

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Diagnóstico ecográfico del Síndrome de Eisenmenger
por conducto arterioso persistente reverso en un canino
de raza Yorkshire Terrier.**

Análisis de casos

Andrea Carolina Ordóñez Barriga

Medicina Veterinaria

Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención del título
de Médico Veterinario

Quito, 18 de diciembre de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Diagnóstico ecográfico del Síndrome de Eisenmenger por conducto arterioso persistente reverso en un canino de raza Yorkshire Terrier.

Andrea Carolina Ordóñez Barriga

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Juan Sebastián Galecio , M.V., M.Sc.

Firma del profesor

Quito, 18 de diciembre de 2017

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Andrea Carolina Ordóñez Barriga

Código: 00107629

Cédula de Identidad: 1715494249

Lugar y fecha: Quito, 18 de diciembre de 2017

RESUMEN

El conducto arterioso persistente (CAP) genera alteraciones fisiológicas y morfológicas que pueden llevar a la instauración del síndrome de Eisenmenger. Debido a la hipertensión arterial pulmonar formada por la insuficiencia cardíaca congestiva izquierda secundaria al CAP, existen cambios morfológicos y fisiológicos que pueden generar un aumento de presión en la arteria pulmonar ocasionando la inversión del flujo, tomando el nombre de conducto arterioso persistente reverso (CAPR). Allí es cuando el síndrome de Eisenmenger se instaura. A través de la ecografía trans-torácica los hallazgos asociados a hipertensión pulmonar son la hipertrofia del ventrículo derecho, insuficiencia de la válvula tricúspide y alteraciones del flujo sistólico de la arteria pulmonar. Para corroborar la existencia del CAPR, en caso de que su visualización ecográfica directa sea limitada, se recomienda un estudio de burbujas.

El objetivo de este reporte es describir el diagnóstico ecográfico del Síndrome de Eisenmenger por CAPR en un canino Yorkshire Terrier que ingresa al Hospital Docente de Especialidades Veterinarias de la Universidad San Francisco de Quito con signos clínicos referentes a enfermedad cardiaco-pulmonar. El paciente presentó hipertrofia del ventrículo derecho, lo cual se determinó realizando mediciones del grosor de la pared muscular de los ventrículos cardíacos en donde el ventrículo derecho presentó un grosor de 5.4 mm y el ventrículo izquierdo un grosor de 4.1 mm. Adicionalmente el paciente presentó una alteración tipo II del flujo sistólico de la arteria pulmonar en donde se evidenció un flujo asimétrico con tiempo de aceleración disminuido de 64 milisegundos y una desaceleración de 134 milisegundos. Finalmente, debido a que la visualización ecográfica del CAP era limitada por el tamaño del paciente se realizó un estudio de burbujas, el cual fue positivo a la visualización de gran cantidad de burbujas en la arteria aorta abdominal. Por estos hallazgos ecográficos el paciente fue diagnosticado con Síndrome de Eisenmenger por CAPR y se instaura tratamiento con sildenafil 3 mg/kg tres veces al día y reposo constante.

Se concluye que los hallazgos ecocardiográficos son concordantes con un Síndrome de Eisenmenger por CAPR en el canino Yorkshire Terrier, y que la ecocardiografía es un método imagenológico de diagnóstico eficiente que permite confirmar la sospecha clínica de un Síndrome de Eisenmenger por CAPR.

Palabras clave: Conducto arterioso persistente reverso, Síndrome de Eisenmenger, canino, Yorkshire Terrier.

ABSTRACT

The patent ductus arteriosus (PDA) generates physiological and morphological alterations that can lead to the onset of the Eisenmenger syndrome. Due to the pulmonary arterial hypertension formed by the left congestive heart failure secondary to PDA, there are morphological and physiological changes that can generate an increase in pressure in the pulmonary artery causing a reversal flow, taking the name of reversed patent ductus arteriosus (RPDA). That is when the Eisenmenger syndrome sets in. Through trans-thoracic ultrasound, the findings associated with pulmonary hypertension are hypertrophy of the right ventricle, tricuspid valve insufficiency and alterations of the Pulmonary Artery Doppler-Flow. To corroborate the existence of the RPDA, in case its direct ultrasound visualization is limited, a bubble study is recommended.

The objective of this report is to describe the echographic diagnosis of the Eisenmenger Syndrome by RPDA in a Yorkshire Terrier dog that enters to the "Hospital Docente de Especialidades Veterinarias de la Universidad San Francisco de Quito" with clinical signs correlating to cardiac-pulmonary disease. The patient presented hypertrophy of the right ventricle, which was determined by measuring the thickness of the muscular wall of the cardiac ventricles where the right ventricle had a thickness of 5.4 mm and the left ventricle had a thickness of 4.1 mm. Additionally, the patient presented a type II alteration of the systolic flow of the pulmonary artery showing an asymmetric flow with a reduced acceleration time of 64 milliseconds and a deceleration of 134 milliseconds. Finally, because the ultrasound visualization of the PDA was limited by the size of the patient, a bubble study was performed, which was positive to the visualization of a large number of bubbles in the abdominal aorta. Due to these ultrasound findings, the patient was diagnosed with Eisenmenger Syndrome by RPDA and treatment was initiated with sildenafil 3 mg / kg three times a day and was recommended constant rest.

In conclusion, the echocardiographic findings are concordant with Eisenmenger Syndrome by RPDA in the Yorkshire Terrier dog, and that echocardiography is an efficient diagnostic imaging method that confirms the clinical suspicion of Eisenmenger Syndrome by RPDA.

Key words: Reversed patent ductus arteriosus, Eisenmenger Syndrome, canine, Yorkshire Terrier.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Índice De Imágenes.....	6
Introducción	7
Base Conceptual.....	13
Análisis Clínico.....	15
Conclusión	33
Bibliografía	34

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Alteración circulatoria existente a través del conducto arterioso persistente.....	10
Imagen 2: Ecocardiografía bidimensional muestra Hipertrofia ventricular derecha del Yorkshire Terrier.....	16
Imagen 3: Ecocardiografía Doppler de la válvula Tricúspide (VT) del Yorkshire Terrier. No hay insuficiencia.....	18
Imagen 4: Ecocardiografía Doppler paciente Pastor Alemán. Insuficiencia Tricúspide.....	19
Imagen 5: Ecografía Doppler espectral. Perfil de flujo sistólico de la arteria pulmonar.....	20
Imagen 6: Ecografía Doppler del Yorkshire Terrier. Perfil del flujo sistólico de la arteria pulmonar.....	21
Imagen 7: Ecografía Bidimensional. Prueba de burbujas.....	23

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Eisenmenger es una patología que abarca un conjunto de signos clínicos manifestados por la presencia de un cortocircuito sanguíneo que conecta la aorta con la arteria pulmonar. El conducto arterioso (CA) es un vaso sanguíneo presente en vida fetal debido a la falta de funcionalidad pulmonar en cuanto al intercambio gaseoso. El conducto arterioso persistente (CAP) es una de las afecciones cardíacas congénitas más frecuentemente encontradas en cachorros menores a 6 meses (Bureau, Monnet, & Orton, 2005).

En etapa fetal, los pulmones secretan líquido, sintetizan surfactante y mimetizan movimientos respiratorios, pero no poseen actividad en cuanto a la ventilación e intercambio gaseoso. Por esta razón la sangre es oxigenada en la placenta, la cual recibe el flujo sanguíneo a través de las arterias umbilicales (García & Gil, 2013). Posteriormente, la sangre oxigenada pasa por el ductus venoso, que conecta la vena umbilical con la vena cava, llegando sangre directa a la aurícula derecha. Inmediatamente, la sangre pasa a través del foramen oval a la aurícula izquierda, lo cual facilita el movimiento de sangre oxigenada a través del organismo (García & Gil, 2013). A continuación, la sangre pasa al ventrículo izquierdo y a la aorta ascendente, en donde la sangre oxigenada es enviada al cerebro (Baquero Latorre & Galindo López).

Por otro lado, la sangre venosa desoxigenada regresa por la vena cava para posteriormente entrar al corazón derecho en donde parte de esta sangre es eyectada hacia los pulmones por la arteria pulmonar. Aproximadamente, el 65% del total del volumen sanguíneo fetal pasa por el corazón, y de este porcentaje solamente el 13% alcanza el lecho vascular pulmonar, el resto de la sangre pasa a través del CA a la aorta. De este volumen sanguíneo dirigido hacia la aorta abdominal, la tercera parte se dirige

al cuerpo fetal y las otras dos terceras partes se dirigen a la placenta para ser oxigenada y adquirir nutrientes (Baquero Latorre & Galindo López). La desviación a través del CA se da debido a que el lecho vascular pulmonar presenta una resistencia vascular pulmonar por encima de la sistémica, lo que favorece su paso hacia la aorta (Kittleson & Kienle, 2000).

