

EXPERIENCIA CLÍNICA CON LA UTILIZACIÓN DE NITRATOS VASODILATADORES: DINITRATO DE ISOSORBIDE Y 5-MONONITRATO DE ISOSORBIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA EN 128 PERROS.

M.A. Martínez Alcaine, E. Ynaraja Ramírez,
A. Montoya Alonso, M. Zec

Servicio de Cardiología.
Departamento de Patología Animal II.
Facultad de Veterinaria de Madrid.
28040 Madrid.

RESUMEN

En este trabajo estudiamos el uso de dos nitratos: dinitrato de isosorbide y su forma activa, el 5-mononitrato de isosorbide, vasodilatadores venosos, en 128 perros con insuficiencia cardíaca congestiva describiendo su utilización, dosis empleadas, asociaciones con otros fármacos y evolución de los pacientes.

Palabras clave: Dinitrato de isosorbide; 5-Mononitrato de isosorbide; Perro; Insuficiencia cardíaca congestiva.

ABSTRACT

In this paper we study the use of two nitrates: isosorbide dinitrate and its active metabolite the 5-isosorbide mononitrate, venodilators, in 128 dogs with congestive heart failure. We describe its utilization, doses, farmacology association with others cardiac drugs and the patients' evolution.

Key words: Isosorbide dinitrate; 5-isosorbide mononitrate; Dog; Congestive heart failure.

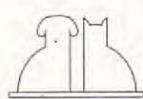
INTRODUCCIÓN.

Los vasodilatadores se han utilizado desde hace varios años en medicina humana y llevan ya un tiempo utilizándose en medicina veterinaria para el tratamiento y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Las disminuciones en el gasto cardíaco, cualquiera que sea su causa, asociadas a una situación de fallo cardíaco, activan mecanismos compensadores dirigidos a mantener el gasto cardíaco dentro de los límites normales. Uno de los más importantes es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsable principal de un aumento del volumen de los fluidos intravasculares y como segundo mecanismo compensador de respuesta rápida un aumento del tono simpático. Así se consigue un aumento en la precarga (cantidad de sangre que hay en la cavidad ventricular antes de iniciar-

se una contracción cardíaca) y la poscarga (resistencia que deben vencer los ventrículos para bombear la sangre a través de las arterias).

A pesar de que estos mecanismos mantienen la circulación y la perfusión sanguínea dentro de los niveles mínimos necesarios para la supervivencia en las fases iniciales de la ICC, un aumento excesivo de la precarga puede desencadenar un acúmulo de fluidos sin mejoras significativas en el gasto cardíaco una vez superado el punto crítico según la ley de Frank-Starling. Una precarga excesiva requiere un aumento de la contractilidad cardíaca para elevar el gasto cardíaco, aumentará entonces la presión (presión intraventricular telediastólica) y al aumentar la tensión de las paredes ventriculares aumentará también la demanda de oxígeno miocárdica dejando menos energía disponible para el acortamiento de las fibras cardíacas y la eyección de sangre⁽⁴⁾.



Los vasodilatadores pueden clasificarse en función de su acción principal: en arteriales, venosos y arteriovenosos o mixtos⁽⁴⁻¹⁰⁾.

La elección del vasodilatador más adecuado para un determinado caso clínico depende de la fisiopatología de cada patología concreta, de la situación clínica del paciente, de la experiencia del veterinario, de las posibles interacciones con otros fármacos utilizados y de los propietarios: éstos deben entender y aceptar los riesgos y beneficios de su utilización, costear su precio y administrarlo correctamente.

Los venodilatadores originan relajación de las fibras musculares lisas de las paredes de las venas. Esto origina un aumento de la capacidad venosa y una disminución de la precarga^(2, 4). Al redistribuirse el volumen sanguíneo disponible en el reservorio venoso extrapulmonar, éste se aleja de la circulación cardíaca y pulmonar y disminuyen los volúmenes de sangre intracardiacos.

Este efecto ocasiona una disminución de la presión diastólica ventricular (precarga), disminuyendo las presiones pulmonar y sistémica reduciendo así: la congestión pulmonar, la formación de edemas (Fig. 1) y las efusiones líquidas (Fig. 2) en los pacientes con ICC^(5-7, 10).

Estos vasodilatadores, al aumentar la capacidad venosa, disminuyen la presión venosa y aligeran la acumulación de fluidos sin comprometer seriamente el gasto cardíaco, si se usan correctamente.

