



REDVET. Revista Electrónica de  
Veterinaria

E-ISSN: 1695-7504

redvet@veterinaria.org

Veterinaria Organización

España

Lightowler, Carlos; Buzzano, Orlando  
ESTUDIO RESTROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION  
PULMONAR EN EL PERRO CON CITRATO DE SILDENAFILO  
REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, vol. 17, núm. 8, agosto, 2016, pp. 1-17  
Veterinaria Organización  
Málaga, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63647455003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## **ESTUDIO RESTROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR EN EL PERRO CON CITRATO DE SILDENAFILO** - RETROSPECTIVES STUDY OF TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION IN THE DOG WITH SILDENAFIL CITRATE

**Lightowler, Carlos**<sup>1</sup>; **Buzzano, Orlando**<sup>2</sup>

**1**-Profesor Titular Consulto. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Director. Unidad de Cardiología del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria. Faculta de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Director Carrera de Especialización en Cardiología Clínica Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Director Carrera de Especialización en Diagnóstico Ultrasonográfico en pequeños animales. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Director del Centro Universitario de Investigación Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Investigador del Instituto de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

**2**- Docente e investigador. Centro Universitario de Investigación Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Jefe. Unidad de Cardiología del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria- Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Miembro titular de la Comisión Académica de la Carrera de Especialización en Cardiología Clínica Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Investigador y Doctorando del Instituto de Fisiopatología Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

---

### **RESUMEN**

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes tratados con citrato de sildenafil. Se incluyeron un total de 112 pacientes caninos (70 machos y 42 hembras) de tamaños y edades diversas. Las enfermedades de base incluidas fueron las siguientes: Persistencia del conducto arterial (10 casos); Comunicación interventricular (29 casos); Dirofilariasis cardíaca (2 casos); Enfermedad mitral crónica (48 casos); Cardiomiopatía dilatada (21 casos) y Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (2 casos). Los resultados obtenidos fueron los siguientes: 1-El citrato de sildenafil fue efectivo para el control de los signos respiratorios atribuibles al desarrollo de hipertensión pulmonar. De los ciento doce enfermos tratados se obtuvieron resultados positivos en el 83,04% de los pacientes; en 16,96% de los enfermos la droga

no fue efectiva. 2-Las dosis utilizadas fueron de 1mg/kg c/12 hs o 1 mg/kg c/8 hs. Un 65,19% de los pacientes mostraron mejoría evidente con dosis de 1mg/kg c/12 hs; un 17,86% requirieron para la remisión de los signos una dosificación de 1mg/kg c/8 hs. Otro 16,95% de pacientes no presentaron mejoría. 3-En los pacientes en los cuales se pudo medir la presión arterial pulmonar (PAP) los valores previos al tratamiento fueron en promedio de 64,5mmHg.; la media postratamiento fue de 38mmHg., lo que indica que la droga permitió una reducción del 59% en la PAP. 4-Se detectaron efectos secundarios en solo dos (1,79%)pacientes sobre ciento doce, que consistió en una diarrea leve, que remitió al reducir la dosis.

---

## SUMMARY

A retrospective study of patients treated with sildenafil citrate was performed. A total of 112 canine patients (70 males and 42 females) of various sizes and ages were included. The underlying diseases were: Patent ductus arteriosus (10 cases); Interventricular communication (29 cases); Cardiac dirofilariasis (2 cases); Chronic mitral valve disease (48 cases); Dilated cardiomyopathy (21 cases) and Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (2 cases). The results obtained were the follows: 1-Sildenafil citrate was effective to control the respiratory signs attributable to the development of pulmonary hypertension. Of the one hundred and twelve patients treated positive results were obtained in 83,04% of patients; in 16,96% of patients the drug was not effective. 2-The doses used were 1 mg/kg c/12 hours or 1 mg/kg c/8 h. A 65.99% of the patients showed marked improvement with the dose of 1 mg/kg c/12 hours; 17.86% one required for the remission of signs a dosage of 1 mg/kg c/8 hours. Another 16.95% of patients had no improvement. 3-In patients in whom pulmonary arterial pressure (PAP) could be measured, pre-treatment average values were 64,5mmHg. and average post-treatment was 38mmHg., indicating that the drug enabled a reduction of 59% in PAP. 4-side effects were detected in only two patients (1.79) of the hundred twelve included, consisting of a mild diarrhea, which remitting to reducing the dose.

---

## INTRODUCCIÓN

Trátase la Hipertensión Pulmonar (HP) de un proceso fisiopatológico que padecen perros y gatos, con frecuencia subdiagnosticado, generado por una serie de procesos mórbidos que con mayor frecuencia asientan en el corazón y los pulmones.<sup>7, 20, 21, 29</sup>

Son tres los mecanismos fundamentales reconocidos para el desarrollo de este verdadero síndrome clínico.<sup>16, 48</sup>

El primero de ellos es la *sobrecarga de la circulación pulmonar*, siendo la causa principal del desarrollo de este mecanismo el padecimiento de enfermedades cardíacas congénitas que cursan con cortocircuitos cardíacos izquierda-derecha.<sup>19, 37, 38, 42</sup>

El segundo mecanismo se debe al *incremento de la resistencia vascular pulmonar*, donde se encuentran incluidos la mayoría de los procesos capaces de llevar al desarrollo de HP, incluida la HP idiopática.<sup>13, 14, 31, 36</sup>

El tercero y último de los mecanismos es el *incremento de la presión venosa y capilar en cuña*. Este mecanismo desarrolla en todos los procesos que generan insuficiencia cardíaca izquierda.<sup>9, 25, 32, 9,50</sup>

En la primera situación, cuando el sistema arterial pulmonar se torna pleonómico, se desarrolla un mecanismo reflejo arteriolar de vasoconstricción con el objeto de limitar el flujo sanguíneo hacia el lecho vascular alveolar, altamente sensible. Esta situación, en los estadios iniciales es reversible, pero si el fenómeno persiste por un tiempo se hace irreversible.

