



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

MEMORIA DE TÍTULO

MONOGRAFÍA

**CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA FELINA:
ACTUALIZACIÓN EN MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y EN
DROGAS EN ESTUDIO PARA SU TRATAMIENTO**

Camila Correa Cabezas

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA: DR. DANIEL SÁEZ VIDALES
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2016



UNIVERSIDAD DE CHILE
CULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

MEMORIA DE TÍTULO

MONOGRAFÍA

**CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA FELINA:
ACTUALIZACIÓN EN MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y EN
DROGAS EN ESTUDIO PARA SU TRATAMIENTO**

Camila Correa Cabezas

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

Nota Final

Profesor Guía	Dr. Daniel Sáez Vidales
Profesor Corrector	Dr. Cristian Torres Mendoza
Profesor Corrector	Dra. Sonia Anticevic Cáceres

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mis amigos de la Universidad, la “familia de la U”, con quienes compartí día a día yendo a clases, largas jornadas de estudio, momentos estresantes y de entretención, haciendo siempre que los momentos de mayor colapso fueran muchísimo más llevaderos. También a mis amigos del colegio y de la infancia, quienes han estado presentes en las buenas y en las malas.

A mis abuelos, tíos, primos y sobrinos que son parte importante de mi vida, alegrándome siempre y entregándome siempre su apoyo.

A mi profesor guía Dr. Daniel Sáez por su buena disposición y amabilidad para enseñarme y resolver mis dudas, a la Dra. Daniela Iragüen y al Dr. Cristian Torres por su buena disposición y colaboración en este proceso y también a la Dra. Sonia Anticevic por su buena disposición y colaboración en las últimas etapas.

A mis compañeros de CESAVE El Roble quienes con muy buena disposición me han ayudado en mi formación profesional y apoyado en todo este proceso.

Y finalmente a mi hermana y sobre todo a mis padres, quienes han estado siempre conmigo de manera incondicional, enseñándome sobre la vida y apoyándome en todo momento.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO GENERAL	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
MATERIALES Y MÉTODOS	3
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
1. GENERALIDADES.....	4
2. METODOS DIAGNÓSTICOS	14
3. TRATAMIENTO	27
4. DISCUSIÓN.....	31
5. CONCLUSIONES.....	37
6. PROPUESTA PROTOCOLO DIAGNÓSTICO	38
7. PROPUESTA PROTOCOLO TERAPÉUTICO	41
BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Principales signos de la cardiomiopatía hipertrófica felina(Fuente: Paige et al., 2009; Payne et al., 2010; Côté et al., 2011; Smith y Dukes-McEwan, 2012).....</i>	<i>6</i>
<i>Tabla 2: Valores ecocardiográficos en modo M normales en el gato. (Fuente: Nyland y Mattoon, 2004).....</i>	<i>15</i>
<i>Tabla 3: Resumen propuesta protocolo terapéutico(Fuente: Plumb, 2008; Ferasin, 2009b; Abott, 2010)</i>	<i>42</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Imagen ecocardiográfica bidimensional en eje largo de cuatro cámaras de un paciente felino normal. (Gentileza Dr. Sáez, 2006).....	16
Figura 2: Imagen ecocardiográfica bidimensional en eje largo de cuatro cámaras de un paciente felino con CMH. Nótese la hipertrofia del septo interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo. (Gentileza Dr. Sáez, 2002)	17
Figura 3: Presencia de trombo en atrio izquierdo (flecha). (Gentileza Dr. Sáez, 2007).....	18
Figura 4: Vista dorsoventral de radiografía torácica de felino con CMH donde se observa la dilatación atrial (flecha). (Tomado de: Côté <i>et al.</i> , 2011. Feline Cardiology).....	21

RESUMEN

La cardiomiopatía hipertrófica felina (CMHF) es la enfermedad cardíaca más común en gatos, la cual puede ser asintomática, presentarse con signología inespecífica o con manifestaciones más complejas como la falla cardíaca congestiva (FCC), muerte súbita o tromboembolismo.

Es una enfermedad miocárdica primaria, ocurriendo hipertrofia concéntrica en los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo posiblemente por mutación genética. Se induce fibrosis que lleva a una disfunción diastólica. Puede presentarse a cualquier edad, existiendo predisposición en razas Maine Coon y Doméstico Pelo Corto. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran: hipertiroidismo, estenosis aórtica, hipertensión sistémica, acromegalia y feocromocitoma. La ecocardiografía destaca actualmente como el método diagnóstico de elección por su aporte al pronóstico, ya que permite evaluar la función diastólica, el grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo, la existencia de flujo turbulento, la dilatación del atrio izquierdo y la potencial presencia de trombos en dicha cavidad. La radiografía torácica en cambio, es de gran utilidad ante la presencia de edema pulmonar y/o derrame pleural en casos en que exista FCC. La resonancia magnética entrega información útil en cuanto a masa y volúmenes cardíacos, pero posee desventajas. Dentro de los métodos diagnósticos sanguíneos, la troponina cardíaca I, podría ser útil para evaluar el pronóstico de la CMHF, la endotelina I y los péptidos natriuréticos cerebral y atrial, han sido de utilidad para diferenciar entre FCC y enfermedad respiratoria primaria, pero no pueden diferenciar si se debe o no a CMHF. También se ha estudiado la hormona del crecimiento, encontrándose levemente elevada en gatos con CMHF.

Respecto al tratamiento, actualmente se utilizan drogas para mejorar la función diastólica y disminuir la hipertrofia, como los bloqueadores de canales de calcio (diltiazem) o beta bloqueadores (atenolol) y el amlodipino en casos de hipertensión secundaria. Para tratar la FCC se utilizan diuréticos como la furosemida. Dentro de los fármacos en estudio se encuentran la espironolactona, que no ha evidenciado buenos resultados, y la ivabradina, que disminuye la frecuencia cardíaca tanto en reposo como en estrés, propiedad importante en estos pacientes.

Palabras clave: Hipertrofia concéntrica, disfunción diastólica, falla cardíaca congestiva.

ABSTRACT

Feline hypertrophic cardiomyopathy (FHCM) is the most common heart disease in cats, which can be asymptomatic, presented with nonspecific signology or with more complex expressions such as congestive heart failure (CHF), sudden death or thromboembolism.

