

Revisión: Hipertensión pulmonar canina.

Review: Pulmonary hypertension in dogs.

Sebastián Díaz¹, Nelson Pérez²

Recibido: 14 Noviembre 2017

Aceptado: 19 Diciembre 2017.

RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una condición clínica relevante que ha ido cobrando importancia en los últimos años en la medicina veterinaria de pequeños animales. Debido a lo inespecífico de sus signos clínicos, su diagnóstico resulta un reto para el clínico debiendo valerse de herramientas diagnósticas como exámenes de laboratorio, radiografías de tórax, y ecocardiografía para sustentar el diagnóstico. En la actualidad, varios estudios han sido desarrollados con el fin de entender más a fondo la fisiopatología de esta condición en función de mejorar el rendimiento y precisión de las pruebas diagnósticas, y crear nuevas alternativas en el tratamiento. Es así como la ecografía cardíaca es, hasta el día hoy, el método de elección en el diagnóstico de hipertensión pulmonar en pequeños animales ya que es no invasivo, seguro y tiene buena correlación con la cateterización cardíaca derecha. El tratamiento suele basarse en el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como el sildenafil, y en algunos pacientes inodilatadores como el pimobendan. Análogos de prostaciclina, Antagonistas de los receptores de la endotelina y RTKIs, son alternativas poco estudiadas y económicamente prohibitivas por lo que no son de uso rutinario en la práctica de pequeños animales. Esta revisión busca traer al lector información resumida, precisa y actualizada respecto a la hipertensión pulmonar en perros, dando a conocer una importante patología muchas veces pasada por alto en la mayoría de los centros veterinarios.

Palabra clave: Hipertensión, arterias pulmonares, presión arterial.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a relevant clinical condition that has been gaining importance in veterinary medicine of small animals in recent years. Due to the non-specificity of its clinical signs, its diagnosis is a challenge for the clinician, having to avail of diagnostic tools such as laboratory tests, chest x-rays, and echocardiography to support the diagnosis. At present, several studies have been developed in order to understand more thoroughly the pathophysiology of this condition in order to improve the performance and precision of diagnostic tests, and create new alternatives in the treatment. This is how cardiac ultrasound is, to this day, the method of choice in the diagnosis of pulmonary hypertension in small animals since it is non-invasive, safe and has a good correlation with right cardiac catheterization. The treatment is usually based on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors such as sildenafil, and in some patients, inodilators such as pimobendan. Prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists and RTKIs, are poorly studied alternatives and economically prohibitive, so they are not routinely used in small animal practice. This review seeks to bring summary, accurate and updated information to the reader, regarding pulmonary hypertension in dogs, revealing an important pathology often overlooked in most veterinary centers.

Key Words: Hypertension, pulmonary artery, blood pressure.

INTRODUCCIÓN

Considerada como una condición clínica más que una enfermedad primaria real, la hipertensión pulmonar (HP) se define como la presión arterial pulmonar media (PAPm) >25 mmHg, o a la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) >35 mmHg, obtenidas mediante cateterización invasiva.^{1,2,3} Una definición alternativa utilizada en me-

dicina veterinaria, define la HP como la PAPs sobre 30 mmHg, obtenida indirectamente por ecocardiografía.⁴ Tres son los mecanismos fisiopatológicos reconocidos en el desarrollo de la HP: la sobrecarga de volumen de la circulación pulmonar por aumento del gasto cardíaco (GC) del corazón derecho, incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), y aumento de la presión venosa pulmonar.³ Las

clasificaciones de HP en medicina humana han ido variando con los años. Una de las primeras clasificaciones establecidas para la HP las dividió entre primaria (idiopática) y secundaria (a otras patologías), dependiendo si la causa es conocida o no. En la actualidad, se utiliza una clasificación clínica que agrupa a la HP según similitud entre mecanismo fisiopatológico, características hemodinámicas y manejo terapéutico, dando origen a 5 grupos ([1] Hipertensión arterial pulmonar, [2] Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda, [3] Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares crónicas y/o hipoxia, [4] Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares, [5] Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial).²⁻⁵ En medicina veterinaria no se ha desarrollado ningún sistema de clasificación adecuado para perros, por lo que se clasifica sólo en primaria o secundaria, o de acuerdo al mecanismo fisiopatológico hemodinámico responsable (pre-capilar o post-capilar).³

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, la presión arterial pulmonar (PAP) en perros y gatos es de alrededor de 25 mmHg sistólica, 12-15 mmHg media y 8 mmHg diastólica; lo que le confiere a la circulación pulmonar las características de ser un circuito de baja presión, baja resistencia y gran capacitancia; capaz de acomodarse a los incrementos del flujo pulmonar sin producir hipertensión.^{1,2} Por otro lado y en condiciones patológicas, existe un aumento de la PAP sobre valores fisiológicamente normales, pudiendo estar mediado por los tres mecanismos fisiopatológicos ya mencionados: (1) Sobrecarga de volumen en la arteria pulmonar (AP), (2) incrementada resistencia vascular pulmonar e (3) incrementada presión venosa pulmonar (PVP). Las dos primeras definidas como precapilar y la última como postcapilar.^{3,4}

●**Sobrecarga de volumen arterial pulmonar:** En normalidad, el aumento de flujo sanguíneo en el sistema arterial pulmonar induce vasoconstricción arteriolar como mecanismo protector a fin de preservar la salud de la frágil circulación alveolar. En condiciones sobrecarga crónica, los cambios en la vasculatura pasan de una reversible proliferación de la capa media, a una irreversible obstrucción por fibrosis de la capa íntima, lesiones plexiformes y/o arteritis necrotizante; aumentando la RVP que podría verse exacerbada por una eventual policitemia reactiva.^{3,4} Estos cambios son comunes de observar en el Síndrome de Eisenmenger, que se desarrolla en algunos casos de comunicaciones cardíacas (como ductus arterioso persistente, defecto sep-

tal atrial y defecto septal ventricular, entre otros) donde la presión pulmonar excede la presión sistémica revirtiendo el flujo. Este síndrome ha sido raramente descrito en perros.³

●**Incrementada resistencia vascular pulmonar (RVP):** La RVP se puede ver incrementada por dos causas principales; hipoxia crónica (enfermedad bronquial/pulmonar crónica, vivir en altura -3000 a 5000 msnm-) y obliteración/obstrucción de la vasculatura pulmonar.^{3,7}

En el caso primero, la presencia de alteraciones pulmonares o traqueobronquiales y bronquialveolares suponen una disminución en la tensión alveolar de O₂ produciendo vasoconstricción arteriolar secundaria a la hipoxia con el fin de redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar a porciones mejor oxigenadas. Esto cambios se traducen en el aumento la RVP con mejora en la relación V/Q de manera beneficiosa y transitoria, que en condiciones crónicas podría resultar en HP.^{3,6,7} Otra consecuencia de la hipoxia crónica, es la liberación de factores de crecimiento (como el factor de crecimiento derivado de plaquetas A y B, y factor de crecimiento vascular endotelial), endotelina y serotonina, los cuales se asocian con la proliferación endotelial y remodelamiento vascular con el consiguiente aumento de la PAP. El desarrollo de policitemia secundaria a la hipoxia aumentaría aún más la RVP debido al incremento de la viscosidad sanguínea.⁷

La embolización pulmonar por su parte, resulta en la obstrucción del lumen vascular y vasoconstricción secundaria. Esta última, mediada por sustancias vasoactivas liberadas por las plaquetas contenidas en el coágulo (histamina, serotonina y tromboxano A₂) y células endoteliales (endotelina), lo que agravaría la obstrucción. A pesar de la alta prevalencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) en hospitales de USA (300.000 hospitalizaciones con 50.000 muertes al año), el desarrollo de HP crónica es raro, estando reservado a aquellos pacientes en los cuales el trombo se organiza, los vasos no recanalizan y se integra el trombo a la pared vascular.⁶

●**Incrementada presión venosa pulmonar:** Principalmente debido a alteraciones funcionales o estructurales del corazón izquierdo y, en menor medida, a alteraciones en las venas pulmonares.⁶ Esto ocurre cuando la PVP se eleva por sobre los 25 mmHg, transmitiendo el aumento de presión retrógradamente hacia las arterias pulmonares, las cuales se vasocontraen para mantener el gradiente de presión arteriovenoso y con ello el flujo sanguíneo pulmonar inalterado.⁷ Una vez que el aumento de la PVP persiste en el tiempo, la PAP lo

¹MV, Residente 2^o año, Hospital Veterinario de Santiago.

²MV, Servicio Cardiología, Hospital Veterinario de Santiago.

hace también; el gradiente de presión arteriovenoso aumenta a tal grado que puede disminuir el flujo sanguíneo pulmonar, este último por la incapacidad de vencer las altas presiones pulmonares a la que está sometido el ventrículo derecho.⁶ Todo esto mediado por la activación neurohormonal del sistema nervioso simpático y SRAA, enzimas como fosfodiesterasa-5, y péptidos natriuréticos, resultan en la retención de sodio y agua, vasoconstricción y baja sensibilidad a vasodilatadores endógenos, aumentando la congestión y tono vascular. Al igual que en los mecanismos previamente detallados, la proliferación de células endoteliales y de la musculatura lisa de las células vasculares juegan un rol secundario importante en perpetuar la RVP y con ello la PAP. En humanos con falla cardíaca izquierda, se ha observado una baja producción de óxido nítrico (potente vasodilatador), sumado a una baja sensibilidad a este por parte de las células musculares vasculares.³

CLASIFICACIÓN

Como se mencionó anteriormente, en medicina veterinaria se utiliza la antigua clasificación de la OMS, de acuerdo si la causa de la HP es primaria o secundaria a otras patologías, o si es precapilar o postcapilar.³ La actual clasificación humana de hipertensión pulmonar propuesta por la OMS en el 2° Simposio mundial en hipertensión pulmonar en Evian el año 1998, ha clasificado la HP en 5 grupos, según similitudes en fisiopatología, presentación clínica y opciones de tratamiento. Este esquema ha sido revisado y actualizado por última vez el año 2013, siendo adoptado por gran parte de la comunidad veterinaria para la práctica en pequeños animales, teniendo claro que algunas patologías que se asocian con HP en humanos no necesariamente afectan a los perros (Tabla 1).^{3,6,7}

Tabla 1: Actual clasificación de HP según la OMS. Se muestran las patologías correspondientes a cada grupo tanto en humanos y perros.