El segundo mecanismo desarrolla típicamente ante la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxia. En este caso en particular, cuando cae la concentración alveolar de oxígeno la vasoconstricción de las arteriolas locales permite redireccionar el flujo sanguíneo hacia las zonas menos oxigenadas en un intento de optimizar la relación ventilación-perfusión.

Para el tercer mecanismo, el incremento de la presión venosa pulmonar y capilar en cuña como consecuencia de la insuficiencia cardíaca izquierda no se produce inicialmente en el proceso, sino que la HP resulta de la combinación del aumento de la presión del atrio izquierdo y de la vasoconstricción hipóxica reactiva.

Como se desprende de los párrafos anteriores, el fenómeno básico para el desarrollo de la HP es la vasoconstricción arteriolar pulmonar y, consecuentemente, además del tratamiento de las enfermedades de base, se impone, para el manejo específico HP, el uso de vasodilatadores con efecto específico sobre la vasculatura pulmonar.

Si no se opera sobre este mecanismo, la evolución lleva al desarrollo del denominado *Corazón pulmonar crónico*, caracterizado por sobrecarga de volumen del ventrículo derecho, el cual a mediano o largo plazo se hace insuficiente. Ello provoca un aumento de su presión diastólica final, sobrecarga del atrio derecho, hipertensión venosa sistémica y finalmente el desarrollo de ascitis e insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>5, 34, 53, 54</sup>

Actualmente en humanos con HP, el tratamiento incluye la infusión continua con prostaciclina (epoprostenol), el uso de antagonistas de la endotelina (bosentan) y, más recientemente, el bloqueo de la fosfodiesterasa-5 a través de la administración de sildenafil.<sup>8, 12, 17, 18, 22, 44, 45</sup>

Dado que la infusión continua de prostaciclina es muy poco práctica en el perro y las referencias del uso del bosentan son prácticamente nulas en esta especie, a partir del año 2006 en el Servicio de Cardiología del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires y sobre la base de información bibliográfica<sup>2</sup> se comenzó a utilizar, para los casos en los cuales se desarrolló HP, cualquiera fuese la enfermedad de base, citrato de sildenafil por vía oral.

El propósito del presente estudio retrospectivo es describir las

características clínicas y complementarias de los perros con hipertensión pulmonar y especificae su evolución después de ser tratados con citrato de sildenafilo por vía oral.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el presente estudio todos los pacientes tratados con citrato de sildenafilo desde principios del año 2006 y el final del año 2014. Fueron trataron todos los pacientes con valores de presión pulmonar por encima de 25 mmHg., detectada por métodos no invasivos. En los casos en los cuales no fue posible medir la presión pulmonar, la indicación terapéutica se realizó sobre la base de la signología clínica y complementaria.<sup>24, 47</sup>

Fueron un total de 112 pacientes caninos (70 machos y 42 hembras) de tamaños y edades diversas. Las enfermedades de base incluidas fueron las siguientes: Persistencia del conducto arterial (10 casos); Comunicación interventricular (29 casos); Dirifilariasis cardíaca (2 casos); Enfermedad mitral crónica (48 casos); Cardiomiopatía dilatada (21 casos) y Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (2 casos)

En la mayoría de los casos la presión arterial pulmonar (PAP) se determinó por medio del Doppler de flujo a través de la válvula tricúspide, aplicando la fórmula de Bernouli modificada, para determinar la diferencia de presión a través de la misma. En los casos en los cuales pudo determinarse la presión arterial pulmonar por esta técnica, para definir el valor final de la presión arterial pulmonar, como es habitual en los estudios ecocardiográficos, se adicionaron 10 mmHg correspondientes a la estimación de la presión atrial derecha.

En los casos en los cuales no pudo identificarse regurgitación tricuspídea para valorar el gradiente de presión y estimar la presión pulmonar, el paciente fue incluido en el protocolo de tratamiento con sildenafilo sobre la base de los signos compatibles con el desarrollo de hipertensión pulmonar, según la enfermedad de base.

Previo al tratamiento con sildenafilo, todos los pacientes tuvieron un diagnóstico definitivo de la enfermedad primaria y fueron sometidos a un electrocardiograma convencional, a un estudio radiológico en incidencia ventrodorsal y laterolateral y a una evaluación ultrasonográfica bidimensional y Doppler cardíaco, instaurándose seguidamente el tratamiento específico para la enfermedad de base.

La dosis media de citrato de sildenafilo utilizada fue de 1mg/kpv cada 12 horas (dosis total =2mg/kg/día) por vía oral; cuando no se observó respuesta adecuada la dosis se ajustó a 1mg/kpv c/8 horas (dosis total=3mg/kg/día). Los efectos del tratamiento se evaluaron básicamente de dos formas: a) a través de la valoración de la presión arterial pulmonar y b) por la mejoría sintomática, ya sea por la reducción o desaparición de los signos clínicos, específicamente los respiratorios.

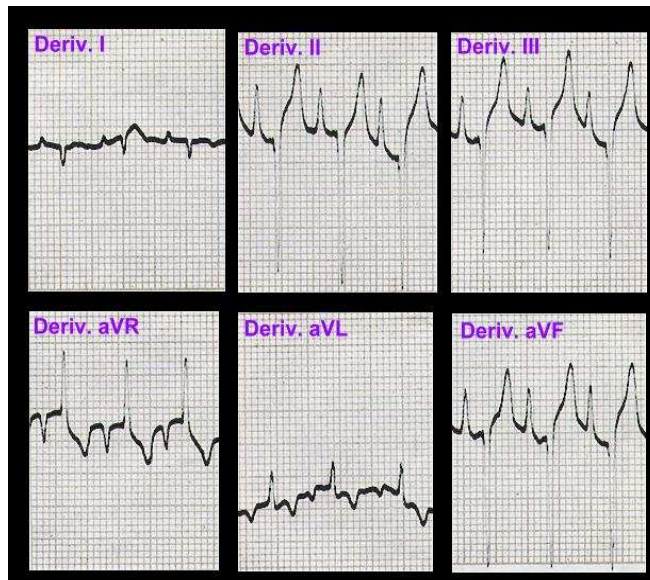
Los elementos diagnósticos que fue-ron considerados como

determinantes para el diagnóstico de HP y el uso de sildenafil (además de la medicación específica para la enfermedad de base) fueron los siguientes:

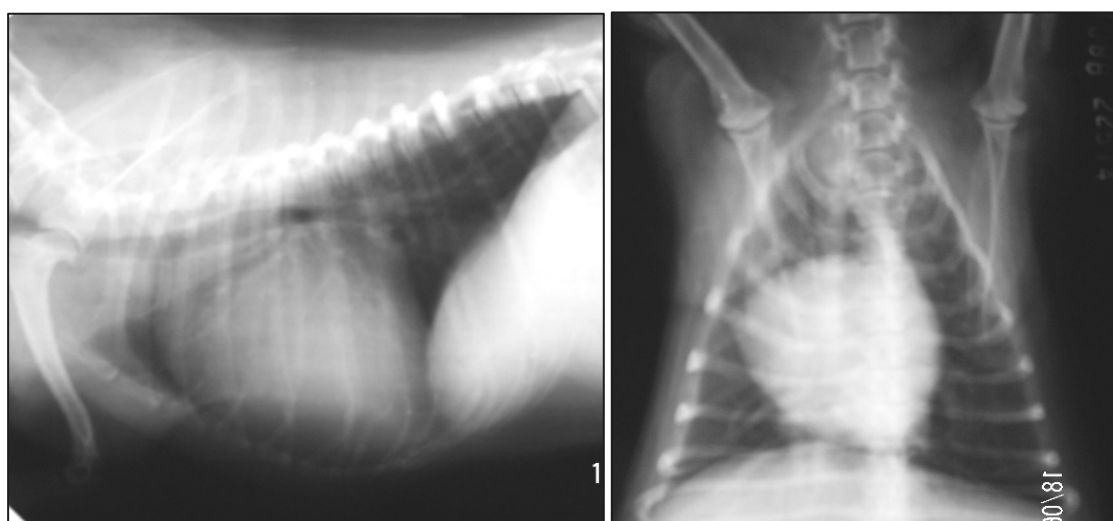
**-Clínica:** se consideraron como signos indicadores de desarrollo de hipertensión pulmonar a la exacerbación de signos respiratorios (taquipnea, disnea, rales, respiración laboriosa), desarrollo de letargo y disminución de la resistencia al ejercicio, respecto de lo esperable para la etapa clínica de la enfermedad de base.

**-Electrocardiograma:** si bien no es una prueba específica ni sensible para el diagnóstico de HP, en oportunidades puede ser de ayuda. Los únicos signos electrocardiográficos con alguna especificidad son la desviación del eje eléctrico a la derecha con presencia de complejos ventriculares negativos y ondas P de alto voltaje. (figura 1)

**-Radiología torácica:** si bien la radiología de tórax puede ser útil en la detección de la hipertensión pulmonar, los signos encontrados no son específicos. En los casos severos se observa cardiomegalia derecha, caracterizada por el incremento del contacto esternal del reborde ventricular derecho en la incidencia laterolateral y el signo de la D invertida en la imagen ventrodorsal, acompañadas generalmente por infiltrados pulmonares y agrandamiento de la



**Figura 1-** Electrocardiograma de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se observan signos evidentes de sobrecarga eléctrica del sector cardíaco derecho (ondas P altas y complejo ventricular tipo QS, con evidente desvío del eje eléctrico a la derecha)



**Figura 2-** radiografía de perfil (izquierda) y de frente (derecha) con signos evidentes de aumento del tamaño del ventrículo derecho, demostrado por el incremento del contacto del borde anterior de la silueta cardíaca sobre el esternón (izquierda) y la típica imagen en D invertida (derecha)

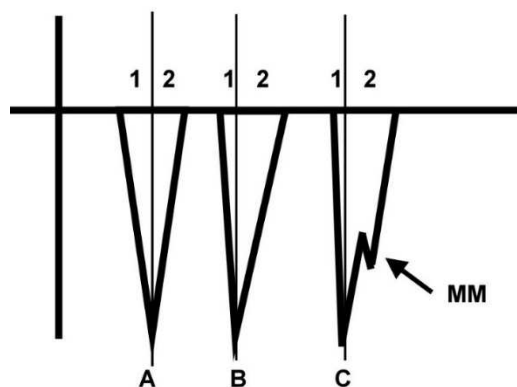
arteria pulmonar principal (figura 2)

**-Ecocardiografía bidimensional:** en general en los casos leves y moderados no suelen presentarse alteraciones bidimensionales. Sin embargo, cuando el proceso avanza, casos moderados o graves pueden mostrar varios signos específicos: en eje corto se observa aplanamiento del septum interventricular y agrandamiento ventricular derecho. El eje largo mostrará desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda, reduciendo la cavidad del ventrículo izquierdo. El estudio de la excursión del anillo tricuspídeo, medida de la función sistólica del ventrículo derecho, se correlaciona inversamente con el grado de hipertensión pulmonar. Es posible también determinar el grado de incremento del diámetro de la arteria pulmonar. Cuando la relación arteria pulmonar / arteria aórtica excede el valor de 1,15 es un signo fidedigno de HP. (**Figura 3**).



**Figura 3-** Ecocardiografía bidimensional de un caso de hipertensión pulmonar secundaria a mixomatosis mitral. A-Imagen paraesternal derecha en eje corto. Se observa un marcado aplanamiento del tabique interventricular y un evidente agrandamiento del ventrículo derecho. B- Imagen para esternal en eje corto de la base cardíaca- se observa un incremento del diámetro de la arteria pulmonar (AP) que excede el valor de 1,15 de la relación AP/Ao.

