



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA



"USO DE DIURÉTICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA EN PERROS"

Por

María Agustina BENTANCOR GONZALEZ

TESIS DE GRADO presentado como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Higiene, Inspección Control y Tecnología de los Alimentos

MODALIDAD: Revisión Monográfica

MONTEVIDEO
URUGUAY
2019

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Dra. Natalie Ruiz

Segundo miembro (Tutor):

Dr. Alejandro Benech

Tercer miembro:

Dra. Daniela Izquierdo

Fecha:

22 de Noviembre 2019

Autores:

Br. Agustina Bentancor

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi tutor, Dr. Alejandro Benech, por la propuesta del tema, su disposición, paciencia y enseñanza en este proceso.

Al personal de Biblioteca, por su paciencia y ayuda en el proceso de búsqueda de material bibliográfico, así como también por el tiempo prestado.

A los docentes de Facultad de Veterinaria por sus enseñanzas a lo largo de este recorrido.

A mis compañeros y amigos de mi casa de estudios, por hacer más fácil el camino.

A mi familia, amigos, y a mi novio, por apoyarme en los momentos difíciles y acompañarme con paciencia y amor.

Agradezco especialmente a mis padres, por los valores inculcados, por el amor, y por estar presentes en cada etapa de mi vida. Gracias por impulsarme a seguir adelante luego de cada tropezón, su amor me permitió llegar hasta acá.

TABLA DE CONTENIDO

| | Página |
|---|-----------|
| PÁGINA DE APROBACIÓN..... | 2 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 3 |
| RESUMEN..... | 6 |
| SUMMARY..... | 7 |
| INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| OBJETIVO DEL TRABAJO..... | 11 |
| REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 12 |
| INSUFICIENCIA CARDÍACA..... | 12 |
| Enfermedad valvular auriculoventricular degenerativa..... | 12 |
| Cardiomiopatía Dilatada..... | 14 |
| ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA..... | 16 |
| Activación del Sistema Nervioso Simpático..... | 17 |
| Activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona..... | 17 |
| CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA..... | 19 |
| Clasificación de Insuficiencia Cardíaca..... | 19 |
| Tratamiento: Terapia Farmacológica y lineamientos generales..... | 21 |
| DIURÉTICOS..... | 24 |
| Clasificación..... | 24 |
| TIAZIDAS..... | 25 |

| | |
|---|-----------|
| Acción..... | 25 |
| Farmacocinética y dosificación..... | 26 |
| Indicaciones..... | 26 |
| AHORRADORES DE POTASIO..... | 27 |
| Acción..... | 27 |
| Farmacocinética y dosificación..... | 27 |
| Indicaciones..... | 28 |
| DIURÉTICOS DE ASA..... | 28 |
| Acción..... | 28 |
| Farmacocinética y dosificación..... | 29 |
| Indicaciones..... | 31 |
| EFFECTOS ADVERSOS Y RESISTENCIA A DIURÉTICOS..... | 31 |
| TERAPIAS ALTERNATIVAS A DIURÉTICOS..... | 32 |
| Estudios realizados para comprobar eficacia de plantas medicinales con efectos diuréticos..... | 33 |
| CONCLUSIONES..... | 36 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 38 |

RESUMEN

Desde largo tiempo, la inclusión de los pequeños animales en la dinámica familiar ha llevado a que la Clínica Veterinaria se coloque en un lugar de suma importancia, lo cual desafía a los profesionales a la constante actualización en materia de enfermedades y terapéutica, en respuesta a la compleja casuística que se presenta. Las enfermedades cardíacas, representan un gran porcentaje dentro de las patologías más frecuentes, y constituyen una de las principales causas de muerte, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Esto ha llevado a la investigación constante en materia de intervención y tratamiento, con el fin de mejorar la calidad y el tiempo de vida, en pacientes que padecen de alguna afección cardíaca. Los Diuréticos han sido considerados fármacos de primera línea para el tratamiento de Insuficiencia cardíaca, gracias al alivio que producen a nivel de sintomatología de congestión.

Si bien la Furosemida es el de mayor conocimiento, se han comprobado efectos benéficos en otros grupos. No obstante, dada la confirmación de efectos adversos y resistencia a estos fármacos, se ha visto la necesidad de estudios en base a terapias alternativas.

Este trabajo, pretende realizar una actualización en conceptos y utilización, de los Diuréticos, como parte del tratamiento de base en insuficiencia cardíaca, así como también, explicar los mecanismos de desarrollo de esta afección, y como los diuréticos actúan para contrarrestar sus efectos.

SUMMARY

Since a long time ago, small animals have been part of family life, so, Veterinary Clinics have become important in our society. This challenges professionals to be constantly updated in the diseases and therapeutic fields to face the complex case studies. Heart disease represents a big percentage among the most common pathologies, and it is one of the principal causes of death, especially in elderly people. This fact led to a constant research on intervention and treatment, in order to improve the quality of life and lengthen the life of patients who have a heart condition. Diuretics produce a relief of congestion symptoms, therefore they have been considered first-line drugs for heart failure treatment.

While Furosemide is the most known drug, other groups have shown good results. However, given the confirmation of adverse effects and resistance to these drugs, it has been necessary to start studies based on alternative therapies.

The aims of this work are to update the concepts and uses of diuretics as a part of heart disease treatment, and to explain the development mechanisms of this affection and how diuretics work.

INTRODUCCIÓN

En la sociedad actual, los pequeños animales han sido incorporados como miembros de la familia, lo que lleva a que los propietarios consulten con mayor frecuencia al médico veterinario. En clínica veterinaria, las enfermedades cardiorespiratorias, constituyen una gran proporción de la casuística, donde la ocurrencia de afecciones cardíacas representa aproximadamente un 10%, y las enfermedades congénitas simbolizan 1 de cada 10 de ellas, presentándose la mayoría de los casos en animales jóvenes (Martin y Corcoran, 1997; Álvarez y Cruz, 2009).

En un estudio que data de 1996, fue realizada una experiencia con más de 9.000 pacientes, en la cual, se detectó que las enfermedades cardíacas, fueron la segunda causa más habitual de muerte en perros, con un porcentaje del 16.3% (Álvarez y Flórez, 2012).

La enfermedad valvular mitral crónica debida a degeneración mixomatosa, es la lesión cardiovascular más frecuente en perros, y se ha reconocido por más de 100 años como causante de falla cardíaca congestiva, la misma afecta en un 85% a los perros mayores de 13 años, y responde como causa de un 75% de las cardiopatías pudiendo llegar a ser del 90% en perros de razas pequeñas, mayores a 8 años (Atkins, 2011; Benavides y col, 2014).

La insuficiencia cardíaca es definida como un síndrome clínico; consecuencia de una patología dentro del orden cardíaco, derivando de esta, una disfunción sistólica y/o diastólica de gravedad suficiente como para exceder los mecanismos compensatorios del sistema cardiovascular, lo que causa síntomas clínicos tales como congestión y edema (edema pulmonar, ascitis, derrame pleural, etc.) y/o una baja de la perfusión periférica (disminución del gasto cardíaco) en reposo o posterior al ejercicio (Kittleson y Kienle, 2000).

Si bien la insuficiencia cardíaca en caninos puede ser desencadenada por muchas etiologías, la regurgitación valvular secundaria a la enfermedad de la válvula mitral degenerativa mixomatosa, es la afección cardíaca más común descrita como causa de la insuficiencia cardíaca en perros, la cual en etapas finales podría provocar disnea, síncope, cianosis, incluso la muerte, por lo tanto, el diagnóstico temprano y el manejo adecuado del edema pulmonar, ayudaría a prevenir la disnea y el deterioro de la insuficiencia cardíaca congestiva (Álvarez y Cruz, 2009; De Madron y col., 2011; Tae Kim y col., 2017).

Una vez que los pacientes llegan a desarrollar la etapa antes mencionada, la mayor parte de estos muere entre los 6 a 14 meses luego de la aparición de signos clínicos. Sin embargo, los pacientes que reciben un diagnóstico temprano, tienen un porcentaje

aproximado de supervivencia del 80%, y suelen tener una buena calidad de vida durante el tratamiento (De Madron y col., 2011; McGinnis y Estrada, 2018).

La comprensión de la patogenia y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha tenido notables cambios en las últimas décadas, dentro de lo que se destaca el conocimiento de que el corazón puede fallar debido a una disfunción tanto diastólica, como sistólica. Las alteraciones hemodinámicas tienen menos importancia en su manejo que la respuesta neurohormonal inadaptada, debido a una caída en el gasto cardíaco, ya que los mayores beneficios clínicos se derivan de terapias que tienden a mitigar esta respuesta del organismo, frente a la insuficiencia cardíaca. A su vez, ha habido un gran avance en cuanto a nuevos medicamentos y protocolos introducidos para el tratamiento de la enfermedad cardíaca (Atkins, 2011).

Las manifestaciones clínicas más significativas de la insuficiencia cardíaca, tales como la disnea (debido a edema pulmonar o derrame pleural) y ascitis, se atribuyen directamente a la retención de sodio y líquidos que resulta de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Atkins, 2011).

Cuando se está frente a una disminución del gasto cardíaco, también se enfrenta a un aumento de la descarga simpática, lo que conlleva a una vasoconstricción renal, dando como resultado un descenso de la circulación. Esta disminución ocasiona una liberación de renina, a partir de la activación del aparato yuxtaglomerular, a causa de la estimulación de los receptores beta adrenérgicos, ocasionando un aumento de la Angiotensina II (AGT II) y la Aldosterona, para aumentar la presión y la fracción de filtración glomerular.

La AGT II provocará vasoconstricción periférica, estimulación de la sed y la liberación de ADH. La aldosterona (cuya liberación es estimulada por la AGT II), produce retención de sodio a nivel renal, con el consecuente arrastre de agua a la circulación. Las acciones conjugadas de ambos mecanismos resultará en retención de agua, aumentando el volumen circulante y de la precarga; si bien esto ayudará a mantener la presión de llenado cardíaco y por tanto aumentar el gasto, también desencadenará un aumento significativo de las presiones de llenado, lo que provocará edemas y derrames cavitarios (Ettinger y Feldman, 2007).

Al momento de instaurar un tratamiento adecuado, es necesario tener en cuenta que el objetivo principal radica en disminuir la formación de edema y derrames, además de mejorar el GC (Kittleson y Kienle, 2000).

Como complemento, se debe apuntar a corregir los síntomas clínicos desarrollados durante el proceso, siguiendo un protocolo de tratamiento, el cual actúa a diferentes niveles, basándose en la unión de diversas pautas (Belerenian y col. 2007).

A lo largo de varias décadas la combinación de diuréticos, glucósidos cardíacos, suplementación con oxígeno, disminución de sal en la dieta y descanso, ha sido el patrón terapéutico de elección para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca tanto en humanos como en animales (Omamegbe y Nwoha, 2013).

En los últimos años, diversos estudios han llevado a la modificación de los protocolos de tratamiento. Al momento de instaurar un tratamiento farmacológico de la ICC, debería tenerse en cuenta la asociación de diuréticos e inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), que al bloquear la producción de aldosterona, se concluiría la retención de líquidos y sodio, además, de optimizar el gasto cardíaco y el ejercicio, atenuando la remodelación patológica cardiovascular, producida por la Angiotensina II y la Aldosterona (Kittleson y Kienle ,2000; Atkins, 2011).