Un beneficio adicional a esta disminución de la precarga puede añadirse al disminuir también el volumen del ventrículo izquierdo ya que disminuye el retorno venoso consiguiendo reducir, por lo tanto, la tensión de sus paredes y la poscarga⁽⁴⁾.

Los vasodilatadores venosos actúan mediante

varias acciones biológicas, destacando como principales las siguientes:

1. Disminuyendo la precarga.
2. Disminuyendo el retorno venoso.
3. Disminuyendo el llenado ventricular.

Por todo ello disminuye el trabajo cardíaco, la presión sanguínea a nivel pulmonar y la presión del ventrículo izquierdo^(7, 8).

Dentro de este grupo de vasodilatadores venosos podemos incluir: los nitratos, los nitritos y otros derivados^(1-5, 7, 11), entre los que destaca la nitroglicerina.

Los nitratos estimulan la guanilato-ciclasa, enzima que interviene en la producción de guanosín-monofosfato (GMP). Este efecto de estimular la producción de GMP, acelera la pérdida de iones calcio de las fibras musculares lisas de las paredes de los vasos dando lugar a su relajación y por lo tanto a la vasodilatación⁽³⁾.

Los nitratos se metabolizan rápidamente a nivel hepático dando origen a sus metabolitos activos^(3, 4, 7, 11). No existen estudios acerca de sus efectos farmacodinámicos o dosis terapéuticas establecidas en el perro o en el gato.

Son fundamentalmente venodilatadores con discretos efectos mixtos de dilatación arterial de intensidad variable en función del fármaco, la dosis y su vía de administración⁽⁶⁾.

Los nitratos son muy útiles en la clínica diaria y presentan ciertas ventajas frente a la nitroglicerina, al ser efectivos por vía oral, permitiendo una dosificación más correcta y mayor comodidad en su uso diario^(7, 11). Tienen buena absorción cuando se administran por vía oral, pero las dosis suelen ser elevadas ya



Fig. 1. Edema subcutáneo de tarsos secundario a una insuficiencia cardiaca congestiva.



Fig. 2. Abundante líquido ascítico, de origen cardiaco, en un boxer hembra con cardiomiopatía dilatada.



Fig. 3. Cardiomegalia, desplazamiento dorsal de la tráquea y edema de pulmón secundario a la ICC.

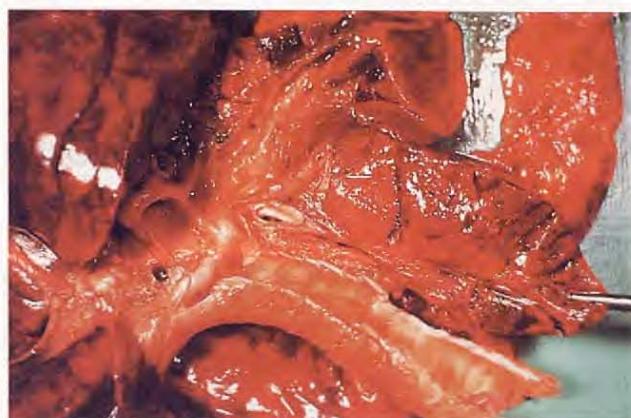


Fig. 4. Edema de pulmón persistente apreciándose líquido en la tráquea y al corte del parénquima pulmonar.

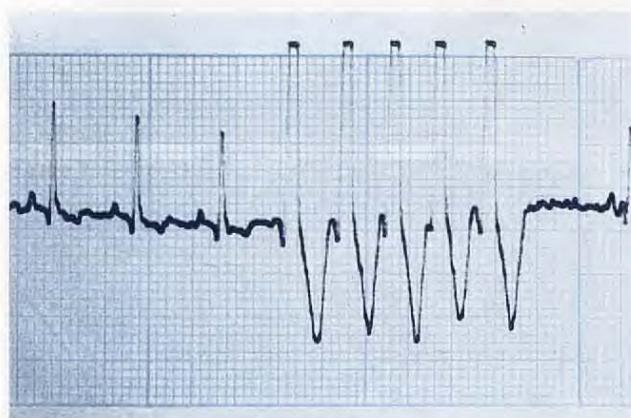


Fig. 5. Taquicardia ventricular paroxística. (Derivación II. 25 mm/sg; 10 mm/mV).

que se trata de formas inactivas que se activan tras un primer paso hepático. En este paso hepático inicial se pierde, al metabolizarse, una buena porción del medicamento oral que nunca se transformará en producto activo y biodisponible.

Se trata de medicamentos económicamente asequibles, tienen escasos efectos secundarios, buena actividad clínica y fácil administración, existiendo incluso formas orales de liberación lenta o retardada^(7, 11).