**-Doppler pulsado:** la modificación del perfil de la onda de flujo transpulmonar es un signo muy característico de la HP. En condiciones normales el flujo



transpulmonar inscribe

**Figura 4 -** Esquema que muestra las modificaciones que sufre el flujo transpulmonar en función de la presión arterial pulmonar. A representa el flujo transpulmonar normal donde se observa una onda simétrica con valores del tiempo de aceleración (1) y desaceleración (2) esencialmente iguales. B muestra cómo se modifica el perfil de flujo cuando se incrementa la PAP, acortándose el tiempo de aceleración (1) y prolongándose el de desaceleración (2). Finalmente, C muestra la denominada muesca mesosistólica (MM) que se produce por el cierre parcial de la válvula pulmonar como consecuencia del incremento de la PAP

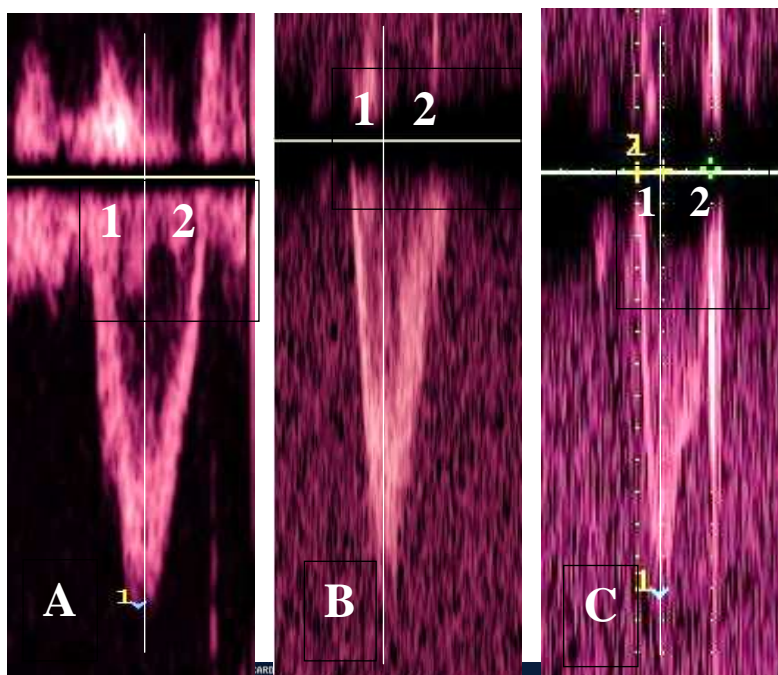
una onda simétrica, con tiempo de aceleración y desaceleración semejantes. En la medida en que se incrementa la presión pulmonar la onda de flujo pierde su simetría y adopta un perfil parecido al del flujo aórtico debido a que se acorta el tiempo de aceleración y se prolonga el de desaceleración (figuras 4 y 5). Cuando la presión es excesiva se produce una muesca mesosistólica en la rama ascendente de la onda de flujo transpulmonar cuya aparición se debe al cierre mesosistólico parcial de la válvula pulmonar como consecuencia de la HP.

**-Doppler color:** permite detectar rápidamente la presencia de regurgitación tricuspídea, a partir de la cual puede medirse la velocidad del flujo por medio del Doppler pulsado o continuo, según la velocidad del flujo regurgitante (figura 6).

Todos los pacientes que recibieron tratamiento con sildenafil se encontraban tratados con diversas drogas indicadas para las enfermedades de base que padecían. Entre estas pueden mencionarse diuréticos (furosemida), inhibidores de la enzima convertidora (enalapril, benazepril), bloqueadores de los canales de calcio (amlodipina), betabloqueantes (atenolol, bisoprolol), corticosteroides (prednisolona), cardiotónicos (digoxina), antiarrítmicos (amiodarona).

En algunas de las drogas mencionadas precedentemente se ha detectado, para el hombre, una probable interacción con el citrato de sildenafil, pero se desconoce si ello también ocurre en el perro. Durante los ensayos clínicos presentados es este estudio, no se observaron efectos que pudieran atribuirse a dicha interacciones.

En el presente estudio se han excluido aquellos animales que recibían medicamentos inhibidores del cito-cromo P450 isoforma 3A4 y/o 2C9 ya que



**Figura 5-** Flujos transpulmonares normal (A), con HP moderada (B) y grave (C). Ver descripción en figura 4.



**Figura 6-** Imagen apical de cuatro cámaras donde puede observarse un flujo retrogrado debido a incompetencia tricuspídea. Este flujo permite estimar la presión arterial pulmonar

estos reducirían el aclaramiento de sildenafil.

## RESULTADOS

Los resultados pueden separarse en dos grandes ítems: las variaciones post-tratamiento del valor de la presión arterial pulmonar y la modificación de los signos clínicos atribuibles a la hipertensión pulmonar.

Debido a la diversidad de enfermedades primarias incluidas, se realizará el análisis del resultado en función de las mismas.

**-Persistencia del conducto arterial:** todos los pacientes presentaron sobrecarga del sector cardiaco izquierdo con signos de disfunción sistólica y presencia de regurgitación tricuspídea. En todos los pacientes se pudo estimar la presión arterial pulmonar a través de la regurgitación tricuspídea. En todos los casos se encontró que los valores de la presión arterial pulmonar se hallaban por encima de los 25mmHg, con una media de 45mmHg. Se observó correlación positiva entre el valor de la presión arterial pulmonar y el grado de atriomegalia izquierda evaluado por índice planimétrico ( $r= +0,957$ ). Todos los pacientes presentaron rales crepitantes y tos. El tratamiento se inició con 1mg/kg c/12 horas. A los diez días de tratamiento siete de los diez pacientes estudiados tuvieron una franca mejoría clínica y redujeron en un 30% (13,5mmHg), como promedio, la presión arterial pulmonar. Tres pacientes no respondieron al tratamiento y a los dos meses de la primoconsulta murieron. Una vez compensados cardiorespiratoriamente los siete pacientes restantes fueron intervenidos quirúrgicamente con evolución posterior favorable.

**-Comunicación interventricular:** se estudiaron veintinueve pacientes, en quince de los cuales no pudo determinarse la presión arterial pulmonar sea por no detectarse flujo de regurgitación tricuspídea o imposibilidad de alinear correctamente el flujo, lo que invalida los resultados. Todos los pacientes presentaron comunicaciones clasificadas como no restrictivas en función de la sonoridad del soplo existente y de la velocidad de jet izquierda - derecha. La mayoría asoció signos respiratorios severos (tos, disnea con polipnea y tiraje y, en algunos casos, neumonía). Los catorce pacientes en los cuales fue factible la medición de la PAP presentaron HP con valor promedio de 67mmHg. Considerando que la enfermedad no restrictiva cursa siempre con pleonemia importante, todos los pacientes fueron medicados a pesar de no contar en quince casos con el valor de la PAP.

