos los patrones radiográficos.

Las alteraciones en el ECG en los pacientes con MCD son bastante variables. Los complejos QRS pueden ser elevados (indicando la presencia de dilatación ventricular izquierda), sin embargo, cuando ocurre efusión pericárdica dichos complejos pueden presentar una amplitud normal, más pequeña de lo usual o una alternancia eléctrica. La enfermedad del miocardio puede producir un QRS ensanchado con una onda R inclinada y segmento ST

ligado. En ocasiones, se registra un patrón de bloqueo de rama u otro disturbio de la conducción interventricular. Las ondas P en los perros con ritmo sinusal con frecuencia están ensanchadas y melladas, sugiriendo la presencia de agrandamiento atrial izquierdo. Los complejos atriales prematuros, taquicardia atrial paroxística o fibrilación atrial son comunes (Ware, 2005).

La ecocardiografía es el mejor método para valorar las dimensiones de las cámaras cardíacas y funcionamiento miocárdico, y para diferenciar la efusión pericárdica o insuficiencia valvular crónica de la MCD. Las cámaras cardíacas dilatadas y escaso movimiento sistólico del tabique y de la pared ventricular son hallazgos característicos en la MCD. Por lo regular se afectan todas las cámaras cardíacas pero las dimensiones ventricular y atrial derecha pueden permanecer normales, especialmente en el Doberman pinscher y Boxer. La dimensión ventricular izquierda sistólica está aumentada y la fracción de acortamiento deprimida. La pared libre ventricular izquierda y espesor septal son normales o están reducidos (Ware, 2005).

#### **1.6- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva estable.**

Los objetivos del tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca son combatir la congestión, mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, atenuar las secuelas neurohormonales adversas y prolongar el periodo de supervivencia. Pueden administrarse fármacos para mejorar la función de bombeo (inotrópicos positivos), alterar la hemodinámica (reductores de la pre carga y post carga) y amortiguar las secuelas adversas mediadas por los mecanismos compensadores corporales (antagonistas neurohormonales). El tratamiento farmacológico triple con furosemida y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, frecuentemente junto con digoxina, es el de elección en los perros con insuficiencia cardíaca congestiva, secundaria a valvulopatía mitral adquirida y miocardiopatía dilatada (Bulmer y Sisson, 2007).

En Medicina Humana se han realizado grandes ensayos clínicos multicéntricos recientes dirigidos a disminuir la hiperactividad del sistema neuroendocrino utilizando (betabloqueantes y espirinolactona) estos han resultado en una disminución adicional de alrededor de 35% de la mortalidad total en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva crónica estable en relación con los grupos control. A diferencia de los IECA, los betabloqueantes han disminuido también la muerte súbita, y hoy día su uso se considera casi mandatorio si no existe contraindicación (Acquatella, 2000).

### **1.6.1- Diuréticos.**

Los diuréticos desempeñan un papel fundamental debido a que son los fármacos más eficaces para conseguir beneficios sintomáticos rápidos y son los únicos capaces de controlar la retención de líquidos en la insuficiencia cardíaca. El riñón representa el órgano diana principal de las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales que ocurren con un corazón insuficiente. Los perros con insuficiencia cardíaca grave presentan un 24% de aumento del volumen plasmático (Bulmer y Sisson, 2007).

Clasificación de los diuréticos:

1. Agua.

2. Diuréticos osmóticos.

A. Soluciones no electrolíticas:

a.- manitol

b.- sorbitol

c.- urea

d.- dextrosa

B. Soluciones electrolíticas

a.- sales de potasio

b.- bicarbonato de sodio

c.- sulfato de sodio

3. Diuréticos acidificantes

a.- cloruro de amonio

b.- cloruro de calcio

c.- nitrato de amonio

d.- cloruro de lisina

e.- cloruro de arginina

4. Xantinas

a.- teofilina

b.- cafeína

c.- teobromina

d.- aminofilin

## 5. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

- a.- acetazolamida
- b.- butamida
- c.- etoxizolamida
- d.- diclorofenamida

## 6. Antagonistas de la aldosterona

- a.- espironolactona

## 7. Diuréticos saluréticos

- a.- Tiazidas: hidroclorotiazida
- b.- clortalidona
- c.- clopamida
- d.- quinetazona

## 8. Diuréticos de asa

- a.- Furosemida
- b.- Acido etacrínico

## 9. Inhibidores del intercambio $K^+$ - $Na^+$

- a.- Triamtereno

A continuación se mencionaran los diuréticos que se utilizan más comúnmente en la insuficiencia cardíaca congestiva.

### Diuréticos de asa.

Los diuréticos de asa (Furosemida, torasemida, bumetanida y ácido etacrínico) constituyen la clase de diuréticos más utilizados en la insuficiencia cardíaca (Bulmer y Sisson, 2007). Dentro de éstos la furosemida es el de preferencia utilizado en caninos y felinos con insuficiencia cardíaca. Estos agentes operan sobre la rama ascendente del asa de Henle inhibiendo el cotrasporte activo del cloruro, potasio y sodio, con lo cual promueven la secreción de estos electrolitos; también se verifica la excreción de calcio y magnesio (Ware, 2005). La furosemida además de producir diuresis y natriuresis, parece capaz de disminuir la presión pulmonar y estimular la venodilatación, antes del inicio de la diuresis, a través de la síntesis local de prostaglandinas vasculares (Bulmer y Sisson, 2007).

La furosemida está disponible en formulaciones para administración parenteral y enteral. Cuando se administra por vía endovenosa, el inicio de

acción es a los 5 minutos, el pico de efecto diurético se alcanza a los 30 minutos y la duración del efecto es aproximadamente de 2 horas (Ware, 2005).

Después de la administración oral el inicio de acción tiene lugar a los 60 minutos, el pico ocurre entre 1 a 2 horas y la duración del efecto es de 6 horas. La dosis de furosemida varía, dependiendo de la situación clínica (Ware, 2005). El edema pulmonar grave requiere la administración intravenosa de 2- 8 mg/kg en perros cada 1 o 2 horas, para reducir rápidamente la precarga. Aunque pueden aparecer alteraciones electrolíticas leves y deshidratación con dosis más altas, estas afecciones generalmente se resuelven cuando el animal vuelve a comer y beber. Tras aliviar la crisis aguda es mejor disminuir la dosis de furosemida hasta la mínima capaz de eliminar los síntomas congestivos. Inicialmente algunos perros pueden controlarse con un tratamiento tan sólo de una dosis cada 48 hs, sin embargo a medida que la enfermedad avanza, el gasto cardíaco disminuye y se desarrolla resistencia diurética, por lo que deben necesitarse dosis extremadamente altas de furosemida para combatir los síntomas congestivos (4 mg/ kg vía oral 3 veces en el día). Debe realizarse un chequeo periódico de los parámetros electrolíticos y renales especialmente cuando la furosemida se administra de forma concomitante con un IECA y digoxina, ya que la hipopotasemia puede contribuir a la presencia de arritmias ventriculares, y aumenta la toxicidad por digitalicos (Bulmer y Sisson, 2007). Aún cuando la hipopotasemia es el disturbio electrolítico más frecuente, es inusual en los perros sin anorexia. La hiponatremia se presenta en algunos casos de ICC marcada; esta condición se debe a la incapacidad de excretar agua libre (hiponatremia dilucional) y no representa un déficit de sodio corporal total (Ware, 2005).

### Diuréticos Tiacidas.

Estos diuréticos reducen la absorción de sodio y cloruro e incrementan la del calcio en la parte inicial de los túbulos contorneados distales. El resultado es una diuresis leve a moderada con la excreción de sodio, cloruro, potasio y magnesio. En presencia de azoemia se contraindica el uso del este tipo de diuréticos porque reducen el flujo sanguíneo renal (Ware, 2005). En comparación con los diuréticos de asa, son relativamente débiles sin embargo parecen ejercer un efecto sinérgico cuando se administran con los diuréticos de asa, esta combinación puede ser eficaz para combatir el edema de pulmón resistente. Hay que tener en cuenta que usando la combinación anterior también podemos provocar hipopotasemia en nuestro paciente, una estrategia para prevenir una pérdida excesiva de potasio consiste en administrar el diurético tiacídico cada 2 o 3 días mientras se mantiene el tratamiento continuo con furosemida (Bulmer y Sisson, 2007).

Los dos diuréticos tiazidas que se utilizan con más frecuencia son clorotiacida e hidroclorotiacida. Ambos fármacos muestran una buena absorción oral y un inicio de acción relativamente rápido. La clorotiacida a dosis de 20-40 mg/ kg dos veces por día, estimula la diuresis en una hora, alcanza el pico de acción máxima a las 4 horas y la duración del efecto es de 6 a 12 hs. En el caso de la hidroclorotiacida en dosis de 2 a 4 mg/kg por vía oral 2 veces al día, el inicio de acción es a las 2 horas, el pico de actividad a las 4 horas y el efecto dura 12hs (Bulmer B; Sisson D, 2007). En general las tiazidas liposolubles de nueva generación (ciclotiazidas), tienen un efecto más duradero que las clásicas hidrosolubles (clorotiacida e hidroclorotiacida) (Martinez, 2007).

### Diuréticos ahorradores de potasio.

Estos diuréticos antiguamente se utilizaban en las últimas fases de la insuficiencia cardíaca o en pacientes con hipopotasemia, pero recientemente han pasado a la primera línea de batalla contra la progresión de la cardiopatía mediada neurohormonalmente. Esta clase de diuréticos (espironolactona, espilernerona y triamtereno) ha ganado recientemente importancia debido a pruebas que indican la presencia de un "escape de la aldosterona" en aproximadamente un tercio de los humanos tratados con inhibidores de la ECA (MacFadyen y col, 1999).

Hoy en día se sabe que si bien los niveles de aldosterona disminuyen con el agregado de un IECA como el enalapril, luego de 6 meses de tratamiento la aldosteronemia aumenta hasta niveles superiores a los basales, y que la aldosterona tiene la propiedad de unirse a receptores cardíacos favoreciendo la fibrosis miocárdica. La explicación de este fenómeno es lo que llamamos anteriormente como "escape de la aldosterona, la cual se forma a partir de otras vías de escape (Mucha y Belerenian, 2006).