Al momento del nacimiento, cuando el cachorro respira y expande los pulmones, la presión parcial de oxígeno aumenta y genera una vasoconstricción del CA, lo que lleva a su cierre total entre las veinticuatro a noventa y seis horas del nacimiento. La persistencia del CA es poco común y abarca de un 25-30% de las patologías cardíacas congénitas en los perros (Coté & Ettinger, 2001). La mayoría de los casos de cortocircuito sistémicos pulmonares congénitos como es la presencia del CAP, presentan un gran desvío sanguíneo y los animales mueren durante las primeras semanas de vida. En otros casos, los perros desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva izquierda debido al aumento del volumen sanguíneo durante el primer año de vida (Talavera & Fernández del Palacio, 2007).

Cuando la resistencia sistémica aumenta después del nacimiento, hace que la presión de la arteria aorta esté por encima de la presión de la arteria pulmonar. En condiciones normales, la resistencia de la circulación pulmonar es de ocho a diez veces menor que la resistencia de la circulación sistémica (Talavera & Fernández del Palacio, 2007). La circulación pulmonar es una red de baja resistencia, baja presión y alta capacitancia que se ve afectada por el CAP. En un inicio el flujo del CAP va de izquierda a derecha eyectando sangre oxigenada a circulación pulmonar (Imagen 1B). El flujo sanguíneo que se desvía por el CAP debe ser compensado con un aumento equivalente del flujo sanguíneo sistólico del corazón izquierdo, con esto se evita una alteración del gasto cardíaco izquierdo y presión sistémica. Por otro lado, la sangre que

es desviada por el CAP hacia la arteria pulmonar genera un aumento de la precarga del ventrículo izquierdo, para adaptarse a esta sobrecarga de volumen ventricular debe aumentar su masa miocárdica generando una hipertrofia excéntrica (Kittleson & Kienle, 2000).

El CAP se clasifica en grados del 1-6. En donde los grados 1 y 2 presentan una masa muscular insuficientemente desarrollada para cerrar el extremo aórtico, más es suficiente para cerrar el extremo de la arteria pulmonar del conducto. Esta lesión se conoce como aneurisma del CA y no genera alteraciones clínicas en los pacientes. Por lo general, en las alteraciones de grado 3, 4, 5 la comunicación es de tamaño pequeño, mediano y grande respectivamente. En estos casos está presenta musculatura en el extremo de la arteria pulmonar pero no en el extremo de la aorta. En los grados 3 y 4 el ventrículo izquierdo suele adaptarse fácilmente y el paciente no presenta cambios hemodinámicos importantes. Por otro lado, las alteraciones grado 5 presentan una comunicación grande que sobrepasa la capacidad cardíaca para compensar el flujo sanguíneo desviado, a pesar de desarrollar una hipertrofia por sobrecarga de volumen. El grado 6, no presenta musculatura en ninguno de los extremos del CAP, por lo que su diámetro es semejante a la presente en la arteria aorta y arteria pulmonar. Se estima que el diámetro del CAP en el grado 6 es de aproximadamente 0.85 a 1.25 veces la aorta descendente (Ruiz & García, 2009). Esta característica junto a una resistencia inexistente crea un CAP de flujo reverso de gran volumen. En este caso la resistencia entre la arteria aorta y la arteria pulmonar es insignificante o inexistente, esto permite el libre flujo de sangre y lleva a una sobrecarga de volumen, y en última instancia a un incremento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, lo cual genera una congestión venosa y capilar y pudiendo generar edema pulmonar (Kittleson & Kienle, 2000).

Como respuesta al aumento del flujo sanguíneo y como medida protectora se genera una vasoconstricción de la microvascularización pulmonar, esto permite alargar la vida lo suficiente para llegar a desarrollar lesiones permanentes en los vasos pulmonares. En primeras estancias debido a la sobrecarga de volumen que se genera en las arterias pulmonares se desarrolla un estrés parietal a nivel de los vasos sanguíneos. Esto genera una vasoconstricción de las arterias pulmonares y una remodelación vascular con engrosamiento del mismo. Adicionalmente, existe una hiperplasia de la túnica media e íntima de los vasos, generando el aumento de la presión y resistencia vascular (Wingfield & Raffe, 2002). Si la resistencia vascular pulmonar aumenta por arriba de la resistencia vascular sistémica, el flujo cambia de derecha a izquierda,

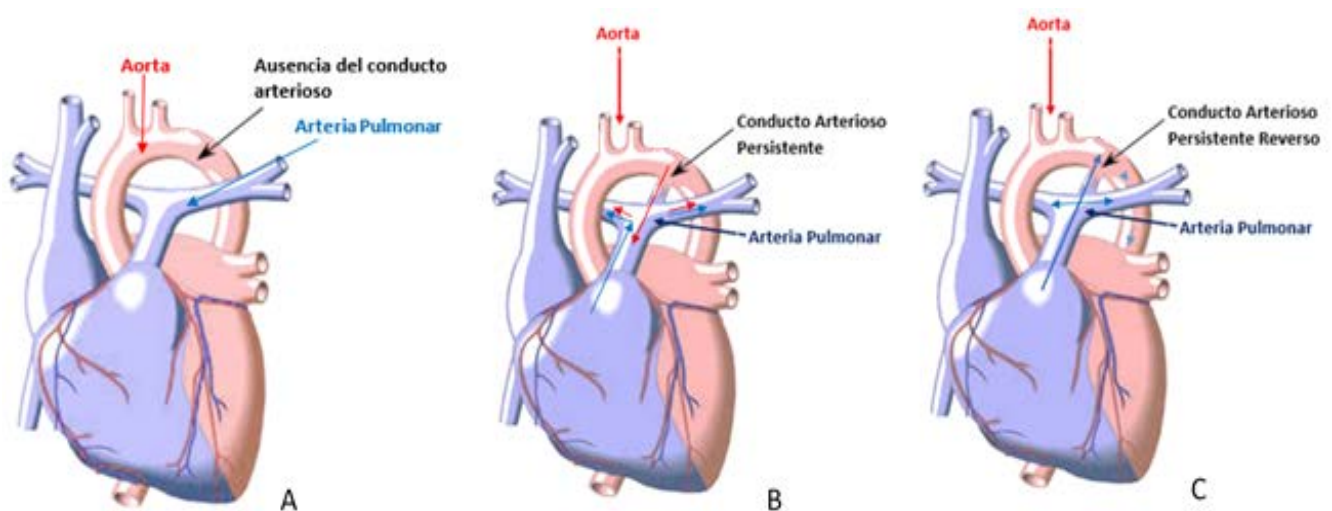


Imagen 1: Alteración circulatoria existente a través del conducto arterioso persistente. **A.** Corazón sin presencia de conducto arterioso. Corazón normal. **B.** Corazón con conducto arterioso persistente. Flujo sanguíneo de izquierda a derecha. **C.** Corazón con conducto arterioso persistente reverso. Flujo sanguíneo de derecha a izquierda.

eyectando sangre no oxigenada a la circulación sistémica (Imagen 1C), y aquí toma el nombre de conducto arterioso persistente reverso (CAPR), dando origen al Síndrome de Eisenmenger (Kittleson & Kienle, 2000).

Existe un híper-flujo pulmonar cuando el circuito es de izquierda a derecha, debido a que las arterias pulmonares tienen que recibir el flujo que es eyectado del ventrículo derecho y el flujo que atraviesa el CA. Esa sobrecarga de volumen en las arterias pulmonares aumenta el estrés parietal, lo que genera su remodelación y en última instancia un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Esto genera la hipertensión pulmonar y como consecuencia se hipertrofia el ventrículo derecho (Johnston & Tobias, 2018).

La hipertensión pulmonar es una condición poco común y de mal pronóstico tanto en humanos como en perros, con un tiempo de supervivencia que va entre los 3 – 100 días a partir del diagnóstico sin tratamiento (Brown, Davison, & Sleeper, 2010). La Organización Mundial de la Salud clasifica la hipertensión pulmonar en cuatro clases. En la *primera clase* entran los pacientes con hipertensión pulmonar sin limitaciones ni signos clínicos, en la *segunda clase* entran pacientes con hipertensión pulmonar con ligeras limitaciones durante actividad moderada, en la *tercera clase* los pacientes con hipertensión pulmonar que presentan limitaciones significativas durante actividad física, y finalmente en la *cuarta clase* los paciente presenta limitaciones significativas en actividades de vida diaria y en reposo (Bevacqua, Bortman, & Perrone, 2013).

