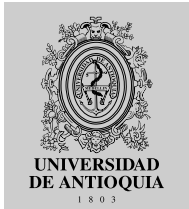


Revisiones de literatura



Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias

<http://rccp.udea.edu.co>

RCCP

Degenerative valve disease in dogs: update on diagnosis, treatment and prognosis[□]

*Enfermedad valvular degenerativa en perros: actualización en su diagnóstico,
tratamiento y pronóstico*

Degeneração valvar doença : atualize em diagnóstico, tratamento e prognose

Leonardo Gómez-Duarte[†], MVZ, MS

[†]Grupo de Investigación en Medicina y Cirugía Cardiovascular. Universidad Antonio Nariño. Bogotá-Colombia.

(Recibido: 18 junio, 2010; aceptado: 27 marzo, 2011)

Summary

Degenerative valve disease is the main cardiovascular abnormality in dogs. This injury consists of microscopic lesions of the valve, due to mucopolysaccharide infiltration in the extracellular matrix of the leaflets and chordae tendineae, causing regurgitation of blood into the atria. The resulting decrease in cardiac output activates neurohormonal mechanisms that cause adverse ventricular remodeling, often times accompanied of clinical signs and death. An international group of internal-medicine experts has proposed new guidelines for diagnosis and appropriate treatment of the disease. This paper consists of a critical review of that proposal, contextualizing it for the Colombian conditions, according to the experience of the author.

Key words: endocardiosis, leaflet mitral, leaflet tricuspid, myxomatosis.

Resumen

La enfermedad valvular degenerativa es la principal anomalía cardiovascular de los perros. La lesión en el aparato valvular consiste en una infiltración de mucopolisacaridos en la matriz extracelular de las aletas valvulares y las cuerdas tendinosas, lo que ocasiona una regurgitación de sangre hacia las aurículas. Esta disminución del gasto cardiaco activa mecanismos neurohormonales que originan una remodelación ventricular, causante de la aparición de signos clínicos y la muerte. Un grupo internacional

□ Para citar este artículo: Gómez-Duarte L. Enfermedad valvular degenerativa en perros: actualización en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Rev Colomb Cienc Pecu 2011; 24:201-208

* Autor para correspondencia: Leonardo Gómez Duarte. Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. Calle 149 #48-15 apto 201 Barrio Victoria Norte. E-mail: leongomez@uan.edu.co.

de expertos en medicina interna ha propuesto nuevos lineamientos para su diagnóstico y adecuado tratamiento en cada nivel. Este artículo hace una revisión crítica sobre esta propuesta, contextualizándola en el entorno nacional y la experiencia del autor.

Palabras clave: endocardiosis, mixomatosis, válvula mitral, válvula tricúspide.

Resumo

A doença valvar degenerativa é a principal anormalidade cardiovascular dos cães. A lesão microscópica do aparelho de válvula consiste em acúmulo de mucopolissacarídeos ácidos e outras substâncias no interior dos folhetos e cordas tendíneas. Ela provoca uma insuficiência de sangue para a diminuição do débito cardíaco atrial. Isto resulta na ativação neuro-hormonais que podem levar ao remodelamento cardíaco adverso e insuficiência cardíaca congestiva. Um grupo mundial de especialistas em medicina interna propôs uma nova classificação para orientar o diagnóstico eo tratamento para cada nível. Este documento há uma revisão crítica no contexto nacional e da experiência do autor.

Palavras-chave: endocardiosis, mitral, mixomatosa, tricúspide.

Introducción

La enfermedad valvular degenerativa (EVD), endocardiosis o enfermedad valvular crónica es la patología cardiovascular con mayor prevalencia; 75% de los pacientes caninos llevados a consulta cardiológica son diagnosticados en diferentes estadios de la enfermedad (Atkins *et al.*, 2009; Häggström *et al.*, 2004; Gómez, 2004; Kittleson, 1999). La presentación clínica de la EVD ocurre con mayor frecuencia en animales adultos (>7 años), de razas pequeñas como: Poodle estándar y miniatura, Schnauzer, Pincher, entre otras y criollos menores de 15 kg. En algunos casos se puede encontrar en razas como labrador o criollos de talla grande (Ware, 2007).