Otras drogas que pueden asociarse a este tratamiento son la espironolactona, los antioxidantes y manejo dietético, además de los antiarrítmicos, cuando se desarrollan arritmias secundarias (Talavera y Fernández, 2005).

Aunque no hace mucho tiempo, se utilizaba con frecuencia la digoxina, Atkins y col (2009), no recomiendan el uso de glucósidos digitálicos en un protocolo de tratamiento, salvo para etapas avanzadas.

Los diuréticos conforman el grupo de medicamentos más efectivos al momento de la terapéutica, apuntada a la reducción del volumen de sangre en circulación y disminución de edema y derrame. Estos se clasifican en tres grupos teniendo en cuenta su mecanismo de acción, y su capacidad para promover la excreción de agua y sodio: Tiazidas, Diuréticos ahorradores de potasio y Diuréticos de asa (Talavera y Fernández, 2005; Talukdar y col. 2016).

Los diuréticos de asa resultan de elección para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, tanto en humanos como animales, debido a la capacidad de los mismos, al momento de reducir la presión hidrostática intravascular y de minimizar signos asociados a la formación de edemas. Este grupo está conformado principalmente por la furosemida y la torasemida, las cuales son utilizadas con frecuencia en medicina humana; y aunque se demuestra que el uso de torasemida resulta más favorable debido a su farmacocinética, seguridad y eficacia. En Medicina Veterinaria no está extendido aún su uso. Por tanto, la furosemida es la que resulta de elección (Peddle y col. 2012).

Si bien la terapéutica debe abordarse teniendo en cuenta variados aspectos, el uso de diuréticos en la misma, desempeña un rol fundamental ya que son los fármacos más eficaces a corto plazo en conseguir beneficios sintomáticos y controlar la retención de líquidos (Ettinger y Feldman, 2007).

OBJETIVO DEL TRABAJO

1. Actualizar los conocimientos teóricos asociados al uso de Diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca se define como la incapacidad que tiene el corazón, para cumplir con su función de adaptación a los requerimientos de entrega de nutrientes y oxígeno demandado por los tejidos. La disminución del gasto cardíaco y la insuficiente oxigenación, se ven aumentados cuando el animal abandona su estado de reposo, dejando aún más en evidencia la incapacidad del corazón para adaptarse a los requerimientos demandados por el organismo (Belerenian y col. 2007).

Existen variadas enfermedades cardíacas y pericárdicas que actúan como causa de la insuficiencia cardíaca, entre las que se destacan la regurgitación valvular, la insuficiencia miocárdica, conocida como cardiomiopatía dilatada (Kittleson y Kienle, 2000).

Enfermedad valvular auriculoventricular degenerativa

La Enfermedad valvular auriculoventricular degenerativa en caninos, es la principal causa de insuficiencia cardíaca, seguida de patologías del miocardio, las cuales cursan con disminución de la función contráctil y agrandamiento de las cámaras; la mayoría de estas, son consideradas como Cardiomiopatía dilatada idiopática (Nelson y Couto, 2000).

La Enfermedad de la válvula mitral degenerativa crónica, como resultado de la degeneración mixomatosa, es la patología cardiovascular adquirida más frecuente en perros (Borgarelli y col, 2012).

Se estima que el 75 % de los pacientes caninos llegados a la clínica por consulta cardiológica, son diagnosticados en diferentes estadios de esta enfermedad, pudiendo llegar al 90% en perros mayores a 8 años de razas pequeñas (Benavides y col, 2014).

La presentación clínica, se muestra con mayor frecuencia en perros que superan los 7 años y poseen un peso por debajo de los 15 kg, no habiendo asociación epidemiológica ni de supervivencia, con el sexo del animal. No obstante, estudios afirman mayor predisposición en perros machos (Gómez y Collazos, 2010; Tae Kim y col, 2017).

Según la Declaración de consenso de Medicina Interna, del Colegio Americano de Veterinaria (2009), se clasifica a la enfermedad cardíaca y falla en perros con Enfermedad Valvular Degenerativa, según su gravedad, en 4 etapas:

La etapa A, en la cual se encuentran perros, con alto riesgo de contraer la enfermedad, como los King Charles Spaniel, Dastchund y Caniche, pero que todavía no han desarrollado una patología cardíaca estructural.

La etapa B o preclínica, donde los perros manifiestan soplos cardíacos como resultado de regurgitación mitral, pero no poseen síntomas manifiestos, actuales o previos de Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Las etapas C y D, que describen perros con Enfermedad Valvular Degenerativa, con avance a ICC (Mattin y col, 2018).

El período inicial de la enfermedad (Etapa B), es caracterizado por no mostrar síntomas, el cual puede establecerse durante varios años, e incluso toda la vida del paciente. Sin embargo, este período podría progresar a una fase sintomática, caracterizada por la presencia de signos moderados a graves, de ICC (Petit y col, 2013).

Por esta razón, al momento de instaurar un diagnóstico en pacientes que presentan signos de congestión (edema pulmonar o ascitis), la presencia de un soplo mitral o tricuspídeo regurgitativo, lleva a la sospecha de la presencia de la enfermedad, ya que este, representa el signo más frecuente en animales afectados, y se halla asociado a un mayor riesgo de muerte (Gómez y Collazos, 2010; Borgarelli y col, 2012).

El proceso degenerativo avanza de forma casi imperceptible durante un período de tiempo prolongado, y por este motivo, el diagnóstico del soplo, debe ser apreciado mediante técnicas ecocardiográficas, que permitan determinar el remodelamiento de los ventrículos y las aurículas (Gómez-Duarte, 2011).

Si bien hasta el momento, la etiología de la degeneración valvular, no es del todo precisa, se plantea que puede estar ligado a un trastorno de contenido, organización o síntesis de colágeno, o a una anomalía bioquímica en la composición del mismo. Otra de las teorías que se maneja, es la asociación a un modelo hereditario poligénico, lo que permite deducir, que los procesos de deterioro de la matriz extracelular de las válvulas, podrían presentarse antes de la aparición de los síntomas (Gómez y Collazos, 2010; Benavides y col, 2014).

El proceso degenerativo, comienza afectando en primer lugar las valvas y cuerdas tendinosas de las válvulas mitral y tricúspide. En un 60% de los casos solo se afecta la válvula mitral; en un 30% la válvula mitral y la tricúspide; y solo la tricúspide en un 10%, presentándose como lesión principal del proceso, un engrosamiento de las valvas. Estas lesiones inicialmente son puntiformes, que posteriormente pasan a agruparse en pequeños nódulos, los cuales se unen formando áreas más extensas, produciendo un aumento del tejido valvular, que lleva a la retracción de estas (Benavides y col, 2014).

En las primeras etapas de la enfermedad, el estiramiento de las cuerdas tendinosas y debilidad del tejido valvular produce un prolapso mitral, en un comienzo sin regurgitación, lo que posteriormente con la evolución del proceso conlleva a una falla en la coaptación de las valvas, provocando de esta manera, la regurgitación de sangre desde el ventrículo hacia la aurícula, lo que traerá como consecuencia una disminución del gasto cardiaco, trayendo consigo una sobrecarga de volumen, con hipertrofia excéntrica e insuficiencia cardíaca congestiva; además de la presentación de un signo clave de la enfermedad, como lo es el soplo cardíaco (Benavides y col, 2014).

A nivel histológico, la enfermedad es caracterizada por una expansión de la *pars spongiosa*, la cual estimula a la apreciación de esta como tejido mesenquimatoso embrionario, dando el nombre de tejido mixomatoso. Este tejido está formado por células ahusadas y estrelladas, inmersas en una matriz extracelular compuesta por mucopolisacáridos. A su vez, esta expansión de la *pars spongiosa*, invade la *pars fibrosa*, produciendo una disrupción focal de la misma, lo que incluirá cambios en la hialinización, dilatación y fragmentación de los haces (Benavides y col, 2014).

Estos cambios histopatológicos, se encuentran presentes en los animales asintomáticos, por lo que es posible que el proceso ocurra antecediendo a la aparición de los síntomas. Por esta razón es importante realizar una valoración preventiva mediante el uso de la ecocardiografía, para determinar los cambios en las aletas valvulares y la aparición de insuficiencias valvulares tempranas, así como vigilar o tomar la decisión de instaurar un tratamiento adecuado. Se debe investigar la evolución de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico temprano, y determinar la existencia de factores de riesgo que aceleren el proceso de aparición de los signos, para disminuir la morbilidad y mortalidad (Gómez y Collazos, 2010).

Cardiomiopatía Dilatada

La cardiomiopatía dilatada es la segunda causa de insuficiencia cardíaca en el perro, definiendo a la insuficiencia como sistólica y diastólica por la rigidez del miocardio, pudiendo presentarse de forma primaria o secundaria. Cuando se presenta de forma primaria, se denomina como Cardiomiopatía dilatada idiopática (Kittlesson y Kienle, 2000; Soares y col, 2010).

La incidencia de la CMD en perros, es alta, se maneja que de 600 casos presentados, son diagnosticados entre dos y seis. En cuanto a las razas, la prevalencia es mayor en caninos puros de tamaño grandes y gigante, como Doberman pinscher, Irish wolfhound, Scottish deerhound y Gran danés, siendo raro el diagnóstico en perros mestizos (Tilley y col, 2009; Tarazona y col, 2014).

Sin embargo, un estudio realizado por Jiménez y col (2015), reporta un caso de CMD por degeneración valvular mixomatosa, en hembra mestiza, de aproximadamente un año de edad.

La mayoría de los casos se presentan en machos, sobre todo en Doberman pinscher. La edad típica de presentación se da entre los 6 y los 8 años, y si bien la prevalencia de la CMD suele disminuir con la edad, se han reportado casos en caninos de corta edad, por lo que, ante la presencia de cachorros que presenten signos de insuficiencia cardíaca congestiva, debe ser considerado dentro de los diferenciales (Kittleson y Kienle, 2000; Tilley y col, 2009; Tarazona y col, 2014).

La etiología es incierta, sin embargo, se manejan variadas hipótesis relacionadas a factores genéticos (especialmente en las razas con elevada incidencia) trastornos en el metabolismo miocárdico de la L- carnitina, asociado a deficiencias nutricionales, anomalías inmunológicas, enfermedades infecciosas, entre otras (Nelson y Couto, 2000; Thidolm y col, 2001).

Estudios realizados, han demostrado que tanto la función diastólica, como la sistólica, cumplen un rol manifiesto en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la función sistólica, sería el determinante del resultado clínico (Soares y col, 2010).

La reducción de la contractilidad miocárdica es lo que caracteriza a la cardiomiopatía dilatada (CMD), esto tiene como consecuencia, un aumento inicial del diámetro y volumen en la última etapa de la sístole, como forma de compensar un aumento en el diámetro y el volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole, lo que resulta en una dilatación cardíaca progresiva (Nelson y Couto, 2000; Kittleson y Kienle, 2000).

Al disminuir el volumen minuto, comienzan a activarse los mecanismos compensatorios simpáticos hormonales y renales, resultando en un incremento de la frecuencia cardíaca, resistencia vascular periférica y retención de volumen. A su vez el insuficiente flujo sanguíneo anterógrado afecta la perfusión coronaria, provocando una isquemia de miocardio, la cual perjudica su funcionamiento, predisponiendo a arritmias, sobre todo las atriales, que contribuyen significativamente en el volumen telediastólico ventricular, por lo tanto, este desorden atrial secundario a la fibrilación, puede predisponer a la reducción del volumen minuto provocando descompensación clínica (Nelson y Couto, 2000).