Grupo	Patologías en humanos	Patologías en perros
Grupo I: Hipertensión arterial pulmonar.	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática (primaria) - Heredable - Inducida por drogas o toxinas - Enfermedades del tejido conectivo - Infección por VIH - Hipertensión portal - Cardiopatía congénita - Esquistosomiasis - Enfermedad pulmonar venooclusiva /hemangiomas capilar pulmonar - HPPRN 	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática - Cardiopatía congénita asociada a shunt cardiovascular - Enfermedad pulmonar venooclusiva
Grupo II: Hipertensión pulmonar debido a cardiopatía izquierda.	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción sistólica VI - Disfunción diastólica VD - Valvulopatías - Obstrucciones del TEVI/TSVI congénito o adquirido - Estenosis congénita o adquirida de las venas pulmonares. 	<ul style="list-style-type: none"> - DVM - DCM - Obstrucciones del TEVI/TSVI congénito o adquirido

Grupo III: Hipertensión pulmonar debido a enfermedad respiratoria crónica o hipoxia.	<ul style="list-style-type: none"> - EPOC - Enfermedad intersticial pulmonar - Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo - Trastornos respiratorios del sueño - Trastornos de hipoventilación alveolar - Exposición crónica a grandes alturas - Enfermedad del desarrollo pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis pulmonar - Bronquitis crónica - Bronquiectasia - Neumonía - Enfermedad Traqueobronquial - Neoplasia pulmonar - Exposición crónica a grandes alturas
Grupo IV: Hipertensión pulmonar debido a enfermedad tromboembólica crónica u otras obstrucciones de arterias pulmonares.	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica - Otras obstrucciones de la arteria pulmonar (angiosarcoma, arteritis, estenosis congénita de las AP, hidatidosis). 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades sistemas asociadas a hipercoagulabilidad (Hiperadrenocorticismo, AHIM, Policitemia, nefropatía perdedora de proteína, pancreatitis, neoplasia, sepsis) - Enfermedad por gusano pulmonar (A. vasorum) - Enfermedad por gusano cardíaco (D. immitis)
Grupo V: Hipertensión pulmonar debido a mecanismo desconocido y/o multifactorial.	<ul style="list-style-type: none"> - Desordenes hematológicos (anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía) - Desordenes sistémicos (sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis) - Desordenes metabólicos (enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos) - Otros (microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, ERC, HP segmentaria, 	No reconocida

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, HPPRN: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, TEVI: Tracto de entrada del ventrículo izquierdo, TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo, DVM: Degeneración valvular mitral, CMD: Cardiomiopatía dilatada, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, AHIM: Anemia hemolítica inmunomediada, ERC: Enfermedad renal crónica.

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Este grupo incluye aquellos pacientes con HP debido principalmente a alteración vascular primaria, y pacientes con HP idiopática. Si bien esta última es la forma más común en humanos, en perros se considera rara; siendo más comunes la HP asociada a comunicaciones cardiovasculares

congénitas e infestación por *Dirofilaria immitis* (gusano cardíaco).^{3,7} Adicionalmente HP severa ha sido reportada por infestación de *Angiostrongylus vasorum* en un perro el año 2006 en Francia.⁸ Si bien el mecanismo que concluye en HP en las comunicaciones cardiovasculares y parásitos cardíacos es diferente; comparten mecanismos

fiopatológicos y hemodinámicos similares. En el caso de comunicaciones cardiovasculares, la hipertensión pulmonar se produce por remodelación de las arteriolas pulmonares en respuesta al aumento del gasto cardíaco derecho.⁴ Por su parte los parásitos cardíacos y pulmonares producen inflamación endotelial en la arteria pulmonar y sus tributarias, lo que culmina en HP. Mecanismos como la disminución de la producción de NO con incremento en la producción de endotelina y estimulación en la producción de factores de crecimiento endotelial y plaquetarios serían los responsables de la HP.^{4,8} Un subgrupo de HAP reconocido en humanos ha sido recientemente reportado en perros por Williams y colegas en 2016, describiendo HAP en 6 de 11 casos con Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y hemangiomas capilar pulmonar, siendo el primer reporte de esta condición en perros.⁹

Grupo 2: Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda.

Este grupo incluye pacientes que poseen incremento tanto en la PVP como en la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP), pero con RVP normal (aunque en HAP reactiva podría estar elevada).^{3,7} En este grupo se encuentran enfermedades como degeneración de la válvula mitral (DVM), cardiomiopatía dilatada (CMD), y menos común; miocarditis y distensión atrial secundaria a fibrilación atrial. Estas patologías tienen en común el desarrollo de hipertensión en el atrio izquierdo (AI), aumento de la PVP y falla cardíaca congestiva con mayor riesgo de edema pulmonar e hipoxia.^{3,7,11} Además, la activación neurohormonal que incluye sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumentada actividad de endotelina, fosfodiesterasa 5, y péptido natriurético contribuirían al desarrollo de HAP reactiva en algunos casos.¹¹ Según estudios la prevalencia de HP en pacientes con DVM varía entre un 14 a 39% dependiendo del autor, existiendo una relación directa entre el aumento de la prevalencia y el tamaño del jet regurgitante.^{11,12}

Grupo 3: Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad respiratoria crónicas y/o hipoxia.

Tanto la exposición a ambientes con baja presión barométrica (gran altura), como enfermedades respiratorias crónicas se asocian con HP. Dentro de las patologías respiratorias se incluye; colapso traqueal, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis, neumonía, patología traqueobronquial, bronquitis crónica, enfisema, neoplasias y ehrliquiosis monocítica canina.^{2,3,7,13} En cuanto a las enfermedades respiratorias, un estudio italiano estimó la prevalencia de HP en pacientes con

enfermedad bronquial y/o de vías aéreas altas en un 5,7%, pudiendo llegar a 9,4% si se contabilizan los casos probablemente afectados de HP en dicho estudio.¹⁴

Grupo 4: Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares.

Este grupo comprende aquellas condiciones responsables de obstruir/ocluir circulación arterial pulmonar. Enfermedades causantes de estados de hipercoagulabilidad como anemia hemolítica inmunomediada, hiperadrenocorticismo, neoplasias, nefropatías y/o enteropatías perdedoras de proteínas, sepsis y trauma, son las causas más comunes de Tromboembolismo pulmonar.¹⁵ Infestación con gusanos cardíacos (*Dirofilaria immitis*) y pulmonares (*Angiostrongylus vasorum*) también han sido asociados a HP en casos de embolia de parásitos muertos una vez administrado el tratamiento antiparasitario.^{3,7,8}

Grupo 5: Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial.

Este grupo incluye trastornos con múltiples etiologías y patogenias en los cuales el mecanismo que desemboca en HP está poco claro. Al ser multifactorial podrían estar implicados más de alguno de los mecanismos anteriormente mencionados para cada grupo. Los pacientes de este grupo requieren un exhaustivo abordaje diagnóstico de la causa primaria, con el fin de adaptar el tratamiento principal a la causa, y secundariamente la HP; “tratar el pulmón, no la presión”.¹⁶ En este grupo se incluyen enfermedades como policitemia vera, enfermedades granulomatosas, anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, insuficiencia renal crónica, trastornos tiroideos, sarcoidosis e histiocitosis, entre otras.^{7,15} Actualmente, no hay enfermedades caninas reconocidas en este grupo.³

Otra definición más clásica y aún vigente en medicina veterinaria, clasifica a la HP de acuerdo al mecanismo hemodinámico responsable del aumento de la PAP agrupándola en precapilar o poscapilar. Si el responsable del aumento de la PAP fuese una elevada resistencia vascular pulmonar (RVP) o un incremento en el flujo sanguíneo pulmonar, se denominaría como HP pre-capilar; no obstante, si la HP se desarrolla por elevadas presiones del ventrículo izquierdo al final de la diástole, elevada presión venosa pulmonar (PVP), o elevada presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP), esta se denominaría HP post-capilar.³

HISTORIA, SIGNOS CLÍNICOS Y EXÁMEN FÍSICO

Los signos clínicos son a menudo sutiles y

no específicos, pudiendo desarrollarse en perros de cualquier edad, aunque con mayor representación en adultos a geriátricos. No hay predilección sexual reportada. Las razas más afectadas suelen ser aquellas con mayor predisposición a enfermedades del tracto respiratorio y/o cardiopatías como DVM.¹ Pacientes con HP leve a moderada pueden llegar a ser asintomáticos, no obstante en los casos sintomáticos, los signos suelen relacionarse principalmente a la enfermedad de base. Letargia/fatiga, intolerancia al ejercicio, disnea, tos y cianosis son los signos clínicos más habituales. La cianosis puede ser de periférica, originada por una disminución del GC con consiguiente vasoconstricción periférica; o central, originada por trastorno V/Q (bajo) con resultante hipoxemia. Pacientes con bajo GC del VI podrían presentar síncope relacionados a un corazón incapaz de mantener el GC en respuesta a la vasodilatación asociada al ejercicio, la cual podría verse agravada si se presenta en conjunto con hipoxemia.¹⁻³ En casos de HP por enfermedad pulmonar como bronquitis crónica (del mismo modo en pacientes con edema pulmonar cardiogénico) es posible auscultar ruidos pulmonares anormales como crépitos o sibilancias.² Perros con soplo cardíaco se debe investigar la existencia de insuficiencia valvular o comunicación intracardiaca. Un soplo sistólico audible de ápex derecho en un perro de edad media a avanzada aumenta la sospecha de Insuficiencia tricúspide, mientras que en ápex izquierdo se relaciona con insuficiencia de la válvula mitral.³ En cachorros y perros jóvenes con soplo es fundamental identificar el tipo y ubicación, con el fin de enfocar el diagnóstico hacia cardiopatías congénitas.^{1-3,7}

En cuanto a los pacientes con TEP, los signos clínicos suelen ser similares a los de cualquier enfermedad cardiopulmonar. La presencia de dificultad respiratoria de carácter agudo es un signo clásico (pero no patognomónico) de TEP.¹ Vómito, melena, fiebre, letargia y estado mental alterado, fueron reportados aparte de los signos respiratorios en una serie de 29 perros con TEP confirmados mediante examen postmortem.¹³

Casos severos de HP en los cuáles existe insuficiencia cardíaca congestiva derecha, los pacientes pueden exhibir signos clínicos asociados a esta como distensión abdominal (hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis), hipofonosis cardiopulmonar y disnea (efusión pleural, pericárdica), y distensión yugular.²