Se pueden emplear en el tratamiento del edema de pulmón de origen cardíaco (Fig. 3)⁽⁴⁻¹¹⁾ y es posible usarlos de forma continuada en pacientes con edema de pulmón persistente (Fig. 4) que no responden adecuadamente a la terapia con diuréticos⁽¹⁰⁾.

El uso inapropiado de dilatadores venosos puede disminuir excesivamente el gasto cardíaco produciéndose hipotensión^(4, 10, 11), taquicardias, taquiarritmias reflejas (Fig. 5) y cuadros de bajo gasto cardíaco.

MATERIAL Y MÉTODOS.

En el presente estudio los vasodilatadores venosos utilizados fueron nitratos de acción prolongada: dinitrato de isosorbide (Isolacer^R, Lacer) y su metabolito activo el 5-mononitrato de isosorbide (Imdur^R, Schering Plough, Coronur^R, Boehringer Mannheim).

Son fundamentalmente vasodilatadores venosos aunque producen discretos efectos de dilatación arterial.

En medicina veterinaria de animales de compañía, no hay estudios acerca de sus efectos farmacodinámicos o sus dosis terapéuticas o su uso y eficacia en el tratamiento de la ICC^(4, 6).

En el hombre se ha comprobado el desarrollo de cuadros de tolerancia farmacológica tras su uso continuado.

Tienen un rápido metabolismo hepático y su eliminación es renal^(3, 7, 11).

Son eficaces por vía oral pero necesitan dosis elevadas.

En la bibliografía y según nuestra experiencia pueden utilizarse dosis de 0,5-4 mg/kg/día divididos en varias tomas cada 8 o 12 horas para el dinitrato de isosorbide y de 0,5-2 mg/kg/8-12 horas en el caso del 5-mononitrato de isosorbide^(7, 11).

Son útiles en el manejo farmacológico de la ICC, tienen escasos efectos secundarios en la práctica, buena actividad farmacológica y fácil administración, existiendo incluso formas orales de administración en una o dos tomas diarias^(7, 11).



DINITRATO DE ISOSORBIDE.

Mejora el gasto cardíaco disminuyendo la precarga y tiene un ligero efecto vasodilatador en las arterias sistémicas extrapulmonares por lo que también mejora, discretamente, la poscarga.

Está indicado en los casos avanzados de ICC que cursan con edema de pulmón secundario (Fig. 6).

Al utilizarlo debemos comprobar la funcionalidad renal (suele asociarse a diuréticos para evitar la retención de sodio y agua) y la hepática, esta última es imprescindible por la necesidad de un paso hepático de activación para originar el metabolito activo; con una mala función hepática sería posible que no obtuviésemos los efectos clínicos esperados con el medicamento.

5-MONONITRATO DE ISOSORBIDE.

Es el metabolito activo del anterior con lo que se evita la necesidad de su paso hepático para la formación del principio activo efectivo.

Se puede utilizar en animales con ICC en fase III ó IV y en pacientes con mal estado clínico y cuadros de edema de pulmón, también es útil en tratamientos complejos y completos de graves arritmias cardíacas (Fig. 7)^[7, 10, 11].

Las dosis que empleamos en este estudio fueron de 1 mg/kg/12 h para ambos productos.

Estos fármacos fueron empleados en diversas combinaciones y en nuestra experiencia han sido usados junto con diuréticos: furosemida (Seguril®, Hoechst) y en ocasiones con broncodilatadores: aminofilina (Eufilina®, Elmu) y teofilina (Theo-dur®, Antibióticos S.A. y Theolair®, Abelló); digitálicos (Lanacordin®, Gayoso-Wellcome) y muy diversos antiarrítmicos en función del estado clínico del paciente.

En todos los casos se estableció un tratamiento dietético basado en una dieta restringida en sodio (CNM-CV-Purina®, CNM-NF-Purina®, k/d-Hill's® o h/d-Hill's®).

Se incluyeron en el estudio 128 perros de distintas razas, edades y sexos que presentaban un cuadro clínico de ICC en fase III o IV de los cuales 51 (39,8 %) eran cuadros de cardiomiopatía dilatada de razas grandes (Fig. 8) y 77 (60,2 %) eran cuadros de insuficiencias valvulares aurículo-ventriculares mitrales (Fig. 9).