Se emplearon inicialmente dosis de citrato de sildenafil de 1 mg/kg c/12 horas. En el control de los quince días el 62% (diez y ocho pacientes) mejoraron clínicamente, habiendo reducido su PAP a 39mmHg en promedio (de los diez y ocho pacientes que mejoraron, pudo estimarse la PAP en doce). Los restantes once pacientes requirieron un incremento de las dosis a 1mg/kg c/8 horas y en la próxima evaluación (diez días) seis presentaron mejoría. En los cinco restantes fue suprimido el tratamiento.

**-Dirofilariasis:** esta enfermedad típicamente produce obstrucción del flujo sanguíneo venoso por la formación de acúmulos parasitarios,

generalmente después del tratamiento contra los parásitos adultos. La enfermedad fue confirmada por la prueba de Knott. En ninguno de los dos casos estudiados pudo determinarse no invasivamente la presión arterial pulmonar, pero se procedió al tratamiento con citrato de sildenafil dado que se sabe que la Dirofilariasis en la mayoría de los casos cursa con hipertensión pulmonar. Ambos casos presentaban como signos clínicos relevantes tos, disnea y letargo. La dosis fue de 1 mg/kg c/12 horas. El control clínico realizado a los diez días de la primoconsulta mostró una remisión evidente del letargo, marcada disminución de la disnea y persistencia de la tos. Los controles se continuaron duran-

te seis meses, período en el cual se mantuvo el cuadro de remisión parcial de la sintomatología.

**-Enfermedad mitral crónica.** La endocardiosis de la válvula mitral es la valvulopatía más frecuentes en el perro, constituyendo más del 60% de la prestación cardiológica en la especie, en muchos casos acompañada por lesiones concomitantes de la válvula tricúspide. El flujo regurgitante de la insuficiencia mitral produce hipertensión del atrio izquierdo y ésta se transmite retrógradamente, dificultando el drenaje venoso pulmonar. Si este fenómeno es importante, las arterias pulmonares, con el objeto de limitar el flujo sanguíneo pulmonar sufren una vasoconstricción de origen neurogénico.

De los cuarenta y ocho perros incluidos, diez y seis presentaban lesiones tricuspídeas asociadas a manifestación clínica (soplo con epicentro en foco tricúspideo) y en diez y ocho pacientes más pudo determinarse flujo de regurgitación tricuspídea de tal manera que en el 71% de los pacientes se estimó no invasivamente la PAP, obteniéndose un valor promedio de 78mmHg con valores extremos entre 60mmHg y 96mmHg. Se tomaron como elementos clínicos sospechosos de HP el desarrollo de signos respiratorios de mayor intensidad que los habituales para el grado de insuficiencia cardíaca en que se encontraban clasificados (en su mayoría grado II de la ISACHC- *International Small Animal Cardiac Health Council*)

Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con 1mg/kg c/12 horas de citrato de sildenafil. Treinta de los cuarenta y ocho pacientes tratados presentaban, a la primoconsulta postratamiento (diez días) marcada reducción de los signos respiratorios que, incluso, en una importante proporción, permitió reducir la dosis de diuréticos que recibían como parte del tratamiento de la enfermedad de base. Luego de diez días de tratamiento la media de la PAP fue de 38mmHg, con algunos pacientes cuya PAP estuvo por debajo de 25mmHg.

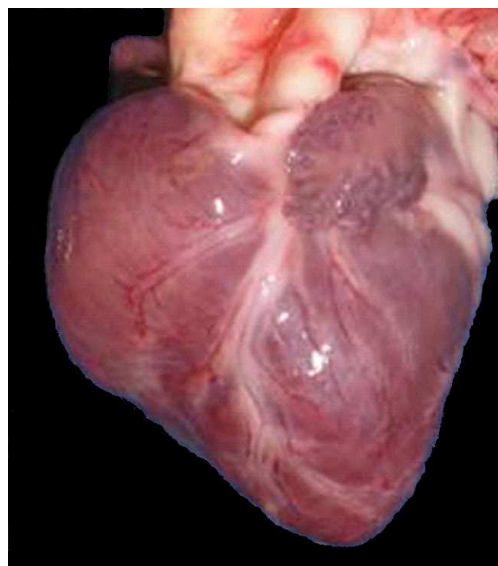
En los diez y ocho pacientes restantes fue necesario incrementar la dosis a 1 mg/kg c/8 horas dada la falta de respuesta terapéutica a los diez días. Catorce pacientes mejoraron su sintomatología cardíaca mientras que el resto permaneció sin respuesta y se discontinuó el tratamiento con sildenafil.

**-Cardiomiopatía dilatada.** Fueron incluidos veintiún casos de pacientes con cardio-miopatía dilatada. El mecanismo de producción de HP es semejante al que ocurre en los pacientes con endocardiosis mitral. Pudo estimarse no invasivamente la PAP en el 73% de los pacientes, donde se encontró una PAP

promedio de 68mmHg. Cabe aclarar que se encontró una alta correlación inversa ( $r = -0,973$ ) entre el grado de la PAP y el valor de la fracción de eyección.

Los enfermos recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg c/12 horas. En la primoconsulta el 70% (quince) de los pacientes mejoraron los signos respiratorios y redujeron su PAP a un promedio de 44 mmHg. El resto de los pacientes recibieron luego de diez días de tratamiento un incremento de la dosis a 1mg/kg c/8 horas al no obtener respuesta satisfactoria con la dosificación inicial. Estos seis pacientes aún con el incremento de dosis no mostraron mejoría (es importante destacar que todos ellos presentaban una fracción de eyección por debajo del 2%).