Los cambios en el aparato valvular se dan principalmente en las aletas mitrales (70%), tricuspídeas (10%) o en ambas (20%). Macroscópicamente se aprecian cambios consistentes en engrosamiento del borde libre, habitualmente en forma de nódulos, opacidad de las valvas y ruptura de las cuerdas tendinosas

(Kogure, 1980). Histopatológicamente los cambios se presentan en la matriz extracelular en donde se acumulan mucopolisacáridos y proliferan fibroblastos. Aún no es claro la causa por la cual se degenera el aparato valvular aunque se planten hipótesis sobre la acción de la serotonina (Oyama y Levy, 2010) y metaloproteasas (Aupperle *et al.*, 2009). Es importante aclarar que alguna causas como las migraciones bacterianas de la boca y las acciones mecánicas no se han establecido como etiologías mediante procesos de investigación (Kittleson, 1999).

La EVD puede causar en el animal una insuficiencia cardíaca congestiva en la cual la actividad neurohormonal mediada principalmente por la noradrenalina, angiotensina II y aldosterona generan un remodelamiento cardíaco (Chatterjee, 2005); como consecuencia de estos cambios fisiopatológicos el animal presenta signos congestivos como el edema pulmonar, ascitis y en algunas raras ocasiones edemas periféricos. Los signos de presentación clínica son muy variados y poco precisos con respecto a la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Correlación clínica de los signos y pruebas diagnósticas de elección primaria.

Signo	Diagnóstico diferencial	Prueba diagnóstica de elección
Soplo	Diferentes enfermedades cardiovasculares Anemia EVD Cardiomiopatía dilatada	Radiografía y ecocardiografía
Edema pulmonar	Enfermedades congénitas Neoplasia pulmonar Hipertensión pulmonar EVD (Tricúspide) Dirofilariasis Cardiomiopatía dilatada	Radiografía y ecocardiograma
Ascitis	Enfermedad pericárdica Estenosis pulmonar Enfermedades que cursen con hipoproteinemia Neoplasia abdominal Linfangectasia EVD	Ecocardiografía
Tos	Colapso o calcificación traqueal Traqueobronquitis alérgica Bronquitis crónica EVD Cardiomiopatía dilatada	Radiografía y ecocardiografía
Síncope	Taquiarritmia supraventricular o ventricular primaria Enfermedades endocrinas Enfermedades neurológicas	Electrocardiograma, monitoreo Holter y ecocardiograma

El soplo es el primer indicador de la presencia de la enfermedad, aunque en algunos casos los pacientes pueden presentar la enfermedad de forma oculta en ausencia de este signo. En investigación llevada por el autor el 80% (n=38) de perros sin signos de enfermedad cardiovascular tenían cambios histopatológicos compatibles con enfermedad valvular degenerativa en los dos aparatos auriculoventriculares (Gómez y Collazos, 2010). Esto indica que la degeneración ocurre de forma silenciosa durante periodos de tiempo prolongados y por esta razón la presencia de soplos siempre debe ser valorada mediante técnicas ecocardiográficas que permitan determinar el remodelamiento de los ventrículos y las aurículas.

A finales del 2009 el Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM por sus siglas en Inglés) publicó un documento de consenso en el cual se proponen los lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa, este se presentará y discutirá a continuación:

El cambio principal de esta propuesta fue la reclasificación de los pacientes en cuatro clases (A, B, C y D), sin desconocer la clasificación funcional del ISACH (1992), con el fin de proponer los diagnósticos y tratamientos más adecuados para cada condición clínica y fisiopatológica de los animales (Atkins *et al.*, 2009).

Paciente clase A

Dentro de este grupo se incluyen los animales con alto riesgo de tener fallo cardiaco pero que al momento del examen clínico no presentan ninguna anomalía estructural (ausencia de soplo cardiaco). Se incluyen animales en los cuales se ha establecido una condición genética para desarrollar la EVD como los Cavalier King Charles Spaniels (Swift, 1996).

Diagnóstico

Debido a que esta condición puede cursar con una fase asintomática los animales susceptibles de

padecer la enfermedad deben ser vigilados mediante auscultación minuciosa buscando detectar pequeños soplos difíciles de oír. Se recomienda realizar valoración mediante ecocardiografía doppler a aquellos animales sospechosos o mayores de 7 años de razas como Poodle, Dachshund, Schnauzer y Cavalier King Charles Spaniels. Además criaderos de estas razas deberán crear programas de prevención asesorados por un cardiólogo veterinario.