It is a primary myocardial disease, occurring in cardiomyocytes concentric hypertrophy of the left ventricle, possibly by genetic mutation. Fibrosis is induced leading to diastolic dysfunction. It can occur at any age and there is predisposition in some breeds as Maine Coon and Domestic Shorthair. Differential diagnoses include: hyperthyroidism, aortic stenosis, systemic hypertension, acromegaly and pheochromocytome. Echocardiography currently stands as a diagnostic method of choice for FHCM especially for its contribution to the prognosis, allowing the assessment of the diastolic function, the degree of left ventricular hypertrophy, the existence of turbulent flow, the dilatation of the left atrium and the presence of thrombus in the left atrium. The chest radiography is very useful in the presence of pulmonary edema and pleural effusion in cases that the patients have CHF. The magnetic resonance provides useful information in terms of mass and cardiac volumes, but it has disadvantages. Among the blood diagnostic methods, cardiac troponin I, could be helpful in assessing the prognosis of FHCM; endothelin I and brain and atrial natriuretics peptides have been useful to differentiate between CHF and primary respiratory disease, but cannot tell whether or not it is because FHCM. There are other studies about the growth hormone, being slightly higher in cats with FHCM.

Regarding the treatment, drugs are currently being used to improve diastolic function and reduce hypertrophy, such as calcium channel blockers (diltiazem) or beta blockers such as atenolol and amlodipine in cases of secondary hypertension. In the case of CHF, diuretics such as furosemide are used. Within the drugs being studied, there are spironolactone, which has not shown good results, and ivabradine that has been shown to reduce heart rate both in rest and stress states, important property in these patients.

Key words: Concentric hypertrophy, diastolic dysfunction, congestive heart failure.

INTRODUCCIÓN

Es inherente a la medicina en general y a la medicina veterinaria en particular, prestar especial atención a las patologías que puedan comprometer las funciones vitales del organismo, con el objetivo de intentar prevenir su aparición, ofrecer un diagnóstico precoz junto a un tratamiento oportuno, y así brindar al paciente la mejor calidad de vida posible, especialmente en el caso de las enfermedades crónicas y/o aquellas que dejan secuelas.

Las enfermedades cardíacas en gatos son muy importantes debido a la variabilidad de su presentación clínica, a que generalmente sólo tienen tratamiento paliativo, sumado a que pueden presentar severas complicaciones (Smith y Dukes-McEwan, 2012).

Entre las enfermedades cardíacas más comunes se encuentra la cardiomiopatía hipertrófica que correspondería al 67% de los diagnósticos de las enfermedades cardiovasculares (Riesen *et al.*, 2007a); destacándose además, por el riesgo de tromboembolismo y muerte súbita (Smith y Dukes-McEwan, 2012), agregándose que cerca de la mitad de los pacientes, presenta falla cardíaca congestiva (una condición de severidad), evidenciándose edema pulmonar o derrame pleural (Côté *et al.*, 2011), que se presentan con signología inespecífica (disnea, sonidos anormales a la auscultación torácica, entre otros), lo que hace necesario afinar al máximo posible su diagnóstico (Norsworthy *et al.*, 2011).

El propósito de este trabajo sobre cardiomiopatía hipertrófica felina apunta a comparar los exámenes complementarios para el diagnóstico utilizados hoy en día, con aquellos que se están investigando, para apreciar eventuales ventajas comparativas. Por otra parte, también pretende considerar la posibilidad que algún tratamiento en desarrollo tenga mejores características que los ya utilizados, ya sea porque es más fácil de administrar, por mayor eficacia, u otros motivos. De este modo, pretende reunir elementos que contribuyan a construir un protocolo diagnóstico y uno terapéutico según los conocimientos y experiencia actuales.

OBJETIVO GENERAL

Comparar los diferentes métodos diagnósticos utilizados hoy en día para la cardiomiopatía hipertrófica felina, con aquellos que se están investigando y además conocer nuevas drogas para el tratamiento, para otorgar al clínico herramientas de pesquisa y tratamiento actualizados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar la información publicada sobre los distintos métodos diagnósticos existentes para esta patología y sobre aquellos que podrían utilizarse para mejorar su diagnóstico.
2. Analizar la información sobre su tratamiento actual y nuevas drogas en etapa de investigación que podrían utilizarse en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica felina.
3. Generar un protocolo diagnóstico y terapéutico según la información revisada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Se consideró la bibliografía proveniente de publicaciones científicas, libros específicos de medicina veterinaria felina o medicina veterinaria general, memorias de título o tesis anteriores con una antigüedad no mayor a cinco años, en formato digital o en papel.

Métodos

La realización de la monografía incluyó dos procesos, los cuales se describen a continuación:

1. Compilación de antecedentes:

Primero se recopiló la información publicada sobre la cardiomiopatía hipertrófica felina y luego la información sobre los métodos diagnósticos y últimos avances en fármacos que podrían ser parte de su tratamiento en el futuro.

2. Organización de antecedentes y redacción:

Posteriormente, se organizó la información recopilada y se comenzó el proceso de redacción de la Memoria de Título, el cual se estructuró de la siguiente manera: 1) Generalidades; 2) Métodos diagnósticos; 3) Tratamiento; 4) Discusión; 5) Conclusiones; 6) Propuesta de protocolo diagnóstico; 7) Propuesta de protocolo terapéutico. En el punto 4) se realizará un análisis crítico referente a los métodos diagnósticos y a los posibles nuevos tratamientos descritos en el proyecto, para así establecer los puntos 6) y 7).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. GENERALIDADES

La cardiomiopatía hipertrófica felina (CMHF) es la enfermedad cardíaca más común en gatos (Dirven *et al.*, 2010; Kershaw *et al.*, 2012). Se define como un aumento de la masa cardíaca debido a la hipertrofia de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo en ausencia de otras patologías que puedan causar secundariamente hipertrofia concéntrica (Fox, 2003). El ventrículo no se dilata, reduciéndose por consecuencia su lumen (Kershaw *et al.*, 2012). Histológicamente se caracteriza por presentar hipertrofia concéntrica, fibrosis intersticial y desorden de las fibrillas miocárdicas (Wess *et al.*, 2010).