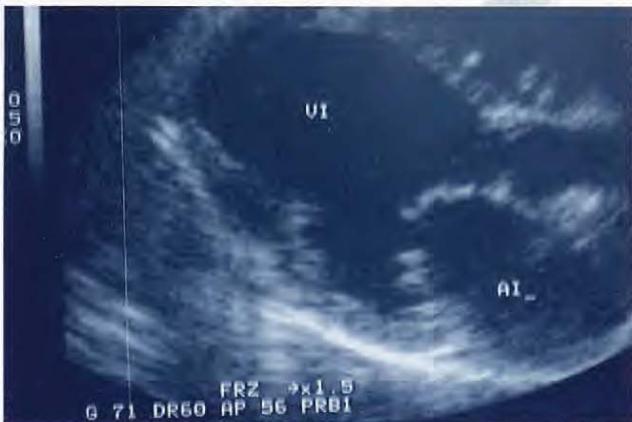
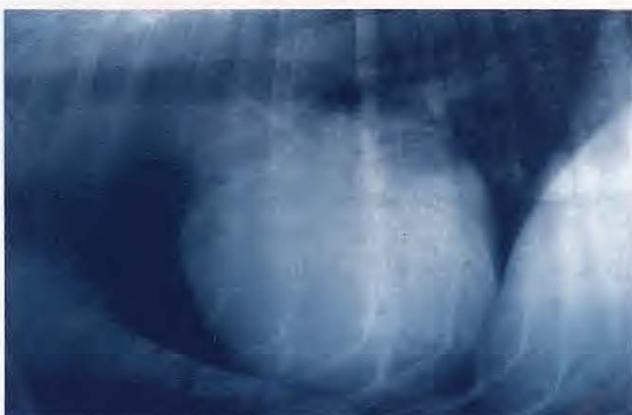
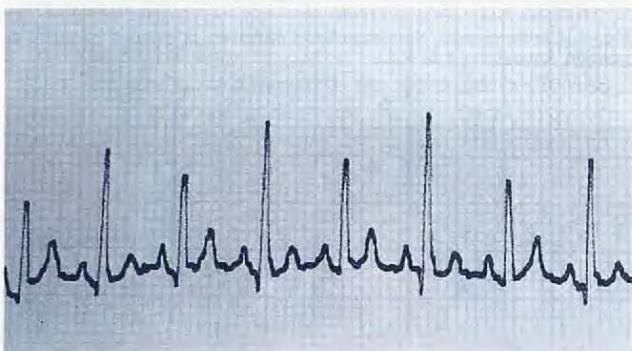
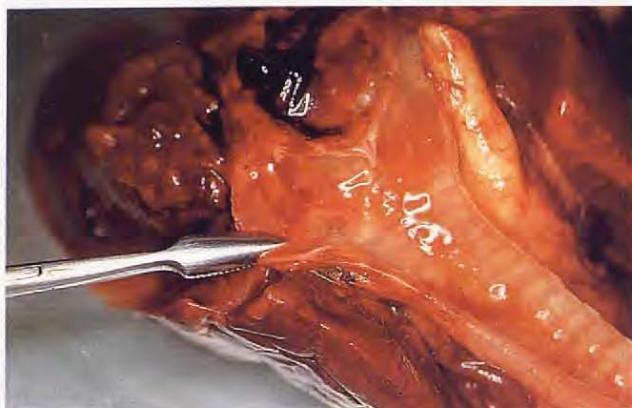


Fig. 6. Edema de pulmón con presencia de espuma a nivel de la tráquea.
Fig. 7. Extrasistoles auriculares en ritmo bigémino. (Derivación II, 25 mg/sg; 10 mm/mV).

Fig. 8. Cardiomiopatía dilatada. Se observa cardiomegalia global con imagen de corazón globoso compatible con derrame pericárdico. Edema pulmonar perihilario.

Fig. 9. Insuficiencia mitral, se observa el engrosamiento y acortamiento de la válvula mitral así como la auricula y ventrículo izquierdos ligeramente dilatados.

En todos los casos se realizó una detallada exploración física y exámenes complementarios basados en electrocardiografía, radiografía torácica y ecocardiografía, todo ello, junto con un seguimiento clínico periódico, seriado y regular de la evolución posterior a la instauración del tratamiento.

La edad de los perros incluidos en el estudio se encontraba entre los 2,5 y 17 años con una edad media de 9,8 años. El 60,9 % eran animales mayores de 10 años (Tabla I).

De estos perros un 58,6 % (75/128) eran machos y un 41,1 % (53/128) eran hembras.

El estudio se realizó en 26 razas diferentes, destacando como más numeroso el grupo de mestizos 28,1 % (36/128), seguidos de Pastores Alemanes 17,2 % (22/128) y de Caniches 12,5 % (16/128) (Tabla II).