El mecanismo exacto que explica el aumento de la aldosterona independientemente del sistema renina – angiotensina – aldosterona, es desconocido, aunque los incrementos de los valores de potasio inducidos por los inhibidores de la ECA y la menor eliminación hepática pueden ser factores contribuyentes ya que la aldosterona favorece la producción de intercambiadores  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  a lo largo de la superficie luminal del túbulo distal y los conductos colectores. También se han identificado vías tisulares para la producción de aldosterona, aunque su papel en la progresión de la insuficiencia cardíaca es incierto (Bulmer y Sisson, 2007).

Además de su capacidad para incrementar la reabsorción de sodio, ahora se sabe que la aldosterona contribuye a la fibrosis miocárdica (Mucha y Belerenian, 2006). También aumenta el tono simpático, atenúa los



barorreceptores, induce a arritmias ventriculares y posiblemente la resistencia a los diuréticos. Se ha postulado que la capacidad de la espironolactona para disminuir la producción de colágeno y presumiblemente la fibrosis miocárdica, es responsable de los notables beneficios sobre la mortalidad reconocidos en algunos ensayos (Bulmer y Sisson, 2007).

La espironolactona se absorbe bien por el tubo digestivo, pero tiene un inicio de acción relativamente lento y alcanza el pico de acción a los 2 o 3 días tras la administración. Presenta un metabolismo hepático rápido a canrenona, que es farmacológicamente activo. Generalmente la espironolactona se administra a dosis de 2 mg/kg por vía oral en perros y gatos junto con un inhibidor de la ECA, y un diurético de asa (Bulmer y Sisson, 2007).

Los diuréticos ahorradores de potasio están relativamente contraindicados en los pacientes medicados con suplementos de potasio, la contraindicación es absoluta en los cuadros hiperpotasémicos. Los efectos adversos guardan relación con la retención excesiva de potasio y disturbios gastrointestinales, también puede disminuir la depuración de digoxina (Ware, 2005).

A pesar de la contraindicación mencionada, un trabajo evaluó la combinación de un IECA y espironolactona concluyendo que no existían diferencias significativas en los niveles séricos de sodio y potasio entre el grupo control y aquellos animales que fueron tratados con la combinación. Por tanto se infirió que la combinación de espironolactona y los IECA es segura en perros con enfermedad valvular mitral que presenten valores normales de urea y creatinina séricas (Thomason, 2007).

En el mismo sentido Ortega y Gómez (2007) compararon el manejo de pacientes con degeneración mitral mixomatosa con enalapril, o con la combinación enalapril- espironolactona. Estos autores concluyen que, la aldosterona tiene una reducción en los niveles séricos posterior al tratamiento con enalapril y espironolactona muy superior a los tratados únicamente con enalapril, pero en la última evaluación, aumentan los niveles por encima de los valores iniciales, lo que sugiere que ya se han activado otras vías diferentes para la síntesis de la aldosterona, que no están mediados por la angiotensina II y que por tal motivo no responden adecuadamente a las enzimas convertidoras de angiotensina. El beneficio de la combinación con espironolactona se basa en que ésta, es un bloqueador selectivo de los receptores para aldosterona, lo que disminuiría su acción letal sobre el miocardio y los vasos sanguíneos.

## 1.6.2- Glucósidos Digitalicos.

### Digoxina.

La digoxina es el glucósido digitalico empleado casi con exclusividad para la insuficiencia cardíaca en animales pequeños, si bien la digitoxina todavía está disponible pocas veces se la prescribe (Ware, 2005). Los beneficios clínicos de drogas se deben a un modesto efecto inotrópico positivo o supresión de arritmias supraventriculares, pero en la insuficiencia cardíaca, quizás tenga mayor importancia la sensibilización directa de los barorreceptores arteriales. La digoxina esta indicada en la insuficiencia cardíaca provocada por disfunción miocárdica, insuficiencia mitral crónica y otras sobrecargas de volumen o presión de naturaleza crónica. Esta droga está contraindicada en pacientes con enfermedad nodal sinusal o atrioventricular (AV), con miocardiopatía hipertrófica y de manera especial en aquellos con obstrucción en el canal de salida ventricular, también está contraindicada en presencia de enfermedades pericárdicas.

Las concentraciones terapéuticas de digitalicos incrementan el tono parasimpático, a la vez que amortiguan la activación simpática para favorecer un enlentecimiento del nódulo sinusal y un aumento del periodo refractario del nódulo auriculoventricular con disminución de la velocidad de conducción. Esta propiedad los hace útiles para el tratamiento de la MCD complicada con fibrilación auricular (Bulmer y Sisson, 2007).

Estos fármacos inhiben la acción de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa por una unión competitiva al lugar de unión extracelular del potasio. Este antagonismo favorece un aumento de la concentración de calcio citosólico y una mejora de la contractibilidad cardíaca. La inhibición de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa sensibiliza en mayor grado los barorreceptores (amortiguando la descarga simpática), inhibe la reabsorción tubular renal de sodio favoreciendo una diuresis leve, e incrementa el transporte de sodio a los túbulos distales (inhibiendo la liberación de renina) (Ware, 2005; Bulmer y Sisson, 2007).

La digoxina tiene buena absorción enteral y experimenta mínimo metabolismo hepático, la absorción es cercana al 60% para las tabletas y 75% para el elixir. La biodisponibilidad se ve afectada por compuestos de coalin pectina, antiácidos, presencia de alimento y síndromes de mala absorción. Alrededor del 25% del fármaco en suero está unido a proteínas, la vida media en caninos varía de 23 a 39 hs. Las concentraciones séricas terapéuticas se alcanzan a los 2 a 4.5 días con una dosificación cada 12 horas. En la mayoría de los casos se utilizan las dosis orales de mantenimiento para iniciar la terapia con digoxina, porque las de ataque a menudo promueven concentraciones séricas tóxicas. La eliminación de la digoxina es primariamente mediante filtración glomerular y secreción renal en los caninos, aunque un 15% es metabolizado por el hígado. La concentración sérica de

digoxina y el riesgo de toxicidad aumenta cuando existe falla renal, debido a la menor depuración. La dosis en caninos que pesan más de 22 kg, en ocasiones se basa en el área de superficie corporal, siendo ésta de 0.22 mg/ m<sup>2</sup> cada 12hs. Si la dosis de digoxina se basa en el peso corporal se recomienda 0.375 mg/ kg cada 12hs para perros mayores de 22 Kg y de 0.011 mg/kg cada 12hs para perros menores (Ware, 2005). Otros autores recomiendan 0.003 mg/ kg vía oral dos veces al día (Bulmer y Sisson, 2007). Como gran parte se fija al musculo esquelético, los enfermos con masas musculares reducidas o caquexia y aquellos con afección renal pueden intoxicarse fácilmente con las dosis calculadas usualmente. Debido a la escasa liposolubilidad de la digoxina, la dosis debe fundamentarse en el peso magro, esta condición es de especial importancia en pacientes obesos, los cuales deben recibir dosis menores que los perros delgados (Ware, 2005).

### Digitoxina

Tiene buena absorción enteral, su afinidad proteica es de aproximadamente 90% y es liposoluble. Su vida media en caninos es de 8 a 12hs. La digitoxina es depurada por el hígado. En felinos su vida media es prolongada en extremo por lo tanto no está recomendada en esta especie. La dosis recomendada es de 0.02- 0.03 mg/kg cada 8 hs en perros pequeños y la misma dosis pero cada 12hs en perros grandes (Ware, 2005).

#### 1.6.2.1- Intoxicación por digitalicos.

Las tres regiones afectadas más frecuentemente por la acumulación excesiva de digoxina son el miocardio, el tubo digestivo y el sistema nervioso central. Las manifestaciones gastrointestinales que suelen preceder a las del sistema nervioso central y a la toxicidad miocárdica incluyen con frecuencia anorexia y vómitos, presumiblemente inducida por una activación de los quimiorreceptores. La concentración sérica a la que surgen los síntomas digestivos es totalmente variable. Puede ser difícil determinar si la anorexia se asocia con la administración de digoxina, la azoemia secundaria a la disminución de la tasa de filtrado glomerular o insuficiencia renal, una escasa palatabilidad de la dieta o el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Deberá obtenerse un perfil bioquímico, una determinación de digoxina sérica y radiografías torácicas en todo perro que desarrolle anorexia de repente. Según Bulmer y Sisson (2007), cuando se instaura un tratamiento con digoxina en dosis de 0.003 g/kg por vía oral dos veces al día, con un aumento en la dosis basado en las concentraciones séricas de digoxina, la incidencia de toxicidad por digoxina es baja.

### 1.6.3- Bloqueantes de los receptores $\beta$ -adrenérgicos.

La principal indicación de los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos es el bloqueo de los efectos adversos de la adrenalina, como tóxico y promotor de crecimiento. Son desconocidos los mecanismos que median los efectos benéficos de estos agentes en la ICC (Borgarelli y col, 2001). Varios estudios en humanos con MCD demostraron que el tratamiento crónico con los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos mejora la supervivencia, la sintomatología y la función sistólica en estos pacientes (Sisson y col, 2000). Fue comprobada la eficacia clínica de varios bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos en combinación con la terapia convencional, donde se incluyen el carvedilol, el metopropol, el bucindolol y el bisoprolol (Borgarelli y col, 2001). El hecho de que la ICC en MCD está asociada a alteraciones en todos los subtipos de receptores adrenérgicos, sugiere que los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos son preferibles para paliar los efectos cardíacos derivados de la actividad adrenérgica aumentada (Borgarelli y col, 2001).

La eficacia del carvedilol fue evaluada en perros con ICC descompensada, habiéndose comprobado un aumento de la supervivencia y una mejoría de los signos clínicos (Lombard, 2001). Como los efectos benéficos de la terapia con los  $\beta$ -bloqueantes aun no han sido totalmente demostrados en los perros con MCD, son necesarios más estudios clínicos controlados para avalar la eficacia y seguridad de estos agentes en perros con enfermedad cardíaca (Borgarelli y col, 2001).

### 1.6.4- Vasodilatadores.

Los vasodilatadores favorecen la relajación del músculo liso de las arteriolas (vasodilatadores arteriulares), de las venas (vasodilatadores venosos) o de arterias y venas (vasodilatadores equilibrados).