DIAGNÓSTICO

La clave del diagnóstico se basa en identificar la causa de base que origina la HP. Una vez identificada la causa, se clasifica dentro del grupo correspondiente (Grupo I – V), se evalúa el grado de alteración hemodinámica, y se establece si cursa con HP leve (PAP 30 – 50 mmHg), moderada (51 – 75 mmHg) o severa (>75 mmHg); de esta manera, es posible dar un pronóstico, y el tratamiento más adecuado para cada paciente.^{4,21}

Cateterización cardíaca derecha: Es el método gold estándar para el diagnóstico de HP, ya que no sólo permite medir de manera directa PAP sistólica, diastólica y media; sino que también permite medir la presión del atrio derecho e izquierdo (PAD y PAI), Presión del ventrículo derecho (PVD), y presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP). Además se puede calcular la RVP (RVP) y GC (e índice cardíaco [IC]).^{1,3} Para su realización se introduce un catéter tipo Swan-Ganz con balón mediante la técnica de Seldinger en la vena yugular. Una vez insertado este es avanzado por la vena yugular, pasando por la vena cava craneal para luego llegar al atrio derecho donde se efectúa la medición de la PAD. Sigue su recorrido al ventrículo derecho donde se mide la PVD, continúa a la arteria pulmonar para medir la PAP, y finalmente se avanza el catéter hasta una rama de menor calibre de la AP donde se infla el balón para lograr el enclavamiento que va a permitir medir la PECP.² Por definición, existe HAP (o HP precapilar) cuando hay una elevada PAPm con incrementada RVP y PECP normal. Por otro lado, existe HVP (o HP poscapilar), cuando hay elevada PAPm con RVP normal y PECP aumentada. Cuando hay HAP reactiva (por hipoxia atribuible a edema pulmonar) hay incrementos en PAPm, RVP y PECP (Tabla 2).⁴

Tabla 2: Definiciones hemodinámicas de HP mediante cateterización cardíaca derecha

Definición	Características	Grupo Clínico ^a
Hipertensión pulmonar	PAP ↑	Todas
Hipertensión pulmonar precapilar (Hipertensión pulmonar arterial)	PAP ↑ RVP ↑ PECP normal	Grupo 1 Grupo 3 Grupo 4 Grupo 5
Hipertensión pulmonar poscapilar (Hipertensión pulmonar venosa)	PAP ↑ RVP normal (pasiva) o ↑ (reactiva) PECP ↑	Grupo 2 Grupo 5

^a Según clasificación OMS 2013 (ref 16).
PAP: presión arterial pulmonar, RVP: Resistencia vascular pulmonar [RVP=(PAPm – PECP)/GC], PECP: Presión de enclavamiento capilar pulmonar.

Radiografía de tórax:

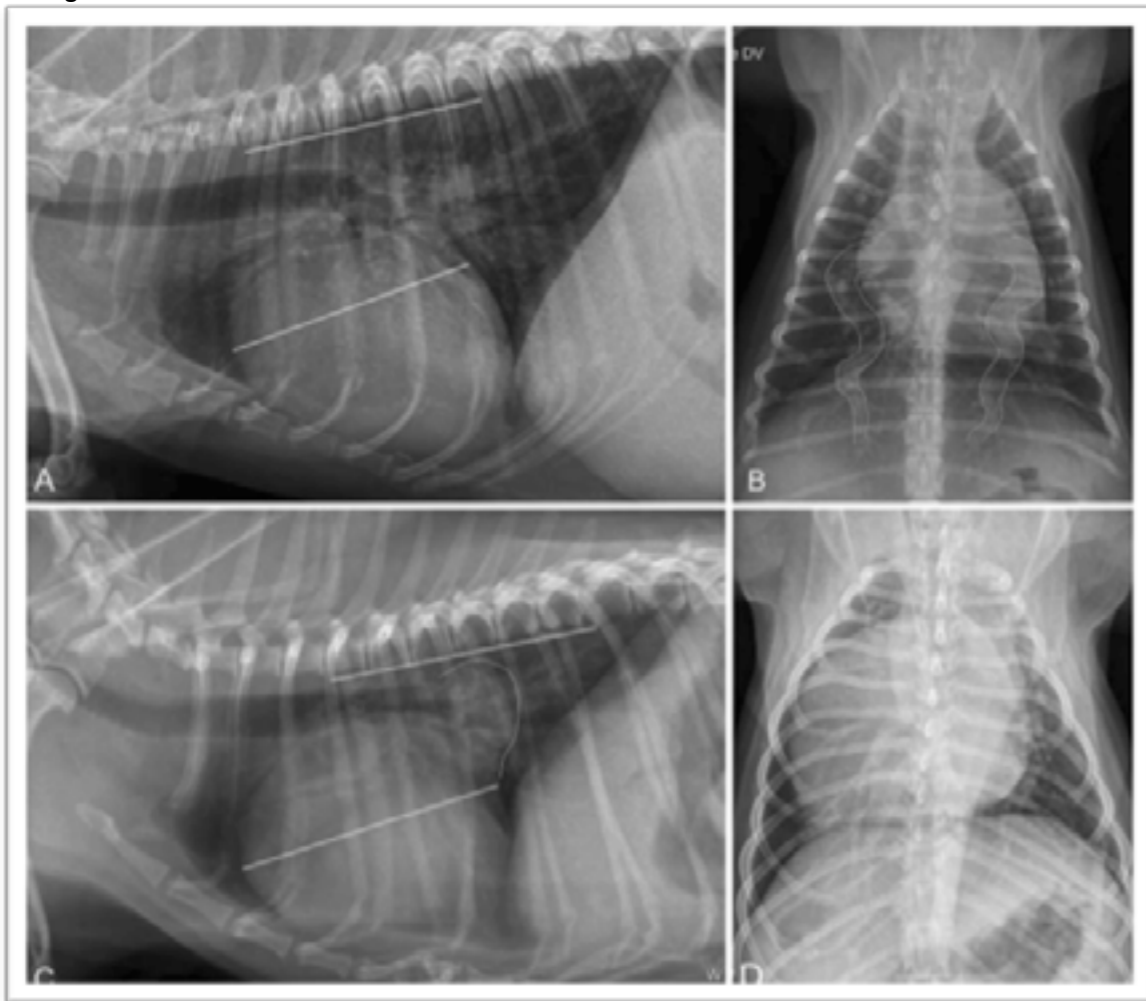


Figura 1: Vista LL derecha (A) y DV (B) del tórax de un perro mestizo de 12 años de edad, con HP debido a enfermedad tromboembólica crónica; y vistas LL derecha (C) y DV (D) del tórax de un perro de raza King Cavalier Charles Spaniel de 12 años, con HP debido degeneración de la válvula mitral. (A) Silueta cardíaca agrandada con mayor contacto externo y longitud al eje corto aumentado (línea blanca) que se compara con la columna vertebral para la medición comenzando desde el borde craneal de T4 (longitud del eje corto = 5,8 longitud de las vértebras torácicas). (B) Se muestran las arterias pulmonares caudales grandes y tortuosas. (C) La silueta cardíaca está severa y globalmente agrandada con un mayor contacto externo y una mayor longitud del eje corto (línea continua) (longitud del eje corto = 6,2 longitud de las vértebras torácicas); el contorno de la aurícula izquierda severamente agrandado se perfila (línea punteada). (D) La silueta cardíaca severamente agrandada tiene una apariencia de D inversa y la arteria pulmonar caudal derecha y la vena son prominentes. Imagen extraída desde la referencia 3.

Existe un amplio espectro de cambios en las imágenes radiográficas, algunos de ellos relacionados con el proceso primario desencadenante de la HP, no obstante hay paciente que pueden no exhibir cambios sobre todo en HP leve a moderada.^{1,2} Cardiomegalia derecha, infiltrado en parénquima pulmonar, arterias pulmonares grandes y tortuosas son los cambios más comunes observados en perros.² Aumento del contacto cardioesternal en las proyecciones laterales, y forma cardíaca en D invertida en la proyección ventrodorsal en un corazón aumentado de tamaño, es concordante con cardiomegalia derecha.³ En perros con fallo cardíaco congestivo derecho, es posible encontrar signos radiográficos sugerentes de efusión pleural, aumento de tamaño de la vena cava caudal, hepatomegalia y ascitis. Por otro lado, aumento en el tamaño del corazón

izquierdo puede ser evidenciado en la vista laterolateral como alargamiento en ambos ejes de la silueta cardíaca e incremento en el ángulo de la carina (desplazamiento dorsal); adicionalmente dilatación de las venas pulmonares y patrón intersticial y/o alveolar es comúnmente observado en casos de edema pulmonar.^{1,3} Recientemente, un estudio relacionó el diámetro cardíaco en el eje corto y la longitud del contacto externo en la proyección lateral, encontrando que un diámetro >5.2 vertebras torácicas (midiendo desde el borde craneal de T4) y una longitud >3.3 de contacto externo se correlaciona significativamente con HP con un 85,9% de precisión predictiva positiva en perros con DVM.¹⁷

Ecocardiografía: Aunque no es el gold-standard, la ecocardiografía es el método más utilizado en

la actualidad para el diagnóstico HP en medicina veterinaria debido a que cuenta con las ventajas de ser no-invasivo, de bajo costo, y difundido acceso respecto a la cateterización cardíaca derecha.¹⁸ Este cuenta con distintas modalidades como son; el modo bidimensional, modo M, Doppler color y espectral (o de onda pulsada y continua), los que entregan información complementaria en el diagnóstico de HP.⁴ En casos leves a moderados de HP, el modo bidimensional suele no mostrar anomalías sugerentes, por lo que se hace necesario el uso de doppler espectral para documentar su presencia, no obstante en casos moderados a severos, el modo B y M suelen mostrar los cambios clásicos (si bien no específicos) de HP, algunos de ellos relacionados con el aumento poscarga del VD y los cambios asociados a este como; aplanamiento/movimiento paradójico del septum interventricular que puede ser evaluado usando el índice de excentricidad (Figura 2), dilatación del atrio derecho, hipertrofia excéntrica o concéntrica del VD, curvamiento de la válvula pulmonar hacia el VD, y dilatación de la AP y sus ramas.^{2,3,19,20} Esta última, puede ser sospechada si la relación entre la arteria pulmonar y la raíz aórtica (AP/Ao) es mayor 1.15 (Figura 3).^{2,3,19}. Reducción en el volumen del VI (o pseudohipertrofia) es observada en casos de trombosis pulmonar masiva, infestación con gusano cardíaco, y fallo ventricular derecho (Figura 2).¹

El uso tanto de la ecocardiografía doppler color como espectral, son herramientas fundamentales para evaluar hipertensión pulmonar ya que permite la detección de regurgitación tricúspide (RT) y pulmonar (RP), medir la velocidad máxima del flujo del jet regurgitante (VMax) y con ello calcular los gradientes de presión transvalvular (GP) a través de la ecuación de Bernoulli modificada

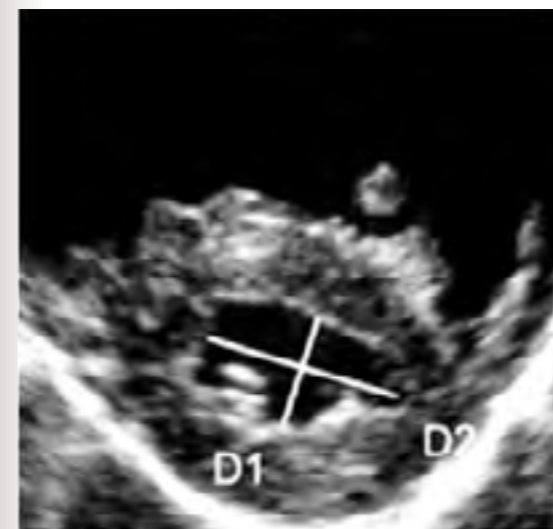


Figura 2: IE=D2/D1, donde D2 es el ancho del VI medido por sobre los músculos papilares en el eje corto, y D1 es el alto de VI medido entre la pared libre y el septum del VI entre los músculos papilares. Valores >1 indican aplanamiento septal. Imagen extraída desde la referencia 3.