PREVALENCIA

Esta enfermedad posee una prevalencia aproximada del 3,5% en gatos adultos (Fox, 2002, citado por Arancibia, 2009), siendo la enfermedad cardíaca más común en gatos, correspondiendo a un 67% del total de las cardiopatías felinas (Riesen *et al.*, 2007a), y de éste grupo, un 63% pertenece a la raza Doméstico de Pelo Corto (Ferasin *et al.*, 2003).

En un estudio realizado en Santiago de Chile donde se analizaron 122 informes ecocardiográficos de gatos con sospecha de enfermedad cardíaca se demostró que la hipertrofia del ventrículo izquierdo fue la afección cardíaca adquirida más frecuente (84,7%), siendo además la raza más afectada la Doméstico de Pelo Corto (64,7%) (Arancibia, 2009), concordando con lo anteriormente mencionado.

La patología se presenta generalmente en gatos adultos de entre cinco y siete años de edad (Kershaw, 2012) sin embargo, se ha diagnosticado tanto asintomática como descompensada en un amplio rango etario, desde los 6 meses de vida hasta edad geriátrica (Côté *et al.*, 2011). También se describe que se presenta mayormente en machos, correspondiendo a un 75% de los casos (Abbott, 2010 y Norsworthy *et al.*, 2011).

ETIOLOGÍA

La CMH es una enfermedad miocárdica primaria (Côté *et al.*, 2011) cuyo origen es idiopático, es decir, desconocido (Fox, 2003 y Abbott, 2010), existiendo diversas hipótesis

sobre su etiología, tales como mutaciones genéticas que causarían un defecto en las proteínas del sarcómero (Kershaw *et al.*, 2012). Se ha observado una predisposición racial en las razas Maine Coon, Doméstico de Pelo Corto y Ragdoll (MacDonald, 2010 y Smith y Dukes-McEwan, 2012) donde la enfermedad puede presentarse en cualquier periodo de la vida del ejemplar (Côté *et al.*, 2011). Se plantea también que la presencia de esta patología en gatos mestizos u otras razas podría deberse a mutaciones genéticas aún desconocidas (Ganström *et al.*, 2011).

Las mutaciones descritas se presentan en los genes A31P, A74T y R820W que codifican para la proteína C de unión a la miosina, la cual tiene una función estructural y reguladora (Longeri *et al.*, 2013). Esta se localiza al interior de la banda A en el sarcómero y se une a la cabeza de la miosina, para dar estructura y estabilidad al sarcómero, además de ser un mecanismo de frenado en la interacción actina-miosina (Côté *et al.*, 2011).

En condiciones normales, cuando esta proteína es fosforilada, sufre un cambio conformacional en la región de unión que permite que la miosina esté disponible para unirse a la actina, generando así la contracción muscular (Côté *et al.*, 2011). La mutación en A31P induce cambios en dicha región de unión, mientras que las que ocurren en los genes A74T y R820W se encuentran en regiones más laterales, pudiendo afectar la interacción de la proteína con otras moléculas (Longeri *et al.*, 2013).

Al no cumplir su función, el sarcómero se desorganiza presentando desorden de los cardiomiocitos al estudio histopatológico (Côté *et al.*, 2011). Las mutaciones genéticas generan un cambio en los aminoácidos al codificar dicha proteína, alterando su conformación normal (Meurs *et al.*, 2005), afectando dichas mutaciones distintos dominios de la proteína en las razas Ragdoll y Maine Coon (Meurs *et al.*, 2007 y Fries *et al.*, 2008) y siendo de mayor severidad la enfermedad en aquellos ejemplares homocigotos que en los heterocigotos (Meurs *et al.*, 2005). También se ha evidenciado que ejemplares de la raza Maine Coon que son heterocigotos para el gen A31P mutado, generalmente no presentan evidencia de tener CMHF a la ecocardiografía cuando son jóvenes o de mediana edad. En cambio, los individuos homocigotos, generalmente desarrollan y manifiestan la enfermedad a mediana edad, sobre los tres años (Longeri *et al.*, 2013).

La alteración del sarcómero debida a las proteínas modificadas por la mutación genética lleva finalmente a una disfunción diastólica (Côté *et al.*, 2011).

SIGNOLOGÍA

Aproximadamente el 35% de los casos diagnosticados clínicamente son asintomáticos, sin tener antecedentes relacionados con CMHF, por lo que el motivo de consulta suele ser otro, debiendo sospecharse la enfermedad en el examen clínico, al hallar por ejemplo un soplo o sonido de galope a la auscultación cardiaca (Rush *et al.*, 2002).

La signología clínica es inespecífica, común a otras patologías cardíacas y depende del estado de la enfermedad (Norsworthy *et al.*, 2011 y Smith y Dukes-McEwan, 2012). Los principales signos se mencionan en la tabla 1.

Tabla 1: Principales signos de la cardiomiopatía hipertrófica felina

SIGNO	FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN
Disnea	68%
Sonidos de galope	33%
Soplo sistólico	31%
Taquicardia	26%
Paraparesia	11%
Arritmias	10%

(Fuente: Paige *et al.*, 2009; Payne *et al.*, 2010; Côté *et al.*, 2011; Smith y Dukes-McEwan, 2012).

La **taquicardia** tiene una presentación variable, afectando sólo al 26% de los pacientes (Ferasin *et al.*, 2003).

El **soplo sistólico** es un signo común de encontrar al examen clínico, hallándose en aproximadamente el 31% de los pacientes diagnosticados con CMHF mediante ecocardiografía (Paige *et al.*, 2009). Es más común que se presente en estados subclínicos de la enfermedad (Trehieu-Sechi, *et al.*, 2012). Se caracteriza por ser holosistólico que aumenta en intensidad al aumentar la frecuencia cardiaca (Dirven *et al.*, 2010), pero su grado e intensidad no se relaciona con la severidad de la enfermedad (Côté *et al.*, 2011).