El diagnóstico a través de la auscultación suele revelar un suave y regurgitante soplo sistólico sobre la región de la válvula mitral; en el electrocardiograma, la anomalía que se presenta con mayor frecuencia es la fibrilación auricular, sin embargo también han sido descritas las despolarizaciones ventriculares prematuras y la taquicardia ventricular, esta última con alta incidencia (Thidolm y col, 2001; Yamaki y col, 2007).

En la radiografía torácica de perros en fase sintomática o clínica, el edema pulmonar es el hallazgo más común, no obstante, también se hacen presentes signos de Insuficiencia cardíaca derecha, tales como ascitis, derrame pleural y pericárdico, sobre todo en razas gigantes (Thidolm y col, 2001).

La CMD presenta dos estadios definidos como pre-clínico y clínico. La fase pre-clínica es la más extensa, donde el paciente podría permanecer la mayor parte de su vida. Durante este estadio, la función del miocardio asociada a una serie de mecanismos compensatorios, bastan para mantener una hemodinámica normal (Kittleson y Kienle, 2000; Dukes-McEwan y col, 2003).

En la fase definida como clínica, la cual suele aparecer al final de la vida del paciente, es en la que se manifiestan los signos característicos de un corazón congestivo, incluyendo disnea, tos, depresión, intolerancia al ejercicio, inapetencia, síncope, pérdida de peso, distensión abdominal y polidipsia (Kittleson y Kienle, 2000; Dukes-McEwan y col, 2003).

Estudios sugieren que el pronóstico de la CMD es malo, justificando esto en que la media de supervivencia se enmarcó en poco más de 2 meses, influyendo en esto de manera considerable, la edad temprana de presentación, y la presencia de disnea y ascitis. Sin embargo, también se indicó que los pacientes que sobreviven más de 7 meses, tienen una amplia probabilidad de sobrevivir hasta 40 semanas posteriores al diagnóstico (Monnet y col, 1995; Dukes-McEwan y col, 2003).

Teniendo en cuenta que esta enfermedad es de tipo degenerativa y progresiva, el tratamiento debe apuntar a disminuir las causas que generan la falla cardíaca y a controlar los signos de congestión (Orozco y col, 2004).

ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Son varias las cardiopatías que avanzan hacia una insuficiencia cardíaca. Sin distinción de causa, lo que ocurre en primer lugar, es una disminución del gasto cardíaco, provocando un descenso en la presión arterial, lo que origina signos clínicos, pertenecientes a un cuadro de activación crónica de mecanismos compensadores, desencadenados para mantener y recuperar la presión arterial, sin embargo, la activación prolongada de estos mecanismos, resulta con cuadros clínicos adversos en los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca (Tang y Francis, 2005; Ettinger y Feldman, 2007).

La insuficiencia cardíaca, puede ser comprendida como un modelo neurohormonal o neuroendócrino, en el cual, el cuadro avanza como resultado de la sobreexpresión de moléculas activadas biológicamente, capaces de ejercer un efecto negativo a largo plazo, a nivel cardíaco y circulatorio (Álvarez y Flórez, 2012).

Estos mecanismos compensadores, tienen como finalidad la preservación del flujo sanguíneo y la presión arterial, lo cual se logra mediante un aumento en la retención de sodio y agua en riñón, y una vasoconstricción periférica. El sistema nervioso simpático (SNS) y el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) son esenciales para lograr estos efectos, junto con la activación de la Arginina Vasopresina u Hormona Antidiurética (HAD) y la Endotelina-1 (ET-1), favoreciendo la retención de líquidos y vasoconstricción. En contraposición a esto, el Péptido Natriurético, actúa como un sistema contrarregulador intrínseco, el cual favorece la vasodilatación y la diuresis, viéndose esto abrumado, en pacientes con un cuadro avanzado (Tang y Francis, 2005; Oyama, 2009).

Activación del Sistema Nervioso Simpático

Los barorreceptores del sistema nervioso central, seno carotídeo, Arco aórtico y arterias aferentes renales, captan la disminución del gasto cardíaco e hipotensión arterial, dando como resultado una disminución de los estímulos parasimpáticos y un aumento de los simpáticos, lo que trae asociado, taquicardia, aumento de demanda de oxígeno en miocardio, y vasoconstricción. Este aumento de la descarga simpática actúa como puntapié para la activación del SRAA, contribuyendo a elevar los niveles de HAD Y ET-1 (Sisson, 2004; Oyama, 2009).

Activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

El SRAA se activa con la liberación de renina, la cual es sintetizada en las células del aparato yuxtaglomerular en forma de preprohormona (prorenina). Esta liberación está regulada por el descenso de perfusión y la estimulación simpática de los vasos renales, los cuales son captados por los beta 1- adrenorreceptores de las células yuxtaglomerulares estimulando la liberación de renina. Si bien, esta renina circulante, proviene en su mayoría de los riñones, existe otra vía de síntesis en glándulas salivales, células de la corteza suprarrenal, neuronas y otros tejidos. Una vez liberada, la Renina desencadena una “cascada enzimática” convirtiendo el angiotensinógeno producido en el hígado, en Angiotensina I (Ang I) y ésta en Ang II, en su paso por los pulmones, mediante la acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) (Kittleson y Kienle, 2000; Oyama, 2009; Álvarez y Flórez, 2012).

La Ang II actúa como vasoconstrictor, además de inducir la retención de sodio y agua en riñones, mediante la síntesis y liberación de Aldosterona desde las glándulas suprarrenales y de HAD desde la glándula pituitaria. La Aldosterona liberada de forma crónica y en demasía, ha demostrado efectos de inflamación, hipertrofia y fibrosis, sobre tejidos de miocardio, musculatura lisa vascular y riñones (Pedersen y col., 1995; Francis, 2001; Ames y col., 2017).

Cuando el flujo sanguíneo renal disminuye, el riñón intenta restaurar la perfusión, reteniendo más sal y agua, lo cual inicia un círculo vicioso, ocasionando edema, lo que lleva al paciente a mostrar los signos clínicos típicos de congestión. Si bien, los mecanismos vasoconstrictores glomerulares eferentes se compensan en cierta medida por las hormonas vasodilatadoras arteriolares aferentes, como los péptidos natriuréticos, el efecto final de la reducción de la perfusión renal, es la insuficiencia renal progresiva, lo cual es común en las etapas finales de insuficiencia cardíaca severa (Francis, 2001).

Además de la vía convencional de conversión de Ang II, se han estudiado vías alternativas no mediadas por la ECA en perros, que involucran la quimasa y la kalicreína; la quimasa, convierte la Ang I en Ang II, y la kalicreína convierte el Angiotensinógeno directamente a Ang II (Oyama, 2009).

A su vez, la catepsina G, el activador del plasminógeno tisular, la elastasa, y la quimiostatina, también han sido descritas como vías alternativas de conversión de Ang I en Ang II, teniendo en cuenta que la importancia de estas, depende de cada especie. Además, se han reconocido sistemas locales de renina-angiotensina en diferentes órganos, aparte del descrito en el riñón, a nivel de cerebro, corazón, vasos sanguíneos y glándulas suprarrenales, lo que constituye un rol importante en los cambios patológicos que se presentan, tales como inflamación, fibrosis e hipertrofia vascular y miocárdica (Sisson, 2004).

La Ang II es reconocida por dos tipos de receptores, los AT1 y los AT2. Los primeros, se encuentran ubicados principalmente en pulmón, corazón, músculo liso, hígado, riñón, cerebro y glándula adrenal, cumpliendo un rol fundamental en la homeostasis cardiovascular, produciendo vasoconstricción arteriolar, síntesis y liberación de Aldosterona, y proliferación de fibras musculares lisas. De forma contraria, los receptores AT2 se expresan mayoritariamente en tejidos fetales, disminuyendo su función luego del nacimiento, restringiéndose principalmente al sistema cardiovascular. Sin embargo, puede ser reexpresado en el adulto, luego de una lesión cardiovascular o herida, lo que sugiere su actuación en remodelación de tejidos; y al contrario de los AT1, adquieren efecto vasodilatador (Henrion y col., 2001; Belerenian y col. 2007).

Además de la vía clásica de síntesis de Aldosterona, han sido identificados sitios extraadrenales de producción en arteria mesentérica de ratas; y si bien, no hay evidencias consistentes, en relación a la síntesis de Aldosterona a nivel cardíaco, estudios han demostrado que corazones aislados de ratas, produjeron una sustancia, cuyas propiedades fisicoquímicas coinciden con las de la aldosterona (Takeda y col., 1995; Silvestre y col., 1998).

La vasopresina o HAD, es la hormona encargada de mantener en equilibrio los fluidos corporales y el tono vascular. La misma es liberada por el hipotálamo, mediante estímulos osmóticos (hiponatremia) y neurohormonales (hipotensión y Ang 2), siendo esta última la más relevante en pacientes con insuficiencia cardíaca. Su acción se debe a la activación de receptores V2 y V1A, que ubicados en tejidos vasculares, promueven la vasodilatación y vasoconstricción, respectivamente. No obstante, la activación de receptores V2 ubicados en túbulo colector renal, causan la reabsorción de agua libre en estos. Estudios han demostrado que el bloqueo de estos receptores, proveen resultados beneficiosos en el perfil hemodinámico de pacientes insuficientes, ya que a medida que avanza la disfunción cardíaca, se incrementan los niveles plasmáticos de HAD (Tang y Francis, 2005).

La ET-1 se encarga del mantenimiento de la homeostasis del sistema circulatorio y ha sido asociada en la patogenia de diversos trastornos cardiovasculares, como hipertensión e insuficiencia cardíaca, encontrándose elevados sus niveles plasmáticos en dichas patologías, lo cual se asocia con su severidad y pronóstico. Su síntesis está a cargo de células endoteliales vasculares y actúa promoviendo la vasoconstricción, inflamación, fibrosis e hipertrofia de la vasculatura pulmonar y sistémica, además de estimular la secreción de péptidos natriuréticos y Aldosterona, e inhibir la liberación de Renina (Tang y Francis, 2005).

La Hormona natriurética o factor natriurético atrial (FNA) se encuentra almacenada en la aurícula, en forma de gránulos, y es liberado a la circulación, en respuesta al estrés, producido por aumento de presión y estiramiento de los miocitos en su pared, promoviendo la diuresis y vasodilatación (Kittleson y Kienle, 2000; Tang y Francis, 2005).

Sin embargo, en perros con enfermedad degenerativa valvular, el efecto de los péptidos natriuréticos se encuentra abrumado, favoreciendo la vasoconstricción y retención de fluidos, desencadenando un aumento en la poscarga, y una consecuente remodelación miocárdica, dando como resultado un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva (Oyama, 2009).

CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Clasificación de Insuficiencia Cardíaca

A la hora de instaurar un tratamiento en pacientes con enfermedad cardíaca, se debe tener en cuenta, que éste apuntará a mejorar e intentar alargar la calidad de vida del paciente y a reducir la sintomatología; no a eliminar la patología de origen, ya que estas son de tipo degenerativa y progresiva. Teniendo en cuenta esto, es probable que gran

parte de los pacientes que desarrollan ICC, mueran en poco tiempo (Kittleson y Kienle, 2000; Orozco y col, 2004).