Figura 3: Relación AP/Ao, obtenida mediante el eje corto de base optimizando para la arteria pulmonar. Imagen extraída desde la referencia 3.

($PG=4 \cdot V_{max}^2$), de esta manera se puede diagnosticar y estimar la severidad de la HP siempre y cuando no haya obstrucciones en el tracto de salida de la AP y ni estenosis pulmonar (Figura 4 A y B).¹⁻⁴ Como ejemplo, se considera que una Velocidad máxima de regurgitación tricúspide (Vmax RT) de 2.8 m/seg corresponde a un GP ≤ 31 mmHg; no obstante un hallazgo inesperado en un estudio de Soydan y col., arrojó que un Vmax TR de >2.1 m/seg (estimada como una PAPs de 17.4 mmHg según la ecuación de Bernoulli modificada) se correspondía a una PAPs de >30 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho con 100% de sensibilidad y especificidad; mientras que una Vmax RT >2.8m/seg correspondía a una PAPs >60 mmHg medida de manera invasiva (100% sensibilidad/76,76% especificidad). Si bien estos valores de corte son menores a los comúnmente usados, se corresponden con la tendencia a la subestimación de la PAP mediante medición no invasiva. Estos hallazgos sugieren que utilizando los valores de corte convencionales se caería en el error de excluir del diagnóstico de HP a perros que lo padecen, como también en la subestimación de la clasificación de severidad en perros correctamente diagnosticados.^{2,18}

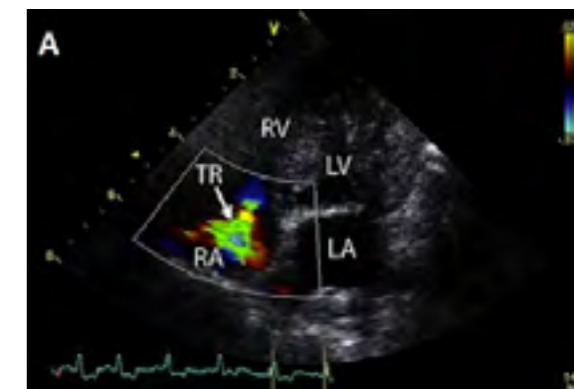


Figura 4: (A) Imagen obtenida desde una vista apical izquierda de 4 cámaras que muestra la regurgitación tricúspide (RT) a la imagen doppler color.

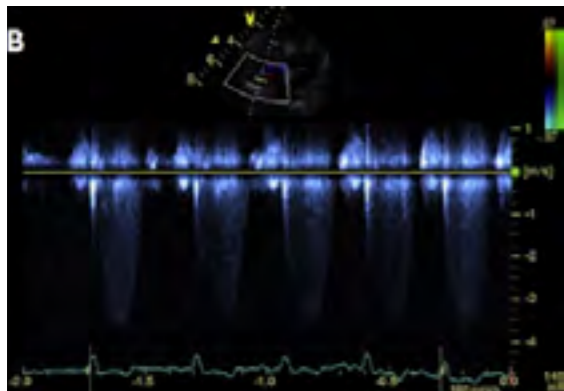


Figura 4: (B) En la misma vista que A, mediante el uso del doppler espectral a través de la válvula tricúspide, se obtiene la velocidad máxima de regurgitación tricúspide ($V_{\text{máx RT}}$) que es de aproximadamente 3.7 m/s, lo que se corresponde a un gradiente de presión transvalvular (GP) de 54 mmHg según la fórmula de Bernoulli modificada. Imagen obtenida desde la referencia 4.

La presencia de un jet regurgitante pulmonar permite la estimación indirecta de la PAPd y PAPm a través de la medición de la velocidad del reflujo pulmonar en dos momentos; telediastólica y protodiastólica. De igual manera que con el flujo tricúspide, se aplica la fórmula de Bernoulli modificada utilizando la velocidad telediastólica máxima de la RP para la PAPd, y la velocidad protodiastólica máxima de la RP para la PAPm; de esta manera se obtiene un estimado de ambas presiones (Figura 5).¹ Se ha observado que la adición de la PAD a la PAPS, PAPd y PAPm mejora los coeficientes de correlación para predecir la PAP invasiva, no obstante las diferencias en las mejoras suelen ser insignificantes sugiriendo poco valor adicional al incluir estas estimaciones.¹⁸

Los patrones de flujo pulmonar, obtenidos mediante el doppler espectral durante la sístole ventricular derecha, han sido descritos en tres diferentes tipos: Tipo 1 (normal), forma de domo simétrica con el peak de velocidad a mitad de la sístole (Figura 6A); Tipo 2 (HP leve), aceleración rápida con peak de velocidad temprano en la sístole y desaceleración normal (Figura 6B); Tipo 3 (HP severa), aceleración rápida con peak de velocidad temprano en la sístole y un corte en "V" (muesca) en la desaceleración (Figura 6C).^{3, 19} Adicionalmente, a partir de los perfiles de flujo pulmonar se pueden obtener mediciones llamadas intervalos de tiempo sistólico (ITS) las cuales incluyen: el tiempo de aceleración (TA), y la relación tiempo de aceleración - tiempo de eyección (TA/TE) (Figura 6A).

Algunas de las limitaciones de uso del jet regurgitante tricúspide están; la correcta obtención del flujo regurgitante junto con sus mediciones (obtener una buena imagen ecográfica), la presencia de algún grado de disfunción del VD, y la existencia de hipertensión pulmonar sin regurgitación



Figura 5: Mediante el eje corto de base optimizado para la arteria pulmonar desde la vista paraesternal derecha, se puede obtener la PAPm y PAPd posicionando la señal del doppler espectral en la regurgitación pulmonar. El punto 1 marca la velocidad protodiastólica máxima de la insuficiencia pulmonar usada para obtener la PAPm; mientras que el punto 2 marca la velocidad telediastólica máxima de la insuficiencia pulmonar, usada para obtener la PAPd. Imagen obtenida desde referencia 26.

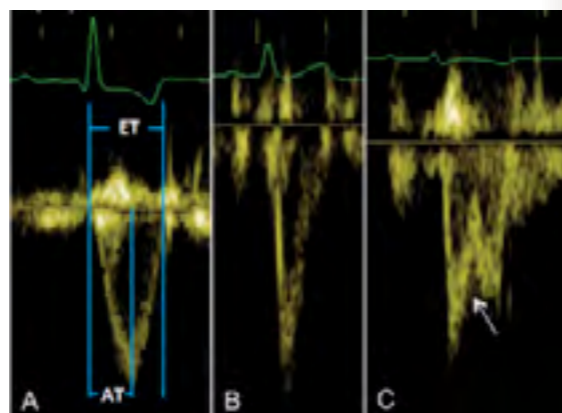


Figura 6: Patrones de flujo pulmonar. (A) normal, (B) Hipertensión pulmonar leve y (C) hipertensión pulmonar severa. Imagen obtenida y adaptada desde la referencia 3.

tricúspide.^{2, 21} Para estos casos se pueden utilizar el índice de performance miocárdico (Tei index o IPM), el escaneo con doppler tisular (Tissue Doppler Imaging o TDI), el desplazamiento sistólico del plano anular tricúspide (TAPSE), el cambio de área fraccional del VD (FAC), y Índice de distensibilidad de la arteria pulmonar derecha (RPAD index).

El Tei index es una estimación cuantitativa de la función del ventrículo derecho. Su fórmula consta de; tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) + tiempo relajación isovolumétrica (TRIV) dividida por el tiempo de eyección ETE.⁴ Esta se obtiene mediante doppler pulsado midiendo el flujo de entrada al VD a través de la válvula tricúspide, y el flujo de salida a través del tracto de salida de la arteria pulmonar, siempre y cuando ambas mediciones tengan un intervalo RR regular. Otra manera de medirlo es mediante el TDI del segmento anular del VD (Figura 7)²². Esta podría discriminar entre pacientes normales de los hipertensos pulmonares, ya que a medida que la HP progresa el índice aumenta debido incremento del tiempo de contracción isovolumétrica y disminución en el tiempo de eyección.^{2, 4, 23} Serres y col. en el 2007 describieron un valor de corte de 0.25 como predictor de HP en perros con una sensibilidad de 78% y especificidad de 80%.²⁴ Ya en el 2014 Paradies y col. utilizaron un valor de corte de 0.36 (obtenido por Vonk y col. en humanos)²⁴ como predictivo de HP, con un 77% y 86% de sensibilidad y especificidad respectivamente. En este estudio además, el Tei index mostró una fuerte correlación con la PAP y el grado de severidad, sugiriendo que además de ser útil en discriminar sanos de enfermos, también podría dar información de acerca de la severidad de los que la padecen.²¹

Por su parte el TDI, otorga la evaluación de la función sistólica longitudinal de segmentos