Aunque los **sonidos de galope** son más comunes en otras enfermedades cardíacas, se pueden encontrar en un tercio de los pacientes con CMHF (Côté *et al.*, 2011). Los sonidos

cardiacos normales son debido al paso de flujo a través de las válvulas cardiacas, correspondiendo S_1 al momento del cierre de las valvas mitralica y tricúspide y S_2 al momento del paso de sangre a través de las válvulas aórtica y pulmonar (Gompf, 2008). Los sonidos de galope (S_3 y S_4) entonces, se definen como sonidos cardiacos extras a la auscultación cardiaca debido a la reverberación de las paredes ventriculares durante el llenado diastólico cuando existe rigidez o dilatación del ventrículo por una enfermedad cardiaca o aumento de la precarga (Côté *et al.*, 2011). S_3 es un tono más agudo que el segundo tono cardiaco, y se produce cuando el llenado pasivo del ventrículo es rápido. Se ausculta después de S_2 . En cambio, S_4 es un tono que se ausculta antes de S_1 . Se produce en sístole atrial, cuando éste eyecta el 20% restante del volumen sistólico a un ventrículo con paredes rígidas (Gompf, 2008), siendo de los dos sonidos de galope, el más frecuente de auscultar en CMHF (Côté *et al.*, 2011).

La **disnea** se relaciona con una complicación importante, que es la falla cardiaca congestiva (FCC), y que se define como un síndrome clínico debido a una disfunción diastólica, ocurriendo edema pulmonar o derrame pleural, debido al efecto retrógrado del flujo hacia el pulmón induciendo congestión pulmonar (Côté *et al.*, 2011). La CMHF es la causa más común de FCC en gatos (De Francesco, 2013). Los pacientes que la padecen pueden presentar taquipnea, disnea, letargia, posición ortopneica y presencia o no de sonidos agregados a la auscultación torácica (Côté *et al.*, 2011 y De Francesco, 2013). El edema pulmonar se presenta con mayor frecuencia que el derrame pleural, siendo aproximadamente de un 45% y de un 20% su porcentaje de presentación respectivamente (Rush *et al.*, 2002 y Ferasin *et al.*, 2003). Además, el edema pulmonar es la causa más importante de distrés respiratorio en gatos con falla cardiaca congestiva (Rush *et al.*, 2002).

Otras complicaciones son el tromboembolismo que ocurre principalmente en las arterias ilíacas y también la muerte súbita (Smith y Dukes-McEwan, 2012). El primero resulta en **paresia o plejia** principalmente de uno o ambos miembros pélvicos (Bowles *et al.*, 2010) además de dolor (Fuentes, 2012). En dicho caso las extremidades posteriores se encuentran frías y con pulso débil o ausente (Volk *et al.*, 2011). La muerte súbita ocurre mayormente en gatos jóvenes menores a 5 años, en donde el diagnóstico definitivo suele realizarse en la necropsia (Côté *et al.*, 2011). Sin embargo, puede ocurrir que la enfermedad solo se presente con alguna de las complicaciones descritas (edema pulmonar, derrame pleural y/o

el tromboembolismo), por lo que el diagnóstico se hace ya con signos de severidad de la enfermedad (Norsworthy *et al.*, 2011).

PATOLOGÍA

Dentro de los hallazgos *postmortem* se encuentran un corazón de mayor peso, presencia de trombos en las cavidades cardiacas, dilatación del atrio izquierdo y los hallazgos atribuibles a la falla cardiaca congestiva tal como la presencia de derrame pleural o edema pulmonar, evidenciado este último en un tejido pulmonar de color rojizo y con exudado espumoso dentro de la tráquea y/o en las vías respiratorias en general (Côté *et al.*, 2011). En el estudio histopatológico del miocardio, se puede encontrar: desorden de miofibrillas, arteriosclerosis coronaria y fibrosis intersticial (Côté *et al.*, 2011 y Kershaw *et al.*, 2012).

En cuanto al peso del corazón, se ha evidenciado que en gatos con CMHF puede ir desde 21 a 35 g a diferencia de gatos sanos cuyo corazón suele tener un peso inferior a los 20 g, (Kershaw *et al.*, 2012). En la relación peso cardiaco/kg de peso corporal también hay diferencias, siendo mayor a 6 en gatos con la enfermedad e inferior a 5 en gatos sanos aproximadamente (Côté *et al.*, 2011).

FISIOPATOLOGÍA

La alteración en la estructura de las proteínas del sarcómero, afecta su funcionalidad aumentando el estrés en el cardiomiocito. Lo anterior induce como respuesta la activación de quinasas, aumento de la sensibilidad al calcio y a factores de crecimiento, llevando al aumento en la síntesis de colágeno, hipertrofia del cardiomiocito y desorden de miofibrillas. La consecuencia macro es la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y fibrosis del miocardio, generando finalmente una disfunción diastólica (MacDonald, 2010 y Côté *et al.*, 2011).

Los cambios fenotípicos observados en esta enfermedad incluyen varios factores que promueven la hipertrofia de cardiomiocitos para compensar a aquellos que se encuentran alterados, a pesar de que esto produzca una mayor rigidez muscular y por ende, una disminución en la relajación diastólica (Kienle, 2008 y Côté *et al.*, 2011).

Una hipertrofia concéntrica severa junto con el aumento en la rigidez del miocardio puede reducir el volumen al final del diástole y por ende el volumen sistólico. Consiguientemente se activan diversos mecanismos compensatorios como el sistema renina angiotensina aldosterona debido a una reducción en la perfusión renal, llevando a un aumento del volumen sanguíneo y de la presión de llenado diastólico (Klein, 2013). A continuación se describen los principales cambios funcionales que suceden en la CMHF:

a) Disfunción diastólica: Es el principal problema en la CMHF y corresponde a la disminución en la habilidad del corazón para un llenado normal durante la relajación muscular diastólica (Côté *et al.*, 2011). Ocurre un retardo en la relajación del corazón que es causado por el desorden de miofibrillas antes descrito y por la hipoxia inducida debido a la isquemia que se produce en el miocardio debido a la compresión de las ramas coronarias por encontrarse rodeadas de áreas fibróticas (Maron, 2008 citado por Ferasin, 2009a). Además, al existir una frecuencia cardiaca mayor, hay menos tiempo para la recaptación de calcio en el retículo sarcoplásmico, por lo que éste se acumula en el sarcoplasma, manteniendo el ventrículo contraído por un tiempo mayor (Côté *et al.*, 2011).

b) Movimiento anterior sistólico de la válvula mitral (MAS): Ocurre en el 67% de los gatos diagnosticados con CMHF (Kienle, 2008). El velo anterior de dicha válvula es desplazado hacia el septo interventricular, creando una obstrucción dinámica a la eyección de sangre por la aorta durante el sístole (Ferasin, 2009a). La regurgitación mitrállica derivada de este hecho posee una severidad variable, pudiendo contribuir al aumento de la presión en el atrio izquierdo (Côté *et al.*, 2011).