Tratamiento

No se recomienda realizar ningún tipo de tratamiento en este estadio. Pero se debe educar a los propietarios respecto a la EVD con el fin de realizar una vigilancia estricta a los animales.

Paciente clase B

Aquí se incluyen a los animales que tienen una anomalía estructural que indica la presencia de la EVD, pero nunca han tenido signos clínicos de falla cardíaca. Estos pacientes se reconocen ya que al examen clínico se escucha un soplo regurgitativo en el hemitórax izquierdo con irradiación hacia el ápice compatible con lesión en la válvula mitral.

Diagnóstico

A todos los pacientes de este grupo se les debe valorar los cambios hemodinámicos sufridos como consecuencia de la regurgitación valvular. Para esto se debe realizar:

1. Radiografía lateral derecha del tórax en la cual se evalúe el tamaño de la silueta cardíaca utilizando el índice vertebral (Buchanan y Bücheler, 1995).
2. Medición de presión arterial
3. Ecocardiografía para responder interrogantes como: Grado de regurgitación valvular, tamaño ventricular y auricular y funcionamiento miocárdico.
4. En razas grandes la ecocardiografía es indispensable ya que un soplo regurgitativo de la válvula mitral puede estar encontrarse en la cardiomiopatía dilatada canina.
5. Pruebas de laboratorio básicas como hemograma, creatinina y urianálisis.

De acuerdo a los resultados de las pruebas diagnósticas los pacientes se subdividen en B1 y B2.

Paciente B1

Aquellos pacientes sin cambios en la radiografía (Índice vertebral (IV): normal) o ecocardiografía (Aurícula y Ventrículos normales); con un normal funcionamiento sistólico, normotensivo y con resultados de laboratorios normales, los cuales se consideran hemodinámicamente estables.

Tratamiento para el paciente B1. No se recomienda ningún tipo de medicación ni cambio en la dieta. Se debe educar al propietario sobre la EVD y recomendar una valoración con ecocardiografía doppler entre los 6 y 12 meses posteriores al diagnóstico.

Paciente B2

Aquellos pacientes con evidencia radiográfica o ecocardiográfica de agrandamiento de los ventrículos o aurículas que indican cambios hemodinámicos significativos con remodelamiento cardíaco.

1. *Tratamiento para el paciente B2.* La reunión de la ACVIM no logró un consenso unificado con respecto al manejo médico y dietario en este grupo de pacientes por lo tanto lo aquí sugerido resulta de un análisis crítico por parte del autor sobre el documento.
2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Se ha demostrado ampliamente que la acción de la ANGII sobre el sistema cardiovascular causa un remodelado ventricular que cambia la geometría del aparato valvular ocasionando un aumento de la regurgitación valvular. Algunos resultados sugieren que el enalapril retrasa modestamente la aparición de falla cardíaca en perros con regurgitación mitral moderada a severa (Atkins, 2007).
3. Antagonista de la aldosterona - espironolactona. En pruebas de laboratorio se ha demostrado que el efecto bloqueante de la espironolactona sobre la aldosterona tiene efectos benéficos al evitar el remodelamiento cardíaco (Shafiq, 2009). En

- pruebas clínicas los resultados aún son muy controversiales.
- Dieta medicada. Estas deben contener una restricción de sodio leve, debe ser altamente palatable con una adecuada formulación en proteínas y calorías para mantener una condición corporal óptima. Se recomienda dietas con reducción en las proteínas y el Na⁺ principalmente, como es el caso de las geriátricas.
 - Estas recomendaciones aplican para razas pequeñas y grandes.

Paciente clase C

Los pacientes incluidos dentro de este grupo tienen una anomalía estructural y han tenido signos clínicos de falla cardíaca o se presentan con ellos siendo causados por EVD. Sin importar si hay resolución parcial o completa de la sintomatología los animales permanecen en este estadio y no regresan a la clase B. Estos pacientes pueden llegar en una crisis congestiva la cual compromete su vida o también en condiciones estables que necesitan tratamiento crónico. El objetivo de las terapias en este estadio son regular el estado hemodinámico optimizando la precarga, poscarga, frecuencia cardíaca y la contractibilidad para mejorar el gasto cardíaco, disminuir la regurgitación valvular en cuanto sea posible y aliviar los signos asociados con gasto cardíaco bajo e incremento venoso.