De acuerdo a la clasificación dada por el Colegio Americano de Veterinaria, en el consenso de Medicina Interna, la enfermedad cardíaca se agrupa en cuatro etapas, las que luego, de acuerdo a los nuevos lineamientos allí fijados, nos definirán la terapéutica a aplicar en cada uno de los casos:

Etapa A: animales con alto riesgo de contraer la enfermedad, debido a su predisposición racial. No es recomendado tratamiento farmacológico, ni cambio de dieta, sin embargo, para animales destinados a reproducción, que sean de razas predisuestas, se recomienda tener especial cuidado al momento del esfuerzo físico.

Etapa B1: preclínica, asintomática, sin evidencias ecocardiográficas o radiográficas de remodelación cardíaca. No recomendado el tratamiento farmacológico, ni cambio de dieta. De todos modos, se debe realizar una reevaluación ecocardiográfica, pasados seis a doce meses.

Etapa B2: asintomática, pero con evidencias radiográficas o ecocardiográficas de remodelación cardíaca. Se recomienda el uso de Pimobendan, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y pasar a una dieta acorde a la patología. En esta etapa, no es recomendado el uso de beta-bloqueantes, espironolactona u otros fármacos.

Etapa C: pacientes presentan anomalía estructural y signos clínicos previos de insuficiencia cardíaca a causa de una enfermedad degenerativa valvular. Estos pueden permanecer estables o presentar una crisis congestiva. El protocolo de tratamiento en etapa aguda incluye el uso de Furosemida en pacientes con signos de edema pulmonar, suplementación con oxígeno, Pimobendan, tratamientos mecánicos de ser necesarios, (abdominocentesis, toracocentesis), sedación para disminuir la ansiedad del paciente, y Enalapril. Se debe mantener al paciente en observación, en ambiente tranquilo, con adecuada temperatura y humedad, y de ser posible en decúbito esternal. Se debe introducir al paciente en tratamiento crónico el cual es fundamentalmente farmacológico y de manejo de dieta. Está recomendado el uso de Furosemida, Enalapril, Espironolactona, Pimobendan y en casos complicados que lo requieran, se podría utilizar la Digoxina (salvo en pacientes contraindicados) y comenzar con el uso de beta-bloqueantes. En cuanto a la dieta, se debería realizar en base a un consumo adecuado de calorías, evitando las bajas en proteínas, restringiendo el uso de sodio y suplementando con Potasio, Magnesio y Omega 3 de ser necesario.

Etapa D: pacientes que resultaron refractarios a la terapéutica implantada en la etapa C. La Furosemida puede ser sustituida por Torasemida, y la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y Pimobendan, en dosis más altas. De ser necesario, se recomiendan tratamientos mecánicos para aliviar el estrés

respiratorio. Al instaurar un tratamiento crónico para pacientes en esta etapa, se seguirá el mismo protocolo que para la Etapa C, anexando el uso de beta-bloqueantes si no se inició anteriormente (Atkins y col, 2009; Keene y col, 2019).

El seguimiento y evaluación periódica del paciente, a intervalos de seis a doce meses, mediante radiografías torácicas, electrocardiograma, ecografía cardíaca y evaluación de la presión arterial, son esenciales para evaluar la respuesta a la terapia implantada, ya que puede ser necesario, un ajuste de dosis, adición, sustracción o sustitución de fármacos. Además, se recomiendan análisis de sangre y orina, para valorar funcionalidad renal y estado hidroelectrolítico, ya que se deben evitar las descompensaciones de otros sistemas, para mantener un equilibrio de la funcionalidad cardiovascular del paciente (Talavera y Fernández, 2005; Belerenian y col, 2007; Baker y Elliot, 2008).

Tratamiento: Terapia farmacológica y lineamientos generales

Las bases de tratamiento apuntan a dos grandes objetivos: Controlar la retención de sal y agua, para aliviar edemas y derrames; y mejorar el Gasto Cardíaco. Estos objetivos serán cumplidos teniendo en cuenta diferentes consideraciones, tanto farmacológicas, nutricionales y de manejo del paciente, que en su combinación exitosa proporcionarán los resultados deseados (Van Israël, 2002).

La terapia farmacológica estándar está basada en la combinación de tres familias de fármacos: los Glucósidos Digitálicos, los Diuréticos y los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs), teniendo en cuenta el estadio en el que se encuentre el paciente al momento del diagnóstico, o a la sintomatología que presente, ya que los requerimientos y objetivos cambian dependiendo de si es un proceso agudo o crónico (Kittleson y Kienle, 2000).

En presentaciones agudas, la terapia apuntará a prevenir la muerte por hipoxia, brindarle estabilidad al paciente, e introducirlo en una terapia crónica. En caso contrario, con una presentación crónica los objetivos apuntarán a prolongar la sobrevida y a minimizar los síntomas, asegurando una mejor calidad de vida (Talavera y Fernández, 2005).

Los Agentes Inotropos Positivos son fármacos que tienen como finalidad un aumento de la contractilidad del miocardio, logrando esto, al ejercer su efecto sobre la interacción calcio-proteínas contráctiles. Son indicados principalmente en pacientes con cardiomiopatía dilatada, cuya función sistólica se ve afectada. Sin embargo, en pacientes con regurgitación mitral, estos no suelen ser utilizados ya que en su mayoría muestran una buena contractilidad miocárdica entre los 6-12 meses posteriores al inicio de la sintomatología de ICC (Ynaraja y Col, 1992; Talavera y Fernández, 2005).

Entre ellos encontramos tres grupos; (1) los simpaticomiméticos (dobutamina y dopamina) que ejercen su acción mediante la estimulación de los receptores beta adrenérgicos cardiacos; (2) los sensibilizadores de calcio (pimobendan), conocido como mixto ya que además actúa como vasodilatador periférico, aumentando la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, y se afirma que al asociarlo a IECAs y furosemida se aprecia una mejoría a corto plazo de signos clínicos y calidad de vida, en comparación con digoxina y por último (3) los digitálicos (digoxina), eran los más frecuentemente utilizados en clínica, (hasta el desarrollo del pimobendan) y actúan aumentando el calcio intracelular (Borgarelli y col, 2001; Talavera y Fernández, 2005; Matiko Akao y col, 2014).

Son recomendados en casos de cardiomiopatía dilatada en estado avanzado, y contraindicados para cardiomiopatías hipertróficas, pericardioaptías o estenosis arteriales. Idealmente deberían utilizarse en dosis exactas, ya que el rango terapéutico y tóxico están muy cercanos (Ynaraja y col, 1992; Mucha, 2009).

Los vasodilatadores mejoran la actividad cardíaca, mediante la reducción de la precarga o gasto cardíaco. Son utilizados principalmente para minimizar la formación de edema pulmonar (Talavera y Fernández, 2005; Mucha, 2009).

Los mixtos, como el nitroprusiato de sodio, tienen un efecto vasodilatador directo en el músculo liso, tanto en arterias como venas, causando una disminución de la presión vascular, por ende, su uso es recomendado en el tratamiento intravenoso de emergencia, en pacientes con edema pulmonar agudo secundario a falla cardíaca severa (Talavera y Fernández, 2005; Mucha, 2009).

Los nitratos, nitritos y otros derivados, entre los que se destaca la nitroglicerina, son vasodilatadores venosos. Los nitratos son efectivos por vía oral, por lo que resultan más cómodos para el uso, y permiten una mayor exactitud de dosis, en comparación con la nitroglicerina. Son efectivos para utilizar en pacientes con persistencia de edema pulmonar, que son refractarios al uso de diuréticos (Martínez Alcaine y col, 1995).

La hidralazina, conforma el grupo de vasodilatadores arteriales, ejerciendo su acción sobre el músculo liso vascular, disminuyendo el gasto cardíaco, por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal avanzada (Mucha, 2009).

Los Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, como el Enalapril maleato, actúan en el bloqueo selectivo de esta enzima, por lo que causarán efecto hipotensor de manera indirecta. Al no permitir la formación de Angiotensina, no se genera el estímulo a nivel del miocardio necesario para la formación de colágeno y por tanto, la proliferación de fibroblastos cardíacos. Son de uso obligatorio en pacientes con ICC, y combinados con Furosemida ayudan a disminuir la cantidad de fluidos existentes por el estado congestivo (Mucha, 2009; Orozco y col, 2004).

Para realizar la elección adecuada de un antiarrítmico, primero se debe determinar el origen y tipo de arritmia; ya sea ventricular o supraventricular; bradi o taquiarritmia. Los antiarrítmicos los podemos dividir en cuatro clases. En la primera, encontramos a la lidocaína, mexiletina, procainamida y fenitoína, las cuales actúan bloqueando ciertos canales de calcio, provocando una disminución en la velocidad de transmisión de las células de Purkinje. La lidocaína es de elección para el tratamiento de taquicardia ventricular. La clase dos, consta del propanolol, atenolol y el esrnolol, y están indicados para el tratamiento de taquicardias supraventriculares, bloqueando los canales beta-adrenérgicos de manera competitiva. Los antiarrítmicos clase tres, actúan prolongando el período refractario, lo que disminuye el desarrollo de fibrilación ventricular. Dentro de estos, los más utilizados son la amiodarona y el sotalol, resultando eficaz para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares. En la clase cuatro, se encuentran los bloqueadores de calcio, que actúan limitando el pasaje de este, a través de la membrana, disminuyendo la contractilidad y enlenteciendo la conducción auriculoventricular. En Medicina Veterinaria, los más utilizados son el verapamil y el diltiazem, resultando eficaces para tratar la taquicardia supraventricular paroxística (Talavera y Fernández, 2005).

A su vez debe haber un manejo nutricional acorde, y ejercicio físico que debería realizarse de forma regular y controlada, en pacientes que lo toleren, para evitar la obesidad y aumento de congestión. Sin embargo debe haber especial cuidado en pacientes descompensados intolerantes al ejercicio, y en casos extremos de gravedad se debe realizar un confinamiento de forma temporal, hasta valorar la disminución de la congestión (Belerenian y col, 2007) .

La finalidad del manejo de la nutrición en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, se cumple a través del uso de nutrientes clave, cantidades optimas de energía, reducción del estrés oxidativo y mantenimiento del equilibrio de los electrolitos (Baker y Elliot, 2008).

En el manejo dietético es importante reducir las fuentes de exceso de sodio, prevenir la depleción de potasio, suplementar con vitaminas del Complejo B y proveer de agua suficiente, sobre todo en pacientes con terapia diurética prolongada (Orozco y col, 2004; Fox, 2014).

Los niveles de proteína de la dieta deben encontrarse entre el 14 a 18% y ser de alto valor biológico, con la finalidad de corregir la hipoproteïnemia causante de la pérdida de masa muscular en estados avanzados. La administración de aceite de pescado ha demostrado una disminución del estado de caquexia cardíaca, y una mejora en el apetito, debido al alto contenido de ácidos grasos, que actúan disminuyendo la producción de citoquinas y mediadores inflamatorios (Van Israël, 2002; Orozco y col, 2004).

Otra consideración no menos importante en la implantación de un tratamiento, es la educación del propietario, para que asuma con responsabilidad y compromiso, su rol como ejecutor del mismo, ya que el éxito dependerá de la aplicación de forma estricta de este tratamiento, y de la interrelación médico-propietario, para permanecer en constante actualización acerca de la evolución del paciente, pudiendo, de esta manera tomar las medidas de ajustes de dosis o manejo que sean pertinentes (Belerenian y col, 2007).