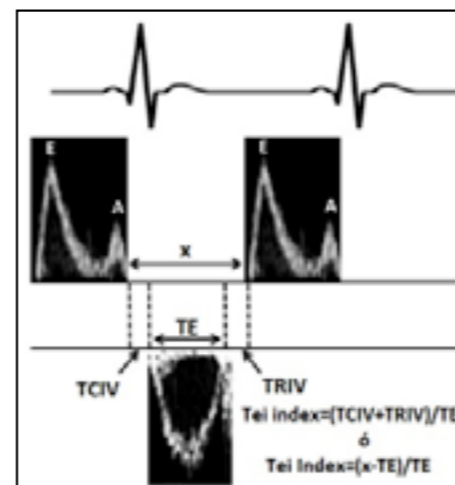


Figura 7: Se muestran 2 maneras distintas de calcular el Tei index. Imagen obtenida y adaptada desde la referencia 22.

específicos del VD, permitiendo además la cuantificación de las velocidades diastólicas para así poder estimar su función.^{22, 26} Se realiza obteniendo un corte apical izquierdo de cuatro cámaras orientando longitudinalmente la pared del VD, posicionando el doppler espectral de onda pulsada en el segmento anular tricúspide o basal de la pared del VD. De cada ciclo se obtienen tres ondas: onda S' o S_{tdi}, onda E' o E_{tdi}, y onda A' o A_{tdi}. La onda S' corresponde al peak de velocidad sistólica, la onda E' al peak de velocidad diastólica temprana, y la onda A' al peak de velocidad de la diástole tardía.²⁶ Un global TDI (G-TDI = S' * E' / A') menor a 11.8 cms/s es predictivo para HP con un 89% de sensibilidad y 93% de especificidad, mientras que la relación E'/A' < 1.12 fue predictiva para disfunción diastólica derecha con 89% y 90% de sensibilidad y especificidad respectivamente, en perros con historia y signos clínicos de HP.²⁴ En contraposición, la investigación exhaustiva del VD puede ser difícil y limitada en pacientes con esfuerzo respiratorio (movimiento traslacional) y arritmias, por lo que se considera una prueba de soporte para buscar HP más que diagnóstica en sí misma (Figura 8).^{4, 27}

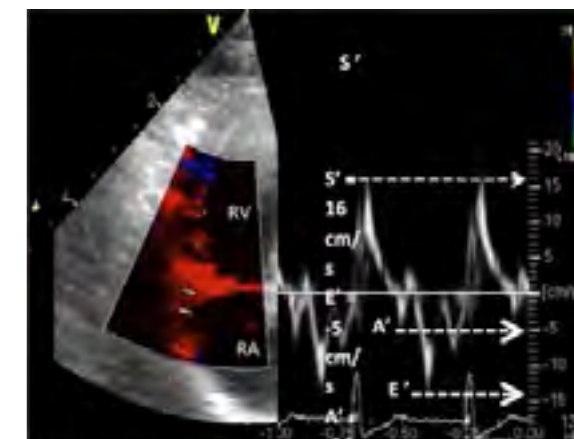


Figura 8: TDI obtenido desde la vista apical de 4 cámaras. Imagen obtenida y adaptada desde la referencia 22.

El TAPSE se refiere a la distancia longitudinal máxima que se desplaza el anillo tricúspide desde la base cardíaca hacia el ápex del VD en cada sístole ventricular.^{22, 28} Para su obtención se utiliza la vista apical izquierda de cuatro cámaras centrada en el VD, posicionando el modo-m paralelo a la pared libre a la altura del anillo valvular tricúspide. Una vez posicionado, se realiza la medición del desplazamiento del anillo tricúspide desde el final de la diástole, hasta el final de la sístole ventricular (Figura 9).²⁸ Un Valor de TAPSE bajo concuerda con disminución de la función sistólica en perros con HP.^{26, 28} Los rangos de referencia han sido obtenidos en 50 perros sanos, siendo ajustados según peso y comparados en 30 perros con HP agrupados según severidad, siendo 100% sensible en perro con HP severa (Figura 10). No obstante los perros

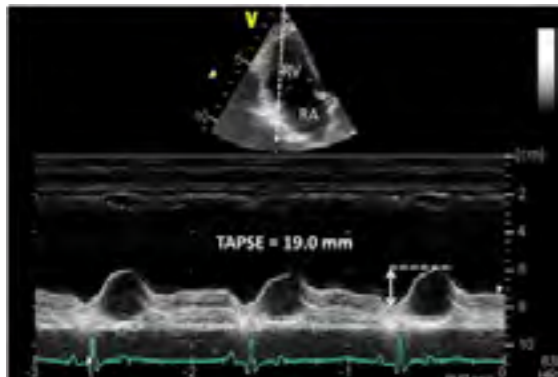


Figura 9: Obtención del TAPSE. Imagen extraída desde la referencia 27..

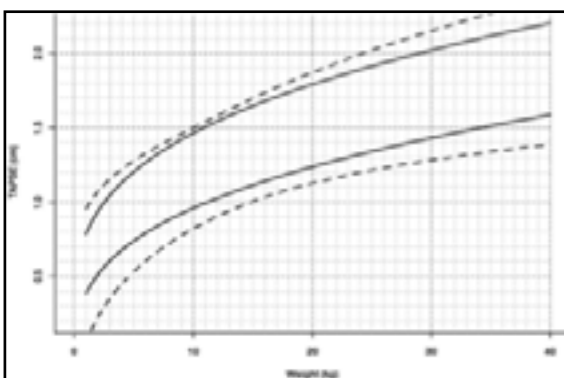


Figura 10: Intervalos de referencia para TAPSE ajustados según peso. El área entre líneas sólidas corresponde al valor de TAPSE comprendido entre percentil 2,5 y 97,5. Las líneas punteadas delimitan los intervalos de confianza. Para su uso, se debe situar el punto de encuentro según el peso del paciente y el valor de TAPSE obtenido. Imagen obtenida desde la referencia 28.

con HP leve y moderada son indistinguibles de los sanos basados solo en TAPSE.²⁸ Un estudio reciente comparó valores de TAPSE en perro con DVM con y sin HP, no encontrando diferencias significativas en ambos grupos.²⁹

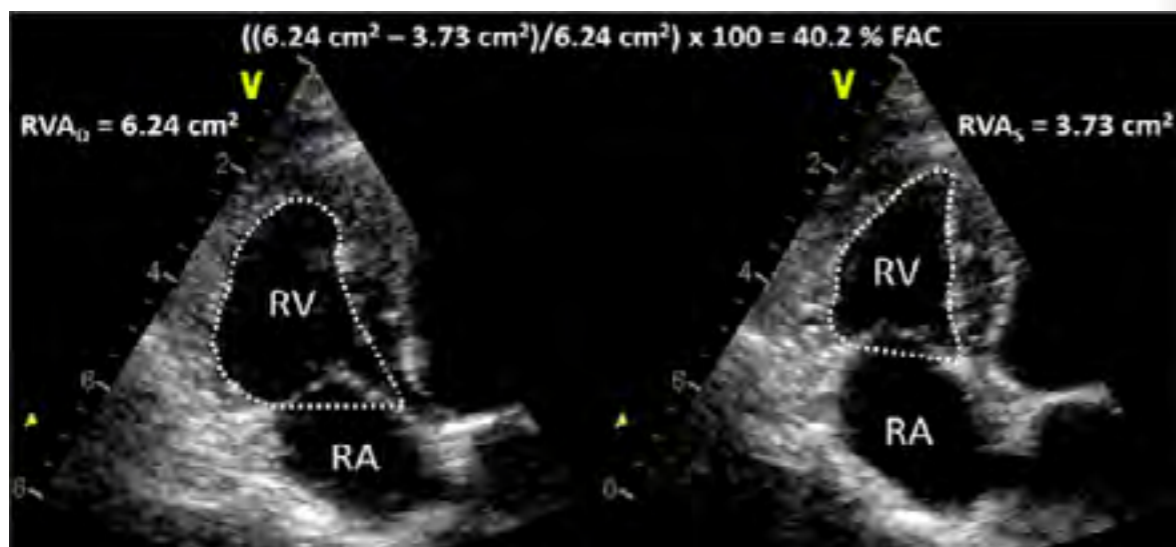


Figura 11: Obtención del cambio de área fraccional (FAC) del VD. Imagen extraída desde la referencia 22.

El FAC es otro estimador cuantitativo de la función sistólica del VD. Es el producto del cálculo de las mediciones del área del VD al final de diástole y al final de sístole, interrogado a través del corte apical izquierdo de cuatro cámaras optimizado para el VD. Estas mediciones se obtienen trazando una línea circunferencial por todo el borde miocárdico en ambas fases del ciclo cardíaco. Se calcula con la siguiente fórmula: $FAC = ((AVDD - AVDS) / AVDD) * 100$ (Figura 11).^{22, 26} Los valores normales han sido obtenidos en perros sanos y ajustados según peso,²² luego comparados con perros con HP leve a moderada e HP severa, mostrando una reducción del FAC bajo los intervalos de referencia en perros con HP severa (Tabla 3).³⁰

BW (Kg)	3	4	5	7	9	12	15
FAC (%)	41.7-69.1	40.5-67.2	39.6-65.8	38.4-63.7	37.4-62.2	36.4-60.5	35.6-59.2
BW (Kg)	20	25	30	35	40	45	
FAC (%)	34.7-57.5	33.9-56.3	33.3-55.3	32.8-54.5	32.4-53.8	32.0-53.2	

*Datos extraídos desde la referencia 27.