En cuanto al tamaño de los animales afectados, un 43 % eran animales de hasta 10 kg de peso y un 57 % estaban por encima de los 10 kg.

Clínicamente, los animales presentaban un variado cuadro sintomático y en mayor o menor grado: tos, disnea, ascitis e intolerancia al ejercicio físico. En 10 de los casos (7,8 %) se observaron síncope, asociados a la existencia de un cuadro de bajo gasto cardíaco (Tabla III).

En el estudio electrocardiográfico observamos, según los casos, alteraciones en la morfología de las ondas correspondientes a cardiomegalia (Fig. 10), en 10 casos alteraciones compatibles con derrames pericárdicos, acompañadas, en algunos casos, por arritmias. Entre estas arritmias aparecieron: fibrilación auricular (Fig. 11), extrasístoles supraventriculares (Fig. 12) y extrasístoles ventriculares monofocales (Fig. 13) y multifocales tanto derechos como izquierdos (Tabla IV).

En el estudio radiográfico pudimos observar, en todos los casos, la evidencia de una cardiomegalia marcada. A nivel de los campos pulmonares, un aumento de densidad de la trama vascular bronquial (debido a la hipertensión pulmonar) y edema de pulmón. En 18 animales (14,1 %) se detectó también la presencia de derrame pleural (Fig. 14).

Los estudios ecocardiográficos confirmaron los diagnósticos previos de insuficiencia mitral (Fig. 15) o cardiomiopatía dilatada determinando, en las primeras, engrosamiento y acortamiento valvulares y aumento del tamaño de

Tabla I. Perros incluidos en el estudio: distribución por pesos.

Edad	N.º perros	%
0-3	2/128	1,6 %
3-6	2/128	1,6 %
6-9	46/128	35,9 %
9-12	48/128	37,5 %
12-15	27/128	21,1 %
> 15	3/128	2,3 %

Tabla II. Perros incluidos en el estudio: distribución por razas.

Caniche	16	Boxer	1
Shih-tzu	1	Yorkshire Terrier	3
Pekinés	12	Podenco	1
Schnauzer	1	Pinscher	2
Fox Terrier	5	Gos D'Atura	2
Pomerania	2	Pointer	3
Pastor Alemán	22	Basset Hound	1
Mestizo > 10 kg	16	Cocker Spaniel	4
Mestizo < 10 kg	20	Gran Danés	1
San Bernardo	1	Mastín	4
Samoyedo	1	Collie	1
Dobermann	3	Labrador	1
Perdiguero	1	Dálmatas	2
Setter Irlandés	1		
		TOTAL	128

Tabla III. Síntomas clínicos de los pacientes del estudio en el momento del diagnóstico.

Síntomas	N.º casos	%
Tos	107/128	83,6 %
Disnea	84/128	66,6 %
Ascitis	41/128	32 %
Intolerancia ejercicio	95/128	74 %
Síncope	10/128	7,8 %

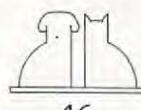
Tabla IV. Alteraciones electrocardiográficas de los pacientes del estudio en el momento del diagnóstico.

Alteraciones ECG	N.º casos	%
Indicios electrocardiográficos de cardiomegalia	108/128	84,3 %
Fibrilación auricular	30/128	23,4 %
Extrasístoles supraventriculares	11/128	8,6 %
Extrasístoles ventriculares	5/128	3,9 %

Tabla V. Fármacos adicionales utilizados y número de animales a los que se aplicaron(*)

	N.º pacientes	%	Dosis
Teofilina	70/128	54,6 %	5 mg/kg/12 h
Aminofilina	13/128	10,2 %	5 mg/kg/8 h
Captopril	3/128	2,34 %	2 mg/kg/8 h
Enalapril	31/128	24,2 %	0,5 mg/kg/12 h
Doxazosina	8/128	6,25 %	0,1 mg/kg/12 h
Digoxina	38/128	29,6 %	0,01 mg/kg/12 h
Diltiazén	3/128	2,34 %	1 mg/kg/12 h
Procainamida	3/128	2,34 %	8 mg/kg/12 h
Propanolol	1/128	0,8 %	1 mg/kg/8-12 h
Atenolol	1/128	0,8 %	1 mg/kg/12 h
Hexoprenalina	3/128	3,9 %	0,05 mg/kg/8 h

(*) La suma del número de pacientes a los que se administraron otros fármacos además de los nitratos en esta Tabla es de 173. Este número es superior al total (128) debido a que de estos pacientes algunos estaban tratados con 2, 3 ó 4 fármacos conjuntamente.



las cavidades y adelgazamiento de las paredes cardíacas con baja fracción de contracción en las cardiomiopatías dilatadas. Además pudimos también confirmar la presencia de derrames pericárdicos en 13 casos (10,1 %).