Se debe tener en cuenta, que un corazón que se torna insuficiente, más allá de ser tratado, nunca vuelve a ser un corazón sano, ya que en el transcurso, se asocian patologías vasculares y sistémicas, encargadas de dañar la salud general del paciente (Omamegbe y Nwoha, 2013).

DIURÉTICOS

Si bien, el tratamiento debe incluir la combinación de distintas familias de fármacos, sumado a un manejo a nivel nutricional y físico de los pacientes, la utilización de diuréticos, es fundamental al momento de implantar un protocolo de tratamiento. Según Ettinger y Feldman (2007), no utilizarlos en dicho protocolo, sería inmoral, ya que un gran porcentaje de pacientes que presentan edema grave, mueren, por no recibir el tratamiento adecuado. En estos pacientes, la volemia se ve aumentada hasta en un 30%, por este motivo, el principal objetivo en, es prevenir la formación de edema, mediante la disminución del exceso de volemia (Kittleson y Kienle, 2000).

La historia de los diuréticos surge en Viena, en el año 1919, cuando un estudiante de Medicina, constató el poder de excreción hídrica que tuvo la inyección mercurial, en pacientes con sífilis. Desde ese momento, estos fármacos constituyeron la base de elección para tratamiento de edemas (Linares Casas, 2015).

En la década del cincuenta, se daba la aparición de los diuréticos actuales, cuando un grupo de investigadores sintetizaron la clorotiazida, lo cual revolucionó el tratamiento de edema cardíaco e hipertensión arterial. A finales de esta década, surge en Alemania la síntesis de la Furosemida, la cual resulta como referente dentro de la familia de Diuréticos. Para su desarrollo, se tomó como punto de partida la estructura de los derivados sulfamídicos, con el objetivo de desarrollar un diurético con menos efectos colaterales que las tiazidas. A finales de los años sesenta, es introducida en Medicina Veterinaria, mostrándose útil en emergencias cardiológicas (Kittleson y Kienle, 2000; Linares Casas, 2015).

Este grupo de fármacos tiene como principal objetivo, el aumento de la diuresis y la natriuresis, modificando el transporte iónico a través de la nefrona, estimulando la excreción renal de agua y electrolitos, especialmente sodio, a través de la orina. La excreción de este último, se da de forma limitada en el tiempo, ya que resulta

compensada por mecanismos homeostáticos, entre los que el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, es el más importante (Morales- Olivas, 2013).

El transporte de sodio a través de la membrana celular, se da por el intercambio de éste por un protón, gracias a la acción de una proteína transportadora. Posteriormente, una bomba de sodio, libera a este hacia la sangre y espacio intersticial. En el túbulo proximal, se encuentra una enzima capaz de catalizar la reacción del dióxido de carbono y el agua, formando ácido carbónico. Los diuréticos que actúan inhibiendo esta enzima, ejercen su acción sobre el túbulo proximal, consiguiendo solamente del 3 al 5% de la excreción de sodio, por tanto, no son el grupo más utilizado. En forma contraria, a nivel del Asa de Henle, donde actúan los diuréticos de asa, se alcanza la excreción del sodio filtrado, en un 15 a 20%, por lo que resultan más efectivos en su uso. Además, sobre la región proximal del túbulo distal (prolongación del asa gruesa de Henle) se haya un cotransportador cloro/sodio, el cual es inhibido por la acción de los diuréticos tiazídicos (Kittleson y Kienle, 2000).

Clasificación de los diuréticos

Existen tres grandes grupos utilizados para el tratamiento de la ICC: los diuréticos tiazídicos, los diuréticos ahorradores de potasio y los diuréticos de asa. La elección del tipo y su dosis, va a depender de la gravedad de los síntomas clínicos. Por esta razón, se establece que en procesos congestivos y edema de baja gravedad, pueden emplearse tiazídicos, mientras que en edema de tipo moderado a graves, se utilizan diuréticos de asa (Kittleson y Kienle, 2000; Belerenian y col, 2007).

Actualmente, los diuréticos de asa, siguen siendo de elección para el tratamiento de ICC en perros, por su capacidad de conseguir beneficios sintomáticos rápidos, tanto a corto como a largo plazo, debido al control de la retención de líquidos (Martin y Corcoran, 1997; Ettinger y Feldman, 2007).

TIAZIDAS

Acción

Los diuréticos tiazídicos, entre los que se destacan la Clorotiazida y la Hidroclorotiazida, actúan principalmente sobre la porción inicial del túbulo contorneado distal, donde provocan la inhibición del cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, aumentando la excreción renal de ambos iones. En menor medida interfieren la corriente electrolítica del túbulo proximal inhibiendo de forma moderada la anhidrasa carbónica, causando una excreción del 5-10% de Na^+ , además de Cl^- y agua. La excreción renal de Sodio producida por este grupo, es solo una tercera parte de la que conseguida con los diuréticos de asa (Kittleson y Kienle, 2000; Morales-Olivas, 2013).

Reducen entonces, la permeabilidad de la membrana del túbulo contorneado distal, al sodio y al cloro, además de promover la pérdida de Potasio. Resultan ineficaces cuando el flujo sanguíneo renal es bajo, lo que explica su falta de eficacia en pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva severa. Al reducir la tasa de filtración glomerular, deben ser utilizados con especial cuidado en pacientes diagnosticados con azotemia prerrenal. Dentro de los efectos adversos se incluyen: tolerancia reducida a la glucosa (ya que disminuyen la liberación de insulina), hiponatremia, e hipopotasemia, ya que con su uso en excesivas dosis o en tiempos prolongados, se eliminan cantidades significativas de potasio (Ynaraja y col 1992; Van Israël, 2002).

Farmacocinética y Dosificación

Este grupo presenta una buena absorción luego de la administración de forma oral. La Clorotiazida, inicia su acción luego de una hora post administración, tiene efecto máximo a las cuatro horas, y se mantiene hasta las doce horas. Su dosis oral es de 20-40 mg / kg cada 12 horas en perros. La Hidroclorotiazida, comienza a actuar a las dos horas, mostrando su efecto máximo a las cuatro horas. La dosis oral es de 1-5 mg/kg, debiendo repetirse la dosis cada 12 horas en perros (Kittleson y Kienle, 2000; Van Israël, 2002).

Indicaciones

Su utilidad en clínica es muy limitada, generalmente se utiliza, cuando el empleo de diuréticos de asa no es aconsejado, como es el caso de: cachorros; pacientes intolerantes a los diuréticos de asa, en los que su utilización fue causante de anorexia, vómitos y diarrea; hipokalemias ya instaladas o con origen en tratamientos con diuréticos de asa, las cuales son muy poco frecuentes; y resistencia al efecto de diuréticos de asa, a causa de largos períodos de uso (Ynaraja y col, 1992).

Su administración a pacientes con insuficiencia renal está contraindicado, por su tendencia a disminuir el flujo sanguíneo renal. Además, se debe tener en cuenta que en cardiópatas el flujo renal puede no desempeñarse correctamente, y por ende su uso no es recomendado. En estos pacientes es importante un chequeo periódico de la funcionalidad renal (Ynaraja y col, 1992; Van Israël, 2002).

AHORRADORES DE POTASIO

Acción

Para comprender su acción, dividimos a estos diuréticos en dos grupos. El primer grupo, está compuesto por los antagonistas de la Aldosterona, entre los que se hallan la Espironolactona y la Eplerenona, y su acción está basada en, la unión de forma competitiva y reversible, al receptor de Aldosterona a nivel del citoplasma de células epiteliales del túbulo distal, dando como resultado, el impedimento de retención del sodio y de la secreción de potasio. Es sabido, que la concentración de aldosterona plasmática, en pacientes con insuficiencia cardíaca es alta, por tanto, el efecto de estos diuréticos podría ser mayor, sin embargo, no son utilizados con frecuencia en estos pacientes de forma solitaria, si, combinados con otros diuréticos (Kittleson y Kienle, 2000; Morales- Olivas, 2013).

En el segundo grupo, se hayan otros como Amilorida y Triamtereno, los cuales ejercen su acción, mediante el bloqueo de los canales de sodio de la membrana luminal del túbulo distal y túbulos colectores, logrando así, la inhibición de la reabsorción de sodio y disminución de secreción de potasio (Morales- Olivas, 2013).

Farmacocinética y dosificación

La Espironolactona, es considerablemente activa por vía oral, con un efecto lento y sostenido, notándose su efecto máximo a los 2 o 3 días post administración, prolongándose su efecto igual tiempo, una vez interrumpido el tratamiento es bien absorbida en el tracto digestivo tracto y metabolizada rápida y extensamente (Ynaraja y col, 1992; Kittleson y Kienle, 2000; Van Israël, 2002).

Su dosis recomendada es de 2 a 4 mg/kg, una vez al día, por vía oral y en 2 tomas. En algunos casos, se puede llegar hasta 7,5 mg/kg una vez al día en 3 tomas (Ynaraja y col, 1992).

El Triamtereno comienza su acción dentro de las dos primeras horas, posteriores a su administración, con efecto máximo a las 6 u 8 horas, manteniéndose por alrededor de 12 a 16 horas). La dosis recomendada es de 1 a 2 mg/kg una vez al día, pudiendo alcanzar los 4 mg/kg, una vez al día en 3 tomas por vía oral (Ynaraja y col, 1992; Kittleson y Kienle, 2000).

En el caso de la Amilorida, si bien no se conocen dosis eficaces e intervalos; se ha estudiado que utilizada en combinación con una Tiazida, la dosis propuesta es de 1-3 mg/kg cada 12-24 horas. Tiene un efecto vasodilatador, así como también, produce

una prolongación en el tiempo del potencial de acción y período refractario (Kittleson y Kienle, 2000; Van Israël, 2002).

Indicaciones

En medicina humana, la Espironolactona produce acidosis hipercalémica, a diferencia de la Furosemida, que produce alcalosis hipocalémica, por tanto, la Espironolactona resulta ideal para combinar con Furosemida para contrarrestar sus efectos secundarios. Sin embargo, el uso en Medicina Veterinaria de la espironolactona, está meramente ligado a la utilización en conjunto con una Tiazida, en casos en que se desaconseja el uso de Furosemida (Ynaraja y col, 1992).

Hay estudios que afirman que el uso de Espironolactona, podría reducir la fibrosis miocárdica en pacientes que padecen patología cardíaca. Sin embargo, asimismo puede causar enfermedades asociadas a anomalías endócrinas, ya que interfiere con la síntesis de Tetosterona (Van Israël, 2002).

DIURÉTICOS DE ASA

Acción

Los diuréticos que conforman este grupo, son recomendados como terapia de primera línea para el tratamiento de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). Está compuesto por diuréticos de acción corta, los cuales resultan de elección, donde se encuentra la Furosemida; y los de acción prolongada, conformado por Azosemida y Torasemida (Hori y col, 2009).

El objetivo principal del uso de este tipo de diuréticos, es reducir el volumen de líquido intravascular, y las presiones capilares venosas. Logrando de esta manera, la reducción del edema pulmonar de origen cardíaco, por medio de la pérdida en orina, de agua, iones de hidrógeno, potasio, sodio, cloruro, calcio y magnesio (Yangle y col, 2018).