#### 1.6.4.1- Hidralacina.

Este fármaco relaja en forma directa el músculo liso arteriolar pero requiere un endotelio vascular intacto, su efecto sobre el sistema venoso es escaso. Reduce la presión sanguínea arterial, disminuye el edema pulmonar e incrementa la tensión de oxígeno venoso yugular (presumiblemente por aumentar el volumen minuto) en los perros con insuficiencia mitral y falla cardíaca. La indicación más común es la insuficiencia cardíaca congestiva aguda y masiva por regurgitación mitral (Ware, 2005). Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva fulminante, ésta debe administrarse a dosis

de 2mg/kg por vía oral 2 veces al día en perros con una presión arterial sistólica por encima de 100 mm Hg (Bulmer y Sisson, 2007).

En los últimos años esta droga parece haber sido dejada de lado por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca no complicada. Esta tendencia probablemente derive de los efectos secundarios que con frecuencia aparecen con el uso de la hidralacina (hipotensión sistémica, anorexia, vómitos y diarrea), y de la presencia de niveles altos de aldosterona tras el tratamiento con la misma (Bulmer y Sisson, 2007).

#### 1.6.4.2- Amlodipina.

Es un antagonista del calcio dihidropiridinico (DHP), de segunda generación, que produce principalmente vasodilatación arteriolar y se usa en el tratamiento de la hipertensión sistémica. A diferencia de los fármacos no (DHP), diltiacem y verapamilo, la amlodipina tiene poco efecto sobre la conducción a través del nódulo auriculoventricular y sus propiedades inotrópicas negativas parecen estar compensadas por la reducción de la poscarga. Una aplicación de esta droga puede ser en la insuficiencia valvular mitral grave. La dosis eficaz parece variar, una estrategia común es instaurar un tratamiento en dosis bajas (0.05 mg/kg por vía oral una vez al día), seguido de una elevación lenta a 0.2 mg/kg, hasta que se alcance una disminución de la presión arterial. Tiene una semivida de 30horas y alcanza el pico de efecto entre los 4 y 7 días tras la instauración del tratamiento en perros. Este inicio lento de acción puede dar tiempo a que los barorreceptores se reajusten, evitando así la activación simpática y la taquicardia refleja (Bulmer y Sisson, 2007).

#### 1.6.4.3- Nitroprusiato de sodio.

Este nitrato actúa en forma directa sobre el músculo liso vascular y ocasiona una poderosa dilatación arteriolar y venosa. El nitroprusiato de sodio se administra mediante infusión endovenosa debido a su reducida duración de acción, su principal indicación es la insuficiencia cardíaca fulminante, solo se la debe aplicar cuando el paciente está monitorizado, debido al riesgo de una hipotensión marcada (Ware, 2005).

### 1.6.5- Venodilatadores.

La nitroglicerina y otros nitratos que se administran por ruta oral o transcutánea actúan principalmente sobre el músculo liso venoso, con lo cual aumentan la capacitancia venosa y reducen las presiones de lleno cardíaco. El objetivo que se busca cuando se usan estos fármacos consiste en favorecer la redistribución del volumen sanguíneo circulante desde el corazón y la vasculatura pulmonar a la circulación venosa sistémica. Esta reducción de la precarga debería disminuir las presiones diastólicas ventriculares, auriculares y la presión capilar pulmonar, aliviando el edema pulmonar (Bulmer y Sisson, 2007). Por tal motivo, si bien en medicina humana su principal uso es la angina de pecho (Murad, 1991), su principal indicación en el perro es el edema pulmonar cardiogénico agudo (Ware, 2000). Los nitratos que incluyen nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbide y nitroprusiato, son compuestos capaces de ser convertidos en óxido nítrico que es el intermediario activo de esta clase de vasodilatadores (Murad, 1991)

Debido al extenso metabolismo hepático de primer paso después de la dosis oral, en veterinaria suele emplearse la ruta transcutánea, aunque el fármaco también tiene buena absorción sublingual. El ungüento de nitroglicerina (2%) por lo usual se aplica a la piel de la ingle, área axilar o pabellón auricular. La dosificación y absorción son variables en perros pequeños y pacientes felinos administrándose una dosis inicial baja. Los parches transdermicos de 5 mg aplicados cada 12 hs se utilizan con éxito en perros grandes. En ocasiones el ungüento de nitroglicerina o el dinitrato de isosorbida se emplean en combinación con hidralacina, en especial si los IECAS no son tolerados o accesibles (Ware, 2005).

### 1.6.6- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.

#### 1.6.6.1- Antecedentes e historia:

En 1898 Tieger y Bergman encontraron que los extractos salinos crudos de riñón contenían un principio presor que denominaron renina, sin embargo recién en 1950 se descubre que el efecto presor de la renina no es directo al reconocerse las dos formas de angiotensina: I y II y la acción transformadora de la renina sobre el angiotensinógeno. En el año 1958 se descubre que el sistema renina angiotensina (SRA) interviene en la regulación de la liberación de aldosterona y que la renina aumenta al reducir la concentración plasmática de sodio. En el año 1960 Ferreira y col, encuentran que el veneno de algunas víboras contiene factores que intensifican la acción de la bradiquinina y finalmente en el año 1977 Ondetti y Cushman descubren el captopril, primer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina efectivo por vía oral (Opie, 1995).

Antes de la implementación del uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), en medicina veterinaria el tratamiento de rutina en la insuficiencia cardíaca congestiva consistía en el uso de diuréticos y digitálicos (Hamlin, 1970). Con éste tratamiento se lograba una mejoría transitoria de la calidad, pero no de la cantidad de vida de los pacientes. En la década de los años 80 el Dr. Rogelio Roca introdujo con éxito en nuestro medio el captopril, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca como parte del tratamiento de la valvulopatía mitral en el perro (Roca, 1988).

En la actualidad existen más de 70 diferentes inhibidores de la ECA en investigación o en el mercado (Fox y Sisson, 1995).

Los diferentes tipos de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, varían entre sí en su estructura química, potencia, disponibilidad y vía de eliminación. La mayoría de los IECAS, excluyendo el captopril y lisinopril, se administran en forma de profármaco y requieren la conversión a su forma activa mediante metabolismo hepático (Bulmer y Sisson, 2007). Los inhibidores de la ECA, que están aprobados para ser utilizados en medicina veterinaria son; benazepril, enalapril, imidapril y ramipril (Lefebvre y col, 2007).

#### 1.6.6.2- Mecanismo de acción.

Los IECA se unen a la enzima convertidora de angiotensina en el mismo sitio de acción que la angiotensina I, deteniendo así su acción de forma efectiva. Esta zona contiene un ion zinc y los inhibidores de la ECA contienen un grupo sulfhidrilo, carboxilo o fosforilo que interactúa con este sitio específico (Fox y Sisson, 1995; Häggström, 2002; Kittleson, 2004).

La potencia relativa de estos compuestos, medida por la inhibición de la ECA circulante, depende de la afinidad del ligando de zinc y también del número de cualquier sitio adicional de unión de la ECA. Los fármacos que se unen más firmemente a la ECA tienden a ser más potentes y a eliminarse con mayor lentitud que los fármacos cuya unión es más laxa (Fox y Sisson, 1995).

Como resultado de la supresión de la actividad de la angiotensina II, los efectos de un inhibidor de la ECA incluyen la dilatación arteriolar y venosa, por lo tanto se clasifican como vasodilatadores. Estos agentes también reducen la concentración plasmática de aldosterona (Kittleson, 2004). Esta última puede ser una de las acciones más importantes de estos fármacos ya que cuando disminuye el estímulo para la secreción de aldosterona, se eleva la excreción de sodio y agua, y por tanto disminuye la tendencia al edema (Häggström, 2002).

Sin embargo se debe tener en cuenta que los IECAS no bloquean completamente la liberación de aldosterona, ya que la mayoría de los IECAS

actualmente disponibles suprimen la actividad de la ECA circulante solo en un 75- 80% independientemente de la dosis, la restante actividad puede seguir contribuyendo a la formación de angiotensina II y aldosterona (Häggsström, 2002).

Por otro lado se ha visto que además de no bloquear completamente la liberación de aldosterona, la capacidad de los IECAS para reducir las concentraciones de aldosterona se atenúa o desaparece con el paso del tiempo. En un estudio realizado en perros spaniel Cavalier King Charles con regurgitación mitral grave, el enalapril produjo una reducción significativa de la concentración plasmática de aldosterona después de 3 semanas de administración, aunque al cabo de 6 meses, los valores habían incrementado por encima del nivel basal. Estos perros también estaban recibiendo furosemida a los 6 meses, lo cual puede haber contribuido a este incremento. Sin embargo es un hecho conocido que otras enzimas como la quimosina (quimasa), son capaces de convertir a la angiotensina I en angiotensina II y podrían contribuir a la falta de efecto prolongado de los IECAS (Kittleson, 2004).

Los efectos de los IECAS se ponen de manifiesto en diferentes momentos luego de comenzar su administración. La dilatación arteriolar se pone de manifiesto luego de la primera dosis, mientras que la retención hidrosalina demora varios días antes de adquirir relevancia clínica. Como la mayor parte de los perros con insuficiencia cardíaca grave mueren debido a edema pulmonar, los IECAS no son fármacos adecuados para emergencias asociadas con insuficiencia cardíaca (Häggsström, 2002; Kittleson, 2004).

En la mayor parte de los pacientes caninos el efecto dilatador arteriolar de los IECAS es relativamente leve en comparación con los dilatadores arteriulares más potentes como la hidralazina y nitroprusiato. En general, los IECAS pueden reducir la resistencia vascular sistémica en un 25-30% mientras que la hidralazina produce una reducción del 50% (Kittleson, 2004).

#### 1.6.6.3- Beneficios.

Los estudios clínicos realizados en seres humanos y perros hallaron que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina producen beneficios clínicos razonables en pacientes con insuficiencia cardíaca. La mejoría de los signos clínicos y de la calidad de vida en perros y gatos con insuficiencia cardíaca se debe a diversos factores, en especial a la reducción de las presiones capilares, de la formación de edema y a una mayor perfusión de los lechos vasculares (Kittleson, 2004).



Como grupo, estos medicamentos son muy útiles para el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca por MCD y VMA ya que, de los vasodilatadores comúnmente usados, solo los IECA, han demostrado que reducen la lesión de las células miocárdicas, la fibrosis y la hipertrofia de la capa muscular vascular que son estimuladas por el sistema renina-angiotensina y aldosterona (Muir y Bonagura, 2002). Estos efectos llevan a una atenuación de la respuesta simpática, mejorando la supervivencia en la ICC canina.