Para el diagnóstico de esta patología se basa tanto en los hallazgos clínicos, de laboratorio e imageneológicos. Típicamente los perros con esta patología presentan policitemia, hipoglucemia, hiperviscosidad sanguínea, cianosis diferencial, intolerancia al ejercicio y convulsiones. Los signos asociados a hiperviscosidad son debilidad muscular, letargia, dolor inespecífico o específico, anorexia, colapsos y/o síncope (Kittleson & Kienle, 2000). De igual forma, mediante ecografía se pueden apreciar alteraciones patológicas características del síndrome de Eisenmenger, como son la hipertrofia del ventrículo derecho, insuficiencia de la válvula tricúspide y alteraciones

en el perfil de flujo transvalvular pulmonar (Kittleson & Kienle, 2000). El objetivo de este trabajo es describir el diagnóstico ecográfico del síndrome de Eisenmenger por CAPR en un canino Yorkshire Terrier que ingresó al Hospital Docente de Especialidades Veterinarias.

BASE CONCEPTUAL

Se presentó a consulta del Hospital Docente de Especialidades Veterinarias de la Universidad San Francisco de Quito, un canino Yorkshire Terrier macho de 2 meses de edad con antecedentes de ayuno mayor a 12 horas, convulsiones, reflujos frecuentes y debilidad generalizada. El paciente presentó persistencia marcada de la fontanela anterior del cráneo, mediante ecografía a través de esta fontanela se estableció un aumento de volumen de los ventrículos laterales. Además, se determinó una hipoglucemia de 29 mg/dl. Paralelamente, se le realizó un estudio de rayos X contrastado, en el cual no se evidenció alteración alguna en esófago o estómago. El paciente fue diagnosticado con hidrocefalia e hipoglicemia severa, por lo que fue tratado con bolos de 250 – 500 mg/kg de suero dextrosado al 50% cada vez que la glucemia disminuyó por debajo de los 60 mg/dl. Adicionalmente se administró furosemida a 2 mg/kg dos veces al día para tratar la hidrocefalia. El paciente fue dado de alta luego de 4 días de hospitalización con remisión de las convulsiones y estabilización de su glucemia.

Meses después retornó al Hospital después de sufrir un síncope en casa, con disnea muy marcada, tos, cianosis, vómitos, dolor abdominal, debilidad generalizada y condición corporal 2/5. Se determinó una frecuencia cardiaca de 244 latidos por minuto, taquipnea de 60 respiraciones/minuto, ruidos pulmonares compatibles con estertores y una saturación del 78% lo que indicó una hipoxemia. Se realizó exámenes de laboratorio en los cuales se encontró una glucemia 55 mg/dl y policitemia de 0,81 L/L. Inmediatamente se realizó una flebotomía estimando que el volumen sanguíneo total del paciente era de 86,4 ml, se realizó el cálculo de volumen sanguíneo a extraer (ver fórmula en la discusión) y se procedió a extraer 20 ml de sangre. Este volumen fue

reemplazado por solución salina estéril y el paciente fue colocado en cámara de oxígeno por 48 horas. Se realizó un estudio de rayos X, en donde se pudo apreciar un patrón vascular en el pulmón. En el estudio eco cardiográfico se evidenció la presencia de hipertensión arterial pulmonar y CAPR. Por correlación de los hallazgos ecográficos y clínicos se diagnosticó un Síndrome de Eisenmenger. Se instauró tratamiento con Sildenafil a dosis de 3 mg/kg 3 veces al día y el paciente fue colocado en una cámara de oxígeno por 3 días. Adicionalmente se administró 4 ml de glucosa al 50% oral tres veces al día hasta alcanzar valores normales de glucemia, no se instauró tratamiento endovenoso debido a que el paciente presentó buen apetito. Se le realizaron exámenes bioquímicos de laboratorio, en los cuales se observó una azotemia leve con valores de urea de 16,9 mmol/L (2,09 – 7,91 mmol/L), y creatinina en 130 mmol/L (60 – 126 mmol/L).

Después de tres días de tratamiento el paciente fue dado de alta con constantes fisiológicas dentro del rango para la especie y su hematocrito disminuyó a 0,55 L/L. Se remitió con tratamiento a casa de Sildenafil en dosis de 3 mg/kg 3 veces al día y controles mensuales de su hematocrito. En caso de presentar hematocrito mayor a 0,70 L/L o signos clínicos como diestrés respiratorio, debilidad, letargo o convulsiones sería programada una flebotomía y terapia de fluidos con el objetivo de reducir el hematocrito y mantener la volemia.

ANÁLISIS CLÍNICO

La ecografía transtorácica puede aportar con gran cantidad de información respecto al síndrome de Eisenmenger. Para esto, se debe evaluar signos de hipertensión pulmonar, como son la hipertrofia del ventrículo derecho, insuficiencia tricúspide, y alteraciones del flujo sistólico de la arteria pulmonar. Adicionalmente hay que evaluar la presencia del CAP, en caso de que no sea posible visualizarlo directamente mediante ecografía, se puede realizar un estudio de burbujas (Talavera & Fernández del Palacio, 2007).

En primer lugar nos interesa evaluar el grosor de los ventrículos, en donde, normalmente el ventrículo derecho (VD) debe tener un grosor de aproximadamente un tercio del grosor del ventrículo izquierdo. Adicionalmente, se considera que existe un crecimiento del ventrículo derecho cuando el diámetro telediastólico es mayor en un 60% que el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (Chorro Gascó, 2011).

La hipertrofia del VD se genera por aumento de la resistencia vascular pulmonar (Martínez, 2004). En la imagen 2 se puede apreciar que el grosor del VD esta significativamente más grande. Considerando la relación anatómica adecuada, la pared del ventrículo derecho debería medir aproximadamente 1.4 mm, por lo que está aumentado de tamaño en más del doble. La capacidad que posee el VD para adaptarse de forma progresiva al aumento de presión pulmonar determina su capacidad funcional y la supervivencia del paciente (Ramos, 2011).

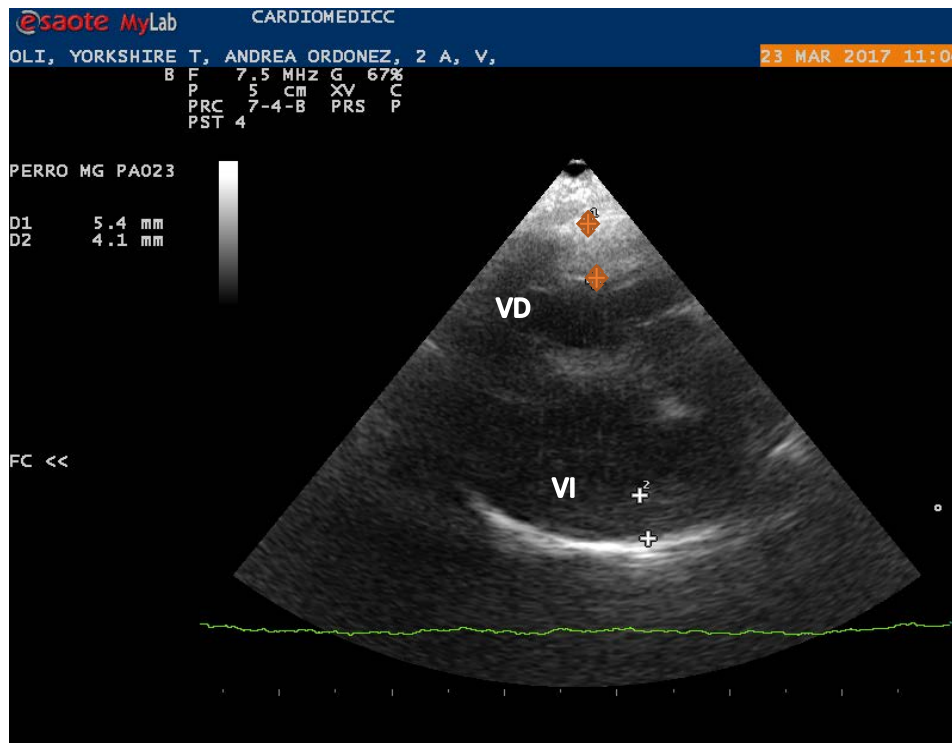


Imagen 2: Ecocardiografía bidimensional muestra Hipertrofia ventricular derecha del Yorkshire Terrier. Grosor del ventrículo izquierdo (VI) de 4.1 mm (cruces inferiores color blanco) mientras que el ventrículo derecho (VD) presenta un grosor de 5.4 mm (cruces superior color naranja).

El segundo parámetro para evaluar la existencia de hipertensión arterial pulmonar es la presencia de insuficiencia de la válvula tricúspide. Al respecto, la hipertensión pulmonar conlleva una insuficiencia de la válvula tricúspide (VT) debido a una alteración en la morfología del VD, la cual conlleva a una dilatación del anillo tricuspídeo. Se observa en el 80% de pacientes con presión arterial pulmonar mayor a 35 mmHg y en un 96% de pacientes con presiones superiores a los 50 mmHg (Ramos, 2011). Es importante evaluar la VT, ya que a partir de la ecuación modificada de Bernoulli se puede estimar la presión sistólica aproximada de la arteria pulmonar y determinar de esa manera la severidad de la hipertensión pulmonar. Esta ecuación evalúa el gradiente de presión sistólica a través de la VT (Ramos, 2011).