Los diuréticos de asa, son los que producen mayor diuresis en lo que a animales respecta, lo cual se evidencia en un estudio donde, perros anestesiados, sometidos a la administración de Furosemida, dieron como resultado un valor de excreción de Sodio; 17 veces mayor que el normal. Actúan desde la luz tubular de la porción ascendente del Asa de Henle, a la cual acceden desde el túbulo contorneado proximal, posterior a ser secretados por este. Ejercen su acción, bloqueando de manera selectiva el cotransportador de Sodio/Potasio/Cloro, por tanto, la reabsorción de iones y agua. Eliminan Sodio de manera elevada, en un 25%, además de Cloro y Potasio, provocando un aumento en la actividad de la Aldosterona (Kittleson y Kienle, 2000; Morales-Olivas, 2013).

Farmacocinética y dosificación

Luego de la administración intravenosa de Furosemida, comienza su acción a los 5 minutos, presentando efecto máximo a los 30 minutos, y con una duración de 2 a 3 horas. Por el contrario, tras su administración oral, es absorbida de forma rápida, pero incompleta, con una biodisponibilidad del 40 al 50%. Su acción comienza pasados 60 minutos, presenta efecto máximo a las 1 o 2 horas, extendiéndose hasta 6 horas post administración. Esto demuestra de forma clara, que en casos agudos, en los que se debe tratar de forma urgente, la vía intravenosa resulta de elección, dado su efecto a corto tiempo post administración (Kittleson y Kienle, 2000).

Aunque está descrito que una concentración plasmática en aumento de Furosemida, se haya relacionada con un aumento renal de la misma; una vez que la concentración en riñón supera un umbral; un aumento de dosis, no significa un aumento de la diuresis (Hori y col, 2009).

En el caso de Furosemida, su dosis, ruta y frecuencia de administración, dependerá de la gravedad y estabilidad del paciente, estando descrita una dosis inicial de 2.2 a 4.4 mg/kg IV o IM (Yangle y col, 2018).

Para el caso de tratamiento de ICC crónica, la dosis oral de Furosemida se encuentra entre 1 mg/kg a días alternos en casos poco graves, y 4 mg/kg cada 8 horas, en pacientes graves (Kittleson y Kienle, 2000).

En casos de emergencia, se recomienda la administración vía IV o IM, de 8 mg/kg cada 1-2 horas, hasta que se aprecie una mejora en la calidad de respiración y una baja en la frecuencia respiratoria. Su administración por vía intravenosa en situaciones de emergencia resulta beneficiosa, ya que además de provocar diuresis, tiene efectos vasodilatadores (Kittleson y Kienle, 2000; Mucha, 2009).

Ohad y col (2018), mediante un estudio retrospectivo, hallaron diferencias notorias en cuanto a resultados terapéuticos. Al comparar administración intravenosa en bolo intermitente de Furosemida e infusión a velocidad constante, las dos formas, aliviaron de manera similar la dificultad respiratoria, pero la administración a velocidad constante, mostró riesgos de deshidratación, mientras que la administración en bolo, demostró que se podrían requerir dosis más altas y mayor tiempo de control en internación. Por tanto, la elección de la forma de administración, dependerá de cada paciente en forma individual.

Así mismo, Hori y col (2009) describieron, que la concentración plasmática de Furosemida, administrada por bolo, presentó una elevación inmediata, mientras que por infusión continua, se mantuvo en un nivel inferior. Para el caso de la producción total de

orina y natiruresis, la administración en bolo constante, fue mayor que en la administración por infusión continua.

La administración intravenosa de Furosemida, provoca un aumento significativo de la Actividad de la renina plasmática, concentración de norepinefrina y de Angiotensina II (Hori y col, 2009).

Si bien, la Furosemida es el diurético utilizado con más frecuencia en Medicina Veterinaria y Humana, para el tratamiento de edemas, la Torasemida, ha mostrado efectos benéficos en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva Crónica humana, con respecto a la Furosemida. Esto ha llevado, al interés por comprobar dichos beneficios, también en animales (Uechi y col, 2003; Chetboul y col, 2017).

La Torasemida administrada por vía intravenosa, en pacientes humanos, muestra una duración de acción dos veces mayor a la de Furosemida, mayor biodisponibilidad y vida media más extensa (Oyama y col, 2011).

Uechi y col (2003), describieron que, tanto la Furosemida como la Torasemida, estimularon un aumento en el volumen de orina, una hora post administración. El efecto diurético con valor significativo de la Furosemida, culminó a las 6 horas de ser administrada, mientras que el efecto diurético de Torasemida alcanzó su punto máximo 2 horas post administración y permaneció durante 12 horas.

Generalmente, a los pacientes con ICC se les prescribe un tratamiento, con múltiples drogas, lo que podría generar que pasado un tiempo, los propietarios no cumplan con el protocolo correcto. Para el caso de la prescripción de la Torasemida, al requerir una sola administración oral al día, podría contribuir al cumplimiento exitoso del Tratamiento (Chetboul y col, 2017).

En contraste con la Furosemida, la Torasemida, muestra efectos clínicos beneficiosos, entre los que se destacan, una mayor resistencia a la fibrosis ventricular y una disminución en la tasa de mortalidad tanto en humanos como animales. El tratamiento con furosemida durante 14 días, muestra un desarrollo de resistencia a los diuréticos en perros, lo cual no ocurre con Torasemida (Hori y col, 2009).

Dado que estudios, revelan una acción diurética prolongada de la Torasemida en comparación con la Furosemida en perros, la Torasemida requiere un menor tiempo de administración, mostrando una mejora en la calidad de vida durante el tratamiento (Uechi y col, 2003).

Según Uechi y col (2003) el efecto diurético de la Torasemida, en contraste con Furosemida es aproximadamente 10 veces mayor en la misma dosis y más duradero. A su vez, se detectó que la administración de Torasemida durante varios días hizo que se reduzca el potasio en orina. Por este motivo, su utilización es altamente

recomendada, con la contrariedad de que no existe disponibilidad de ella en nuestro País (Uechi y col, 2003).

Indicaciones

En el caso de la Furosemida, se debe tener presente que a medida que avanza la congestión, debe aumentarse la dosis, habiendo pacientes que no responden de forma deseada a este aumento, debiéndose esto a una reducción en la tasa de filtración glomerular, y a un aumento de la reabsorción de sodio en sitios refractarios a los diuréticos en la nefrona, lo cual causa resistencia al efecto diurético (Hori y col, 2009; Oyama y col, 2011).

En estos casos de refractariedad, la adición de hidroclorotiazida, espironolactona o ambos, podría favorecer al control de edema, pudiendo de esta manera reducir la dosis de Furosemida (Talavera y Fernández, 2005).

El uso continuo y en dosis altas, puede originar alteraciones como hipokalemia, por pérdidas de potasio en orina; alcalosis metabólica; y efectos secundarios como, trombosis, alteraciones hematológicas, sordera, entre otras, descritas en medicina humana, con muy escaso registro en veterinaria (Ynaraja Ramírez, 1992).

Deben mantenerse controlados los niveles de potasio en pacientes sometidos a tratamientos largos e intensos en cuanto a dosificación, o que su tratamiento está asociado al uso de glucósidos digitálicos (Ynaraja Ramírez, 1992).

El uso de Furosemida no está contraindicado en insuficiencias renales crónicas, ya que no requiere una funcionalidad renal apropiada para conservar su actividad, pero su uso indiscriminado podría disminuir la perfusión renal (Ynaraja Ramírez, 1992; Fox, 2014).

Es importante que se mantenga una comunicación cercana con el propietario, en cuanto a la administración de la droga, ya que la variación de dosis puede atraer problemas. A su vez, se debe comunicar, que el paciente debe tener acceso a cantidad suficiente y sin límite, de agua, y que los primeros días de tratamiento se puede presentar un cuadro de poliuria/polidipsia, e incontinencia urinaria, lo cual se irá controlando en cuanto avanza el tratamiento (Ynaraja Ramírez, 1992).

EFFECTOS ADVERSOS Y RESISTENCIA A DIURÉTICOS

Si bien los diuréticos se encuentran comprendidos dentro de la terapia de primera línea para el tratamiento de edemas causados por ICC, y resultan muy útiles y efectivos; su uso puede traer asociado, efectos secundarios o complicaciones, que dependerá en cada caso del fármaco utilizado. La Furosemida y la Hidroclorotiazida, han sido

asociadas a desequilibrios electrolíticos, alteraciones metabólicas, deterioro de la función sexual, disfunción renal, y en casos aislados se ha presenciado intolerancia gastrointestinal (Belerenian y col., 2007; Alviz y col., 2013).

Estas reacciones adversas se presentan con mayor frecuencia en pacientes que durante el tratamiento diurético, no comen ni beben lo suficiente, y reciben dosis altas de estas drogas, sobre todo en casos agudos. La deshidratación asociada al uso de diuréticos, se presenta en pacientes cuyo avance de ICC es tan grave, que es necesario administrar una dosis máxima (Kittleson y Kienle, 2000).

Además de efectos no deseados, está descrita que la terapia con diuréticos, a largo plazo, podría inducir resistencia a estas drogas, lo cual se evidencia cuando se ve disminuida o abolida la respuesta al fármaco. Una de las razones por la cual se puede desarrollar resistencia es por la estimulación del SRAA, producido por la ICC y la administración de diuréticos, lo cual causa un marcado aumento de Aldosterona circulante, contrarrestando el efecto diurético y causando resistencia. Si bien esto se puede ver solucionado, administrando una IECA, como apoyo a la terapia, se ha visto la necesidad de investigar sobre terapias alternativas a los diuréticos, que puedan minimizar la resistencia y efectos secundarios de los mismos (Kittleson y Kienle, 2000; Han y col, 2012).

TERAPIAS ALTERNATIVAS A DIURÉTICOS

En la actualidad, tanto en países en desarrollo como industrializados, se ha generado un gran interés por el uso de plantas medicinales para el tratamiento de variadas enfermedades, de las cuales el 75% son producidas para el tratamiento de afecciones cardiovasculares y renales. Este interés es generado por la gran diversidad química de las plantas, lo que representa una fuente considerable de moléculas activas (Alviz y col, 2013).

La homeopatía surge alrededor del año 1796, y desde ese momento ha sido utilizada en tratamientos de personas, para luego comenzar a aplicarse en animales. Si bien en veterinaria, el pilar fundamental de la terapéutica, es la farmacología; la homeopatía ocupa un pequeño pero significativo lugar en tratamientos médicos. Su uso es más que nada complementario y/o alternativo a la farmacología, no obstante ha llevado, a que en base a comparar y justificar su utilización como terapia, se realizaran estudios comparando efectos diuréticos entre plantas medicinales y fármacos diuréticos convencionales (Lees y col., 2017).

Estudios realizados para comprobar eficacia de plantas medicinales con efectos diuréticos

A continuación se detallan estudios realizados sobre el efecto diurético de diversas plantas medicinales, en contraste con diuréticos convencionales de uso frecuente en protocolos de tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca:

Alviz y col., 2013.