También existe evidencia para recomendar los IECAS, en perros y gatos que presentan enfermedad renal crónica ya que estas drogas disminuyen la presión capilar glomerular y la presión sistémica, tienen efectos antiproteinúricos, tienden a retrasar la progresión de la falla renal crónica y limitan la extensión de lesiones renales como la glomeruloesclerosis y lesiones tubulointersticiales (Lefebvre, 2007). El efecto antiproteinúrico se debe a la preservación de la integridad glomerular (Scott, 2003).

Se ha demostrado que los efectos renoprotectores de los IECAS están vinculados a la reducción de la presión sistémica, la presión glomerular y el volumen glomerular. La hipertensión grave puede causar daño renal en perros y lleva a una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG) (Lefebvre y col, 2007). Los IECAS han mostrado que limitan la hipertensión glomerular en perros y gatos con falla renal crónica experimental usando técnicas de micropuntura (Brown y col, 2003). La resistencia de la arteriola aferente y eferente se constató que disminuye con el benazepril y el coeficiente de de ultrafiltración incrementa de 2 a 3 veces.

#### 1.6.6.4- Interacciones medicamentosas en general.

Los diuréticos u otros vasodilatadores concurrentes pueden ocasionar hipotensión si se asocian con algún IECA.

La hiperpotasemia puede desarrollarse cuando se administra con potasio o diuréticos ahorradores de potasio en dosis alta.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES), pueden reducir la eficacia clínica de los IECAS, cuando esta siendo empleado como antihipertensivo (Pumb, 2006).

Si bien algunos autores han cuestionado si el uso de ácido acetilsalicílico, puede inhibir parte de las propiedades vasodilatadoras beneficiosas ejercidas por los IECAS (Ahmed, 2002), un reciente análisis retrospectivo de seis estudios aleatorizados a largo plazo con IECAS, reveló que el ácido acetilsalicílico no altera significativamente los efectos beneficiosos de los IECAS en la ICC (Teo y col, 2002).

La inhibición de la ciclooxigenasa que es inducida por los AINES no selectivos, induce una vasoconstricción de la arteriola aferente, mientras los IECAS al bloquear la síntesis de la angiotensina II inducen vasodilatación de la arteriola eferente. La resultante disminución en la presión capilar glomerular puede llevar a disminuir la tasa de filtración glomerular y consecuentemente a la falla renal aguda. De aquí surge el riesgo de la asociación de estas drogas, por lo tanto es prudente mantener una monitorización de la funcionalidad renal cuando se asocian dichas drogas (Lefebvre y col, 2007). A pesar de esto no se observaron efectos perjudiciales en la hemodinámica renal cuando se administraron captopril e indometacina concomitantemente en perros sanos (Lefebvre y col, 2007).

En la anestesia humana, el tratamiento antihipertensivo con IECAS es generalmente suspendido previo a la cirugía. El efecto de los agentes anestésicos en perros y gatos pre tratados con IECAS, no está documentado, pero el riesgo de severa hipotensión es limitado ya que estos agentes son moderadamente hipotensivos, especialmente en gatos (Lefebvre y col, 2007).

#### 1.6.6.5- Efectos adversos en general.

Las complicaciones se encuentran en forma infrecuente, y comprenden; hipotensión sistémica, azoemia e hiperpostasemia (Bulmer y Sisson, 2007). También se han constatado trastornos gastrointestinales (Ware, 2005).

Otros efectos adversos comunicados en humanos incluyen salpullido, prurito, deterioro del gusto, proteinuria, tos y neutropenia (Ware, 2005). El mecanismo por el cual se produce la tos inducido por un IECA en las personas es incierto, pero podría explicarse por la inhibición de la degradación de baradicinina endógena o puede estar asociada con una mayor generación de óxido nítrico. El cual tiene efectos inflamatorios sobre las células epiteliales bronquiales. Un estudio preliminar demostró que la suplementación de hierro (sulfato ferroso) disminuía la tos inducida por IECAS en personas, posiblemente al deprimir la generación de óxido nítrico o el daño celular resultante (Lee y col, 2001). El fosinopril presenta menos tendencia a inducir tos (Ware, 2005).

Los IECAS están contraindicados en casos de gestación (Gil L, 2002; Lefebvre y col, 2007). En el humano los inhibidores ECA son distribuidos con una advertencia sobre el daño renal que puede causar en el feto si se usa en los últimos dos trimestres del embarazo. Además se observó que la exposición a éstos fármacos en el embarazo temprano casi triplicó el riesgo de trastornos congénitos de los cuales involucró el corazón, un cuarto las extremidades o la cara, y un décimo el cerebro o la médula espinal (González de Dios y Perdikiadis, 2006). El sistema renina angiotensina aldosterona es un importante

factor en la nefrogenesis y en el desarrollo renal, debido a esto es que están contraindicados en pacientes caninos y felinos que estén gestados, así como también en neonatos (Lefebvre y col, 2007).

Un caso de pancitopenia ha sido documentado con la administración de captopril en un perro (Holland, 1996).

Cuadro N°1. Efectos secundarios adversos reportados en investigaciones clínicas en perros con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con IECAS.

Droga	Efectos adversos
<b>Enalapril</b> (the Cove study group).	Se encontró un perro azoemico con signos consistentes de hipotensión. El día 14 del tratamiento, el cambio medio en la concentración de potasio sérico de referencia fue mayor en el grupo de enalapril en comparación con el grupo placebo.
<b>Enalapril</b> (the Improve study group)	No se observó diferencia en los efectos adversos entre el grupo tratado con enalapril y el grupo placebo.
<b>Enalapril</b> (Ettinger y col, 1998)	Efectos adversos graves fueron poco frecuentes y el número de reacciones adversas fue similar en el grupo tratado con enalapril y el grupo de tratamiento con placebo. Signos clínicos de azoemia fueron observados en 2 perros en el grupo de enalapril después de más de 28 días de tratamiento, que se resolvió después de la reducción de las dosis de enalapril y furosemida.
<b>Enalapril</b> (Kvart y Häggstrom, 2002)	No hubo diferencias significativas en el número de perros registrados que fueron tratados con enalapril con posibles reacciones adversas en relación al grupo placebo.
<b>Enalapril</b> (Atkins y col, 2002)	Los efectos de largo plazo de la administración de enalapril fueron evaluados en 139 perros con regurgitación mitral, sobre la función renal pero antes de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva. No hubo diferencia de los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico entre enalapril y aquellos perros tratados con placebo. Las proporciones de perros que desarrollaron azotemia fue similar.
<b>Imidapril y Enalapril</b> (Amber y col, 2004)	Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, hipotensión, poliuria-polidipsia, anorexia y disorexia. Todos ellos fueron transitorios y desaparecieron en la mayoría de casos después de algunas horas o días.
<b>Benazepril</b> (Kitagawa y col, 1997)	En el grupo tratado con benazepril, el nitrógeno ureico en plasma no cambió significativamente, pero la creatinina plasmática aumentó ligeramente con 0,11 mg / dL a las 2 semanas después de la primera dosis. Los niveles plasmáticos de sodio y cloruro disminuyeron ligeramente y los niveles de potasio se mantuvieron iguales.

<p><b>Benazepril (the BENCH Study Group).</b> Pouchelon, 2004).</p>	<p>El porcentaje de perros que se presentaron con efectos adversos no fue diferente entre los 2 grupos (grupo tratado con benazepril y otro con placebo). Los niveles de creatinina, urea y el número de casos de hiperkaliemia no fueron diferentes entre los 2 grupos, inclusive se detectaron más casos con valores de creatinina superior a 124 <math>\mu</math> mol / L en el grupo placebo.</p>
---	---

Fuente: Curr Pharma Design, 2007,13: 1347-1361.

#### 1.6.6.6- Cuando comenzar la terapia con un IECA?

Se han realizados estudios como el Scandinavian Veterinary Enalapril Prevention Trial, en los cuales fue evaluado el efecto a largo plazo de la monoterapia con enalapril con el objetivo de evaluar si esta droga ayudaba a retrasar o prevenir la insuficiencia cardíaca crónica en perros asintomáticos de la raza Cavalier King Charles Spaniel, los cuales presentaban regurgitación mitral causada por enfermedad valvular mixomatosa. Este estudio no pudo probar que el tratamiento a largo plazo con enalapril fuese efectivo en la prevención o el retraso de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) en perros de la raza Cavalier King Charles Spaniel, los cuales padecían enfermedad valvular mixomatosa (Kevart, Häggstrom y col, 2002).

En otros estudios realizados como el VETPROOF Study Veterinary Enalapril Trial to Prove Reduction in Onset Of heart failure), demostró que la terapia crónica con enalapril fue efectiva en retrasar la aparición de ICC (Atkins y col, 2007).

Uno de los últimos estudios que se ha realizado evaluó los efectos del benazepril con respecto a la supervivencia y eventos cardíacos en perros asintomáticos con enfermedad valvular mitral. Este estudio retrospectivo que evaluó un total de 141 perros concluyó que el benazepril tuvo efectos beneficiosos impidiendo el desarrollo de muerte cardíaca y tuvo efectos en la prolongación de la vida en perros asintomáticos que no sean de la raza Cavalier King Charles Spaniel y afectados por falla mitral moderada a severa. También se llegó a la conclusión de que el benazepril incrementa la calidad de la vida en perros con ISACHC clase I, debido a que esta droga contribuye a prolongar el periodo asintomático (Pouchelon y col, 2008).

#### 1.6.6.7- CAPTOPRIL.

Fue el primer inhibidor de la ECA, disponible en el comercio, contiene un grupo sulfhidrilo. Su nombre químico es (S)-1-(3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-1-prolina. Su formula condensada es  $C_9 H_{15} NO_3 S$ . Es un polvo cristalino, soluble en agua y alcohol (Pumb, 2006).

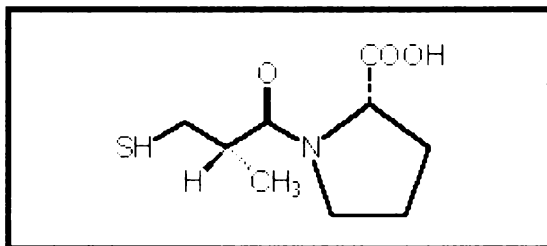


Figura N°6. Estructura química de del Captopril.