En los tratamientos médicos, incluimos dinitrato de isosorbide en 41 casos (32,1 %) y su

forma activa, el 5-mononitrato de isosorbide, en 87 casos (67,9 %).

Estos nitratos se utilizaron como único vasodilatador en 54 casos (42,2 %) y en 74 casos (57,8 %) se asociaron a otros vasodilatadores o antiarrítmicos según las necesidades clínicas del paciente (Tabla V).

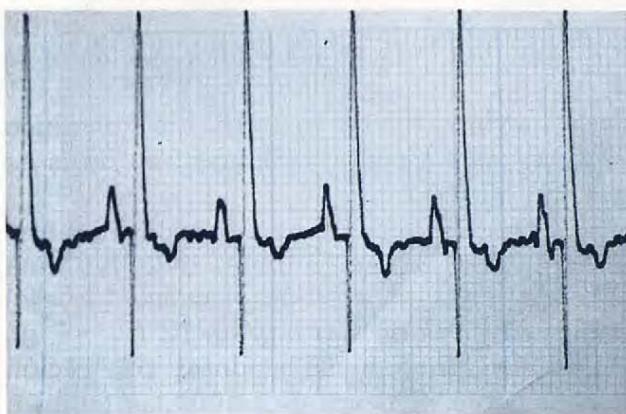


Fig. 10. Indicios electrocardiográficos de cardiomegalia global: ondas P, R y Q de alto voltaje. (Derivación II. 25 mm/sg; 10 mm/mV).

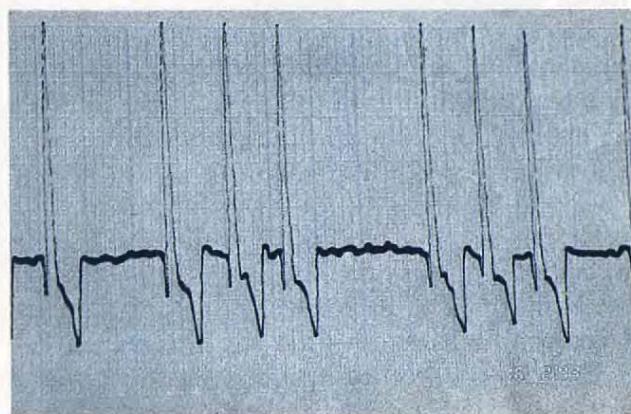


Fig. 11. Fibrilación auricular. (Derivación II. 25 mm/sg; 10 mm/mV).

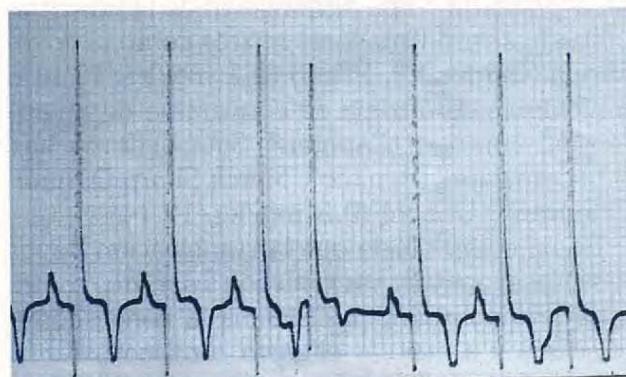


Fig. 12. Extrasistole supraventricular. (Derivación II. 25 mm/sg; 10 mm/mV).

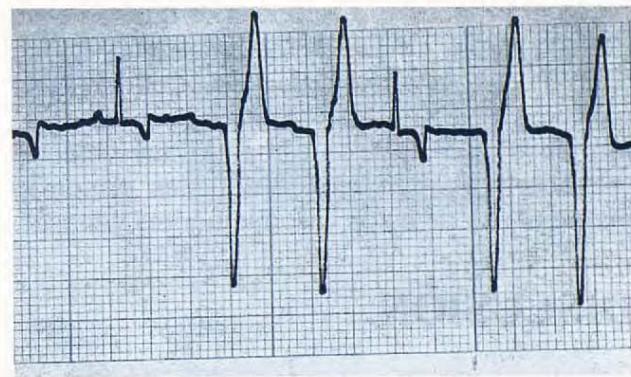


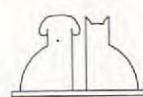
Fig. 13. Extrasistoles ventriculares izquierdas monofocales en ritmo trigémino. (Derivación II, 25 mm/sg; 10 mm/mV).