Efecto diurético agudo de los extractos etanólico y acuoso de Ceratopteris pteridoides (Hook) en ratas normales:

Ceratopteris pteridoides es un helecho del tipo semiacuático, utilizado en la costa norte colombiana como diurético. Este estudio fue realizado con el objetivo de evaluar el efecto diurético agudo, utilizando una dosis única y dosis repetidas a corto plazo de extractos acuosos y etanólicos de la mencionada planta, en un modelo in vivo, utilizando ratas como animales de experimentación. El estudio del efecto de *C. pteridoides*, fue comparada con modelos tratados con Furosemida en dosis de 500 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, durante 8 días consecutivos. Se apreció un significativo aumento en el volumen de excreción de orina, en contraste con la Furosemida. Se observó además una disminución en la excreción de sodio, potasio y cloruro, lo cual es importante ya que teniendo en cuenta la reducida excreción de potasio, se podría sugerir como modelo de diurético ahorrador de potasio.

Han y col., 2012.

Evaluación de efectos Diuréticos y Hemodinámicos del extracto de Akebia quinata Decaisne en perros:

Akebia quinata Decaisne, es una planta, ampliamente distribuida en China, Japón y Corea. Es utilizada en la medicina oriental para el tratamiento de patologías del tracto urinario, edemas, e incontinencia urinaria, así como también para promover la diuresis y la circulación sanguínea.

Para este estudio, se utilizaron 5 animales de especie canina, aparentemente sanos tras realizarles un examen físico. Fueron sometidos a la administración de 17.44 mg / m² de superficie corporal por vía oral de extractos de *A. quinata*, tres veces al día, durante un período de 6 días. Posterior a esto en un segundo período, recibieron Furosemida a una dosis de 2 mg / kg por vía oral, dos veces al día, por 6 días. A partir de esto surgieron los siguientes resultados:

En el grupo tratado con el extracto de *A. quinata*, se apreció un aumento significativo en el volumen diario de orina, lo que se observó también en los que fueron administrados con Furosemida, con un volumen de orina diario, mayor al observado con *A. quinata*.

En cuanto a las concentraciones en orina de Potasio y Sodio, hubo un incremento notable en el grupo tratado con *A. quinata*, en contraste con valores normales. Se apreció un aumento en la concentración de Creatinina, en comparación con valores inducidos por Furosemida.

Todos los perros sometidos a tratamiento con *A. quinata*, mostraron 1/3 más de potencia de efecto diurético, en comparación con Furosemida, y mostraron una baja en la frecuencia cardíaca y presión arterial, al contrario que con Furosemida, con la cual los valores se elevaron. Esto deja en evidencia que perros con insuficiencia cardíaca que fuesen sometidos a este tratamiento homeopático, a largo plazo, serían ayudados a disminuir el riesgo de sufrir taquiarritmias. Además, no se mostraron efectos adversos tras su administración.

Martínez Martín y col., 2012.

Evaluación diurética del producto natural Noni-C (Morinda citrifolia L.) en un modelo experimental en ratas:

Morinda citrifolia, es una planta de origen hawaiano, perteneciente a la familia *Rubiaceae*. El estudio fue llevado a cabo en 40 ratas de sexo masculino, las cuales fueron administradas con dosis de 200 y 400 mg/kg de *M. citrifolia*, y 20 mg/kg de Furosemida por vía oral. Posterior a esto, se procedió a medir los valores excretados de orina en 24 horas, los cuales revelaron que en ambos casos fueron similares. Esto indica que *M. citrifolia*, presenta efecto diurético en dosis de 200 y 400 mg/kg vía oral, lo que justificaría su utilización.

Ramírez y col., 2006.

Efecto diurético de la especie Salvia scutellarioides en ratas:

La especie *Salvia scutellarioides*, es una planta autóctona de Colombia, donde es utilizada en la medicina tradicional por sus efectos diuréticos y antihipertensivos. Para este modelo experimental, fueron utilizadas 24 ratas, las cuales fueron dosificadas con Furosemida, en una dosis de 10 mg/kg disuelta en solución salina, y con *S. scutellarioides* en dosis de 1g/kg y 2 g/kg.

Con respecto al efecto diurético, la Furosemida presentó valores mayores en la segunda y tercera hora posterior a la medición, lo cual cambió a las 4 horas, donde las diferencias no tuvieron valores significativos. La diferencia en valor de diuresis entre las diferentes dosis administradas de *S. scutellarioides*, no fue significativa, se mantuvieron similares, no así en la excreción de electrolitos, la cual mostró un aumento dependiente de dosis, evidenciándose un aumento de excreción sobre todo de potasio y cloro, en dosis de 2g/kg.

Ntchapda y col., 2015.

Evaluación de los efectos diuréticos del tallo crudo y extracción de corteza de Zanthoxylum heitzii (Rutaceae) en ratas Wistar:

La especie *Zanthoxylum heitzii*, es encontrada en la región ubicada desde el sur de Camerún hasta la República Democrática de Congo, y es utilizada comúnmente en África central y occidental. Es reconocida por su potente actividad diurética, y efecto reductor de edemas secundarios a enfermedades cardiovasculares o renales. La actividad experimental fue realizada en ratas, las cuales fueron dosificadas con Furosemida en dosis de 2 mg/kg, Hidroclorotiazida en dosis de 14mg/kg y extracto de *Z. heitzii* en dosis de 225, 300 y 375 mg/kg.

El volumen diario de orina, tuvo un aumento de 386.25 %, 697.56% y 889.32% para las dosis de 225, 300 y 375 mg/kg, respectivamente, en un lapso de tiempo de 24 horas posteriores a la administración de *Z. heitzii*. A dosis de 375 mg/kg, el extracto, presentó un aumento de excreción de agua y electrolitos, con valores similares a los de Furosemida.

CONCLUSIONES

- Las enfermedades cardiorrespiratorias en clínica veterinaria, abarcan gran proporción de la casuística que allí se presenta; y se estima que el 10% de estas enfermedades, pertenecen a afecciones cardíacas, las cuales simbolizan la segunda causa de muerte más habitual en perros.
- La Regurgitación valvular secundaria a la Enfermedad de la válvula mitral degenerativa mixomatosa en primer lugar, seguida de la cardiomiopatía dilatada, son las causas más comunes de desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva.
- En respuesta a los cambios ocasionados por estas patologías, se desencadena una serie de mecanismos compensadores, con la finalidad de mantener y recuperar la presión arterial.
- Cuando esta activación se ve prolongada en el tiempo, trae consigo, la presentación de cuadros clínicos adversos en los pacientes; por esta razón es sumamente importante tenerla en cuenta para determinar el tratamiento adecuado en cada caso.
- La Ang II, induce la retención de sodio y agua en riñones, mediante la síntesis y liberación de Aldosterona y de HAD, lo que causa retención de fluidos.
- El objetivo principal del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, está basada en contrarrestar los efectos de los mecanismos antes mencionados, intentando disminuir, la formación de edemas y derrames, mejorando de esta manera, el gasto cardíaco.
- Los diuréticos forman parte del grupo de medicamentos más efectivos, y de elección, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, gracias a la capacidad que poseen para reducir signos asociados a edema, mediante la reducción de la presión hidrostática intravascular.
- El principal objetivo de este grupo de fármacos, es aumentar la diuresis y la natriuresis, mediante la modificación del transporte iónico a través de la nefrona, estimulando la excreción a nivel renal de agua y electrolitos, especialmente sodio, a través de la orina.
- Los diuréticos de asa, dentro de ellos la Furosemida, son los más utilizados, debido a su capacidad de conseguir beneficios sintomáticos rápidos tanto a corto como a largo plazo.
- Si bien el diurético de elección es la Furosemida, estudios han demostrado los beneficios de la Torasemida en pacientes con ICC. Si bien resulta tentadora su utilización, actualmente no se encuentra disponible en nuestro País.
- Aunque la dosis de Furosemida dependerá del curso de la enfermedad y de su gravedad; está descripta una dosis inicial de 2.2 a 4.4 mg/kg IV o IM, la cual se deberá aumentar a medida que avanza la gravedad de la congestión.

- El uso prolongado de diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ha mostrado reacciones adversas como deshidratación, desequilibrios metabólicos y electrolíticos, así como también disfunción sexual.
- La mayoría de estos efectos secundarios han sido observados en pacientes que reciben dosis máximas en casos agudos, y no beben agua ni se alimentan de manera suficiente.
- Se describe además una suerte de resistencia diurética, dada por la estimulación del SRAA, como consecuencia de la ICC y la administración de diuréticos, causando un aumento de la Aldosterona en circulación, lo cual contrarresta el efecto diurético.
- El hallazgo de efectos adversos y la presentación de resistencia a los diuréticos, ha llevado a la necesidad de investigar terapias alternativas, como es el caso de Homeopatía con gran variedad de plantas medicinales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez, I., Flórez, Y. (2012). Pathophysiological effects of rennin-angiotensin-aldosterone system on congestive heart failure in dogs. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*; (25):511-522.
2. Álvarez, I., Cruz, L. (2009). Modelos de insuficiencia cardiaca en caninos. *Revista de Medicina Veterinaria*;(18):93-103
3. Alviz, A. A., Salas, R.D., Franco, L.A. (2013) Efecto diurético agudo de los extractos etanólico y acuoso de *Ceratopteris pteridoides* (Hook) en ratas normales. *Biomédica* (33):115-21.
4. Ames, M. K., Atkins, C. E., Eriksson, A., Hess, A. M. (2017) Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*; (19): 218-227.
5. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., Stepien, R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. (23):1142–1150.
6. Atkins, C. (2011). *Canine and feline Cardiology*. Chicago Veterinary Medical Association; 17 p.
7. Baker, D., Elliott, D. (2008) Control nutricional de la insuficiencia cardiaca temprana:“ACT-SPEED”. *Veterinary Focus*. 18(3):32-35.
8. Belerenian, G., Mucha, C.J., Camacho, A.A., Grau, J.M. (2007). *Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales*. Buenos Aires, Inter-Médica, 631 p.
9. Benavides, C., Chaves, C., Astaíza, J., Moncayo, A., Vargas, P. (2014). Enfermedad valvular degenerativa canina: reporte de caso. *Revista de medicina Veterinaria*. (28):91-102.
10. Borgarelli, M., Crosara, S., Lamb, K., Savarino, P., La Rosa, G., Tarducci, A., Haggstrom, J. (2012) Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Preclinical Chronic Degenerative Mitral Valve Disease Attributable to Myxomatous Degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (26):69–75.
11. Borgarelli, M., Tarducci, A., Tidholm, A., Haeggstroem, J. (2001) Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. *The Veterinary Journal* (162): 183-195.
12. Chetboul, V., Pouchelon, J.-L., Menard, J. Blanc, J., Desquilbet, L., Petit, A., Rougier, S., Lucats, L., Woehrle, F. (2017) Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *Journal Veterinary Internal Medicine* (31):1629–1642.
13. De Madron, E., King, J.N., Strehlau, J., Valle White, R (2011). Survival and echocardiographic data in dogs with congestive heart failure caused by mitral valve disease and treated by multiple drugs: A retrospective study of 21 cases. *Canadian Veterinary Journal* (52): 1219–1225.

14. Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A.C., Häggström, J. (2003) Proposed Guidelines for the Diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 5(2):7-19
15. Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (2007). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Madrid, Elsevier, V. 2, p. 913-1992.
16. Fox, Philip R. (2014) Managing Congestive Heart Failure. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. The Animal Medical Center, New York, USA. Disponible en: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=12886&authorId=60113> . Fecha de consulta: 29/7/2019.
17. Francis, G.S. (2001) Pathophysiology of Chronic Heart Failure. *The American Journal of Medicine*; 110 (7A): 37-46.
18. Gómez, L.O., Collazos, M. (2010) Hallazgos histopatológicos compatibles con enfermedad degenerativa valvular en perros asintomáticos. *Revista Veterinaria* 21(1): 13–18.
19. Gómez-Duarte, L. (2011) Degenerative valve disease in dogs: update on diagnosis, treatment and prognosis. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* (24):201-208
20. Han, S., Kim, Y., Hyun, Ch. (2012) Evaluation of Diuretic and Hemodynamic Effect of Extract from *Akebia quinata* Decaisne in Dogs. *Journal of Veterinary Clinics* 29(3):203-206.
21. Henrion, D., Kubis, N., Levy, B. I. (2001) Fourth Workshop on Structure and Function of Large Arteries: Part II-Physiological and Pathophysiological Functions of the AT2 Subtype Receptor of Angiotensin II: From Large Arteries to the Microcirculation. *Hypertension*; 38(5):1150-1157.
22. Hori, Y., Ohshima, N., Kanai, K., Hoshi, F., Itoh, N., Higuchi, S. (2009) Differences in the Duration of Diuretic Effects and Impact on the Renin-Angiotensin- Aldosterone System of Furosemide in Healthy Dogs. *Journal Veterinary Medicine Science* 72(1): 13–18.
23. Jiménez, O., Rubio, A.M., Otaña, D., Gómez, P.F., Valencia, A.F. (2015) Reporte de Caso: Cardiomiopatía Dilatada por degeneración valvular mixomatosa en perro de raza mestiza. *REDVET- Revista Electrónica Veterinaria* 16 (1): 1-11.
24. Keene, B.W., Atkins, C.E., Bonagura, J.D., Fox, P.R., Häggström, J., Luis Fuentes, V., Oyama, M.A., Rush, J.E., Stepien, R., Uechi, M. (2019) ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2019: 1-14.
25. Kittleson, M.D., Kienle, R.D (2000). *Medicina Cardiovascular de Pequeños Animales*. Barcelona, Multimédica, 603 p.
26. Lees, P., Chambers, D., Pelligand, L., Toutain, P-L., Whiting, M., Whitehead, M. L. (2017) Comparison of veterinary drugs and veterinary homeopathy: part 1. *Veterinary Record*. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Fecha de consulta: 3 de Setiembre de 2019.

27. Linares Casas, J.C. (2015) Perspectivas históricas y contemporáneas de los diuréticos y su rol en la insuficiencia cardíaca a 50 años de la aparición de la furosemida. Parte 1. Un poco de historia. *Insuficiencia Cardíaca* 10 (2): 92-98.
28. Martin, M., Corcoran, B. (1997). *Cardiorespiratory Diseases of the Dog and Cat*. Oxford, Blackwell, 337 p.
29. Martínez Alcaine, M.A., Ynaraja Ramírez, E., Montoya Alonso, A., Zec, M. (1995) Experiencia Clínica con la utilización de Nitratos Vasodilatadores: Dinitrato de Isosorbide y Mononitrato de Isosorbide en el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva en 128 perros. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (Avepa)* 15(2): 41-50.
30. Martínez Martín, S.M., Jiménez Martínez, M.C., Del Rio Brito, S., Pérez de Alejo, J.L., Maceira Cubiles, M.A., Morales Rodríguez, Z., Curi Hernández, M.A. (2012) Evaluación diurética del producto natural Noni-C (*Morinda citrifolia* L.) en un modelo experimental en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 17(4):431-438.
31. Matiko Akao Larsson, Maria Helena., Saretta Schwartz, Denise., Teixeira Goldfeder, Guilherme., Marinho Costa de Oliveira, Valéria ., Hiromi Itikawa, Paula., Marques Mazini, Ariane., Ramos Rosa Melo, Priscylla., Lorenzini Aranha Machado, Fabrício., Ferreira Lima Júnior, Francisco., Kazue Kanayama, Khadine., Pellegrino, Arine., Gonçalves Teixeira Daniel, Alexandre., Ossada, Raul. (2014) Pimobendan Improves Clinical Signs in Short Term Compared to Digoxin or Placebo in Dogs with Heart Failure Due to Chronic Degenerative Mitral Valve Disease. *Acta Scientiae Veterinariae* 42 (1175): 1-7.
32. Mattin, M.J., Brodbelt, D.C., Church, D.B., Boswood, A.(2018) Factors associated with disease progression in dogs with presumed preclinical degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1-10.
33. McGinnis, J., Estrada, A. (2018). Left-Sided Congestive Heart Failure. *Veterinary Team Brief*, 35-40. Disponible en: <http://www.veterinaryteambrief.com> Fecha de consulta: 1 de octubre de 2018.
34. Monnet, E., Orton, E. C., Salman, M., Boon, J. (1995) Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Dogs: Survival and Prognostic Indicators. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9(7):12-77.
35. Morales-Olivas, F.J. (2013) Diferencias y similitudes entre diuréticos. *Hipertensión y riesgo vascular* 30(2):13-19.
36. Morales-Olivas, F.J. (2013) Diferencias y similitudes entre diuréticos. *Hipertensión y riesgo vascular* 30(2):13-19.
37. Mucha, C. (2009) Therapeutic in heart disease. 34th World Small Animal Veterinary Congress. San Pablo, Brasil. Disponible en: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture24/57.pdf?LA=1> Fecha de consulta: 29/7/2019.

38. Nelson, R. W., Couto, C. G. (2000) Medicina Interna de animales pequeños. 2ª ed. Bs As, Inter-Médica, 1490p.
39. Ntchapda, F., Kakesse, M., Tagne Fokam, M.A., Pancha, O.M., Abakar, D., Dimo, T. (2015) Evaluation of the diuretic effects of crude stem bark extraction of *Zanthoxylum heitzii* (Rutaceae) in Wistar rats. *Journal of Integrative Medicine* 13 (5):326-335.
40. Ohada, D.G., Segevb, Y., Kelmerc, E., Arochb, I., Bdolah-Abramb, T., Segevb, G., Klainbart, S. (2018) Constant rate infusion vs. intermittent bolus administration of IV furosemide in 100 pets with acute left-sided congestive heart failure: A retrospective study. *The Veterinary Journal* 238: 70–75.
41. Omamegbe, J.O., Nwoha, R.I.O, (2013). Review: Paper Heart Failure in Small Animals - Advances in Clinical Case Management. *Nigerian Veterinary Journal*. 34 (2): 736-748.
42. Orozco, S.C., Gómez, L. F., Salas, S.A. (2004) Manejo médico y nutricional de un paciente con cardiomiopatía dilatada. Reporte de un caso. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 17(3): 274-274.
43. Oyama, M. A. (2009) Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*; 50(s1):3-11.
44. Oyama, Mark A., Peddle, Gordon D., Reynolds, Caryn A., Singletary, Gretchen E. (2011) Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Cardiology* (13):287-292.
45. Peddle. G.D., Singletary G.E., Reynolds. C.A., Trafny D.J., Machen. M.C., Oyama M.A. (2012). Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14: 253-259. Disponible en: www.elsevier.com/locate/jvc Fecha de consulta: 12 de noviembre de 2018.
46. Pedersen, H. D., Koch, J., Poulsen, K., Jensen, A. L., Flagstad, A. (1995) Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 9(5):328-331.
47. Petit, A.M., Gouni, B., Tissier, R., Trehiou-Sechi, E., Misbach, C., Pouchelon, J.L., Lefebvre, H.P., Chetboul, V. (2013) Systolic arterial blood pressure in small-breed dogs with degenerative mitral valve disease: A prospective study of 103 cases (2007–2012). *The Veterinary Journal* (197):830–835.
48. Ramírez, J.H., Palacios, M., Gutiérrez, O. (2006) Efecto diurético de la especie *Salvia scutellarioides* en ratas. *Biomédica* (26):145-49.
49. Silvestre, J. S., Robert, V., Heymes, C., Aupetit-Faisant, B., Mouas, C., Moalic, J. M., Swynghedauw, B., Delcayre, C. (1998) Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat physiological regulation. *Journal of Biological Chemistry*; 273(9): 4883-4891.
50. Sisson, D. D. (2004) Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 34(5):1105-1126.

51. Soares, E.C., Pereira, G.G., Petrus, L.C., Leomil Neto, M., Yamaki, F.L., Larsson, M.H.M.A. (2010) Survival and echocardiographic evaluation of dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with carvedilol. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 62(3):555-563.
52. Tae Kim, H., Myoung Han, S., Jin Song, W., Kim, B., Choi, M., Yoon, J., Young Youn, H (2017). Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: survival and prognostic variables. *Journal of Veterinary Science* 18(3): 369-376.
53. Takeda, Y., Miyamori, I., Yoneda, T., Iki, K., Hatakeyama, H., Blair, I. A., Hsieh, F. Y., Takeda, R. (1995). Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension*; 25(2):170-173.
54. Talavera, J., Fernández, M.J. (2005). Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales* 25(1): 33-41.
55. Talukdar, D. J., Sarma, K., Bayan, H., Ahmed, F. A., Das, G., Behera, S. K., Kiangte, L., Dawngliana, M.S. (2016). *The Indian Journal of Veterinary Sciences & Biotechnology* 12(2): 81-84.
56. Tang, W. W., Francis, G. S. (2005) Neurohormonal upregulation in heart failure. *Heart Failure Clinics*; 1(1):1-9.
57. Tarazona, S.L., Gómez, L.F., Orozco Padilla, S.C. (2008) Cardiomiopatía dilatada en un cachorro. Reporte de un caso. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* (21):413-419.
58. Tidholm, A., Häggström, J., Borgarelli, M., Tarducci, A. (2001) Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part I: Aetiology, Clinical Characteristics, Epidemiology and Pathology. *The Veterinary Journal* 162:92–107.
59. Tilley, L.P., Smith, F.W.K., Oyama, M.A., Sleeper, M.M. (2009) *Manual de Cardiología Canina y Felina*. 4ta ed. Barcelona, Multimédica, 393 p
60. Uechi, Masami., Matsuoka, Mika., Kuwajima, Emi., Kaneka, Tomonari., Yamashita, Kazushi., Fukushima, Ushio., Ishikawa, Yumi. (2003) The Effects of the Loop Diuretics Furosemide and Torasemide on Diuresis in Dogs and Cats. *Journal Veterinary Medicine Science* 65(10): 1057–1061.
61. Van Israël, Nicole. (2002) Management of Chronic Congestive Heart Failure in Small Animals. *UK VET* 7 (2): 1-7.
62. Yamaki, F.L., Soares, E.C., Pereira, G.G., Oliveira, V.M.C., Larsson, M.H.M.A. (2007) Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial por 24-horas em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 59(6):1417-1424.
63. Yanglem, P., Anand, R.K., Anand, G. (2018) Diagnosis and Management of Concurrent Congestive Heart Failure and Urinary Tract Infection in a Dog. *Intas Polivet* 19 (1): 126-128.
64. Ynaraja Ramírez, E., García Fernández, J., Hernández Vergara, F., Facio Navarro, S. (1992) Insuficiencia cardíaca congestiva en la clínica de pequeños animales.

Terapéutica práctica moderna II. Inotropos positivos. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales 12(2): 75-90.

- 65.** Ynaraja Ramírez, E., García Fernández, J., Bernal de Pablo-Blanco, J., Montes Relanzón, S. (1992) Insuficiencia cardíaca congestiva en la clínica de pequeños animales. Terapéutica práctica moderna III. Diuréticos y bases xánticas en la clínica diaria. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales 12(2): 91-105.