Existen diversas hipótesis sobre la fisiopatología de MAS:

- 1) Según el efecto Venturi, un aumento de la velocidad en el flujo sanguíneo en un tracto de salida estrecho produce que el velo de la mitral se introduzca en dicho tracto, provocando una obstrucción en el flujo de salida en sístole (Sherrid *et al.*, 2000).
- 2) Teoría de desplazamiento: Debido a que los músculos papilares también se hipertrofian, desplazan con mayor fuerza las cuerdas tendíneas, produciendo éstas el movimiento del velo de la mitral hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo (Levine *et al.*, 1995). Además, dicho tracto se hace más estrecho debido a la

hipertrofia que también ocurre en el septo interventricular, contribuyendo a su vez a MAS, ya que aumenta la contractibilidad y la aceleración en la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo (Côté *et al.*, 2011).

En humanos este hecho puede provocar dolor, por lo que se cree que también pudiera ocurrir en gatos, manifestándose en un comportamiento más apático con los dueños o en un cese abrupto de las conductas de juego, las que reaparecen con el tratamiento (Côté *et al.*, 2011).

c) Dilatación del atrio izquierdo: El aumento del grosor del ventrículo izquierdo lleva a un aumento de presión de llenado (Côté *et al.*, 2011). Por lo tanto, una elevada presión diastólica en ventrículo izquierdo lleva a un aumento en la presión de llenado del atrio izquierdo, ocurriendo secundariamente una dilatación atrial izquierda (Ferasin, 2009a).

d) Falla cardíaca congestiva izquierda: Ocurre de forma secundaria en gatos con CMHF severa debido a la disfunción diastólica producida (Wess *et al.*, 2010). Al comenzar a fallar el ventrículo izquierdo, disminuye el gasto cardíaco y por ende la presión arterial sistémica, lo cual es captado por los barorreceptores arteriales activando el sistema nervioso simpático el cual aumenta la frecuencia cardíaca, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) produciendo vasoconstricción periférica y retención de sodio, lo que lleva a aumentar la presión sanguínea a valores cercanos a los normales (Klein, 2013). También se libera la hormona antidiurética (ADH) para disminuir la pérdida de líquido a través de la orina. Dicho aumento de la volemia se acumula en la vena pulmonar y aurícula izquierda, permitiendo así un aumento en la precarga y un aumento del volumen diastólico final en el ventrículo izquierdo. Si el daño cardíaco es permanente, estos mecanismos compensatorios se verán sobrepasados, se genera un flujo retrógrado de sangre hacia el atrio izquierdo, posteriormente a las venas pulmonares y finalmente al tejido pulmonar (causando edema pulmonar o incluso derrame pleural) (Klein, 2013).

e) Tromboembolismo arterial: Es una de las consecuencias de esta enfermedad, pudiendo presentarse en gatos con CMHF severa y con dilatación atrial de intensidad moderada a severa (Côté *et al.*, 2011). Esto se evidenció en el estudio realizado por Rush *et al.*, donde los gatos clasificados en el grupo de tromboembolismo arterial presentaron un tamaño de atrio izquierdo y dimensiones del ventrículo izquierdo mayores a los de los otros

tres grupos analizados (gatos con FCC, gatos con síncope y con enfermedad subclínica) (Rush *et al.*, 2002).

La mayoría de los trombos se forman en el atrio o en la aurícula izquierda (Tablin *et al.*, 2014) cuando ocurre uno o más de los componentes del triángulo de Virchow (hipercoagulabilidad, daño endotelial o estasis sanguínea) (VIRCHOW, 1856, citado por Tablin *et al.*, 2014). Al dilatarse la aurícula, la velocidad del flujo sanguíneo se reduce (éstasis), resultando en agregación y activación de plaquetas que llevan a la formación de un trombo (Furie y Furie, 2008 y Fuentes, 2012). Éste emboliza a través del torrente sanguíneo pudiendo alojarse en alguna rama del sistema arterial, siendo más frecuente el impacto en la trifurcación aórtica distal (Fuentes, 2012) (71% de los casos (Côté *et al.*, 2011)). Allí, las plaquetas del trombo liberan aminas vasoactivas causando vasoconstricción en arterias colaterales llevando a la falta de irrigación en la extremidad (Côté *et al.*, 2011). La incidencia varía entre el 12 y 17% de los casos (Payne *et al.*, 2010; Côté *et al.*, 2011).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Son diagnósticos diferenciales de la CMHF el hipertiroidismo, hipertensión sistémica, estenosis aórtica, feocromocitoma y acromegalia, causando éstos generalmente una hipertrofia miocárdica concéntrica simétrica con no más de un 50% de aumento de grosor de la pared miocárdica como adaptación a las alteraciones producidas (Kienle y Thomas, 2004), siendo generalmente revertida en meses luego de un tratamiento adecuado (Côté *et al.*, 2011).

- 1) Hipertiroidismo:** Es la enfermedad endocrina más común en gatos (Scott-Moncrieff, 2012). Se describe como un desorden multisistémico que afecta a gatos de mediana edad (seis a trece años) asociada a un exceso de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en el organismo debido a hiperplasia o adenoma tiroideo en la mayoría de los casos (Peterson, 2012; Scott-Moncrieff, 2012). En un estudio realizado en Santiago de Chile, se observó que esta enfermedad afectaría uno de cada 30 gatos mayores de 10 años (siendo el promedio de edad de presentación 12,5 años), correspondiendo un 85% de los 49 casos con esta enfermedad a ejemplares

mayores de 10 años. 15 de los pacientes con hipertiroidismo (31%) presentaron soplo (Sanz y Echeñique, 2010). Dentro de la signología cardíaca se encuentra taquicardia y soplo sistólico, debido a que las hormonas tiroideas estimulan la contractibilidad cardíaca e incrementan la tasa metabólica de todo el organismo (Sanz y Echeñique, 2010), contribuyendo al aumento de la frecuencia cardíaca y formación de flujo turbulento (MacDonald, 2010; Scott-Moncrieff, 2012), también presente en CMHF. El hipertiroidismo puede asociarse con una respuesta exagerada por parte de la corteza adrenal, causando en ambas glándulas un aumento de tamaño (Liu *et al.*, 1984, citado por Combes *et al.*, 2012) debido a la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales que ocasiona el hipertiroidismo (Combes *et al.*, 2012). Es por este aumento de tamaño que debe hacerse el diagnóstico diferencial con tumores adrenales bilaterales (Combes *et al.*, 2012). El diagnóstico se realiza mediante una buena anamnesis (por ejemplo paciente polifágico, bajo peso, poca tolerancia al calor), examen clínico y concentración sérica de hormonas tiroideas sobre el rango normal (Peterson, 2006; Sanz y Echeñique, 2010), estando estas normales en el caso de CMHF.