Diagnóstico

todos los pacientes de este grupo se les debe valorar los cambios hemodinámicos sufridos como consecuencia de la regurgitación valvular. Para esto se debe realizar:

- Radiografías de tórax lateral derecha y ventrodorsal para determinar la presencia de edema pulmonar; también son importantes ya que en razas pequeñas las enfermedades de la tráquea y bronquios pueden aparecer en paralelo a la falla cardíaca pudiendo ocasionar tos crónica.
- El ecocardiograma es obligatorio ya que permite valorar la condición hemodinámica y aproximarse a un pronóstico del paciente.
- Realizar hemograma, creatinina y urianálisis para conocer la condición renal del paciente, ya que de ella depende el tratamiento farmacológico y dietario.
- Pacientes obesos sin antecedentes de pérdida de peso o con arritmia sinusal marcada y frecuencia cardíaca baja son menos sospechosos de padecer EVD.

Tratamiento de emergencia

Cuando el paciente llega con signos de edema pulmonar severo se debe manejar la urgencia de forma inmediata bajo los siguientes criterios:

- Furosemida. Es el diurético de elección por su excelente efecto en perros. La dosis dependerá de la condición clínica del animal; los pacientes con taquipnea y disnea severa, requieren bolos a dosis altas de hasta 6 mg/kg/IM-IV los cuales se pueden repetir cada 30 minutos durante máximo 2 horas. Si pasado este tiempo no hay disminución de la frecuencia respiratoria por debajo de 50 r/m, la furosemida se administrará mediante bomba de infusión a una dosis de 1 mg/kg/h (Adin *et al.*, 2003).
- Oxígeno. Se administrará en los pacientes que lo necesiten evitando al máximo que el animal se estrese, esto se logra utilizando cámaras de oxígeno o mediante cánula nasal. Debe estar humidificado y con temperatura controlada.
- Sedación. Cuando los animales se encuentren muy incómodos se recomienda realizar una tranquilización con acepromazina (0.01 – 0.03 mg/kg IV, IM o SC), morfina (0.1 mg/kg IV cada 2-3 minutos a efecto (Plumb, 2002)). El butorfanol (0.2-0.25 mg/kg IM o IV) sería el fármaco de elección.
- Realizar toracocentesis y abdominocentesis si es necesario.
- Pimobendan (0.25-0.3 mg/kg cada 12 horas). Evidencia experimental han soportado el uso en fases agudas de este medicamento, pese a que no hay pruebas clínicas que lo respalden (Atkins *et al.*, 2009).
- Mantener agua de consumo a disposición del paciente una vez que la diuresis haya comenzado.

Tratamiento en casa (crónico)

Luego que el paciente salga de la fase aguda se enviará para la casa con las siguientes recomendaciones:

1. Furosemida. La dosis puede variar dependiendo de la condición del paciente. Debe mantenerse vigilado la condición renal y los electrolitos mientras se establece una dosis que no afecte estos parámetros. En algunos casos dosis altas mayores de 6 mg/kg son necesarias para mantener el confort del paciente y evitar que pase al estadio D.
2. Iniciar terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Se recomienda utilizar enalapril y valora la creatinina sérica y la concentración de potasio de 3 – 7 días después de comenzar la terapia.
3. Continuar el pimobendan a la misma dosificación.
4. Iniciar terapia con espironolactona.
5. Se debe instaurar un programa de cuidado en el cual se propenda por mantener el peso corporal del paciente, se mantenga un monitoreo de la frecuencia cardíaca y la respiratoria y se preste apoyo a los propietarios en cualquier momento del día y la noche.
6. Si se presenta fibrilación auricular que es una arritmia frecuente en pacientes con EVD se debe instaurar un tratamiento con amiodarona (5-10 mg/kg cada 12 horas).
7. En caso de determinar una disfunción diastólica mediante ecocardiografía se recomienda utilizar un beta-bloqueante como el metoprolol (0.5-2 mg/kg cada 8 horas) o carvedilol (0.2 – 0.4 mg/kg cada 12 horas).
8. Se debe determinar si el paciente tiene hipertensión pulmonar ya que esta es una condición frecuente en las fases crónicas de la EVD (Chiavegato *et al.*, 2009); de ser así se recomienda el uso del sildenafil (0.25 mg/kg cada 12 horas) (Moreno, 2007) o pimobendan (Atkinson *et al.*, 2009).