En el caso del paciente Yorkshire Terrier no presentó esta alteración, y debido a esto no fue posible medir el gradiente de presión y así determinar la presión sistólica aproximada de la arteria pulmonar. A pesar de ser un hallazgo común es factible que como el caso del Yorkshire Terrier no esté presente, esto no significa que el cuadro de hipertensión no sea grave (Ramos, 2011). Al ser la insuficiencia de la válvula tricúspide un hallazgo común de gran importancia se consideró importante incluir un estudio ecográfico comparativo de otro paciente canino Pastor Alemán de 9 años de edad diagnosticado con Síndrome de Eisenmenger por CAPR en el Hospital Docente de Especialidades Veterinarias de la Universidad San Francisco de Quito que evidencio esta alteración (Imagen 4).

En el paciente Yorkshire Terrier, que no se visualizó la presencia de una regurgitación de la válvula tricúspide, el flujo tricúspide (TR) no presenta un patrón de mosaico (Imagen 3), lo cual nos indica la inexistencia de turbulencias significativas y se puede asumir que existe un flujo sanguíneo unidireccional a través de la VT (Kittleson & Kienle, 2000). Por otro lado, se observa en la imagen 4A un flujo tricúspide (TR) retrógrado en la VT que presenta un patrón mosaico, lo cual nos indica la presencia de una regurgitación tricúspide, es decir existe un flujo sanguíneo que retorna del VD a la aurícula derecha (AD), produciendo congestión venosa e incremento de la presión venosa central (Kittleson & Kienle, 2000).

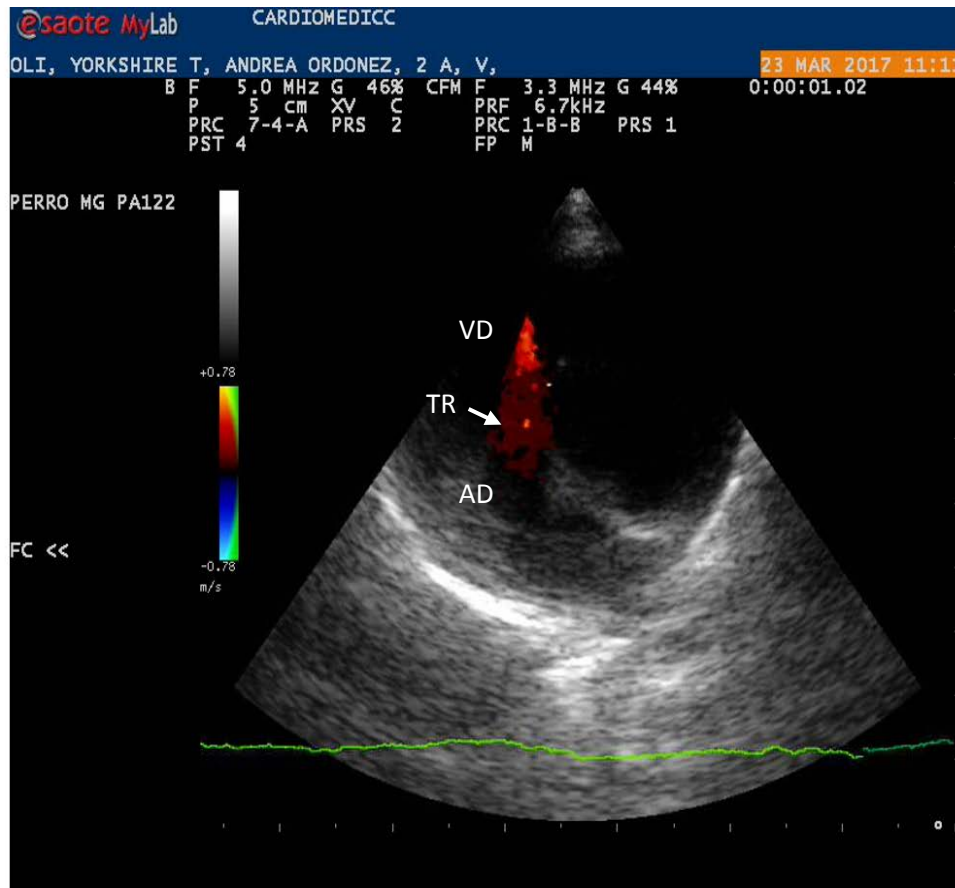


Imagen 3: Ecocardiografía Doppler de la válvula Tricúspide (VT) del Yorkshire Terrier. No hay presencia de insuficiencia tricúspide. Flujo tricúspide (TR), se puede ver el flujo sin regurgitación de la aurícula derecha (AD) hacia el ventrículo derecho (VD).

La ecuación modificada de Bernoulli dice que el *Gradiente de presión* = *velocidad máxima de regurgitación tricuspídea*² \times 4, a partir de esta fórmula se determina la diferencia de presión entre el VD y la AD (Ramos, 2011). Gradientes mayores a 31 mmHg son compatibles con hipertensión arterial pulmonar, en ausencia de estenosis pulmonar. En la imagen 4B se puede ver el punto de velocidad máxima (VM) utilizada para calcular el gradiente de presión. A partir del resultado, se clasifica como hipertensión pulmonar leve a presiones entre 31 – 50 mmHg, hipertensión pulmonar moderada a presiones entre 51-75 mmHg e hipertensión pulmonar severa a presiones mayores a 75 mmHg. Es importante considerar la severidad de la hipertensión pulmonar que presenta el paciente, ya que la determinación de la hipertensión pulmonar

junto con la severidad de la policitemia, determinan la agresividad del tratamiento a instaurar. Sin embargo no se ha encontrado correlación entre el curso de la enfermedad y el gradiente de presión (Talavera & Fernández del Palacio, 2007).

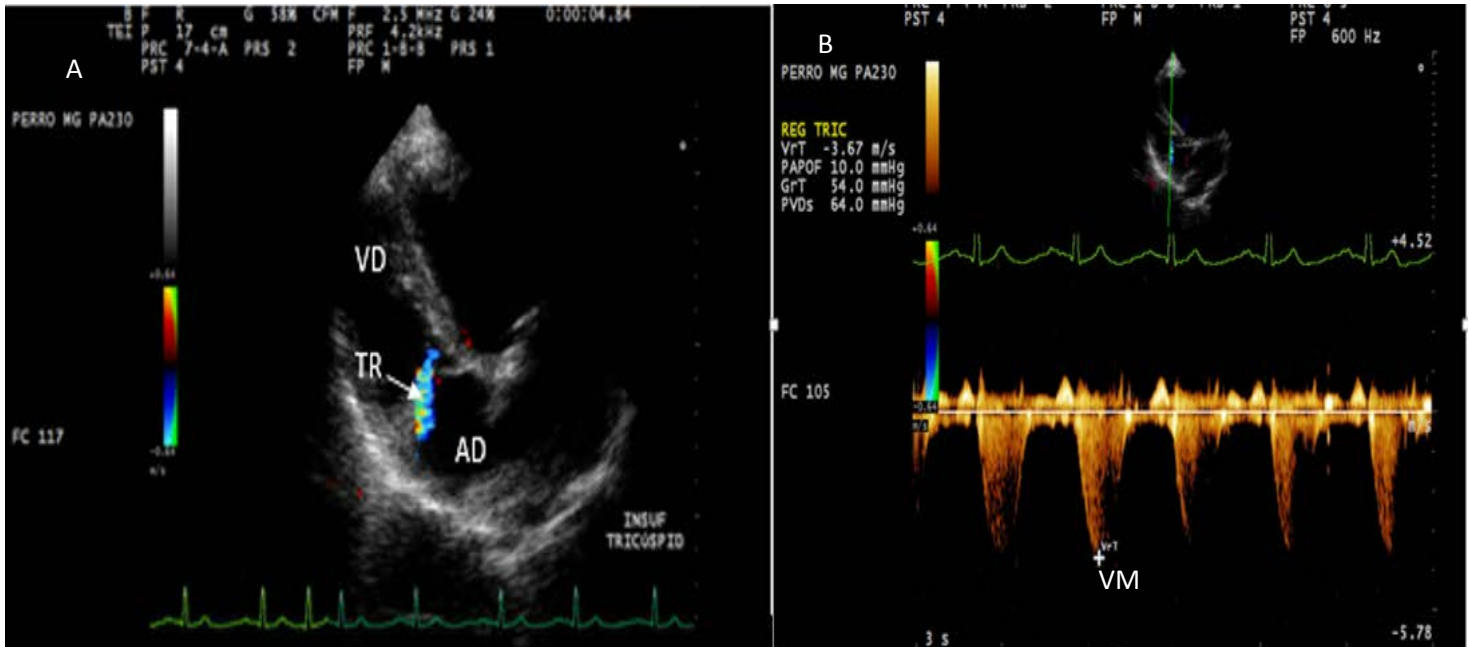


Imagen 4: Ecocardiografía Doppler paciente Pastor Alemán. Insuficiencia Tricúspide. **A.** Ecocardiografía Doppler de la válvula tricúspide. Se evidencia insuficiencia tricúspide debido a que el flujo TR presenta un mosaico de colores compatible con un flujo turbulento entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha. **B.** Ecocardiografía Doppler Espectral. Se evidencia que la velocidad máxima del flujo es de 3.67 m/s que equivale a 54 mmHg de presión sistólica que indica una hipertensión pulmonar moderada.