Por último, el RPAD index, que es esencialmente la fracción de acortamiento de la rama derecha de la AP. Se obtiene midiendo el diámetro interno de la AP derecha tanto en diástole como en sístole desde un eje corto de base optimizado para la arteria pulmonar (Formula, $RPAD\ index = ((RPADD - RPADS) / RPAD) * 100$) (Figura 12).³⁰ Este ha sido evaluado anteriormente en perros con HP de distintos grados debido a infestación con gusano cardíaco mostrando fuerte correlación con las mediciones obtenidas mediante presión arterial invasiva de la AP.³¹ En perros con HP crónica

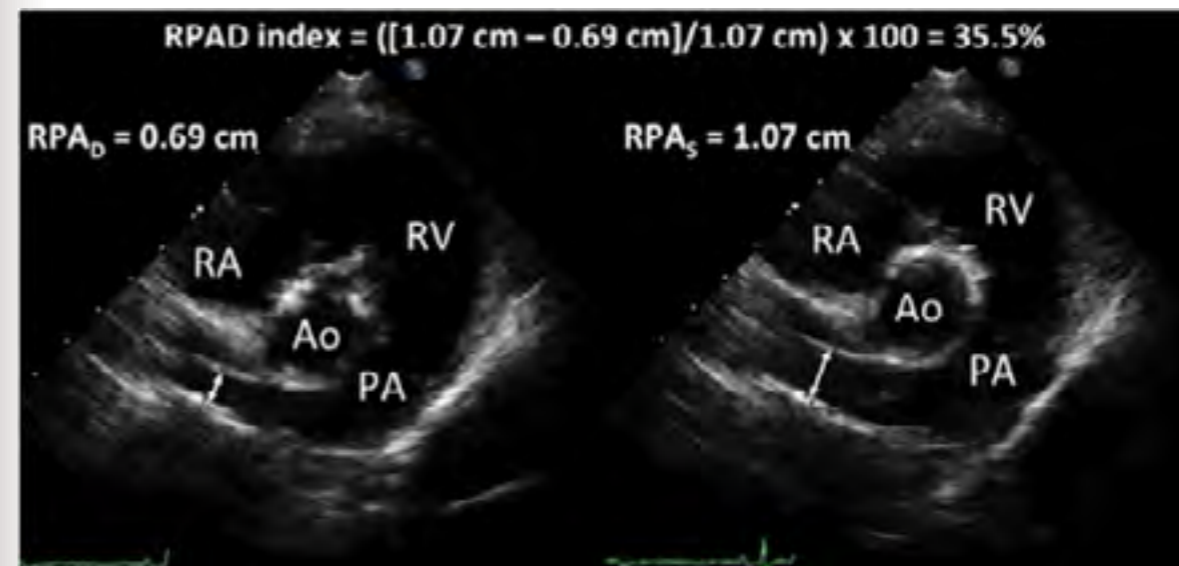


Figura 12: Obtención RPAD index. Imagen extraída desde la referencia 30

y regurgitación tricúspide, el RPAD index mostro una fuerte correlación con el gradiente de presión transtricúspide (GPT) ($r = -0.90$; $P < 0.0001$). Así, un RPAD index $< 29.5\%$ predice un GPT de 50 mmHg (HP moderada) con una sensibilidad y especificidad de 84 y 95% respectivamente; sugiriendo al RPAD index como un predictor preciso del GPT siendo particularmente útil el pacientes con HP sin reflujo tricúspide.³⁰

Biomarcadores: Los biomarcadores son moléculas fácilmente obtenibles y medibles que sirven como indicadores de un proceso patológico (ya sea primario o secundario), como también para evaluar la respuesta farmacológica a una determinada intervención terapéutica.^{3, 32} En medicina veterinaria de animales pequeños existen tres principales biomarcadores cardíacos los cuales han sido pobremente estudiados en HP, no obstante es importante dar a conocer parte de lo que se ha avanzado hasta la actualidad.

- **Troponinas cardíacas:** Las Troponinas (Tn) son proteínas globulares que están presentes en el aparato contráctil del músculo estriado esquelético y cardíaco, siendo liberadas a circulación como resultado de injuria o necrosis celular.^{3, 20, 32} Existen tres diferentes formas de troponinas: TnI, TnT y TnC; las dos primeras con dos isoformas dependiendo del tipo de músculo del cual provengan (esquelético o cardíaco). La troponina cardíaca I (cTnI) no ha sido identificada fuera del miocardio y se ha demostrado que tanto en perros como humanos, es más sensible y específica que la cTnT para detectar daño miocárdico sin relación al origen.³² Por su parte la troponina cardíaca T (cTnT) aunque se encuentra en pequeñas cantidades en músculo esquelético (y de irrelevantes valor como para interferir en los análisis)

ha resultado ser menos sensible y específica.³²

La mayor parte de la literatura respecto al uso de este biomarcador ha sido desarrollada en enfermedades cardíacas, demostrando su elevación plasmática en perros con degeneración valvular mixomatosa, cardiomiopatía dilatada, efusión pericárdica, falla cardíaca congestiva, estenosis subaórtica, y cardiomiopatía ventricular derecha arritmogénica del bóxer. No obstante también muestra elevaciones en patologías extracardíacas con implicancias cardiovasculares indirectas como dilatación vólvulo gástrico, babesiosis y trauma torácico.^{32, 33} En HP en tanto, existen pocos estudios al respecto y con resultados controversiales. En un estudio de Guglielmini y colegas, mostraron elevadas concentraciones de cTnI tanto en perros con HP precapilar como poscapilar. Además, se encontró de una modesta (pero significativa) correlación positiva entre la concentración de cTnI plasmática y la PAPS en perros con HP (tanto precapilar como poscapilar), como también una modesta correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de cTnI y algunos índices ecocardiográficos de dilatación atrial izquierda en perros con DVM y DVM con HP.³³ Por su parte Kelliham y colegas no observaron elevaciones significativas en la concentración plasmática de cTnI en perros con HP precapilar.³⁴ Las diferencias en los resultados de ambos estudios pueden deberse a la diferencia en el número de casos y a la naturaleza del origen de la HP. En el estudio de Gluglielmini, un 28% de los casos de HP precapilar se debió a TEP, mientras que en el estudio de Kelliham no hubo perros con este diagnóstico.³⁴ Cabe destacar en perros con TEP inducido experimentalmente, la concentración plasmática de cTnI se correlaciona moderada y positivamente con PAMP medida de manera directa.³⁵

• Péptidos natriuréticos: Los péptido natriuréticos (NPs) son hormonas producidas y liberadas principalmente por el atrio (ANP y BNP) y ventrículo (BNP) en respuesta al estrés y estiramiento de las fibras miocárdicas, teniendo como principal función la regulación de la homeostasis del volumen intravascular y el control de la presión arterial sistémica. Esto se logra antagonizando los efectos del SRAA (normalmente hiperactivo en ICC) promoviendo la natriuresis, diuresis, aumento del flujo sanguíneo renal, vasodilatación, e incrementando la función diastólica cardíaca; además tienen implicancias en la permeabilidad vascular y la inhibición del crecimiento del músculo liso vascular.^{1, 34, 36}

Por otro lado, al ser precursores activos, estas deben ser escindidas por proteasas en fragmentos más pequeños de igual cantidad que son; el C-terminal BNP (CBNP) que es activo, y el NT-proBNP que es inactivo.³⁶ Debido a su mayor vida media (más de dos horas) el NT-proBNP es utilizado como marcador de procesos patológicos cardíacos tanto en su presencia como grado de severidad.^{32, 37} Elevadas concentraciones de NT-proBNP fueron observadas en perros con HP poscapilar debido a ICC por DVM.³⁸ De igual manera Kellihan y colegas encontraron concentraciones significativamente elevadas de NT-proBNP en perros con HP precapilar severa, adicionalmente vieron una asociación entre las concentraciones de NT-proBNP y el GP transvalvular tricúspide, sugiriéndolo como un buen predictor de la PAPS y severidad en HP precapilar.³⁴ Un estudio llevado a cabo por Hori y colegas en perros con HP por TEP inducido experimentalmente, mostró que tanto NT-proBNP como ANP se vieron incrementados en HP severa, mas no en HP leve, sugiriendo cierta relación entre el remodelamiento cardíaco y la elevación de estos biomarcadores.³⁹ En la actualidad, el uso mayor de NT-proBNP está dado por su capacidad de discriminar entre la insuficiencia respiratoria de origen cardiológico, de la de origen respiratorio primario.⁴⁰

• Endotelina 1: La endotelina 1 (ET-1) juega un papel importante en la desarrollo de la hipertensión pulmonar promoviendo tanto la vasoconstricción hipóxica como el remodelamiento vascular pulmonar.³ En medicina humana se han encontrado altos niveles de ET-1 en pacientes con HP en comparación con pacientes sanos correlacionándose además con los parámetros hemodinámicos. Adicionalmente, se ha observado que elevados niveles de ET-1 se asocian a una mayor mortalidad en pacientes con HP.⁴¹ En perros, un estudio demostró niveles marcadamente elevados en perros con HP debido a dirofilariasis cardíaca en comparación con perros con otras enfermedades

cardiopulmonares; esto probablemente relacionado a que los pacientes con infestaciones con gusanos cardíacos desarrollan HP severa.⁴² Otro estudio llevado a cabo por Fukumoto y colegas evaluando los niveles séricos de Big-ET-1 (un precursor de ET-1, inactivo y más estable) en perros con enfermedades cardiopulmonares y neoplásicas, encontraron niveles significativamente elevados en perros con enfermedades cardiopulmonares e HP en comparación con perros con enfermedades cardiopulmonares sin HP.⁴³ En otro reporte se observó un incremento significativo en las variables ecocardiográficas en pacientes con HP y DVM cuando estos presentan niveles de Big-ET-1 ≥ 16 pg/ml, sugiriendo que podría usarse como indicador de severidad en HP.⁴⁴

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico al igual que en muchas otras condiciones debe tener como inicio evaluar, controlar y/o resolver la causa subyacente que mantiene la presión arterial pulmonar elevada (insuficiencia cardíaca, parasitosis cardíaca/pulmonar, condiciones predisponentes de TEP, enfermedades respiratorias), junto con brindar soporte específico para disminuir la presión arterial pulmonar y con ello evitar los cambios vasculares que la acompañan.³ Las metas del tratamiento, están enfocadas en aminorar los signos clínicos, mejorar la intolerancia al ejercicio, disminuir la PAP y así el trabajo del VD, retrasar la progresión de la enfermedad (días de hospitalización), aumentar la sobrevida con mejoras en la calidad de vida.⁴ Adicionalmente según recomendaciones en medicina humana, el tratamiento debe ser instaurado en todo paciente con clase funcional III o IV, con la meta de ser reclasificados en Clase I o II.⁴⁵

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5-I): Esta familia de medicamentos agrupa fármacos como sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) y vardenafil (Levitra). Estos fármacos actúan como vasodilatadores pulmonares aumentando las concentraciones de GMPc en la vasculatura pulmonar, lo que trae consigo una mayor liberación de ON y subsecuentemente la relajación vascular en el lecho pulmonar.^{3, 46} Sildenafil es un PDE5-I de acción corta que ha demostrado disminuir la PAP,⁴⁶ ⁴⁷ aumenta la tolerancia al ejercicio, disminuir signos clínicos y mejorar calidad de vida en pacientes con HP.⁴⁶⁻⁴⁹ Dosis de 1-2 mg/kg cada 8-12 horas sido bien toleradas en perros, con efectos secundarios poco comunes, los que incluyen rash cutáneo, congestión nasal y signos GI; en personas además se incluyen dolores de cabeza, mareos, disturbios visuales, priapismo, mialgia y dolor de espalda, los cuales son difíciles de evaluar en perros.^{1, 50} Si bien no hay estudios de sobrevida comparativa en perros con

sildenafil, en trabajos se han reportado medianas de sobrevidas de 17546 y 247⁴⁸ días. Toyoshima y colegas reportan el caso de un cachorro con sospecha de HP primaria el cual se ha mantenido vivo con excelente calidad de vida y sin efectos adversos durante cuatro años (tiempo que duró su seguimiento).⁴⁹ Por otro lado, no existe consenso actual en cuanto al uso del Sildenafil en perros, sin embargo los reportes existentes han demostrado su beneficio en varios niveles.^{46-49, 51}