- 2) **Feocromocitoma:** Es un tumor de la médula adrenal productor de catecolaminas de rara presentación en gatos, que debe considerarse como diagnóstico diferencial ante la presencia de aumento de tamaño uni o bilateral de las glándulas adrenales (Andrew *et al.*, 2005; Calsyn *et al.*, 2010; Fryers y Elwood, 2014). Se puede presentar con letargia, intolerancia al ejercicio, taquicardia, hipertensión sistémica (Calsyn *et al.*, 2010). Para su diagnóstico, a parte de la historia clínica con episodios de colapso, debilidad, hipertensión sistémica y descarte de otras patologías como el hiperadrenocorticismismo (Herrera y Nelson, 2010), suele utilizarse el diagnóstico con imágenes (Reusch *et al.*, 2010). La ecografía abdominal (Lunn y Page, 2013), además de evidenciar una masa (Andrew *et al.*, 2005; Calsyn *et al.*, 2010 Wimpole *et al.*, 2010) permite evaluar el tamaño de las glándulas adrenales (Fryers y Elwood, 2014) y detectar la potencial invasión a vasos adyacentes (Lunn y Page, 2013).

- 3) Hipertensión sistémica:** Se define como un aumento persistente de la presión sistémica sobre los 160 mmHg. Puede ser de origen idiopático o secundario a alguna enfermedad sistémica y suele afectar a pacientes de entre nueve y doce años de edad (Stepien, 2011). Aumenta la postcarga y el estrés en el ventrículo izquierdo, causando un aumento de tamaño de los cardiomiocitos aumentando así el grosor de la pared ventricular por hipertrofia concéntrica (Côté *et al.*, 2011), pero siendo de menor magnitud que en la CMHF (Snyder *et al.*, 2001), siendo uno de los signos principales para descartar. Además, esta condición también puede inducir soplo sistólico (Snyder *et al.*, 2001). La manera de diagnosticarla es realizando mediciones de presión arterial seriadas en estado de reposo, con manguito, doppler y esfigmomanómetro, descartando patologías sistémicas (Stepien, 2011).
- 4) Estenosis aórtica:** Es un defecto congénito en el cual existe una malformación en la válvula aórtica o en el tejido adyacente a ella que no permite una correcta salida del flujo sanguíneo en sístole (Oyama *et al.*, 2010), por lo que se produce un aumento de la postcarga, desencadenando una hipertrofia concéntrica del miocardio (Côté *et al.*, 2011). El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía evaluando la velocidad de flujo y gradientes de presión para estimar el grado de obstrucción. En algunos casos se puede evidenciar la afección de la válvula aórtica (Kienle y Thomas, 2004; Oyama *et al.*, 2010).
- 5) Acromegalia:** Es un síndrome clínico debido a la secreción excesiva de la hormona de crecimiento debido a un adenoma somatotrópico funcional en la hipófisis (Greco, 2012). La hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo se produce debido a una estimulación directa de la hormona de crecimiento sobre los cardiomiocitos, aumentando su tamaño e induciendo fibrosis intersticial y aumento de colágeno (Greco, 2012). Los cambios ecocardiográficos que se evidencian son hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y dilatación del atrio izquierdo (Myers *et al.*, 2014). Para su diagnóstico se mide el factor de crecimiento 1 (IGF-1), presentándose sobre el valor normal (Greco, 2012).

2. METODOS DIAGNÓSTICOS

ECOCARDIOGRAFÍA

Los estudios muestran que desde un 14 a un 34% de los diagnósticos de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo realizados mediante ecocardiografía pueden ser atribuibles a CMHF (Côté *et al.*, 2011).

En un estudio realizado por Dirven *et al.* en 2010, en donde se realizó una evaluación de soplo en 57 gatos aparentemente sanos se evidenció que la causa de soplo en el 44% de ellos se debía a una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y dentro de ellos, el 36% presentaba además movimiento anterior sistólico de la válvula mitral, comprobado mediante ecocardiografía, siendo ambos fenómenos propios de la CMHF. En cuanto a la asociación de la presencia de soplo con alguna enfermedad cardiaca mediante ecocardiografía, se evidenció que el 77% de los gatos presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo que podría asociarse con CMHF (Dirven *et al.*, 2010).

Por lo tanto, la ecocardiografía es el principal método diagnóstico de esta enfermedad y de otras enfermedades miocárdicas en gatos (Silva *et al.*, 2013), ya que permite evaluar la función del corazón en general, resultando de utilidad en particular el que se pueda observar la hipertrofia concéntrica, la existencia de reflujo y evaluar la dilatación del atrio izquierdo (Côté *et al.*, 2011), tal como se describe a continuación:

Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo: Puede ser simétrica, afectando tanto la pared libre como el septo interventricular, o regional o asimétrica afectando uno de los dos segmentos mencionados, el ápex o los músculos papilares (Kienle y Thomas, 2004) (Véase la presentación simétrica en la Figura 2 y su comparación con un individuo sano en la Figura 1). La presentación asimétrica es la más frecuente (Kienle y Thomas, 2004; Côté *et al.*, 2011) y debido a la diversidad de su presentación, el diagnóstico se debe realizar posterior a varios exámenes de diferentes proyecciones en el modo bidimensional (Kienle y Thomas, 2004). La hipertrofia concéntrica se define al final de la diástole, cuando el grosor del tabique o de la pared libre del ventrículo izquierdo es mayor a 6 mm, siendo de 6 a 6,5 mm una hipertrofia concéntrica leve, de 6,6 a 7,5 mm moderada y mayor a 7,5 mm severa, según Côté *et al.* en 2011. Sin embargo, existen diversos valores ecocardiográficos normales para el gato propuestos por diferentes autores, evidenciándose a la

ecocardiografía bidimensional, modo M y doppler de onda pulsada que el grosor de la pared libre del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular era menor a 4,5 mm (Domanjko *et al.*, 2012) en gatos adultos aparentemente sanos no sedados, siendo levemente mayor a lo descrito por Nyland y Mattoon en 2004 (mayor a 3 mm aproximadamente, Tabla 2). Además, en este estudio se concluyó que felinos adultos con un grosor de pared del ventrículo izquierdo mayor a 5 mm podían presentar signos de CMHF leve, no concordando con lo presentado por Côté *et al.* en 2011, quienes establecieron que para el diagnóstico de CMHF leve el diámetro debe ser mayor a 6 mm.

En la Tabla 2 se detallan los valores ecocardiográficos más comunes de encontrar en Chile.

Tabla 2: Valores ecocardiográficos en modo M normales en el gato

AUTORES	MEDIDAS (CM)	
	SIVFD	GPVIFD
Jacobs y Knight, 1985	0,31 ± 0,04	0,33 ± 0,06
Bonagura <i>et al.</i> 1985, citado por Nyland y Mattoon, 2004	0,25 - 0,50	0,25 - 0,50
Moise y Dietz, 1986, citado por Nyland y Mattoon, 2004	0,50 ± 0,07	0,46 ± 0,05
Pipers <i>et al.</i> , 1979, citado por Nyland y Mattoon, 2004	0,45 ± 0,09	0,37 ± 0,08
Fox <i>et al.</i>	0,36 ± 0,08	0,35 ± 0,08
Soderberg <i>et al.</i>	-	0,31 ± 0,11

SIVFD: Septo interventricular al final de la diástole.; GPVIFD: Grosor de pared del VI al final de la diástole. (Fuente: Nyland y Mattoon, 2004).

Para medir el grado de hipertrofia, se utiliza la ecocardiografía en modo M, siendo además de gran utilidad la ecocardiografía bidimensional, siendo importante para la precisión de las medidas la técnica y la posición adquirida. La medición se realiza a nivel de los músculos papilares, debajo de las cuerdas tendíneas, lo que permite una evaluación global del grosor de dicho ventrículo (Kienle y Thomas, 2004). Por convención, la evaluación debe realizarse antes de la contracción atrial (Côté *et al.*, 2011).

La mejor vista para evaluar la hipertrofia concéntrica del septo interventricular es la paraesternal derecha en eje largo de cuatro cámaras (Kienle y Thomas, 2004). Por otro

lado, con la vista paraesternal derecha en eje largo de tracto de salida izquierdo (o eje largo de cinco cámaras) puede diagnosticarse además la presencia de MAS (Movimiento anterior sistólico de la válvula mitral) (Kienle y Thomas, 2004), que estaría asociado a una mayor sobrevida (Payne *et al.*, 2013), ya que de 18 pacientes con CMHF que sobrevivieron, 16 presentaban MAS (89%) y de 21 pacientes que fallecieron, 10 no lo presentaban (48%) (Fox, *et al.*, 1995). En otro estudio se evidenció que aquellos que mostraban MAS tenían un promedio de sobrevida de 3.617 días en relación a aquellos que no la exhibían (372 días) (Payne *et al.*, 2010), encontrándose además que la presencia de MAS era menos común en gatos sintomáticos (Payne *et al.*, 2010).

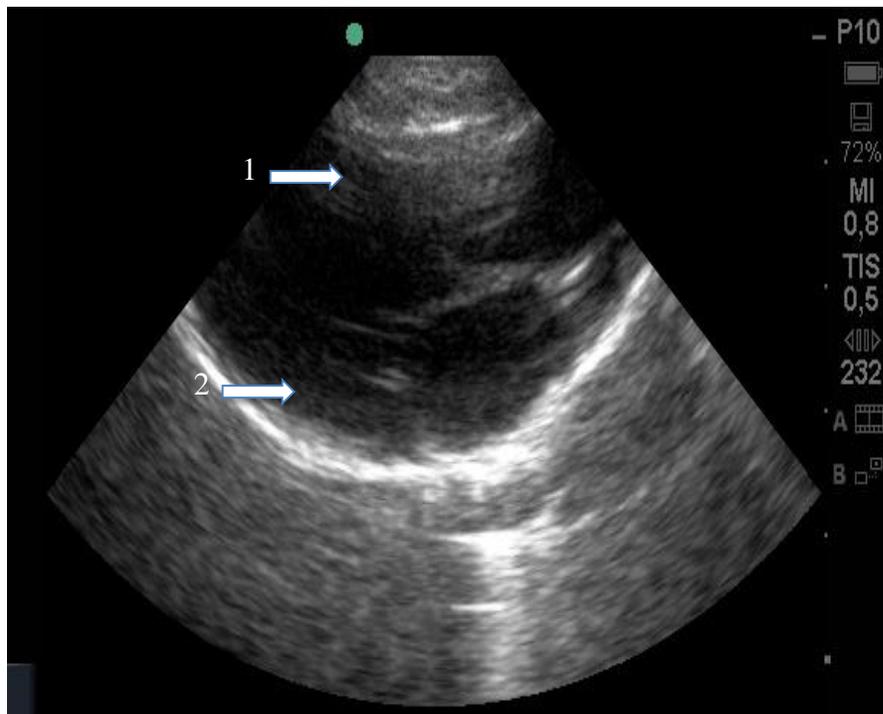


Figura 1: Imagen ecocardiográfica bidimensional en eje largo de cuatro cámaras de un paciente felino normal. (1) Septo interventricular. (2) Pared libre ventrículo izquierdo. (Gentileza Dr. Sáez, 2016)