Por último, cuando existe hipertensión pulmonar, el flujo sistólico de la arteria pulmonar cambia su morfología, por lo tanto es un parámetro más que se debe evaluar. Mediante ecocardiografía Doppler de onda pulsátil se mide el flujo sanguíneo inmediatamente después de la válvula pulmonar en la arteria pulmonar (Poser & Guglielmini, 2016). Como se ve en la imagen 5, el perfil del flujo sistólico de la arteria pulmonar cataloga el flujo en tres tipos. El *tipo I* presenta un perfil normal, en la cual la aceleración y desaceleración es la misma dando como resultado que el pico de velocidad máxima esté en la mitad del perfil de flujo. En el flujo *tipo II* se presenta una aceleración y desaceleración heterogéneas, teniendo una rápida aceleración y una fase

de desaceleración lenta por tanto el pico de velocidad máxima se encuentra hacia la izquierda del perfil de flujo. Por último, el flujo de perfil *tipo III* es igual al del tipo II sin embargo presenta una muesca en la desaceleración que es causada por el flujo reverso de la arteria pulmonar (Kellihan & Stepien, 2010). Tanto el flujo tipo II y tipo III nos indican la presencia de una hipertensión pulmonar (Talavera & Fernández del

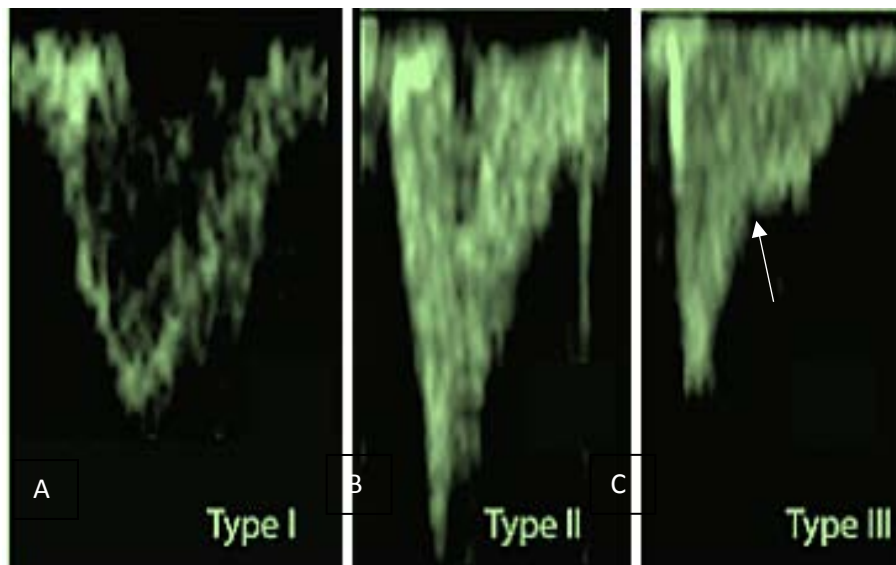


Imagen 5: Ecografía Doppler Espectral. Perfil de flujo sistólico de la arteria pulmonar. A. Tipo I: flujo simétrico normal. **B.** Tipo II: flujo heterogéneo con fase de aceleración rápida. Asociada a hipertensión pulmonar moderada **C.** Tipo III: flujo heterogéneo con muesca. Asociada a hipertensión pulmonar severa. (Flecha blanca).

Palacio, 2007).

El Doppler Espectral de la arteria pulmonar, nos muestra el perfil de flujo sistólico de la arteria pulmonar. Normalmente el flujo pulmonar tiene un tiempo de aceleración de 80 milisegundos. Podemos ver en la imagen 6 que, el flujo pulmonar presenta una aceleración es de 64 milisegundos mientras que la desaceleración es de 134 milisegundos. Esto nos indica la presencia de un patrón *tipo II* en el cual la asimetría con tiempo de aceleración disminuido nos indica que el paciente presenta una hipertensión pulmonar (Poser & Guglielmini, 2016).

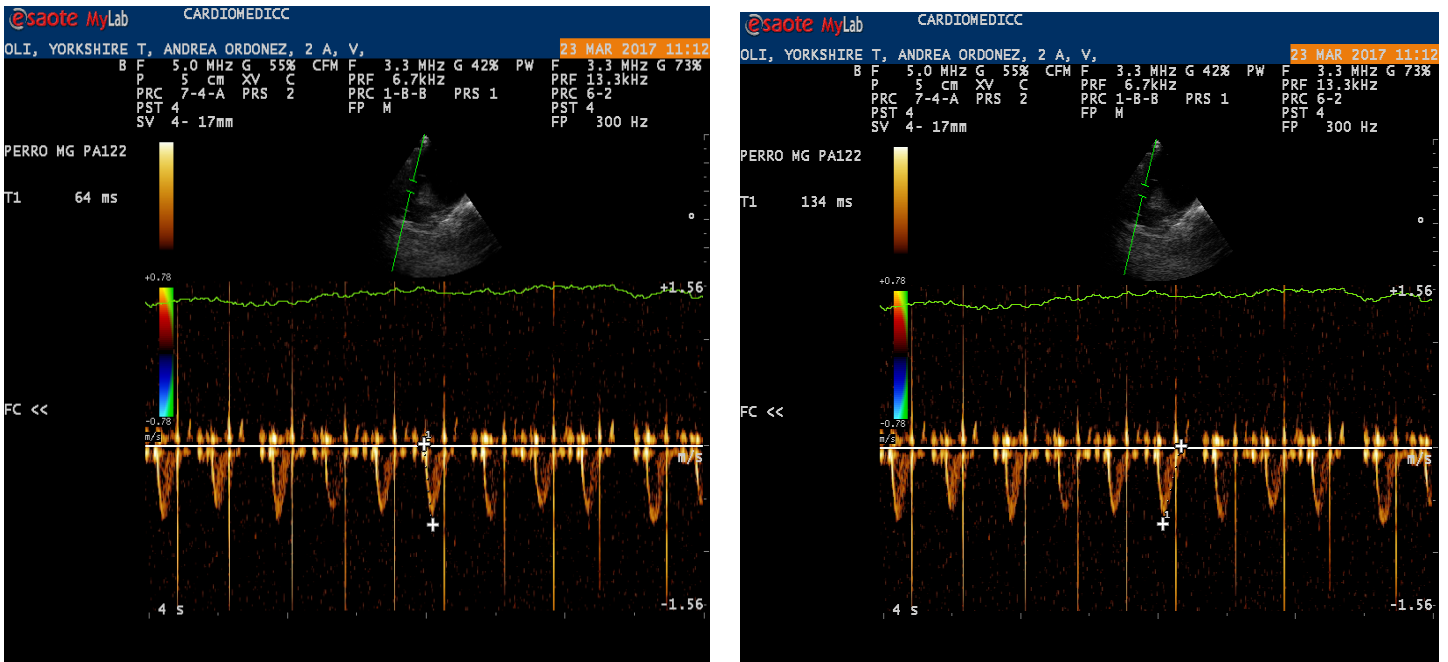


Imagen 6: Ecografía Doppler del Yorkshire Terrier. Perfil del flujo sistólico de la arteria pulmonar. A. Doppler espectral de la arteria pulmonar, se realiza medición de la aceleración en sístole. **B.** Doppler espectral de la arteria pulmonar, se realiza medición de la desaceleración en diástole.