Fig. 14. Derrame pleural en un perro.



Fig. 15. Corazón izquierdo, válvula mitral engrosada, acortada y de superficie irregular.



RESULTADOS.

Pudimos observar una disminución en la formación de edemas y efusiones líquidas en el 100 % de los casos.

Tanto la tos como la disnea disminuyeron considerablemente en todos los animales tratados, detectándose una mejoría muy manifiesta en 105 casos (82 %).

Electrocardiográficamente, los casos que presentaban signos de cardiomegalia siguieron manteniéndose en los ECG posteriores y durante el tratamiento, obteniéndose en general, una ligera disminución en la frecuencia cardíaca.

En cuanto a las arritmias la fibrilación auricular remitió en 2 de los 30 casos (6,6 %), los extrasistoles supraventriculares desaparecieron en 8 de los 11 casos (72,7 %) y los extrasistoles ventriculares en 4 de los 5 casos (80 %).

En todos los casos se obtuvo una respuesta positiva apreciándose una mejora evidente de la sintomatología y una reducción o posterior desaparición en el edema de pulmón durante los siguientes exámenes clínicos y radiográficos manteniéndose esta evolución de forma duradera, mejorando el pronóstico y, suponemos que también, prolongándose la vida de los pacientes.

En ninguno de los animales de nuestro estudio pareció desarrollarse intolerancia a estos fármacos y no llegaron a manifestarse efectos secundarios importantes atribuibles principalmente al uso de estos vasodilatadores venosos.

DISCUSIÓN.

Se han utilizado estos fármacos como vasodilatadores venosos por aportar ventajas frente a la utilización de otros más tradicionales como la nitroglicerina por su más cómoda y fácil administración al tratarse de principios activos por vía oral que no necesitan precauciones especiales por parte del propietario del animal en su aplicación.

No tienen los inconvenientes de las irritaciones locales y dermatitis de contacto producidas por la acción directa de las formas en gel o parches transdérmicos de nitroglicerina, que obligan a suspender el tratamiento temporalmente en cierto número de casos^(3, 5-7, 11).

En muchos casos en los que no se presenten arritmias que requieran un tratamiento específico se empleó como tratamiento único uno de estos dos venodilatadores, aunque siempre

asociado con diuréticos y, en algunas ocasiones, añadiendo como tratamiento complementario un broncodilatador si se consideró necesario⁽⁹⁾.

Los diuréticos van a contribuir a la disminución de los edemas ya que favorecen las pérdidas de agua y electrólitos a nivel renal con lo que contribuyen también a disminuir la precarga y la presión sanguínea, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas, reduciendo las presiones pulmonares y del ventrículo izquierdo, facilitando y potenciando la acción de estos vasodilatadores⁽⁸⁾.

En nuestro estudio usamos como diurético la furosemida (Seguril®, Hoechst) en dosis de 2-4 mg/kg/8-12 h.

Los broncodilatadores empleados fueron la aminofilina (Eufilina®, Elmu) o la teofilina (Theodur®, Antibióticos S.A., Theolair®, Abelló) ambas en dosis de 4-6 mg/kg/12 h.

Los dos son broncodilatadores con acción beneficiosa en enfermos cardiópatas también por su ligero efecto diurético e inotropo positivo^(7, 11).

En los casos que necesitamos una vasodilatación más equilibrada, una mayor disminución de la precarga o una disminución de la poscarga utilizamos vasodilatadores mixtos como la doxazosina (Carduran®, Pfizer) (0,1 mg/kg/12 h) o inhibidores de enzima de conversión de angiotensina: captopril (Capoten®, Squibb) (2 mg/kg/8 h) o enalapril (Renitec®, Merck Sharp Dohme. Crinoren®, Uriach) (0,5 mg/kg/12 h).

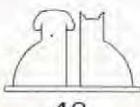
Se ha comprobado que la combinación de los vasodilatadores venosos junto con los mixtos contribuye favorablemente a disminuir la congestión y el edema y a mejorar el gasto cardíaco^(5, 10).

Las dosis utilizadas, tanto de dinitrato de isosorbide como de 5-mononitrato de isosorbide fueron de 1 mg/kg/12 h.