**-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.** Con frecuencia la HP en el EPOC es importante, dado que cuando se realiza el diagnóstico definitivo de la enfermedad ésta ha avanzado lo suficiente como para hacer que las adaptaciones arteriales pulmonares sean significativas y generalmente irreversibles. En ambos casos, el signo fundamental fue la tos, acompañado por cardiomegalia derecha, detectada por pruebas complementarias. En ninguno de los pacientes pudo realizarse la medición de la PAP. Se inició el tratamiento a las dosis habituales, las que se incrementaron a 1mg/kg c/8 horas ante la falta de respuesta inicial. Con dicha dosificación tampoco se observó mejoría razón por la cual se suspendió el tratamiento. Cabe aclarar que ambos pacientes en el curso de tres meses desarrollaron insuficiencia cardíaca derecha refractaria al tratamiento que obligó a proceder a la eutanasia a solicitud de los propietarios (figura 7).



**Figura 7-** Corazón obtenido de la necropsia de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Obsérvese el incremento del tamaño del ventrículo derecho

No se observaron efectos colaterales adversos tras la administración de citrato de sildenafil en las dosis utilizadas. Solo dos pacientes que recibieron la dosificación más alta desarrollaron diarrea leve, la cual desapareció al reducir la dosificación.

**Resumiendo:** haciendo abstracción de las enfermedades de base incluidas, descritas precedentemente, se trataron con citrato de sildenafil 112 pacientes de los cuales mejoraron 73 tratados con dosis de 1mg/kg c/12 horas y 20 con dosis de 1mg/kg c/8 horas. 19 pacientes no respondieron al tratamiento. Visto en porcentuales e independientemente de las dosis recibidas mejoraron el 83,04% de los pacientes contra un 16,96% de fracasos. Si el resultado se desagrega en función de las dosis, mejoraron un 65,19% de pacientes con dosis de 1mg/kg c/12 horas, 17,86 pacientes tratados con dosis de 1mg/kg c/8 horas y un 16,95% de pacientes no mejoraron (los cuales

habían recibido la dosificación más alta).

En relación a las presiones obtenidas no invasivamente, el promedio previo al tratamiento fue de 64,5 mmHg y el valor promedio postratamiento fue de 38,12 mmHg, lo que implica una disminución de la PAP de 26,4 mmHg (59,10%). Valores que corresponden a las cuatro (4) patologías en las que se efectuaron dos mediciones (pre y pos-tratamiento).

## DISCUSIÓN

Como suele ocurrir en muchos casos, la investigación de ciertas drogas estudias para un propósito determinado terminan teniendo aplicación para fines completamente distintos. Ello ocurrió con el citrato de sildenafil.

El desarrollo del sildenafil comenzó en 1986 cuando químicos del laboratorio Pfizer investigaban sobre un compuesto destinado a tratar la hipertensión que tuviera como blanco el aumento del efecto de la actividad del péptido natriurético atrial sobre la actividad tubular renal a través de su segundo mensajero, el guanosinmonofosfato cíclico (cGMP) y las enzimas de la familia de la fosfodiesterasa <sup>28</sup>. Los compuestos de prueba mostraron antagonizar con la fosfodiesterasa-5, lo que resultaba en vasodilatación e inhibición plaquetaria, enfocando en-tonces su indicación para el tratamiento de la angina pectoris <sup>28</sup>. La continuación de las pruebas demostró que el efecto sobre la angina pectoris era pobre, pero mostró un excelente resultado para el tratamiento de la disfunción eréctil <sup>33</sup> siendo esta la indicación final por la cual se comercializó la droga hace ya casi veinte años.

Cuando se incrementó el conocimiento del mecanismo del sildenafil, comenzó a postularse la posibilidad de que la droga tuviera un posible papel en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, lo que derivó en la reciente "Super-1 trial", trabajo que derivó en la aprobación por la Food and Drug Administration para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, cualquiera sea su causa. <sup>11</sup> El sildenafil es un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa-5 la cual degrada específicamente al guanosinmonofosfato cíclico el que se encuentra en altas concentraciones en las arterias pulmonares. <sup>1, 39, 40, 43</sup>

En condiciones normales el óxido nítrico derivado del endotelio estimula la guanil-ciclasa soluble intracelular lo que resulta en un incremento de los niveles de cGMP, el cual actúa como mediador de la relajación del musculo liso arterial. El sildenafil inhibe la degradación de la cGMP promovida por la fosfodiesterasa-5, prolongando la acción de la cGMP y favoreciendo así la dilatación arterial

El advenimiento de la ecocardiografía bidimensional ha permitido caracterizar inequívocamente los signos específicos de la HP <sup>4, 13, 15, 41</sup> a diferencia de otras exploraciones complementarias que solo aportan signos sugerentes, pero no específicos. <sup>23, 30, 49</sup>

Por otro lado, la introducción del Doppler cardíaco (color y espectral) ha permitido calcular no invasivamente la presión arterial pulmonar, no solo

facilitando la detección de pacientes con HP, sino estimar su gravedad y evaluar los resultados terapéuticos.<sup>10, 21, 22, 47</sup>

El método más adecuado para estimar no invasivamente la PAP se basa en la medición de la velocidad del jet de regurgitación de la válvula tricúspide. Dicha velocidad refleja la diferencia de presión entre el atrio derecho y el ventrículo derecho de acuerdo a lo que establece la ecuación de Bernoulli simplificada. Cuando se agrega al valor obtenido el estimado de la presión atrial se obtiene el valor de la presión sistólica del ventrículo derecho. Cuando no existe estenosis pulmonar, la presión sistólica del ventrículo derecho es igual a la presión de la arteria pulmonar.<sup>27</sup>

La limitación de la técnica es que requiere la presencia de un jet de regurgitación tricuspídea, si bien tanto en el hombre como en el perro, en condiciones normales, puede detectarse jet regurgitante en prácticamente el 80-90% de los individuos sanos, lo que permite la aplicación de la técnica en un alto porcentaje de paciente.<sup>3, 27, 46, 51, 55</sup>

Fue sin duda la introducción del ultrasonido al diagnóstico cardiológico veterinario lo que permitió mejorar el diagnóstico de hipertensión pulmonar, dado que, clínicamente los signos que esta provoca son confusos y altamente inespecíficos, mientras que las exploraciones complementarias con que se contaba (radiología y electrocardiografía fundamentalmente) si bien muestran cambios respecto de los cuadros normales, estos son compatibles con diagnósticos diversos.