Fuente: <http://profesionalesdelasalud.blogspot.com/2007/07/666.html>

### Farmacocinética.

En los perros se absorbe aproximadamente un 75% de la dosis. La presencia de alimento disminuye la biodisponibilidad del captopril en un 30-40%. Se distribuye a la mayoría de los tejidos y aproximadamente un 40% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Es capaz de atravesar la placenta, y cerca de 1% de la dosis llega a la leche. En el perro tiene una vida media de menos de 3hs. Se metaboliza en el riñón y se elimina por la orina, en especial mediante secreción tubular. En pacientes con insuficiencia renal puede tener vida media prolongada (López y col, 2006). Por lo tanto en pacientes con depuración renal alterada se recomienda prolongar el intervalo posológico o reducir la dosis (Kittleson, 2004).

El captopril es una buena opción para pacientes que necesitan ser tratados con un IECA y padecen alguna deficiencia hepática porque este fármaco no requiere de metabolización hepática (Roth, 1993).

Los metabolitos disulfuro pueden obrar como borradores de radicales libres. Esto podría ser beneficioso en el tratamiento de algunas enfermedades cardíacas, aunque en realidad es poco claro su impacto clínico (Ware, 2005).

### Mecanismo de acción.

El captopril previene la conversión de angiotensina I en angiotensina II porque compite con la angiotensina I por el sitio de acción de la ECA. Tiene una afinidad por la ECA alrededor de 30.000 veces mayor que la angiotensina I (Kittleson, 2004).

### Dosis.

La dosis en caninos es de: 0.5 a 2 mg/kg cada 8- 12hs por vía oral. Generalmente se lo administra 2 o 3 veces por día debido a su corta vida media (Ware, 2005).

## Efectos adversos.

El captopril es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, sin embargo puede producir efectos adversos como anorexia, vómitos, diarrea, azoemia e hipotensión. Los efectos adversos gastrointestinales en perros causados por captopril parecen ser más comunes que con otros IECAS. En pacientes humanos, el captopril produce menos casos de azoemia y de hipotensión que los IECAS de acción más prolongada. Las dosis superiores a 2mg/kg cada 8hs puede conducir a falla renal y deben evitarse (Kittleston, 2004).

## Interacciones.

No se recomienda administrar captopril junto con espironolactona, ya que provoca hipercaliemia. Los antiinflamatorios no esteroideos reducen su eficacia clínica. Los antiácidos reducen su absorción oral, y en caso de ser necesarios se deben administrar con un intervalo de mínimo de 2hs (López y col, 2006).

### 1.6.6.8- ENALAPRIL.

Es un inhibidor de la ECA derivado de dos aminoácidos, 1-alanina y 1-prolina, y su nombre químico es 1-prolina, 1-N-1(etoxicarbonil)-3-fenilpropil+1-alanil+, (S)-(Z)-2-butenodioato (1:1). La fórmula condensada del enalapril meleato es  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ . Es un polvo blanco y cristalino, prácticamente insoluble en solventes orgánicos no polares, moderadamente soluble en solventes orgánicos semipolares y algo solubles en agua (López y col, 2006). A diferencia del captopril carece de grupo sulfhidrilo, por lo tanto hay menor probabilidad de que ocurran reacciones inmunomediadas (Pumb, 2006).

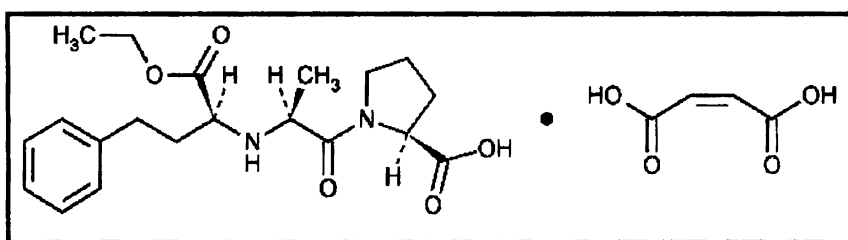


Figura N°7. Estructura molecular del Enalapril.

Fuente: [www.anmat.gov.ar/FNA/ENALAPRIL\\_MALEATO\\_DE.PDF](http://www.anmat.gov.ar/FNA/ENALAPRIL_MALEATO_DE.PDF).

## Farmacodinamia.

El enalapril es un profármaco que sufre biotransformación hepática (se hidroliza en el hígado) y se convierte en enalaprilat, (su forma más activa) que es un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (López y col, 2006)

## Farmacocinética.

Este fármaco tiene buena absorción enteral; la administración con el alimento no reduce su biodisponibilidad. La actividad máxima ocurre dentro de las 4 o 6 hs en caninos. La duración es de 12 a 24hs, pero los efectos son mínimos a las 24 hs en la dosis diaria recomendada, en general el fármaco se prescribe cada 24hs, aunque algunos perros responden mucho mejor cuando el fármaco se administra cada 12 hs. La eliminación del enalaprilat es mayoritariamente vía renal (aprox. un 95 %) (Lefebvre y col, 2007). La falla renal e insuficiencia cardíaca grave prolongan su vida media: en consecuencia en tales pacientes se utilizan dosis reducidas. La disfunción hepática pronunciada interfiere con la conversión de la prodroga en enalaprilat activo; en tales circunstancias se puede considerar el empleo de lisinopril o captopril (Ware, 2005).

El enalapril y su metabolito activo (enalaprilat) tienen poca distribución en el sistema nervioso central (SNC) y llegan a la leche en cantidades vestigiales. También atraviesa la placenta (Pumb, 2006).

## Pruebas que apoyan el uso de Enalapril.

Numerosos estudios evaluaron la eficacia del enalapril en perros con miocardiopatía dilatada y con regurgitación mitral primaria e insuficiencia cardíaca. El primer estudio (IMPROVE – Evaluación veterinaria multicéntrica invasiva prospectiva del Enalapril) de 21 días demostró que, en general el enalapril no modificó las mediciones de las variables hemodinámicas agudas en perros con insuficiencia cardíaca pero produjo cambios en las mediciones crónicas del estado clínico (The IMPROVE Study Group, 1995).

Un segundo estudio (COVE – Grupo de estudio veterinario cooperativo de enalapril) que tuvo una duración de 28 días, examinó a 211 perros en 19 centros. En este ensayo clínico controlado con placebo y evaluador, los perros que recibieron enalapril exhibieron una mejoría clínica en comparación con los que recibieron placebo por 28 días. El diagnóstico inicial fue de regurgitación mitral primaria en 141 perros y miocardiopatía dilatada en 70 perros (Kitleson, 2004). Estos dos estudios anteriormente mencionados, fueron publicados en 1995 e incluyeron perros con insuficiencia valvular mitral o miocardiopatía dilatada, para evaluar los beneficios hemodinámicos (IMPROVE) y clínicos (COVE) del enalapril. Los beneficios de estos estudios a corto plazo fueron más evidentes en los perros con miocardiopatía dilatada que en aquellos con insuficiencia valvular mitral. Los investigadores del (COVE) observaron que la administración de enalapril (0.5mg/ kg) por vía oral 2 veces por día parecía ocasionar una mejoría más marcada que al administrar la misma droga 1 vez al día. La mejoría clínica incluyó disminución de la gravedad del edema

pulmonar, mejoría de la clase de la insuficiencia cardíaca, disminución de la tos, mejoría en el esfuerzo respiratorio, aumento del apetito y mayor tolerancia al esfuerzo (Fox y Sisson, 1995).

Un tercer estudio (LIVE- Estudio veterinario de investigación de largo plazo de enalapril) continuó el examen de 148 perros participantes en los estudios COVE e IMPROVE durante un período máximo de 15.5 meses. Estos investigadores encontraron que los perros que recibieron enalapril en combinación con el tratamiento estándar (diurético con o sin digoxina) se mantuvieron en el estudio durante un período más prolongado, 169 días para éstos y 90 días para los que recibieron placebo. El resultado de estos estudios es bastante claro, el enalapril, a pesar de producir cambios hemodinámicos mínimos, causa mejoría clínica en perros con insuficiencia cardíaca secundaria a regurgitación mitral o miocardiopatía dilatada. En contraste con los resultados de los estudios a corto plazo, el efecto beneficioso fue más prominente en los perros con insuficiencia mitral, que en aquellos con miocardiopatía dilatada (Ettinger y col, 1998).

Existen estudios que evaluaron la administración a largo plazo de enalapril (por 6 meses) y demostraron que este fármaco a una dosis de 0.5mg/kg cada 12hs, alteraba la hemodinámica glomerular, la presión sanguínea, proteinuria y la progresión del daño renal, en un modelo con daño renal crónico.

También se ha documentado que el tratamiento con enalapril es beneficioso en pacientes que presentan glomerulonefritis idiopática. La glomerulonefritis es una causa común de enfermedad renal y es una de las principales causas de insuficiencia renal crónica y de fracaso renal. Esta enfermedad usualmente resulta de la presencia de inmunocomplejos en las paredes de los capilares glomerulares. La pérdida de proteína plasmática a la orina es uno de los primeros defectos funcionales reconocidos en glomerulonefritis (Grauer y col, 2000).

### Formulación y dosis.

La formulación veterinaria de mealeto de enalapril es en comprimidos, como la destinada a pacientes humanos, también se dispone de una formulación para inyección IV de enalaprilat en alcohol al 0.9% en una concentración de 1.25mg/ml de enalaprilat anhidro (Kittleson, 2004).

La dosis de enalapril para caninos es de 0.5 mg /kg. Se puede administrar cada 12 o 24 hs, aunque como hemos visto anteriormente algunos autores recomiendan dosificar cada 12hs (COVE Study Group, 1995).



#### 1.6.6.9- LISINOPRIL

El lisinopril es un derivado lisina del enalaprilat. Su activación no requiere hidrólisis, por lo tanto su efecto IECA es directo, no es una pro droga como el enalapril (Pumb, 2006). Tiene mayor afinidad por la ECA que el captopril o enalapril (Kittleson, 2004). Se presenta como un polvo blanco cristalino; 1 mg es soluble en 10ml de agua y 70 ml de metanol (Pumb, 2006).