Los estudios descritos anteriormente nos indican la presencia de hipertensión pulmonar más no corroboran la presencia del CAP. La prueba de burbujas, que será descrita a continuación, nos muestra que efectivamente existe el CAP y adicionalmente muestra si el flujo a través del mismo es de derecha a izquierda o de izquierda a derecha. Este examen se realiza cuando el CAP no es visible por ecografía, en este caso, el paciente es un Yorkshire Terrier con un peso vivo menor a 1 kg por la visualización del CAP es limitada. Esta prueba consiste en administrar por vía venosa suero que ha sido previamente agitado de manera que se formen pequeñas burbujas en el mismo. Se agitó 9 ml de solución salina estéril en una jeringa de 10 ml hasta que el líquido esté lleno de burbujas y se descarta el volumen de aire restante, no se debe inyectar aire solamente las burbujas que se han emulsionado en el líquido. Se administra el suero de

manera vigorosa y rápida, en caso del paciente Yorkshire Terrier a través de un catéter previamente colocado en la vena cefálica, y mediante ecocardiograma bidimensional se evalúa el paso de las burbujas por el corazón y la aorta abdominal (Wingfield & Raffae, 2002). Normalmente la sangre con burbujas llega a través de la vena cava anterior a la aurícula derecha y pasan a través de la válvula tricúspide al ventrículo derecho para posteriormente pasar por la válvula pulmonar y ser enviada a través de la arteria pulmonar hacia los pulmones en donde las burbujas son atrapadas y reabsorbidas en su mayoría (Kittleson & Kienle, 2000). No obstante, cuando la sangre llega a la arteria pulmonar es desviada a través del CAP y pasa a la aorta. Esto se valora relacionando la cantidad de burbujas visibles que pasan por el corazón izquierdo y por la aorta abdominal. Si la cantidad de burbujas en la aorta es superior que las burbujas que pasan por el corazón izquierdo es indicativo de una desviación y la prueba es positiva a la presencia de un CAPR (Imagen 7). Cuando el flujo del CAP es de izquierda a derecha, es decir no es reverso, la cantidad de burbujas que pasan a la aorta abdominal es muy baja, ya que al llegar a la arteria pulmonar estas pasan hacia los pulmones y una cantidad muy pequeña o nula retorna por las venas pulmonares a la aurícula izquierda. Algunas burbujas pueden pasar a través del septum interatrial por un foramen oval persistente, no obstante es raro ver burbujas en el lado izquierdo del corazón sin la presencia de este foramen (Cho, Griffin, & Topol, 2009).

La prueba de burbujas realizada al paciente evidencia la llegada de sangre con partículas de aire al corazón derecho, evaluando la trayectoria de las mismas se ve que la cantidad de burbujas que pasan por la aorta abdominal es mucho mayor a la cantidad de burbujas que llegan al corazón izquierdo, por tanto se confirma la presencia de un CAPR. Si este no fuera reverso, la cantidad de burbujas visibles en la aorta abdominal sería casi nula.

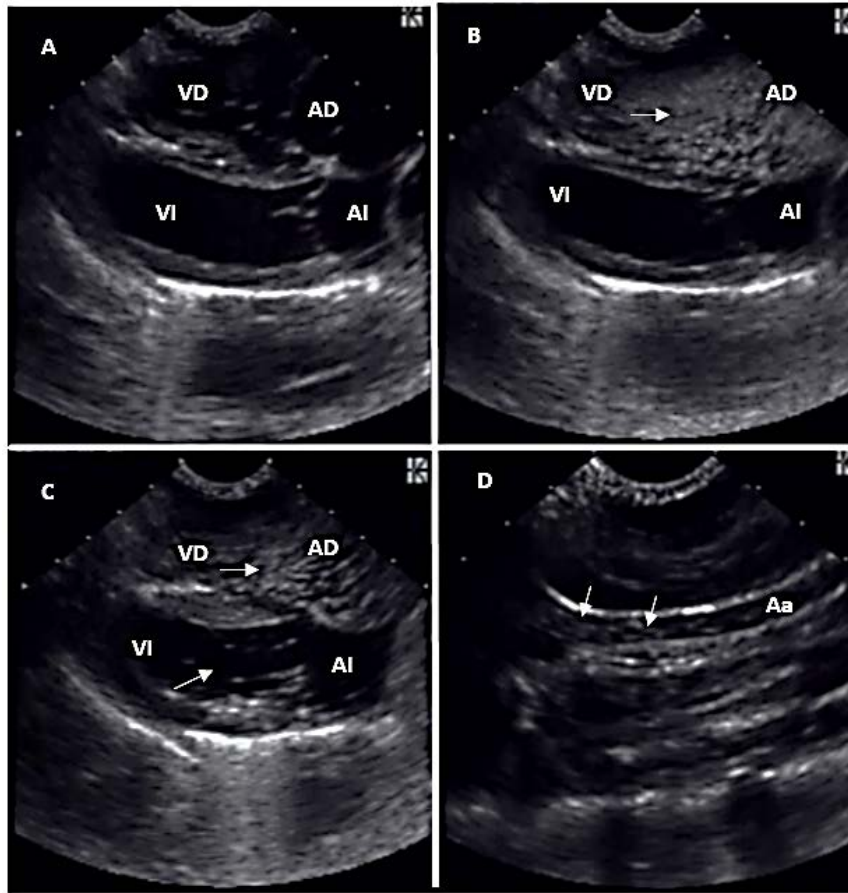


Imagen 7: Ecografía Bidimensional. Prueba de burbujas. A, B, y C se puede ver un corte longitudinal del corazón en el que se pueden apreciar las cuatro cámaras cardíacas. Se han marcado la aurícula derecha (AD) y aurícula izquierda (AI) al igual que el ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI). Las flechas blancas indican la presencia de burbujas en el flujo sanguíneo. D. Se puede ver un corte longitudinal de la aorta abdominal (Aa) en la cual se evidencia (flechas blancas) la presencia de burbujas.

En base a los resultados de los exámenes realizados al paciente, se llega al diagnóstico de CAPR que genera un Síndrome de Eisenmenger. Los signos clínicos del paciente como disnea, tos, intolerancia al ejercicio y cianosis nos indican que existe un cuadro respiratorio importante y una posible hipertensión pulmonar. Existen varias patologías que pueden causar hipertensión arterial pulmonar, como son las enfermedades de corazón izquierdo como la valvulopatía mitral crónica y la cardiomiopatía dilatada. Otro diagnóstico diferencial de la hipertensión pulmonar son las enfermedades respiratorias o la hipoxia crónica presente en patologías como el

colapso traqueal, fibrosis pulmonar y neumonía. Otras posibles causas son las enfermedades asociadas a hipercirculación pulmonar como son, el CAP, defectos del septo interventricular y defectos del septo interatrial. Y finalmente otra causa de hipertensión pulmonar son las enfermedades asociada a tromboembolismo pulmonar por parasitosis sanguínea o procesos inflamatorios (Talavera & Fernández del Palacio, 2007).

La evidencia de policitemia, hiperplasia e hipertrofia del ventrículo derecho, la presencia de un perfil de flujo *tipo II* de la arteria pulmonar y el resultado positivo en el examen de burbujas realizadas al paciente nos indica que efectivamente existe el CAP y está generando una hipertensión pulmonar. De igual forma, existen otros signos clínicos asociados, que a simple vista pueden no ser atribuidos a la enfermedad como son los signos clínicos generados por la hiperviscosidad sanguínea como es el dolor abdominal, el cual se genera cuando existe hipoxia tisular que genera dolor (Ruiz & García, 2009).

Debido a la presencia de sangre pobremente oxigenada en la circulación sistémica se genera una hipoxia tisular. Esta hipoxemia es captada por el riñón lo cual representa un fuerte estímulo para el aumento de la producción eritropoyetina y estimular eritropoyesis en la médula ósea. El aumento de los eritrocitos van a incrementar la viscosidad de la sangre y empeorar el cuadro hipóxico inicial. Esta hiperviscosidad puede generar un enlentecimiento de flujo, bloqueo de la circulación capilar y estasis (Ruiz & García, 2009). La policitemia va a compensar la disminución de la liberación de oxígeno a los tejidos, sin embargo esto solo es beneficioso cuando el hematocrito está entre 55% y 65% debido a que la hiperviscosidad que se genera va a enlentecer el flujo sanguíneo y por tanto disminuye el aporte de oxígeno. En adición la hipoxemia sistémica genera vasoconstricción pulmonar, lo que aumenta la resistencia al

flujo y agrava la hipertensión pulmonar y genera edema pulmonar (Kittleson & Kienle, 2000).

Adicionalmente, la isquemia renal generada por la hipoperfusión es captada por las células de la mácula densa y lleva a una activación aislada de Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (Kurtz, 2012). La activación de este sistema genera cambios hemodinámicos en el riñón principalmente por la vasoconstricción generada en la arteriola eferente que causa un aumento de la presión glomerular que lleva a un aumento de la tasa de filtración glomerular y puede terminar en daño del glomérulo por un proceso esclerosante. Cuando se activa la angiotensina II estimula la síntesis de aldosterona en la corteza adrenal, la aldosterona genera reabsorción de sodio, agua y excreción de potasio en el túbulo distal. Esa reabsorción crónica aumenta la volemia y puede llevar a un aumento de la presión debido a que el volumen de líquido extracelular crece periódicamente (Barber & Barber, 2003). A pesar de que la activación de este sistema se genera como método de defensa renal, agrava la insuficiencia cardiaca congestiva debido al aumento del volumen sanguíneo y presión arterial.