En relación a la terapéutica, dos son los objetivos fundamentales: evitar que los cambios que se producen en los vasos sanguíneos pulmonares se tornen irreversible y prevenir el desarrollo de "*cor pulmonale*" y, cuando esto ocurre, solo se puede actuar mejorando algo la calidad de vida, dado que el tratamiento que se practica en humanos (trasplante cardio-pulmonar) es impracticable, a la fecha, en perros y gatos.

Evitar que los cambios vasculares pulmonares se hagan irreversibles requiere de un adecuado tratamiento de las enfermedades de base (sea médico o quirúrgico) que, como se mencionó previamente, en su mayoría son de origen cardíaco o pulmonar y lograr un diagnóstico precoz del inicio de la HP, lo que hoy es posible lograr con el Doppler de flujo transtricuspídeo.

A la fecha el citrato de sildenafil se ha convertido en el tratamiento de elección para el control de la HP en el perro y en el gato, el cual ha sido estudiado por varios investigadores, demostrándose efectivo para la reducción de la tos y la disnea<sup>2</sup> mejorando la calidad de vida de los enfermos<sup>26, 52</sup> e incrementando su capacidad para realizar ejercicio<sup>6, 52</sup>.

Todos estos elementos han podido controlarse en los pacientes incluidos en el presente estudio. El 83,04% de los pacientes tratados mejoraron los signos respiratorios, aumentaron su capacidad para el ejercicio y, sobre la base de la referencia de los propietarios, pudo verificarse una mejoría en su calidad de vida, con dosis máximas de 1mg/kg c/8 hs.

En relación a la dosificación del citrato de sildenafil en el perro, han sido

publicados distintos protocolos que van desde los 0,5mg/Kg c/24 horas hasta 5,56mg/kg c/24 horas, aunque la mayoría de las publicaciones recomiendan las dosis usadas en el presente estudio.<sup>2, 6, 26, 35, 52</sup>

Cuando los pacientes se evaluaron ultrasonográficamente previamente y a posteriori del tratamiento, pudo observarse la reversión de ciertos signos, tanto en la ecocardiografía bidimensional como en el Doppler cardíaco, lo que indica que la droga produce modificaciones hemodinámicas, como fuera descrito por otros investigadores.<sup>26, 52</sup>

La bibliografía describe que la droga es bien tolerada en perros y gatos, no desarrollando efectos colaterales o lo hace muy levemente<sup>2, 26</sup>. En nuestro caso, de los ciento doce enfermos tratados solo dos presentaron diarrea leve atribuida a la droga, la cual remitió al reducir la dosificación.

## CONCLUSIONES

Sobre la base de los hallazgos descritos en el presente estudio puede concluirse que:

1-El citrato de sildenafil fue efectivo para el control de los signos respiratorios atribuibles al desarrollo de HP. De los ciento doce enfermos tratados se obtuvieron resultados positivos en el 83,04% de los pacientes; en 16,96% de los enfermos la droga no fue efectiva.

2-Las dosis utilizadas fueron de 1mg/kg c/12 hs o 1 mg/kg c/8 hs. Un 65,19% de los pacientes mostraron mejoría evidente con dosis de 1mg/kg c/12 hs.; un 17,86% requirieron para la remisión de los signos una dosificación de 1mg/kg c/8 hs. Otro 16,95% de pacientes no presentaron mejoría aún con la dosis más alta.

3-En los pacientes en los cuales se pudo medir la PAP los valores previos al tratamiento fueron en promedio de 64,5mmHg.; la media postratamiento fue de 38mmHg., lo que indica que la droga permitió una reducción del 59% en la PAP.

4-Se detectaron efectos secundarios en solo dos pacientes (1,79%) sobre ciento doce, que consistió en una diarrea leve, que remitió al reducir la dosis.

## BIBLIOGRAFIA

1-Ahn, H.; Foster, M.; Cable, M. et al - Ca/cam-stimulated and cgmp-specific phosphodies-terases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol.* 1991; 308:191-7

2-Bach, J.; Rozanki, E.; MacGregor, J. et al - Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs, 2006. *J Vet Intern Med*, 20(5):1132-1135

3-Berger, M.; Haimowitz, A.; Van Tosh, A.; Berdoff, R.; Goldberg, E.- Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *Journal of the*

*American College of Cardiology*. 1985, 6:359–365

4-Boon, J. - Pulmonary hypertension. In: *Veterinary echocardiography*, 2<sup>nd</sup> Ed. Chichester, West Sussex, UK: J. W. & Sons, Inc ; 2011, 436–456.

5-Brewster, R.; Benjamin, S.; Thomassen, R. - Spontaneous cor pulmonale in laboratory beagles. *Lab Anim Sci* 1983; 33:299-302.

6-Brown, A.; Davison, E.; Sleeper, M. - Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *J Vet Intern Med* 2010, 24:850–854.

7-Campbell, F. - Cardiac effects of pulmonary disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 2007, 37 :949–962.

8-Channick, R.; Simonneau, G.; Sitbon, O.; Robbins, I.; Frost, A.; Tapson, V. et al - Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358:1119-23.

9-Chiavegato, D.; Borgarelli, M.; D'Agnolo, G.; Santilli, R. - Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Vet Radiol Ultrasound* 2009, 50:253–258.

10-D'Alto, M.; Romeo, E.; Argiento, P.; Pavelescu, A.; Mélot, C. et al - Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015, 28:108–115.

11-Galiè, N.; Ghofrani, H.; Torbicki, A. et al. (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension – SUPER Study Group*) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353:2148–57.

12-Ghofrani, H.; Rose, F.; Schermuly, R. et al - Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:158-64.

13-Glaus, T.; Soldati, G.; Maurer, R.; Ehrensperger, F. - Clinical and pathological characterization of primary pulmonary hypertension in a dog. *Vet Rec* 2004, 154:786–789.

14-Glaus, T.; Hässig, M.; Baumgartner, C.; Reusch, C. - Pulmonary hypertension induced in dogs by hypoxia at different high-altitude levels. *Vet Res Commun* 2003, 27:661–670.