Otro PDE5-I es el taladafil, un medicamento de uso aprobado en humanos, y recientemente estudiado en perros.³ A diferencia de sildenafil, taladafil tiene la característica de ser de larga duración, además de ser administrado cada 48 hrs.^{3, 50} En un reporte de un caso clínico con HP de causa desconocida, se observó franca disminución de la PAP asociada a mejoría en los signos clínicos, con afección concomitante de la presión arterial sistémica (PAS) cuando se utilizó taladafil a dosis de 1 mg/kg/SID cada 48 horas.⁵² Otro estudio experimental utilizando un modelo canino de HP mostró la disminución de la PAP invasiva con la administración de tadalafil en infusión continua (50, 100 y 200 ug/kg/h) y oral (2 y 4 mg/kg, [mas no a 1 mg/kg]) sin afectar la presión arterial sistémica.⁵³

Por último, vardenafil, otro PDE5-I de acción prolongada, no ha sido aún estudiado en caninos con hipertensión pulmonar.⁵⁰

Inodilatadores: Pimobendan (Vetmedin) y Levosimendan actúan de manera mixta sensibilizando los canales de calcio e inhibiendo la fosfodiesterasa-3 (PDE3-I). Tiene un efecto dilatador tanto en arterias grandes como pequeñas, además de un efecto inotrópico a través del aumento de la sensibilidad de los canales de calcio por este electrolito, sin aumentar las concentraciones de calcio intracelular.⁴ En un reporte, el uso de pimobendan (0.18-0.3 mg/kg/PO cada 12 horas) en perros con hipertensión pulmonar debido a DVM (poscapilar; Grupo II) mostró disminuir la severidad de PAP mediante la medición del GP transvalvular tricúspide tanto en el corto (35 días) como en el largo plazo (91 días), pudiendo estar relacionado a la mejora de los índices ecocardiográficos de función sistólica y precarga. Otros cambios significativos observados fueron; disminución de las concentraciones de NT-proBNP, disminución en la tasa cardiovertebral (VHS), y mejoras en los índices de la calidad de vida, solo a corto plazo. Por último, dos perros con HP precapilar (enfermedad pulmonar; grupo III) tuvieron poca o nula respuesta a pimobendan a largo plazo, no obstante no se incluyeron en el análisis por el escaso número.³⁸ En otro estudio de carácter retrospectivo donde evaluó el uso en conjunto de

pimobendan con sildenafil versus el uso de sildenafil como única droga en perros con HP severa debido a enfermedad pulmonar e hipoxia (precapilar; grupo III), no se encontró diferencias significativas en la sobrevida, por lo que no se cree beneficioso su uso en este grupo de paciente.⁵⁴ Levosimendan es otro inodilatador de la misma familia que pimobendan. Su indicación principal se limita a pacientes con fallo cardíaco congestivo de bajo gasto, los cuales se ven beneficiados de la terapia con inotropos positivos; sin embargo, a diferencia de otros inotropos como dobutamina, Levosimendan aumenta la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo de O₂. Su participación en la disminución de la PAP en pacientes del grupo II, involucra dos grandes vías: La mejora del trabajo miocárdico; que trae consigo un aumento en el gasto cardíaco y disminución de la PECP; y los efectos dilatadores de la musculatura lisa vascular sistémica y pulmonar, disminuyendo la RVP y RVS (y la precarga de ambos ventrículos), y por consiguiente la PAP y la PAS.^{55, 56} No existen estudios clínicos desarrollados en perros para levosimendan, al parecer debido a su alto costo económico.

Análogos de la prostaciclina: Esta familia de fármacos actúa como potente vasodilatador, antiagregante plaquetario, y antiproliferativo, que incrementa el AMPc intracelular del endotelio vascular. Epoprostenol, Treprostinil e Iloprost son los análogos de la prostaciclina que se encuentran actualmente aprobados para el tratamiento de la HP, y que en diferentes estudios han demostrado beneficios en la reducción de signos clínicos, mejora en los parámetros hemodinámicos y actividad física, e incluso sobrevida.⁵⁷ Debido a la falta de estudios clínicos en paciente y su alto costo económico, no son drogas de uso común en medicina veterinaria.^{1, 3, 57}

Antagonistas de los receptores de la Endotelina: Actúan uniéndose bloqueando los receptores de endotelina A y B según sea el fármaco, bloqueando los efectos de la ET-1 al unirse a estos. Existe discusión aún al respecto si se presenta mayor beneficio del bloqueo selectivo del receptor de ET-A versus el bloqueo dual de ambos receptores ET-A/ET-B; esto debido a la naturaleza antagonista de ambos receptores. La estimulación del receptor ET-A produce vasoconstricción y remodelación del lecho vascular pulmonar, mientras que la estimulación del receptor de ET-B produce vasodilatación, no obstante, no hay estudios que demuestren el beneficio de uno sobre otro. Bosentán y Ambrisentán están actualmente aprobados por la FDA para el tratamiento de HP en humano. Por otro lado Sitaxsentán fue retirado debido a su potencial hepatotóxico marcado.^{57, 58} No hay estudios clínicos desarrollados en perros con HP de desarrollo natural; y aunque un poco menos

costosa que los análogos de la prostaciclina, sigue siendo económicamente prohibitiva en pacientes veterinarios.²⁰

Inhibidores de los receptores de la Tirosina Kinasa (RTKIs):

Los RTKIs son drogas que han sido desarrolladas ampliamente para el tratamiento de distintos tipos de cáncer en humanos y animales; no obstante en la actualidad, está siendo estudiado su uso en el tratamiento de pacientes con HP en medicina humana. El beneficio otorgado se debe al efecto que poseen en la inhibición de la actividad del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), que es uno de los mediadores responsables del remodelado vascular y proliferación de la musculatura lisa vascular en pacientes con HP. Mejoras hemodinámicas, y en la tolerancia al ejercicio han sido observadas con el uso de imatinib no obstante no ha demostrado beneficio en términos de clase funcional, tiempo de inicio del empeoramiento clínico, o mortalidad en pacientes humanos.^{1, 3, 20, 50, 59} En perros, dosis bajas de Imatinib a 3 mg/kg/SID (aproximadamente 1/3 de la dosis antineoplásica) fueron administradas por 30 días en seis perros con fallo ICC e HP clase I y II. Tanto "scores" clínicos como parámetros hemodinámicos y estructurales como: PAPs, FC, Vmáx RT, relación AI/Ao, Tei index del VD y VI, y concentraciones de ANP disminuyeron significativamente después del tratamiento; mientras que la presión arterial diastólica, volumen sistólico, gasto cardíaco, y FA del VI, se vieron significativamente incrementadas. Autores concluyen que imatinib en dosis bajas podría ser efectivo en tratar HP en perros con ICC debido a falla mitral o filariasis, en un corto plazo.⁶⁰

PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo en animales con HP es extremadamente variable; dependiendo tanto de la gravedad de esta, de la posibilidad de diagnosticar y tratar la causa de base, como de la respuesta al tratamiento específico para HP. Pacientes con HP grave tienen pronóstico reservado a desfavorable, no obstante el tratamiento con sildenafil ha mostrado ser beneficioso en mejorar la calidad de vida de los pacientes. La introducción de este último ha logrado aumentar la sobrevida desde un promedio de pocos días a 91 desde el diagnóstico, con algunos pacientes sobreviviendo hasta casi dos años. Factores pronósticos aún no han sido bien definidos en medicina veterinaria. En personas con HP, avanzada clase funcional y mala respuesta al tratamiento, aumento de la PAD, disfunción del VD, niveles aumentados de NT-proBNP, y poca distancia recorrida en la prueba de marcha en 6 minutos (6MWT), son factores pronósticos negativos de sobrevida.^{1, 7, 50.}

CONCLUSIÓN

La hipertensión pulmonar es una condición multifactorial e insidiosa que puede llegar a ser grave e incluso mortal. La introducción de la ecocardiografía en medicina veterinaria ha contribuido enormemente al diagnóstico de la hipertensión pulmonar, no tan solo mediante el uso de la estimación de la presión arterial pulmonar, sino que también mediante la observación de signos sugerentes y la evaluación de la función ventricular derecha. Un correcto y acucioso abordaje clínico es siempre necesario para orientar la búsqueda de la patología de base que precede al aumento de la presión arterial pulmonar, siendo a menudo necesario otras pruebas diagnósticas como test laboratoriales y radiografías de tórax. Históricamente el pronóstico de HP era grave. En la actualidad con la aparición de nuevos y avanzados métodos diagnósticos, como también la introducción de nuevos fármacos, el pronóstico ha mejorado significativamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ware WA. Pulmonary Hypertension. En: Ware WA. Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine. 2° Edición. Manson Publishing. UK. 2011: 340-350.
2. Johnson LR. Pulmonary hypertension. En: Fuentes VG, Johnson LR, Dennis S. BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine. 2° Edición. BSAVA. UK; 2010: 264-267.
3. Guglielmini C y Poser H. Pulmonary Hypertension in the Dog. Acta Veterinaria-Beograd; 2016, 66 (1): 1-25.
4. Kellihan HB y Stepien R. Pulmonary Hypertension in Dogs: Diagnosis and Therapy. Vet Clin Small Anim; 2010, 40: 623-641.
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celmajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez MA, Kumar K, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM y Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol; 2013, 62: 34-41.
6. Steele JL y Henik RA. Pulmonary Hypertension. En: King LG. Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats. 1° Edición. Saunders. USA; 2004: 498-504.
7. Williams JG y Quinn R. Canine pulmonary hypertension, Part 1: An in-depth review of its pathophysiology and classifications. Veterinary Medicine [Seriada en línea], Septiembre, 2011 [7 páginas]. Disponible en: <http://www.veterinarymedicine.dvm360.com/canine-pulmonary-hypertension-part-1-depth-review-its-pathophysiology-and-classifications>. Consultado Octubre 27, 2016.
8. Nicolle AP, Chetboul V, Tessier-Vetzel D, Sampedrano CC, Aletti E y Pouchelon JL. Severe pulmonary arterial hypertension due to *Angiostrongylus vasorum* in a

dog. Can Vet J; 2006, 47:792-795.