En estos casos en el que el flujo se ha tornado reverso, se espera que el flujo pulmonar sea aproximadamente 5 veces mayor que el flujo sistémico (Kittleson & Kienle, 2000). Como consecuencia, el incremento continuo de la post-carga ventricular derecha estimula la hipertrofia del ventrículo. Adicionalmente el aumento del flujo pulmonar genera una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y promueven la síntesis de proteínas del tejido conectivo en las arterias. Los hallazgos patológicos son una proliferación de la capa íntima de las arterias pulmonares de calibre medio y pequeño. Todas estas alteraciones fisiopatológicas generan la hipertensión pulmonar clásica de la enfermedad, edema pulmonar y muerte (Kittleson & Kienle, 2000).

El control de la circulación pulmonar se da a partir de la resistencia de la misma, en donde las células endoteliales tienen mayor participación ya que se ven estimuladas por la presencia de sustancias vasodilatadoras o vasoconstrictoras. Adicionalmente, estas células responden a estímulos fisiológicos como la presencia de trombina, bradiquinina o estrés endotelial para generar otras sustancias. Las prostaglandinas son importantes durante la regulación de la vasculatura pulmonar. Se ha visto que las prostaciclina y las prostaglandinas E2 son vasodilatadoras, mientras que las prostaglandinas F2alfa y la prostaglandina A2 son vasoconstrictores (Pyle, Abbott, & MacLean, 2004).

En presencia de un CAP, la presión de las arterias pulmonar aumenta, lo que estimula la liberación de prostaciclina de las células endoteliales. Estas actúan como vasodilatador mediante la relajación del músculo liso vascular para reducir la presión y evitar la agregación plaquetaria. Igualmente, cuando hay cambios en la viscosidad de la sangre y está presente trombina, bradiquinina y daño endotelial hay liberación de óxido nítrico por parte de las células endoteliales. El óxido nítrico es un potente vasodilatador que inhibe la activación plaquetaria y se adhiere a especies reactivas de oxígeno para disminuir su disponibilidad, evitando así mayor daño endotelial (Gaudó & García, 2010)

Cuando existe hipoxia se inhibe el flujo de potasio hacia el exterior de la célula, esto genera que la vasculatura pulmonar del músculo liso este constantemente despolarizada. Esto permite que el calcio entre por los canales activos promoviendo vasoconstricción. Eventualmente la hipoxia generará movilización de calcio del retículo sarcoplásmico para seguir alimentando la constricción del músculo liso, lo que disminuirá la producción de óxido nítrico, debido a que la producción de esta molécula es calcio dependiente. Como la concentración de óxido nítrico no son los adecuados, no

se da una vasodilatación pulmonar adecuada y se genera y/o agrava la hipertensión arterial (Gaudó & García, 2010).

Existen otras sustancias vasoconstrictoras que son secretadas por las células endoteliales pulmonares como la endotelina, la serotonina y el angiotensinogeno II. La liberación de endotelina está regulada por la tensión pulsátil, lesiones endoteliales, hipoxia y otros factores fisicoquímicos. En el caso de la endotelina, existen tres tipos de isoformas de la misma y dos tipos de receptores a los cuales se unen estas moléculas. Los receptores tipo A tienen 10 veces mayor afinidad por las isoformas de endotelina 1 y 2 las cuales generan como respuesta en el receptor proliferación celular, vasoconstricción, broncoconstricción y secreción de aldosterona. Los receptores de tipo B tienen mayor afinidad por la endotelina 3 que generan como respuesta vaso dilatación e inhibición de la agregación plaquetaria mediada por presencia de óxido nítrico y prostaciclina, en caso de no existir estas moléculas se genera vasoconstricción. Los receptores tipo A se encuentran predominantemente en las células del músculo liso vascular y en el miocardio, mientras que los receptores de tipo B se encuentran en mayor densidad en las células endoteliales y en menor densidad en células del músculo liso, células renales y hepáticas (Baltazares, Rodríguez, Ortega, Sotres-Vega, & Baltazares, 2005).

La presencia de endotelina 1 y la existencia de daño en el endotelio vascular debido a la hiperviscosidad y la hipertensión se adhieren plaquetas a estas lesiones y estimulan la liberación de serotonina, el cual es un potente estimulador del crecimiento celular de la musculatura lisa generando engrosamiento de la capa media del vaso sanguíneo (Fonseca, Balzano, & de León, 2005).

Adicional al diagnóstico ecocardiográfico de la enfermedad y su patología, se consideró importante entregar información referente al tratamiento que se realizó en el

paciente. Comprendiendo la fisiopatología de la enfermedad, lo que se busca con el tratamiento es evitar el avance de la enfermedad bloqueando los efectos que provocan la hipertensión o son provocados por la hipertensión. En un inicio cuando el flujo se mantiene de izquierda a derecha es posible realizar una ligadura del conducto a través de un procedimiento quirúrgico (Kittleson & Kienle, 2000). Una vez instaurado el síndrome en donde el flujo a través del CAP cambia de derecha a izquierda el proceso se ha tornado irreversible y el tratamiento se restringe a manejo del paciente y uso de fármacos. Considerando que es una enfermedad actualmente sin cura en la cual el objetivo es reducir los signos clínicos, mejorar la calidad de vida y aumentar el tiempo de supervivencia el tratamiento médico a elegir es de suma importancia (Kellihan & Stepien, 2010).

Como es mencionado en el texto, la hipertensión pulmonar altera algunas rutas fisiológicas que generan hipertrofia de la capa media de los vasos sanguíneos, proliferación de la íntima y baja el rendimiento vascular, por tanto, el tratamiento se enfoca en bloquear estas vías y reducir el daño potencial que la hipertensión causa (Martínez, 2004). Algunos de los tratamientos citados como opción para los caninos con hipertensión pulmonar son bloqueantes de los canales de calcio y el citrato de sildenafil. Estudios realizados han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes de receptores de angiotensina II son poco específicos y no aportan mejoras significativas en los pacientes (Pyle, Abbott, & MacLean, 2004).

El tratamiento de elección para caninos con hipertensión pulmonar consiste en el uso de Citrato de Sildenafil, el cual es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5) (Kellihan & Stepien, 2010). Esta enzima es encontrada en gran cantidad en la circulación pulmonar y su inhibición genera vasodilatación mediada por la expresión de

óxido nítrico. A diferencia de otros inhibidores de la FDE-5, como el vardenafil que tiene preferencia por la resistencia sistémica, el sildenafil tiene preferencia por la resistencia pulmonar (Bach, Rozanski, MacGregor, Betkowski, & Rush, 2006). Un estudio de los efectos del sildenafil en cinco perros con síndrome de Eisenmenger muestra que el uso del mismo como tratamiento de elección muestra mejoras funcionales después de 24 horas de su administración y los efectos se mantienen positivamente durante los tres primeros meses en los que la eritrocitosis es controlada y los niveles de oxígeno sanguíneo mejoran (Nakamura, y otros, 2011).

El citrato de sildenafil genera vasodilatación mediante el incremento de la enzima guanósín monofosfato cíclico (GMPc) en la vasculatura pulmonar. Esta enzima activa proteínas quinasas que generan una relajación de la vasculatura pulmonar lisa y genera vasodilatación. El GMPc regula las concentraciones de calcio celular en el retículo sarcoplasmático y genera la salida de calcio de la célula permitiendo que la liberación de óxido nítrico se dé nuevamente (Calderón, y otros, 2001).

Cuando el nivel de eritrocitosis no es controlado con el uso de sildenafil, se recomienda realizar flebotomías para eliminar parte volumen sanguíneo y reducir el hematocrito. Para eliminar el correcto volumen de sangre se recomienda utilizar la siguiente fórmula (Kittleson & Kienle, 2000):

$$\text{Sangre a extraer (ml)} = \frac{(\text{peso corporal Kg} \times 0.08) \times 1000 \frac{\text{ml}}{\text{kg}} \times (\text{hematocrito real} - \text{hematocrito deseado})}{\text{hematocrito real}}$$

De esta forma se evita extraer demasiada o insuficiente sangre. Las flebotomías pueden realizarse cada 3-8 semanas según el paciente, se recomienda realizarlas cuando el paciente presenta signos clínicos o su hematocrito supera el 70%. Después de la extracción se debe sustituir el volumen sanguíneo extraído con suero cristaloides así se evita la hipoperfusión por hipovolemia (Talavera & Fernández del Palacio, 2007). No es

recomendable realizar flebotomías en un periodo menor a 3 semanas debido a la posibilidad de generar depleción de hierro, lo cual disminuye la capacidad de deformarse del eritrocito y condiciona a un incremento de la viscosidad intrínseca (Zárate, 2002).