#### Farmacocinética.

En los perros la biodisponibilidad del lisinopril varía del 25- 50% con niveles máximos a las 4 horas de su administración oral. Su biodisponibilidad no se ve afectada por la alimentación (Kittleson, 2004). Tiene escasa distribución en el SNC. No se sabe si se distribuye en la leche, pero atraviesa la placenta. Los efectos del lisinopril se mantienen durante 24 horas, pero están muy atenuados 24 hs después de la administración oral en perros (Pumb, 2006). La dosis cada 24 hs ha sido probada con aparente eficacia (Ware, 2005). Una dosis de 0.3 mg/ kg inhibe alrededor del 75% de la respuesta presora a la angiotensina I, 3 horas después de la administración. Esta respuesta disminuye a alrededor del 60% a las 6 horas y al 10% a las 24hs. Una dosis oral de 1 mg/kg produce una inhibición (> 90%) de la respuesta presora a la angiotensina I, 4 horas después de haber suministrado al fármaco. Esta respuesta se mantiene sin cambios 6 horas después de la administración y disminuye alrededor del 40%, 24horas después de su aplicación (Kittleson, 2004).

#### Formulación y dosis.

El lisinopril se expende en comprimidos. Aún no se ha establecido la dosis clínica del lisinopril. En general la dosis empleada en perros es de 0.5mg/kg cada 24hs, vía oral. Los datos farmacodinámicos indican que una dosis de 0.25-0.5 mg/kg cada 12hs o de 1mg/kg cada 24hs podría ser más eficaz (Kittleson, 2004). El beneficio principal del lisinopril es su costo, en general es un 50% más barato que con otros inhibidores de la ECA. El principal factor que ha retrasado su utilización es la falta de estudios que documentaran sus características farmacodinámicas y su eficacia en perros y gatos (Kittleson, 2004; Pumb, 2006).

Un estudio a largo plazo sobre el lisinopril en un modelo canino que presentaba nefropatía diabética revelaron efectos beneficiosos en la estructura renal y en la proteinuria que estaban vinculadas a la reducción de la hipertensión sistémica y glomerular, así como también a la reducción de la hipertrofia glomerular (Scott, 2003).

#### 1.6.6.10 – BENAZEPRIL.

El benazepril es un inhibidor de la ECA, que carece de grupo sulfhidrilo, al igual que el enalapril es un profármaco, que se convierte en benazeprilat (metabolito activo) por acción de las esterasas, en especial hepáticas. El benazeprilat es un inhibidor de la ECA alrededor de 200 veces más potente que el benazepril. La conversión es completa y se asocia con formación de otros metabolitos en el perro (Kittleson, 2004).

#### Farmacocinética.

El benazeprilat tiene baja absorción gastrointestinal mientras que el clorhidrato de benazepril tiene buena absorción vía oral en caninos. Sin embargo la administración oral de benazepril ha dado lugar a diferentes y contradictorios grados de inhibición de la ECA (Bulmer y Sisson, 2007)

La biodisponibilidad incrementa en alrededor del 35% con la dosificación repetida. Los alimentos no alteran su absorción (Ware, 2005). Tras la administración de benazepril oral, la concentración plasmática pico de benazeprilat tiene lugar al cabo de 1 a 3 horas. Este último tiene distribución rápida en todos los órganos con excepción del cerebro y la placenta (Kittleson, 2004). Se excreta en cantidades similares en la bilis (55%) y en la orina (43%), lo cual puede significar una ventaja para aquellos pacientes con enfermedad renal (Ware, 2005). La vida media terminal es de alrededor de 3.5 horas (Kittleson, 2004).

En contraste con los humanos la farmacocinética y la farmacodinamia del benazepril no se ven alteradas en el perro con deterioro renal (Lefebvre y col, 1999; Toutatin y col, 2000).

#### Dosificación.

El porcentaje de inhibición de la ECA tras una dosis única de 0.5mg/ kg administrado a perros normales fue del 99.7% tras 2 horas, del 95.2% tras 12 horas y del 87.3% tras 24 horas. Se encontraron resultados semejantes para los mismos intervalos en dosis de 0.25 mg/kg (97.8% tras 2 hs, 89.2% tras 12hs, 75.7% tras 24hs) y 1mg/kg (99.1%, 94% y 83.1% respectivamente). La inhibición máxima de la ECA tras 15 dosis se alcanzó en los perros que recibieron 0.25 mg /kg de benazepril una vez al día (96.9% a las 2 horas, 92.5% a las 12horas, 83.6% a las 24 horas). Un segundo estudio que también evaluó una única dosis de 0.5mg/ kg de benazepril en perros normales, mostró una inhibición de la ECA del 81% a las 1.5 horas, del 37% a las 12 horas y del 10.3% a las 24 horas (Hamlin, 1998). La administración prolongada de benazepril no fue evaluada.

Un estudio final en el cual se administró 0.5mg/kg por vía oral una vez al día a perros con insuficiencia mitral, demostró una inhibición de la ECA del 33% al cabo de 1 semana, del 28% a las 2 semanas y del 42.7% a las 4 semanas (Kitagawa y col, 1997).

Basándose en estos resultados contradictorios, las recomendaciones actuales de dosis son amplias (0.25 a 0.5mg/ kg por vía oral una o 2 veces al día). Si el benazepril es más efectivo que el enalapril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, permanece sin aclarar (Bulmer y Sisson, 2007).

#### Pruebas que apoyan el uso de Benazepril.

Se han realizado trabajos sobre los efectos a largo plazo del benazepril, como por ejemplo el (multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial), (el ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo), realizado por el grupo " The BENCH" (BENazepril in Canine Heart disease) en mayo de 1999.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y tolerancia de la administración a largo plazo del IECA, benazepril en perros con insuficiencia cardíaca, para ello se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual participaron 16 centros ubicados en Francia, Italia, Suiza y Reino Unido, con un total de 162 perros con clase II y III según la clasificación de (ISACHC) para la insuficiencia cardíaca causada por enfermedad valvular crónica o miocardiopatía dilatada. Se utilizó Benazepril a una dosis mínima de 0,25 mg / kg) o placebo al grupo control, se administraron por vía oral una vez al día durante un máximo de 34 meses, ya sea solo o como complemento a la terapia estándar es decir, los diuréticos y / o digoxina y / o drogas antiarrítmicas (The BENCH Study Group).

Los resultados obtenidos en el trabajo mencionado anteriormente reflejan que, el tiempo de supervivencia del grupo tratado con benazepril fue de 428 días en comparación con el grupo placebo que vivió como máximo 158 días. La tasa de supervivencia después de un año fue de 49% con benazepril y el 20% con placebo. El grupo tratado con benazepril también mejoró la tolerancia al ejercicio y estado clínico global en el día 28 en comparación con el grupo placebo.

En conclusión el benazepril extendió la vida útil de los perros con ISACHC clase II y III de la insuficiencia cardíaca (debido a enfermedad valvular crónica) y fue bien tolerado (The BENCH Study Group).

### 1.6.6.11- RAMIPRIL

El ramipril es un potente inhibidor de la Enzima convertidora de la angiotensina (IECA), de efecto retardado y ampliamente reconocido en medicina humana. Perteneció al grupo de los inhibidores de la ECA que contienen un grupo carboxilo (COOH).

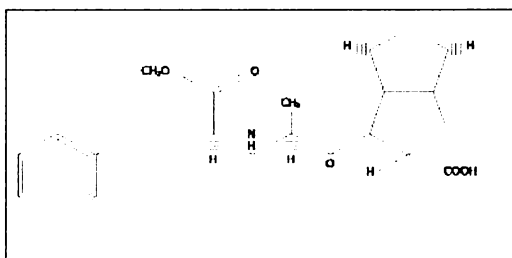


Figura N°8. Estructura molecular del ramipril.  
Fuente: folleto Vasotop ®

#### Características farmacocinéticas.

El ramipril contiene un anillo pentano y es mucho más lipofílico que el enalapril. Se absorbe rápidamente en el tracto intestinal, tras su administración oral. La absorción no se ve influida por la administración simultánea de alimento. Es un profármaco inactivo que experimenta una rápida desesterificación en el hígado para formar ramiprilat, el metabolito diácido farmacológicamente activo. El ramiprilat penetra fácilmente en los tejidos, como el corazón, paredes de los vasos sanguíneos y riñones e inhibe de forma competitiva la ECA producida localmente.

El ramipril se excreta principalmente en forma de ramiprilat, su metabolito activo, tanto a través de la vía biliar (aproximadamente un 60%), como de la urinaria (aproximadamente un 40%) (Bender y col, 1990).

#### Farmacodinamia

El ramiprilat presenta una alta afinidad por la ECA y se une estrechamente a ésta. Su afinidad es mayor que el enalaprilat y que el captopril. Esto puede deberse a que el ramiprilat es más lipofílico que el enalaprilat. El grado de lipofilia influye en el volumen de distribución del fármaco y afecta indirectamente la vida media de éste.

Las cualidades lipofílicas del ramiprilat también prueban que el ramipril presenta mayor capacidad de penetración tisular que los otros IECAS, ya que este fármaco puede atravesar más fácilmente las membranas biológicas (Häggstrom, 2002).

### Dosis recomendada:

0.125mg/ kg por día en perros (Lefebvre y col, 2007).

### Trabajos que apoyan el uso del Ramipril.

Se han realizado trabajos prospectivos, multicentricos y de largo plazo, que evaluaron los efectos del ramipril en el tratamiento de los perros con insuficiencia cardíaca adquirida.

Uno de estos trabajos evaluó el efecto a largo plazo del ramipril en 66 perros con enfermedad cardíaca, 41 perros presentaban miocardiopatía dilatada y los 19 perros restantes presentaban insuficiencia valvular (mitral). Los perros recibieron ramipril a una dosis de 0.125 o 0.250 mg/kg, diariamente. El tratamiento concomitante con furosemida o digitalicos fue agregado según el requerimiento clínico. El seguimiento fue de 2.5 años para los perros con miocardiopatía dilatada y 1.5 años para los perros con falla valvular mitral. El ramipril fue bien tolerado en todos los perros.

La eficacia clínica del ramipril fue más pronunciada en los perros con miocardiopatía dilatada que en aquellos que presentaban falla válvular mitral. En los dos grupos se constató una mejoría de la actividad, agilidad, una disminución en la tos y en la disnea.

Ecocardiográficamente se constató una mejoría en la función sistólica en los pacientes que padecían miocardiopatía dilatada, mostrando una disminución en el diámetro ventricular y un significativo incremento en la fracción de acortamiento.

Este estudio concluyó que el tratamiento con ramipril claramente mejora la calidad de vida y prolonga la expectativa de vida en pacientes con enfermedad cardíaca crónica (Sent y col, 2000).

### 1.6.6.12- IMIDAPRIL.

Es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, que se presenta en forma líquida. Presenta propiedades farmacológicas similares a las del benazepril, enalapril y ramipril (Hamlin y col, 1998). Presenta una vida media de 18-20hs.