9. Dieta. Se debe mantener una adecuada ingestión de calorías para disminuir la pérdida de peso ocasionado por la falla cardíaca. Se debe evitar consumir dietas con restricciones proteicas a menos que el paciente padezca de una falla renal. El objetivo de la dieta es disminuir el consumo de sodio. Se ha reportado que el uso de ácidos grasos n-3 puede mejorar el apetito y evitar la pérdida de peso (Slupe *et al.*, 2008)

Paciente clase D

Estos pacientes son aquellos que han sido refractarios a los tratamientos instaurados para la clase C de falla cardíaca.

Diagnóstico

Se utilizan los mismos procedimientos diagnósticos que para el paciente clase C.

Tratamiento de emergencia

Cuando el paciente no responde a una terapia inicial o llega en una condición severa de edema pulmonar se debe seguir las siguientes recomendaciones:

1. Después de la aplicación de un bolo de 6 mg/kg IV-IM de furosemida se debe instaurar una infusión constante en una dosis de 1 mg/kg/hora hasta que el estrés respiratorio disminuya o por un máximo de 4 horas.
2. En algunos casos es necesario anestesiarse y mantener una ventilación asistida con presión espiratoria positiva.
3. Se deben utilizar reductores de la poscarga con un mayor efecto como el nitroprusiato de sodio (iniciando 0.5-1 µg/kg/min) o la hidralazina (0.5 – 2.0 mg/kg oral). Se debe estar vigilando la presión arterial y confirmar que el objetivo se alcanzó cuando hay una disminución del 5-10% aproximadamente en la presión sistólica. También es importante estar monitoreando la función renal después de la administración de estos medicamentos.
4. Realizar toracocentesis y abdominocentesis si es necesario.

5. Mantener agua de consumo a disposición del paciente una vez que la diuresis haya comenzado.
6. Se debe valorar el estado funcional del ventrículo izquierdo y en caso de insuficiencia miocárdica iniciar una terapia con dobutamina (iniciando 0.5-1 µg/kg/min hasta alcanzar una dosis máxima de 101 µg/kg/min según efecto).

Tratamiento en casa (crónico): se realiza el mismo tratamiento que para el paciente clase C.

Las investigaciones realizadas sobre el pronóstico de la enfermedad no han logrado definir un parámetro puntual sobre el devenir de la EVD. Cada paciente es afectado por diferentes condiciones particulares y responde diferente a los medicamentos instaurados. En la tabla 2 se recopilan algunas investigaciones realizadas al respecto y sus conclusiones.

Tabla 2. Investigaciones asociadas al pronóstico de los perros con EVD.

Título	Autores	Revista	Conclusión
Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease.	Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Pujol L, Hawa G, Pouchelon JL.	J Vet Intern Med. 2009 Sep-Oct; 23(5):984-94. Epub 2009 Jul 1.	Los pacientes con clase funcional la (ISACH) que tenían una elevación marcada del péptido natriurético cerebral tienen una alta posibilidad de sufrir una descompensación en los siguientes 12 meses.
Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease	Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A.	J Vet Intern Med. 2008 Jan-Feb; 22(1):120-8.	La media de tiempo de seguimiento fue de 22.7 + / - 13.6 meses, y el tiempo de supervivencia media fue de 19.5 + / - 13.2 meses. Las variables significativas en el análisis multivariado (todas las causas de la muerte) fueron la presencia de síncope, LA/Ao >1.7, y Emax >1.2m/s.
Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006).	Serres F, Chetboul V, Tissier R, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL	J Vet Intern Med. 2007 Mar-Apr; 21(2):258-64	La ruptura de cuerdas tendinosas no se asocia con un menor tiempo de supervivencia de los animales con EVD. Su pronóstico depende sobre todo de una combinación de factores clínicos y bioquímicos.