Parte de la terapia estándar del fallo cardiaco congestivo derecho asociado a la hipertensión pulmonar con formación de edema es la administran diuréticos, los cuales permiten controlar la formación del mismo y promueven su eliminación. Se recomienda administrar furosemida, el cual es un diurético de asa en dosis de 1-8 mg/kg cada 8-12 horas (Talavera & Fernández del Palacio, 2007). En adición, la furosemida tiene un efecto venodilatador pulmonar y broncodilatador lo que ayuda a mejorar el flujo sanguíneo y la hipoxia (Silverstein & Hopper, 2015). Es importante antes de administrar diuréticos en estos pacientes determinar la viscosidad sanguínea mediante el hematocrito, ya que la eliminación de líquidos puede agravar el cuadro hipóxico mediante hemoconcentración. De ser necesario, realizar una flebotomía previa, administrar fluidos, y posteriormente administrar diuréticos para eliminar el edema pulmonar (Zárate, 2002).

Es importante mantener los pacientes con CAPR en reposo ya que cuando la comunicación es clínicamente significativa, la cantidad de sangre venosa que pasa a circulación mayor es tanta que produce una disminución en la presión de oxígeno arterial bien sea en reposo o durante el ejercicio. Sin embargo, el ejercicio genera una caída en la resistencia vascular sistémica, pero la resistencia vascular pulmonar es siempre la misma debido a la enfermedad arterial pulmonar. Por tanto, el ejercicio aumenta el flujo sanguíneo por el CAP y agrava la cianosis y el cuadro hipoxémico en general (Kittleson & Kienle, 2000).

Adicionalmente se recomienda administrar protectores renales debido a que el riñón se encuentra frecuentemente expuesto a daños tisulares por hipoxia debido a que ya de por sí recibe solamente el 21- 25% del gasto cardiaco, con la hiperviscosidad de la sangre existe una hipoperfusión marcada en el parénquima renal (Raff & Levitzky, 2013). La administración de omega 3 actúa como protector renal debido a sus propiedades antiinflamatorias y aumenta la actividad antioxidante. Adicionalmente el omega 3 genera el descenso de la tensión arterial ya que retrasan el proceso de hipertrofia y de hiperplasia vascular y reducen la incidencia de trombosis (Hernández, y otros, 2005).

La dosis para caninos de sildenafil va de 0,5 mg/kg a 3mg/kg SID, BID, o TID (Kittleson & Kienle, 2000). En un inicio al paciente del caso se lo trató con una dosis de 2 mg/kg BID el cual se mantuvo con eficacia durante dos meses. A partir del tercer mes empieza a presentar signos clínicos como dolor abdominal, cianosis, disnea leve y mayor grado de policitemia por lo que se decide subir la dosis terapéutica a 3 mg/kg TID, la cual es la dosis máxima. A pesar de instaurar la dosis máxima, debido a la hipertensión pulmonar severa el hematocrito no se logra controlar y se instaura tratamientos con flebotomías. Estas serían programadas cuando el paciente muestre signos clínicos o el hematocrito supere el 70%. El paciente referente al caso empieza a presentar signos clínicos cuando el hematocrito está entre 67% y 71%.

Con el uso de sildenafil y flebotomías se ha logrado mantener al paciente estable. Adicionalmente se administra omega 3 diariamente debido a sus propiedades antioxidantes y protectoras. Es importante mantener hidratado al paciente, se recomienda dejar siempre disponibilidad de agua. Considerando que el órgano con mayor riesgo de afectación debido a la hipoxemia es el riñón es importante darle el cuidado preventivo necesario. Es recomendable administrar alimentos bajos en fósforo,

sodio y proveer proteína de alta calidad de manera que se proteja el riñón. En caso de este paciente su alimentación se basa en el balanceado Royal Canin Renal. Los valores de hematocrito mensuales están entre 67% -70%, las químicas sanguíneas renales se han mantenido dentro de lo normal desde que se ha instaurado el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos eco cardiográficos del canino Yorkshire Terrier son concordantes con un Síndrome de Eisenmenger por CAPR.

La ecocardiografía es un método imagenológico de diagnóstico eficiente que permite confirmar la sospecha clínica de un Síndrome de Eisenmenger por CAPR.

BIBLIOGRAFÍA

Bach, J. F., Rozanski, E. A., MacGregor, J., Betkowski, J. M., & Rush, J. E. (2006). Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(5), 1132-1135.

Baltazares Lipp, M., Rodríguez Crespo, H., Ortega Martínez, J., Sotres-Vega, A., & Baltazares Lipp, M. E. (2005). Sistema endotelina. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 18(4), 308-320.

Baquero Latorre, H., & Galindo López, J. (s.f.). Respiración y circulación fetal y neonatal. Fenómenos de adaptabilidad. Obtenido el 7 de octubre del 2017 desde Sociedad Colombiana de Pediatría: <http://www.asfec.cat/articulos/neonatal.pdf>

Barber Fox, M. O., & Barber Gutiérrez, E. (2003). El sistema renina-angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 22(3), 192-198.

Bevacqua, R. J., Bortman, G., & Perrone, S. V. (2013). Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar. *Insuficiencia cardíaca*, 8(2), 77-94.

Brown, A. J., Davison, E., & Sleeper, M. M. (2010). Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(4), 850-854.

Bureau, S., Monnet, E., & Orton, E. C. (2005). Evaluation of survival rate and prognostic indicators for surgical treatment of left-to-right patent ductus arteriosus in dogs: 52 cases (1995–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(11), 1794-1799.

Calderón, E., Panadero, A., Fernández-Liesa, J. I., Pernia, A., & Torres, L. M. (2001). Analgésicos opioides. *Tratado de anestesia y reanimación*. Madrid: Aran ediciones SA, 815-45.

Calderón, J., Sandoval, J., & Beltrán, M. (14 de Noviembre de 2014). Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. Obtenido el 1 de octubre del 2017 desde Archivos de Cardiología de México: www.elsevier.com

Cho, L., Griffin, B. P., & Topol, E. J. (2013). *The Cardiology Intensive Board Review Question Book*. Lippincott Williams & Wilkins.

- Cote, E., & Ettinger, S. J. (2001). Long ~~Mane~~ ~~Chronic~~ Right -to- Left ("Reversed") Patent Ductus Arteriosus in 3 Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 15(1), 39-42.
- Fonseca, J. C., Balzano, C. M., & de León, R. S. (2005). Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*, 41(7), 389-392.
- García, J., & Gil, F. (2013). Embriología Veterinaria. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica.
- Gascó, F. J. C. (Ed.). (2011). *Ecocardiografía-doppler*. Universitat de València.
- Gaudó, J., & García, M. (2010). *Hipertensión Pulmonar*. Madrid: ERGON.
- Hernández, D., García, S., González, A., Rufino, M., Salido, E., & Torres, A. (2005). Eficacia de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades renales: ¿ está justificado su empleo? de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología*, 25(3).
- Johnston, S., & Tobias, K. (2018). *Veterinary Surgery: Small Animal*. St.Louis: Elsevier.
- Kelliham, H. B., & Stepien, R. L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(4), 623-641.
- Kittleson, M., & Kienle, R. (2000). Medicina cardiovascular de pequeños animales. Barcelona: Multimédica.
- Kurtz, A. (2012). Control of renin synthesis and secretion. *American journal of hypertension*, 25(8), 839-847.
- Martínez, L. E. S. (2004). Fisiopatología de la falla ventricular derecha en la hipertensión arterial pulmonar. *Archivos de Cardiología de México*, 74(s2), 353-357.
- Nakamura, K., Yamasaki, M., Ohta, H., Sasaki, N., Murakami, M., Bandula Kumara, W. R., & Takiguchi, M. (2011). Effects of sildenafil citrate on five dogs with Eisenmenger's syndrome. *Journal of Small Animal Practice*, 52(11), 595-598.
- Poser, H., & Guglielmini, C. (2016). Pulmonary Hypertension in the Dog. *Acta Veterinaria*, 66(1), 1-25.
- Pyle, R. L., Abbott, J., & MacLean, H. (2004). Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *Intern J Appl Res Vet Med*, 2(2), 99-109.
- Raff, H., & Levitzky, M. G. (2013). *Fisiología Médica: Un enfoque por aparatos y sistemas*. McGraw-Hill Interamericana.

Ramos, F. J. G. (2011). Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*, 47, 7-11.

Ruiz, J. M. O., & García, A. E. G. (2009). Síndrome hipoxémico crónico. *Revista española de cardiología suplementos*, 9(5), 13-22.

Silverstein, D., & Hopper, K. (2015). *Small Animal Critical Care Medicine*. St. Louis: Elsevier.

Talavera, J., & Fernández del Palacio, J. (2007). Hipertensión pulmonar en perros y gatos. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 27(1), 0037-48.

Wingfield, W., & Raffe, M. (Eds.). (2002). *The veterinary ICU book*. Teton NewMedia.

Zárate, J. S. (2002). Síndrome de Eisenmenger. Avances en la patobiología y tratamiento. *Archivos de Cardiología de México*, 72(S1), 207-211.