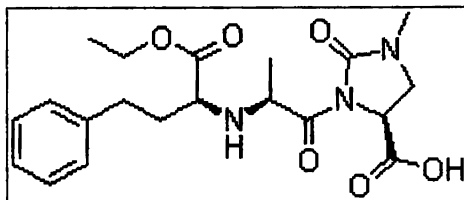


Figura N° 9. Estructura molecular del imidapril.  $C_{20}H_{27}N_3O_6$ .

Fuente: [www.chemblink.com/products/89371-37-9.htm](http://www.chemblink.com/products/89371-37-9.htm)

El Imidapril es excretado por vía renal (40%) y hepática (60%), similar al ramipril. Presenta buen margen de seguridad (Yamada y col, 1992; Amberger y col, 2004)

#### Dosis terapéutica recomendada y frecuencia de dosificación.

La dosis recomendada es de 0.25mg/kg por día (Lefebvre y col, 2007).

#### Trabajos que apoyan el uso del Imidapril.

The FIRST (First Imidapril Randomized Study).

En este estudio, se compararon la eficacia y la tolerancia de la administración de imidapril y enalapril durante un año, en perros con clase II, III y IV de insuficiencia cardíaca. Se inscribieron un total de 128 perros en este estudio. Alrededor de la mitad (47%) de los perros recibió digoxina y / o furosemida como tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en el momento de la inclusión.

Después de tres meses, el 61% y el 52% de los perros tratados con imidapril y enalapril, respectivamente mostraron una mejoría en la calidad de vida (basado en la evaluación de parámetros clínicos como el apetito, fatiga tolerancia al ejercicio, disnea, tos y condición general). Después de 12 meses, hubo una clara mejoría en los 2 grupos, la calidad de vida y el tiempo de supervivencia también fue similar en los dos grupos. El 66% de los perros matriculados seguían con vida después de 12 meses de tratamiento.

La conclusión de este ensayo fue que el imidapril es tan eficaz como el enalapril, el fármaco de referencia, en el tratamiento de perros con NYHA clase II-IV, insuficiencia cardíaca y que ambos inhibidores de la ECA son igualmente tolerados durante la administración a largo plazo (Amberger y col, 2004).

Otro de los estudios realizados fue el "EFFIC" (Efficacy of Imidapril in Congestive Heart Failure).

El propósito de este trabajo fue comparar la eficacia y seguridad del Imidapril con el producto de referencia benazepril.

Los resultados de este trabajo revelaron que la tasa de éxito en el grupo tratado con imidapril fue de 66% en comparación con el 68 % en el grupo benazepril. En cuanto a la seguridad, 35 perros en cada grupo experimentaron al menos un acontecimiento adverso. Nueve perros en cada grupo experimentaron al menos un efecto adverso grave. La diferencia entre estos resultados no fue estadísticamente significativa. En conclusión el trabajo reveló que el Imidapril es tan eficaz y seguro como el producto de referencia, benazepril (Besche y col, 2007).

## **2- Otra opción terapéutica: INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (ARA II).**

Se ha observado que la enzima convertidora de angiotensina tiene otras acciones fisiológicas que no se relacionan con la regulación del SRAA, las cuales influyen de manera generalizada la degradación de varias bradicininas y otros péptidos como la sustancia P (la cual se une a células para la producción de histamina). Estas acciones adicionales son también inhibidas por los IECAS, lo que puede ser responsable por algunas reacciones adversas de estos fármacos, como la producción de prurito en perros, disturbios gastrointestinales y la presencia de tos principalmente en pacientes humanos debido al aumento de la cantidad de bradicinina como se mencionó anteriormente.

Debido a estas desventajas, en años recientes ha tomado auge el descubrimiento y uso de nuevos antagonistas de los receptores de la AT II, como inhibidores más específicos del SRAA. De esta manera aunque no se bloquee directamente la producción de la angiotensina II, si se eliminan las funciones de ésta sobre algunos receptores específicos. Con estas bases se han introducido en medicina humana fármacos como el losartán seguido por el valsartán y el irbesartán, los cuales han sido adoptados en años recientes en medicina veterinaria para el manejo de la insuficiencia cardíaca e hipertensión en perros por medio de experimentos con resultados alentadores (Delgado y Yukie, 2004).

En medicina humana se han realizado estudios para evaluar la eficacia clínica de los IECAS en relación a los ARA II, y se ha demostrado que existe similitud en cuanto al aumento de la supervivencia. También se probaron tratamientos simultáneos con un IECA y un ARA II, para evaluar si esta combinación farmacológica arrojaba un beneficio terapéutico adicional, y se llegó a la conclusión de que la terapia combinada con estos fármacos no trae aparejados beneficios adicionales sino que por el contrario, la combinación de estos fue asociada con un mayor número de efectos adversos (Büchner y col, 2008).

Aún cuando hace falta mayor información acerca del papel y uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes veterinarios, la información disponible hasta el momento sugiere la posibilidad de su uso como una opción de tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en el perro, sin que esto signifique la anulación en el uso de IECAS (Delgado y Yukie, 2004).



### **3- CONCLUSIONES.**

Los Inhibidores de la ECA representan indiscutiblemente uno de los principales grupos terapéuticos en el campo de la cardiología de pequeños animales.

Estos fármacos fueron desarrollados en medicina humana inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial y por consiguiente existe una gran cantidad de información disponible, basada en estudios experimentales en animales, especialmente en perros.

Son también los fármacos para los cuales se han publicado el mayor número de ensayos clínicos en cardiología de pequeños animales, lo que refleja el interés por estas drogas debido a sus beneficios.

Una de las principales ventajas de los inhibidores de la ECA, es el impacto en la supervivencia a largo plazo de los enfermos con insuficiencia cardíaca. Al inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona se produce una atenuación de la respuesta compensadora simpática, así como de la activación neurohumoral. Evitando de esta manera las lesiones subsecuentes, producto de remodelación y fibrosis, por parte de los efectores de este sistema, mejorando así la supervivencia en la ICC canina.

También existe evidencia para recomendar los IECAS, en perros y gatos que presentan enfermedad renal crónica, ya que estas drogas tienen efectos antiproteinúricos, tienden a retrasar la progresión de la falla renal crónica y limitan la extensión de lesiones renales. El alcance de dicho efecto renoprotector aún está en estudio en medicina veterinaria.

Presentan la ventaja de ser mejor tolerados, en comparación con otros fármacos utilizados para el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca congestiva como por ejemplo, agentes inotrópicos, diuréticos etc. Estos constituyen el tratamiento sintomático coadyuvante de la ICC, siendo que no se ha demostrado que estos modifiquen la evolución natural de la enfermedad.

#### **4- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Acquatella, H. (2000). Miocardiopatía dilatada. Avances recientes y tratamiento actual. *Rev Esp Cardiol.* 53:19-27.
2. Ahmed, A. (2002). Interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors: should they be used together in older adults with heart failure? *J Am Geriatr Soc.* 50:1293-1296.
3. Amberger, C. y col. (2004). Comparison of the effects of Imidapril and enalapril in prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. *J Vet Card.* 2:9-16.
4. Atkins, A y col. (2007). Results of veterinary enalapril trial to prove the reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc.* 231:1061-1069.
5. Barret, J; Sisson, D. (2007). Tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En: Ettinger S, Feldman, E. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria.* 6ª ed. Amsterdam. Elsevier. pp.1022-1039.
6. Bender, N; Rangoonwala, B; Rosenthal, J; Vasmant, D. (1990). Physicochemical and enzyme binding kinetic properties of a new angiotensin- converting enzyme inhibitor ramipril and their clinical implications. *Clin Physiol Biochem* 1: 44-52.
7. Besche y col. (2007). Clinical evaluation of imidapril in congestive heart failure in dogs: results of the EFFIC study. *J Small Anim Prac.* 48:265-270.
8. Bonagura, D; Rush, J. (2002). Insuficiencia cardíaca. En; Birchard, Sherding. *Manual clínico de procedimiento en pequeñas especies.* 2ª ed. Madrid. Mc Graw Hill Interamericana. pp:591-607.
9. Border, W; Noble, N. (1998). Interactions of transforming growth actor-  $\beta$  and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31:181–188.
10. Borgarelli, M; Tarducci, A; Tidholm, A; Häggström, J. (2001). Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. *Vet. J.* 162:182-195.
11. Brown S y col. (2003). Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. *Am J Vet Res.* 64:321-327.
12. Brown, S; Brown, C; Jacobs, G; Stiles, J; Wilson, S. (2001). Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril

in cats with induced renal insufficiency. Am J Vet Res. 62:375-383.

13. Büchner, N; Banas, B; Krämer, B; Messerli, F; Bangalore, S; Ram V. McMurray. (2008). Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 359:426-427.
14. Camacho, A. (2007). Cardiomiopatía dilatada congestiva canina. En: Belerenian, G; Mucha, C; Camacho A. Afecciones cardiovasculares en pequeños animales. 2ª ed. Buenos Aires. Intermédica. pp: 261-275.
15. Calvert, C; Hall, G; Jacobs, G; Pickus, C. (1997). Clinical and pathological findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). J Am Vet Med Assoc. 210: 505-511.
16. Calvert, C. (1992). Canine dilated cardiomyopathy. En: Bonagura, J. Kirk's Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice. 6ª ed. Philadelphia. W.B. Saunders. pp. 773-779.
17. Dambach, D; Lannon, A; Sleeper, M; Buchanan, J. (1999). Familial Dilated Cardiomyopathy of Young Portuguese Water Dog. J Vet Intern Med. 13:65-71.
18. Delgado, M; Yukie, V. (2004). Antagonistas de los receptores de angiotensina II: Una nueva opción terapéutica en la insuficiencia cardíaca en perros. AMMVEPE. 4: 140-142.
19. Dukes; McEwan. (2000). Canine dilated cardiomyopathy: Breed manifestations and diagnosis. In Practice 9: 522-530.
20. Ettinger, J; Benitz, M; Ericsson, F y col. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dog with naturally acquired heart failure. J Am Vet Med Assoc. 213: 1573-1577.
21. Fox, P; Sisson, D. (1995). Inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina. En: Kirk. Terapéutica Veterinaria en Pequeños Animales. 12ª ed. México. Mc Graw Hill Interamericana. pp. 848-853.
22. Gil, L; Villar, R. (2002). Péptidos: angiotensinas, cininas, péptidos natriureticos y endotelinas. En: Botana, L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid. Intermédica. pp.336-349.
23. González de Dios, J; Perdikidis, L. (2006). Es prudente evitar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como tratamiento antihipertensivo en el primer trimestre de la gestación. Evid Pediatr. 2: 45-50.