La utilización de uno u otro fue en función de la bioquímica sanguínea hepática, utilizando el 5-mononitrato de isosorbide en aquellos casos en que las transaminasas estaban aumentadas, probablemente por la congestión hepática secundaria al proceso cardíaco.

La razón de la elección en estos casos era debido al metabolismo hepático que ha de sufrir el dinitrato para ser activo, en otras situaciones la elección fue en función de los recursos económicos del propietario al ser la forma activa económicamente más costosa que el dinitrato.

De cualquier forma, no hubo diferencias significativas en los resultados tras la utilización de una u otra forma.



En ninguno de los casos hubo que aumentar las dosis inicialmente establecidas y aparentemente no se desarrolló tolerancia al medicamento como se había determinado en algunos estudios realizados en medicina humana^(4, 10).

Un posible inconveniente es que pueden producirse efectos secundarios tales como: hipotensión, azotemia prerrenal o intolerancia gastrointestinal, aunque en nuestra experiencia no se presentaron utilizando las dosis indicadas^(4, 7, 11).

Hemos visto que estos vasodilatadores venosos aportan grandes beneficios en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, tanto en insuficiencias mitrales como en cardiopatías dilatadas. Disminuyen la congestión venosa, el edema de pulmón y las efusiones pleurales^(1, 3-5, 10).

No existen estudios o controles en medicina veterinaria de pequeños animales acerca de las dosis terapéuticas, efectos farmacodinámicos o eficacia en el manejo de la ICC; pero

en estudios realizados en medicina humana en 1986 se encontraron todos estos beneficios con respecto a pacientes tratados con una terapia convencional⁽⁶⁾.

Hemos determinado también una mejora en el estado hemodinámico, en los signos clínicos y en la calidad de vida del paciente; incluso en pacientes que presentaban insuficiencias cardíacas muy descompensadas.

Además sospechamos que su utilización podría suponer un beneficio añadido al generar un aumento del tiempo de supervivencia desde el momento del diagnóstico.

Por todas estas razones consideramos que constituyen una opción terapéutica a tener en cuenta en el tratamiento de los perros con insuficiencia cardíaca congestiva con origen tanto en cardiomiopatías dilatadas como en insuficiencias mitrales en fases avanzadas, III o IV, que cursen con edema pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Calvert, C.A. Effect of Medical Therapy on Survival of Patients with Dilated Cardiomyopathy. *En: Hamlin, R.L. Efficacy of Cardiac Therapy. Veterinary Clinics of North America. W.B. Saunders Company. Philadelphia.* 21 (5): 923-924, 1991.
2. Hamlin, R.L. Evidence for or against Clinical Efficacy of Preload Reducers. *En: Hamlin, R.L. Efficacy of cardiac Therapy. Veterinary Clinics of North America. W.B. Saunders Company. Philadelphia.* 931-941, 1991.
3. De Lellis, L.A., Kittleson, M.D. Current uses and hazards of vasodilator therapy in heart failure. *En: Kirk, R.W. and Bonagura, J.D. Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice* 707, 1992.
4. Keene, B.W., Rush, J.E. Therapy of heart failure. *En: Ettinger, S.J. Textbook of Internal Medicine. 3th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia.* 959-960, 1989.
5. Kittleson, M.D. Fisiopatología y tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *En: Tilley, L.P. y Owens, J.M. Salvat. Barcelona.* 310, 1987.
6. Kittleson, M.D. Management of heart failure: Concepts, Therapeutic Strategies and Drug Pharmacology. *En: Fox, P.R. Canine and Feline Cardiology. Churchill Livingstone. New York.* 200, 1988.
7. Martínez Alcaine, M.A., Ynaraja Ramírez, E., Montoya Alonso, A. *Vademecum de Cardiología. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales. AVEPA* 13 (4): 209-240, 1993.
8. Pouchelon, J.L. L'insuffisance cardiaque: les concepciones thérapeutiques nouvelles. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 156 (7/8): 521-524, 1980.
9. Searle, A. Vasodilators: what they have to offer in management of congestive heart failure. *Australian Veterinary Practitioner* 17 (1): 11-20, 1987.
10. Ware, W.A. Disorders of the Cardiovascular System. Management of Congestive Heart Failure. *En: Nelson, R.W. and Couto, G. Mosby Year Book. St. Louis.* 53, 1992.
11. Ynaraja, E. Insuficiencia cardíaca congestiva en la clínica de pequeños animales. *Terapéutica práctica moderna I. Inhibidores de ECA y nitratos. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales. AVEPA* 11 (4): 201-218, 1991.