9. Williams K, Andrie K, Cartoceti A, French S, Goldsmith D, Jennings S, Prietnall SL, Wilson D y Jutkowitz A. Pulmonary Veno-Occlusive Disease: A Newly Recognized Cause of Severe Pulmonary Hypertension in Dogs. Vet Pathol; 2016, 53 (4): 813 – 822.
10. Thomason JD y Calvert CA. Heartworm Disease. En: Smith Jr. FWK, Tilley LP, Oyama MA, Sleeper MM. Manual of Canine and Feline Cardiology. 5° Edición. Elsevier. USA; 2016: 188-197.
11. Stepien RL. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. J Small Anim Pract; 2009, 50 (1): 34-43.
12. Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, Chiavegato D, Crosara S, Lamb K, Ljungvall I, Poggi M, Santilli RA y Häggstrom J. Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. J Vet Intern Med; 2015, 29: 569 – 574.
13. Den Toom MJ, Dobak TP, Broens EM y Valtolina C. Interstitial pneumonia and pulmonary hypertension associated with suspected *ejrlichiosis* in a dog. Acta Vet Scand; 2016, 58 (46): 1 – 8.
14. Locatelli C, Montrasio D, Spalla I, Riscuzzi G, Gobetti M, Savarese Alice, Romussi S, Brambilla PG. Restrospective investigation on the prevalence of pulmonary hypertension in dogs with bronchial and upper respiratory diseases. Mac Vet Rev; 2016; 39(1):83 – 90.
15. Johnson LR, Lappin MR y Baker DC. Pulmonary Thromboembolism in 29 Dogs: 1985 – 1995. J Vet Intern Med; 1999, 13: 338-345.
16. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Irene L, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Gómez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M y Hoeper M. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol; 2016, 69(2), 177: 1-62.
17. Mikawa S, Miyagawa Y, Toda N, Tominaga Y y Takemura N. Predictive model for the detection of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. J Vet Med Sci; 2015, 77: 7-13.
18. Soydan LC, Kellihan HB, Bates ML, Stepien RL, Consigny DW, Bellofiore A, Francois CJ, Chesler NC. Accuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in a canine model of pulmonary hypertension. J Vet Cardiol; 2015, 17: 13 – 24.
19. Boon JA. Pulmonary Hypertension. En: Boon JA. Veterinary Echocardiography. 2° Edición. Wiley-Blackwell. UK. 2011: 436 – 456.
20. Williams JG y Quinn R. Canine pulmonary hypertension, Part 2: Diagnosis and Treatment [Seriada en línea], Septiembre, 2011 [9 páginas]. Disponible en: <http://veterinarymedicine.dvm360.com/canine-pulmonary-hypertension-part-2-diagnosis-and-treatment>. Consultado Octubre 27, 2016.
21. Paradies P, Spagnolo PP, Amato ME, Pulpito D, Sasanelli M. Doppler echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in dogs: a restrospective clinical investigation. Vet Res Commun; 2014, 38: 63-71.
22. Visser LC. Right Ventricular Function: Imaging Techniques. Vet Clin Small Anim; 2017, 47(5): 983-1003.
23. Guerra FJ. Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. Arch Bronconeumol; 2011, 47(7): 7-10.
24. Serres F, Chetboul V, Gouni V, Sampedrano CC, Pouchelon JL. Diagnostic value of echo-doppler and tissue doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. J Vet Intern Med; 2007, 21(6): 1280-9.
25. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FHJ, van Riel PLCM, Verheugt FWA, van Dijk APJ. Right ventricle Tei-index: A tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. Eur J Echocardiography; 2007, 8: 317-321.
26. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L. Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr; 2010, 23: 685-713.
27. Visser LC, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: Repeatability and reference intervals. J Vet Cardiol; 2015, 17: 83-96.
28. Pariaut R, Saelinger C, Strickland KN, Beaufère H, Reynolds CA, Vila J. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in Dogs: Reference Values and Impact of Pulmonary Hypertension. J Vet Intern Med; 2012, 26: 1148-1154.
29. Poser H, Berlanda M, Monacoli M, Contiero B, Coltro A, Guglielmini C. Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension. J Vet Cardiol; 2017, 19: 228-239.
30. Visser LC, Im MK, Johnson LR, Stern JA. Diagnostic Value of right Artery Distensibility Index in Dogs with Pulmonary Hypertension: Comparison with Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Arterial Pressure. J Vet Intern Med; 2016, 30: 543-553.
31. Venco L, Mihaylova L, Boon JA. Right Pulmonary Artery Distensibility Index (RPAD Index): A field study of an echocardiographic method to detect early

- development of pulmonary hypertension and its severity even in the absence of regurgitant jets for Doppler evaluation in heartworm-infected dogs. *Vet Parasitol*; 2014, 206: 60–66.
32. Baisan RA, De Rosa A, Di Loria A, Vulpe V, Piantedosi D. Cardiac biomarkers in clinical practices of dog and cat – a review. *HVM Bioflux*; 2016, 8(1): 50-58.
 33. Guglielmini C, Civitella C, Diana A, Di Tommaso M, Cipone M, Luciani A. Serum Cardiac Troponin I Concentration in Dogs with Precapillary and Postcapillary Pulmonary Hypertension. *J Vet Intern Med*; 2010, 24: 145-152.
 34. Kelliham HB, MacKie BA, Stepien RL. NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*; 2011, 13: 171-182.
 35. Uzuelli JA, Dias-Junior CAC, Tanus-Santos JE. Severity dependent increases in circulating cardiac troponin I and MMP-9 concentrations after experimental acute pulmonary thromboembolism. *Clin Chim Acta*; 2008, 388: 184-188.
 36. De Lima GV, Ferreira FS. N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review. *Vet World*; 2017, 10(9): 1072-1082.
 37. Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*; 2008, 232: 1496-1503.
 38. Atkinson KJ, Fine DM, Thombs LA, Gorelick JJ, Durham HE. Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *J Vet Intern Med*; 2009, 23: 1190-1196.
 39. Hori Y, Uchide T, Saitoh R, Thoei D, Uchida M, Yoshioka K, Chikazawa S, Hoshi F. Diagnostic utility of NT-proBNP and ANP in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Vet J*; 2012, 194: 215-221.
 40. Oyama MA, RushJE, Rozanski EA, Fox PR, Reynolds CA, Gordon SG, Bulmer BJ, Lefbom BK, Brown BA, Lehmkuhl LB, Prosek R, Lesser MB, Kraus MS, Bossbaly MJ, Rapoport GS, Boileau JS. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 2009, 235(11): 1319-1324.
 41. Al-Naamani N, Tramwell AW, Safdar Z. Circulating Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Pulmon Hypertens*; 2015, 14(1): 21-27.
 42. Uchide T, Saida K. Elevated Endothelin-1 expression in dogs with heartworm disease. *J Vet Med Sci*; 2005, 67:1155–1161.
 43. Fukumoto S, Hanazono K, Miyasho T, Endo Y, Kadosawa T, Iwano H, Uchide T. Serum big endothelin-1 as a clinical marker for cardiopulmonary and neoplastic diseases in dogs. *Life Sci*; 2014, 118: 329-332.
 44. Hanazono K, Fukumoto S, Ogawa Y, Yoshida T, Yoshida K, Iwano H, Miyasho T, Uchide T. An Attempt to Detect "Pulmonary Hypertension in Canine Mitral Valve Disease with Tricuspid Valve Regurgitation on Serum Big Endothelin-1 Concentrations. *Adv Anim Cardiol*; 2016, 49(1): 1-9.
 45. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*; 2004, 126(1): S7-S10.
 46. Bach JF, Rozanski EA, MacGregor J, Betkowski JM, Rush JE. Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*; 2006, 20: 1132-1135.
 47. Brown AJ, Davison E, Sleeper MM. Clinical Efficacy of Sildenafil in Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Dogs. *J Vet Intern Med*; 2010, 24: 850-854.
 48. Kellum HB, Stepien RL. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*; 2007, 21: 1258-1264.
 49. Toyoshima Y, Kanemoto I, Arai S, Toyoshima H. A case long-term sildenafil therapy in a Young dog with pulmonary hypertension. *J Vet Med Sci*; 2007, 69(10): 1073-1075.
 50. Williams JG. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Thromboembolism. En: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8° Edición. Elsevier. St. Louis Missouri, USA. 2017: 2807-2818.
 51. Nakamura K, Yamasaki M, Ohta H, Sasaki N, Murakami M, Bandula Kumara WR, Takiguchi M. Effects of sildenafil citrate on five dogs with Eisenmenger's síndrome. *J Small Anim Pract*; 2011, 52: 595-598.
 52. Serres F, Nicolle AP, Tissier R, Gouni V, Pouchelon JL, Chetboul V. Efficacy of oral taladafil, a new long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor, for the short-term treatment of pulmonary arterial hypertension in a dog. *J Vet Med A*; 2006, 53: 129-133.
 53. Hori Y, Kondo Ch, Matsui M, Yamagishi M, Okano O, Chikazawa S, Kanai K, Hoshi F, Itoh N. Effect of the phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil on pulmonary hemodynamics in a canine model of pulmonary hypertension. *Vet J*; 2014, 202(2): 334-339.
 54. Murphy LA, Russel N, Bianco D, Nakamura RK. Restrospective evaluation of pimobendan and sildenafil therapy for severe pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxia in 228 dogs (2007-2013). *Vet Med Sci*; 2017, 3(2): 99-106.
 55. Cavusoglu Y, Beyaztas A, Birdane A, Ata N. Levosimendan and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Med*; 2010, 11: 478-480.
 56. Banfor PN, Preusser LC, Campbell TJ, Marsh KC, Palakowski JS, Reinhart GA, Cox BF, Fryer RM. Comparative effects of levosimendan, OR-1896,

- OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O2 consumption in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 2007, 294: H238-H248.
57. Duarte JD, Hanson RL, Machado RF. Pharmacologic treatments for pulmonary hypertension: exploring pharmacogenomics. *Future Cardiol*; 2013, 9(3): 335-349.
 58. Bevacqua RJ, Bortman G, Perrone SV. Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card*; 2013, 8(2): 77-94.
 59. Galiè N, Ghofrani A-H. New Horizons in pulmonary arterial hypertension therapies. *Eur Respir Rev*; 2013, 22(130): 503-514.
 60. Arita Sh, Arita N, Hikasa Y. Therapeutic effect of low-dose imatinib on pulmonary arterial hypertension in dogs. *Can Vet J*; 2013, 54: 255-261.