24. Haggstrom, J. (2002). Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el perro mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Whaltam focus*, 12:4-14.
25. Häggström J y col, (2007). Cardiopatías valvulares adquiridas. En: Ettinger S, Feldman E. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. 6ª ed. Amsterdam. Elsevier, pp.1022-1039.
26. Hamlin, R. (1970). Insuficiencia cardíaca congestiva. En: Kirk. *Terapéutica Veterinaria*. Barcelona, Continental. pp. 229-232.
27. Hamlin, R; Nakayama, T. (1998). Comparison of some Pharmacokinetic Parameters of 5 Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitor in Normal Beagles. *J Vet Int Med*. 12: 93-95.
28. Herrtage, M. (2006). Alteraciones cardiovasculares. En: Schaer M. *Medicina clínica del perro y el gato*. Madrid. Elsevier. pp.121-162.
29. Holland, M; Stobie, D; Shapiro, W. (1996). Pancytopenia associated with administration of captopril in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 208:1683-1686.
30. Kitagawa, H y col. (1997). Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. *J Vet Med Sci*. 59:513-520.
31. Kitagawa y col. (2000). Plasma Concentrations of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Benazepril, and its active metabolite, Benazeprilat, after repeated administration of Benazepril in dogs with experimental kidney impairment. *J Vet Med Sci*. 62:179-185.
32. Kittleson, M. (2004). Fármacos utilizados en el manejo de la insuficiencia cardíaca y arritmias. En: Maddison, J; Stehen, W; Church, D. *Farmacología clínica en pequeños animales*. Buenos Aires, Intermédica, pp. 297-358.
33. Kwart, C; Häggstrom, J y col. (2002). (Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Int Med*. 16:80-88.
34. Lee y col. (2001). Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitor. *Hypertension* 38:166- 171.
35. Lefebvre, H; Brown, S; Chetboul, V; King, A; Pouchelon, J; Toutain, P.(2007). Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors in Veterinary Medicine. *Curr Pharm Des* .13:1347- 1361.
36. Lefebvre, H; Toutain, P. (2004). Angiotensin- converting enzyme inhibitors in the therapy of renal disease. *J Vet Phar Ther*. 27:265-281.

37. Lefebvre, H; Laroute, V; Concordet, D y col. (1999). Effect of renal impairment on the disposition of orally administered enalapril, benazepril, and their active metabolites. *J Vet Int Med.* 13:21-27.
38. Lombard, C. (2001). Positive inotropic therapy for DCM and new treatment concepts. *Proceedings. 7<sup>th</sup> FECAVA & 47<sup>th</sup> Annual Congress of the FK-DVG.* Berlin. pp 127-135.
39. López, H; Sumano; Ocampo, L. (2006). Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular En: López, H; Sumano; Ocampo, L. *Farmacología veterinaria.* 3<sup>a</sup> ed. México, Mc Graw Hill. pp. 947-988.
40. Mac Fadyen, R y col. (1999). How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 82: 57-61.
41. Martínez, R. (2007). Insuficiencia cardíaca canina; aspectos fisiopatológicos para su manejo clínico. En: Belerenian, G; Mucha, C; Camacho A. *Afecciones cardiovasculares en pequeños animales.* 2<sup>a</sup> ed, Buenos Aires, Intermédica. pp.191-206.
42. Mathieu, M; Motte, S; Ray, L; Pensis, A; Jespers, P. (2006). Effects of the ramipril on renal function during progressive over pacing- induced heart failure in dog. *Am J Vet Res.* 67:1236-1237.
43. Meurs, K. (2007). Miocardiopatías Primarias en el perro. En: Ettinger S, Feldman E. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria.* 6<sup>a</sup> ed. Amsterdam. Elsevier, pp.1077-1082.
44. Mishina, M; Watanabe, T. (2008). Development of Hypertension and effects of Benazepril hydrochloride in Canine Remnant Kidney Model of chronic renal failure. *J Vet Med Sci.* 70:455-460.
45. Mucha, C. (2007).a). Degeneración valvular mixomatosa. REDVET. Revista electrónica de Veterinaria 1695-7504.Vol. VIII (7). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707.html>. Fecha de consulta. 20/09/2008.
46. Mucha, C. (2007).b). Insuficiencia valvular mitral. En: Belerenian G, Camacho A. *Afecciones cardiovasculares en pequeños animales.* 2<sup>a</sup> ed. Buenos Aires. Intermédica. pp.261-275.
47. Muir, W; Bonagura, J. (2002). Fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En: Birchard ; Sherding. *Manual clínico de procedimiento en pequeñas especies* 2<sup>a</sup> ed. Madrid, Mc Graw Hill. pp. 569-589.
48. Murad, F. (1991). Agentes usados para el tratamiento de la angina: nitratos orgánicos, bloqueadores de los canales del calcio y antagonistas  $\beta$ -adrenergicos. En Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 8<sup>a</sup> ed. Bs. As. Panamericana. pp 747-765.

49. Naim, H. (1992). Angiotensin-converting enzyme of the human small intestine. *Biochem J.* 286: 451-457.
50. O'Grady, M; Horne, R. (1995). Outcome of 103 asymptomatic Doberman pinschers: Incidence of dilated cardiomyopathy in a longitudinal study. *J Vet Int Med.* 9:199-208.
51. Online Database of Chemicals from Around the World. Disponible en: [www.chemblink.com/products/89371-37-9.htm](http://www.chemblink.com/products/89371-37-9.htm). Fecha de consulta 20/10/2008.
52. Opie, L. (1995). *Drugs for the Heart*. W.B. Saunders Company, Philadelphia Nueva York. 300p.
53. Ortega, M; Gómez, (2007). Comparación en el manejo de pacientes con degeneración mixomatosa mitral con enalapril o con la combinación Enalapril - espironolactona. Disponible en: [www.unicolmayor.edu.co/invest\\_nova/NOVA/NOVA7\\_42\\_47.PDF](http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/NOVA7_42_47.PDF). Fecha de consulta 05/10/2008.
54. Pouchelon J y col. (2008). Effect of Benazepril on survival and cardiac events in dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease: A retrospective Study of 114 cases. *J Vet Int Med.* 22:905- 914.
55. Pumb, D. (2006). *Manual de Farmacología Veterinaria 5ª ed.* Buenos Aires. Intermédica, 870 p.
56. Roca, R. (1998). Nuevos aportes en el tratamiento médico de la valvulopatía mitral crónica en el perro. *Jornadas técnicas de interacción docente – egresado*, Montevideo, pp. 1-7.
57. Roth, A. (1993). Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in Dogs with Congestive heart Failure. *Comp Con Edu Prac Vet.* 15:1240-1261.
58. Scott A. (2003). Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. *Am J Vet Res.* 64:321-327.
59. Sent, U; Haarer, M; Hutting, A. (2000). Results of a prospective multicentre trial on long- term treatment with Ramipril (Vasotop ®) in dogs with naturally acquired heart failure. *Kleintierparxis* 2:203-214.
60. Sisson, D. (2001). Tratamiento Médico de la insuficiencia cardiaca congestiva resistente en caninos. En: Kirk. *Terapéutica Veterinaria en Pequeños animales*, tomo 2, 13ª ed. Madrid, Mc Graw Hill Interamericana. pp. 804-809.

61. Sisson, D; Thomas, W; Keene, B. (2000). Primary myocardial disease in the dog. En: Ettinger, S; Feldman, E. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia W.B. Saunders Company, pp 874-895.
62. Suarez, M. (2007). Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. RECVET. Vol. II, N° 01-04. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n01a0407.html>. Fecha de consulta: 5/09/08.
63. Teo, K y col. (2002). Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet. 360:1037-1043.
64. "The BENCH" (BENazepril in Canine Heart disease).(1999) The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo- controlled, long- term clinical trial. J Vet Card. 1:7-18.
65. The COVE Study Group. (1995). Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. J Vet Int Med. 9:243-252.
66. The IMPROVE Study Group. (1995). Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the invasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril study. J Vet Int Med. 9: 234-242.
67. Thomason, J; Rockwell, J; Fallaw, T. (2007). Influence of combined angiotensin- converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K<sup>+</sup>, Mg<sup>+</sup>, and Na<sup>+</sup> , concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease. J Vet Cardiol. 2:103-108.
68. Tidholm, A; Häggström, J; Borgarelli, M; Tarducci, A. (2001). Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. Vet J.162: 92-107.
69. Tilley, L (1979). Essentials of canine and feline electrocardiography. London. Mosby, 400p.
70. Toutain, P; Lefebvre, H; Laurote, V. (2000). New insight on effects of kidney insufficiency on disposition of angiotensin- converting- enzyme inhibitors: Case of enalapril and Benazepril in dogs. J Pharm Exp Ther. 292:1094-1103.
71. Ware, W. (2000). Terapéutica de la insuficiencia cardiaca congestiva, En: Couto, G; Nelson, R. Medicina Interna de Animales Pequeños. 2<sup>a</sup> ed, Buenos Aires, Inter- Médica. pp.51-73.

72. Ware, W. (2001). Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca crónica en el paciente externo. En: Kirk. *Terapéutica Veterinaria en Pequeños animales*. tomo 2, 13ª ed. Madrid, Mc Graw Hill Interamericana. pp.799-804.
73. Ware, W. (2004). Enfermedades del miocardio. En: Rhea, V; Morgan; Ronad, M; Bright, M. *Clínica de pequeños animales*. 4ª ed. Madrid. Elsevier, 89-101.
74. Ware, W. (2005). *Terapéutica de la insuficiencia cardíaca congestiva*, En: Couto G, Nelson R, *Medicina Interna de Animales Pequeños*. 3ª ed, Buenos Aires, Inter-Médica. pp.51-73.
75. Weber. (2001). *Farmacología de la insuficiencia cardíaca congestiva*. En: Lorenze, L; Lazo, J. *Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman y Gillman*. 11ª ed, Madrid, Mc Graw Hill, pp. 869-897.
76. Yamada y col. (1992). Metabolic fate of the new Angiotensin- Converting Enzyme inhibitor imidapril in animals: Absorption, pharmacokinetics and excretion in rats and dogs. *Drugs Res*. 42: 457-465.