15-Goodman, D.; Harrison, D.; Popp, R. - Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension *Am J Cardiol*. 1974, 33:438-443

16-Hoeper, M.; Bogaard, H.; Condliffe, R. et al - Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62(25 SUPPL):D42–D50.

17-Humbert, M.; Sitbon, O.; Simonneau, G. - Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425–1436

18-Humpl, T.; Reyes, J.; Holtby, H. et al - Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3274–3280.

- 19-Jeraj, K.; Ogburn, P.; Lord, P. et al - Patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 172:1432-1436.
- 20-Johnson, L.; Boon, J.; Orton, E. - Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. *J Vet Intern Med* 1999, 13:440-447.
- 21-Johnson, L. - Diagnosis of pulmonary hypertension. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999, 14:231-236.
- 22-Jones, D.; Higgenbottam, T.; Wallwork, J.- Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987; 57:270-8.
- 23-Kanemoto, N. - Electrocardiogram in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1981; 12,181-193
- 24-Kellihan, H.; Stepien, R. - Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40:623-641.
- 25-Kellihan, H.; Stepien, R. - Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012, 14:149-164.
- 26-Kellum, H.; Stepien, R. - Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2007, 21:1258-1264.
- 27-Kitabatake, A.; Inove, M.; Asao, M. et al - Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler Technique. *Circulation*, 1983, 58:302-309
- 28-Kling, J. - From hypertension to angina to viagra. *Modern Drug Discovery*. 1998; 1:31, 33-4
- 29-Klodell, C. - Secondary pulmonary hypertension: a review of the cardiac causes. *J Cardiovasc Nurs* 2005, 20:119-123.
- 30-Lehtonen, J.; Sutinen, S.; Ikaheimo, M. et al - Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy verified at autopsy. *Chest* 1988; 93,839-842
- 31-MacDonald, K.; Johnson, L. - Pulmonary Hypertension and pulmonary thromboembolism. En: Ettinger, S.; Feldman, E. (eds.) - Textbook of Veterinary Internal Medicine. Sixth ed. Elsevier Saunders. St Louis, Missouri 2005:1284-1288.
- 32-Monnet, E.; Orton, E.; Salman, M.; Boon, J. - Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: Survival and prognostic indicators. *J Vet Int Med* 1995; 9: 12-7
- 33-Morales, A.; Gingell, C.; Collins, M. et al - Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra®) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1998; 10:69-73.
- 34-Naeije, R. - Physiology of the pulmonary circulation and the right heart. *Curr Hypertens Rep* 2013, 15:623-631.
- 35-Nakamura, K.; Yamasaki, M.; Ohta, H. et al - Effects of sildenafil citrate on

five dogs with Eisenmenger's syndrome. *J Small Anim Pract* 2011, 52:595-598.

36-Nelson, O. - Use of the D-dimer Assay for Diagnosing Thromboembolic Disease in the Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41:145-9.

37-Oswald, G.; Orton, E. - Patent ductus arteriosus and pulmonary hypertension in related Pembroke Welsh Corgis. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202:761-764.

38-Oyama, M.; Sisson, D.; Thomas, W.; Bonagura J. - Congenital heart disease. En: Ettinger, S.; Feldman E- (Eds) - Textbook of veterinary internal medicine, 7<sup>th</sup> ed., St. Louis, Minnesota, US: Saunders Elsevier; 2010, 1256-1271.

39-Pauvert, O.; Salvail, D.; Rousseau, E. et al. Characterization of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoforms in the media layer of the main pulmonary artery. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63:1763-72.

40-Pauvert, O.; Lugnier, C.; Keravis, T. et al - Effect of sildenafil on cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, vascular tone and calcium signaling in rat pulmonary artery. *Br J Pharmacol.* 2003; 139:513-22

41-Pyle, R.; Abbott, J.; MacLean, H. - Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *J Appl Res Vet Med* 2004, 2:99-109.

42-Pyle, R.; Park, R.; Alexander, A. et al - Patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 178:565-571

43-Rabe, K.; Tenor, H.; Dent, G. et al - Identification of pde isozymes in human pulmonary artery and effect of selective pde inhibitors. *Am J Physiol.* 1994; 266:1536-43

44-Rubin, L.; Mendoza, J.; Hood, M.; McGoon, M.; Barst, R.; William, W. et al - Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 1990; 112:485-91.

45-Rubin, L.; Badesh, D.; Barst, R. et al - Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.

46-Schober, K.; Baade, H. - Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland White Terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Int Med* 2006, 20, 912-920

47- Serres, F.; Chetboul, V.; Tissier, R.; Carlos Sampedrano, C. et al - echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006, 229:1772-1778.

48-Simonneau, G.; Galiè, N.; Rubin, L. et al - Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43(SUPPL S):5-12.

49-Steele, J.; Henik, R. - Pulmonary hypertension. En: King, L. (ed).Textbook of respiratory disease in dogs and cats. Saunders, St Louis (Missouri) 2004:498-504.

50-Stepien, R.; Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *J Small Anim Pract* 2009, 50-SUPPL 1:34–43.

51-Stevenson, J. - Comparison of several noninvasive methods for estimation of pulmonary pressure. 1989, *J Am Soc Echocardiogr* 2:157-171

52-Toyoshima, Y.; Kanemoto, I.; Arai, S. - A case of long-term sildenafil therapy in a young dog with pulmonary hypertension. *J Vet Med Sci* 2007, 69:1073–1075

53-Voelkel, N.; Gomez-Arroyo, J.; Abbate, A.; Bogaard, H. - Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur J Heart Fail* 2012, 29:997–1003

54-Wauthy, P.; Pagnamenta, A.; Vassalli, F.; Naeije, R.; Brimiouille, S. - Right ventricular adaptation to pulmonary hypertension: an interspecies comparison. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 286: H1441–H1447.

55-Yock, P.; Popp, R. - Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 1984, 70:667-662

### REDVET: 2016, Vol. 17 N° 6

Este artículo Ref. 081605\_RED VET está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080816.html>  
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080816/081605.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con  
REDVET®- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>