LA/AO: Relación aurícula izquierda/aorta. Emax: pico máximo de la onda E.

Son varios los factores que pueden modificar el pronóstico de un paciente con EVD dentro de ellos se encuentran:

1. Elevación de las neurohormonas: se ha demostrado que el aumento de la noradrenalina, angiotensina II, aldosterona y péptidos natriuréticos están asociados con el menor tiempo de supervivencia de los individuos con falla cardíaca (Chatterjee, 2005).
2. Estadio de la falla cardíaca: a medida que avanza la insuficiencia cardíaca las posibilidades de supervivencia disminuyen.
3. Agrandamiento de la aurícula izquierda: por la misma condición de la enfermedad en la cual la regurgitación aumenta la presión auricular y

por consiguiente la de los capilares pulmonares, el agrandamiento severo de la AI se asocia con una mayor posibilidad de episodios congestivos refractarios.

Desafortunadamente no se cuenta con un modelo en el cual se pueda predecir un tiempo aproximado de supervivencia de los pacientes con EVD; son muchos los factores moleculares, celulares y sistémicos que intervienen en la enfermedad y que dificultan la generalización del tiempo de vida de los pacientes. Por esta razón y con el hecho de que la enfermedad puede ir avanzando sin presentar signos clínicos se recomienda establecer programas de prevención en los cuales se detecte tempranamente la enfermedad y se pueda enlentecer el proceso de remodelado bloqueando las neurohormonas.

Referencias

- Adin D, Taylor A, Hill R, Scott K, Martin F. Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17:632-636.
- Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med* 2009; 23:1142-1150.
- Atkins C, Keene B, Brown W, Coats J, Crawford M, DeFrancesco T, Edwards N, Fox P, Lehmkuhl L, Luethy M, Meurs K, Petrie J, Pipers F, Rosenthal S, Sidley J, Straus J. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Vet Intern Med* 2007; 231:1061-1069.
- Atkins C, Keene B, Brown W, Coats J, Crawford M, DeFrancesco T, Edwards N, Fox P, Lehmkuhl L, Luethy M, Meurs K, Petrie J, Pipers F, Rosenthal S, Sidley J, Straus J. 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.
- Aupperle H, Thielebein J, Kiefer B, März I, Dinges G, Schoon H, Schubert A. Expression of genes encoding matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in normal and diseased canine mitral valves. *J Comp Pathol* 2009; 140:271-277.
- Buchanan J, Bücheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206:194-199.
- Chatterjee, K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* 2005; 95:8B-13B.
- Chiavegato D, Borgarelli M, D'Agno G, Santilli R. Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50:253-258.
- Gómez L. Degeneración valvular mixomatosa. Analisis estadístico año 2003. *Visión Vet* 2004; 1:20-24.
- Gómez L, Collazos M. Hallazgos histopatológicos compatibles con enfermedad degenerativa valvular en perros asintomáticos. *Rev Vet* 2010; 21:13-18.
- Häggröm J, Duelund H, Kwart C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34:1209-1226.
- Kittleson M. Degeneración Mixomatosa de las Válvulas Auriculoventriculares. En. Kittleson M, Kienle M. *Medicina Cardiovascular de Pequeños Animales*. Barcelona: Multimédica; 1999. p.297-318.
- Kogure K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. *Nippon Juigaku Zasshi* 1980; 42:323-335.
- Moreno H. Clinical characteristics and outcome of 13 dogs with pulmonary arterial hypertension (PH) treated with sildenafil. *J Vet Intern Med* 2007; 21:1165-1168.
- Oyama M, Levy R. Insights into Serotonin Signaling Mechanisms Associated with Canine Degenerative Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med* 2010; 24:27-36.
- Plumb D. *Veterinary drug handbook*. Iowa: Blackwell; 2002.
- Shafiq M, Miller A. Blocking aldosterone in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3:379-385.
- Slupe J, Freeman L, Rush J. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med* 2008; 22:561-565.
- Swift S. The problem of inherited diseases. 5: Valvular disease in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996:505-506.
- Ware W. Acquired valve diseases. En Ware W. *Cardiovascular disease in small animal medicine*. London: Manson; 2007. p.263-279.