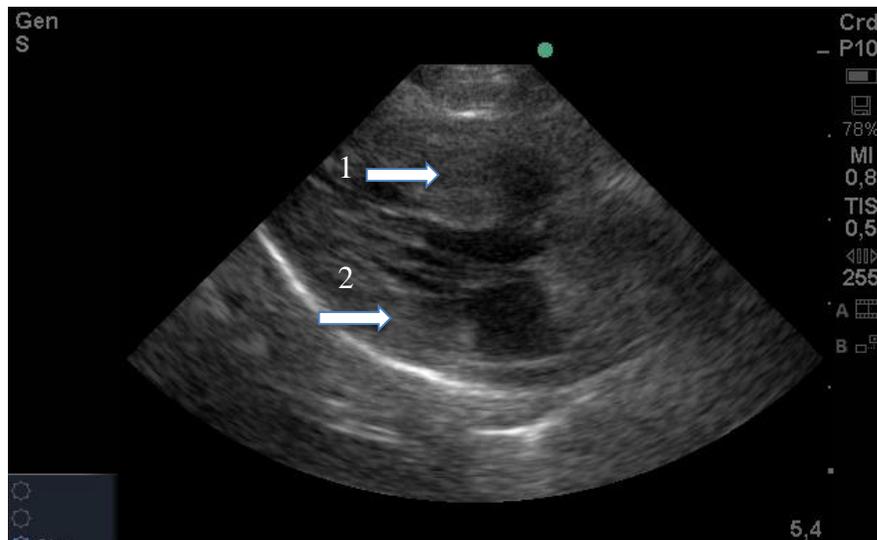


Figura 2: Imagen ecocardiográfica bidimensional en eje largo de cuatro cámaras de un paciente felino con CMH. Nótese la hipertrofia del septo interventricular (1) y de la pared libre del ventrículo izquierdo (2). (Gentileza Dr. Sáez, 2012).

Dilatación del atrio izquierdo: Es importante evaluar, ya que aquellos gatos que la presentan poseen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo o falla cardíaca congestiva (Côté *et al.*, 2011). La medición del diámetro de dicho atrio se puede realizar en modo M, donde la relación del diámetro del atrio izquierdo con el de la raíz de la aorta (AI:Ao) debe ser cercano a 1,0. Si es mayor a 1,5 se considera dilatación atrial izquierda (Kienle y Thomas, 2004; Abbott y MacLean, 2006). Sin embargo, la medición del diámetro atrial izquierdo y aórtico también se puede realizar en modo bidimensional en la vista paraesternal derecha en eje corto a nivel de la aorta cuando la válvula aórtica se encuentra cerrada (Kienle y Thomas, 2004). Para medirla, se utiliza la ecocardiografía bidimensional en el eje corto paraesternal derecho al nivel de la válvula aórtica y posteriormente se compara con el diámetro de la aorta (Côté *et al.*, 2011). Se mide desde la base del corazón hasta la aorta (Côté *et al.*, 2011). En estos pacientes también es común hallar distensión de la vena pulmonar a nivel del techo del atrio (Côté *et al.*, 2011). Es importante destacar que medir la dilatación atrial en aquellos gatos que presentan derrame pleural, permite diferenciar si fue producto de una falla cardíaca congestiva o por una enfermedad respiratoria (Côté *et al.*, 2011).

Se ha evidenciado que el tamaño del atrio izquierdo en gatos sanos es de $12,3 \pm 1,4$ mm (Jacobs y Knight, 1985) y en aquellos que poseen edema pulmonar y derrame pleural es de 18 y 20 mm respectivamente (Johns *et al.*, 2012); éste último valor igual lo exhiben aquellos que presentan tromboembolismo (Rush *et al.*, 2002), lo que podría relacionarse con el pronóstico, ya que la presencia de falla cardiaca congestiva y tromboembolismo son condiciones que empeoran el pronóstico de la enfermedad (Payne *et al.*, 2010).

También se puede observar la presencia de algún trombo, observándose una estructura hipoecoica (con baja intensidad de ecos (Nyland y Mattoon, 2004)) dentro del atrio o aurícula (Côté *et al.*, 2011) (Figura 3).

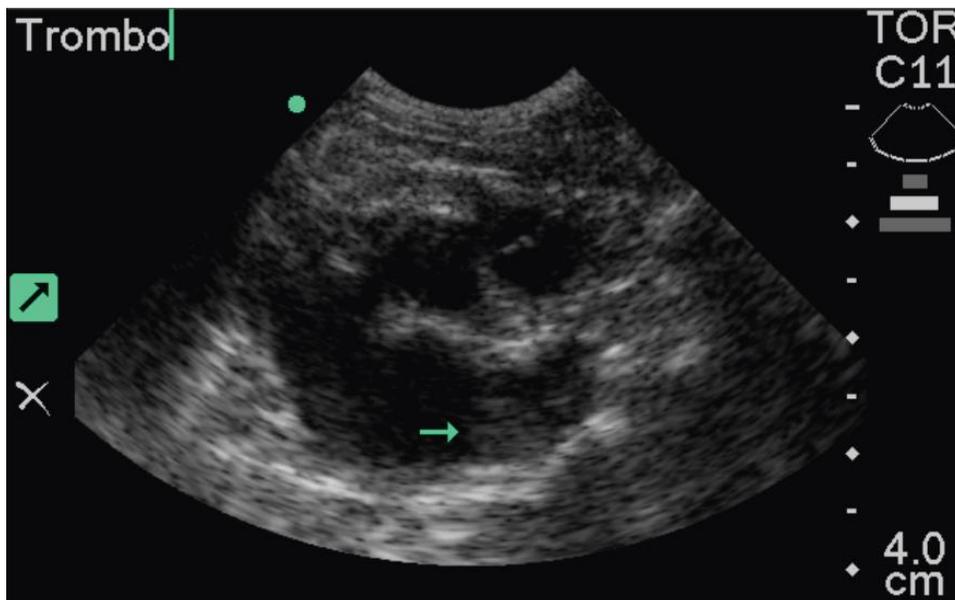


Figura 3: Presencia de trombo en atrio izquierdo (flecha). (Gentileza Dr. Sáez, 2007).

Función diastólica: El método de elección para su evaluación es la ecocardiografía Doppler (Fuentes, 2008), que mide el cambio de frecuencia que existe cuando el haz de ultrasonido impacta las células sanguíneas, permitiendo valorar el tiempo, el sentido del flujo y las características que éste posee, si es laminar o turbulento (Kienle y Thomas, 2004).

Se puede observar además la funcionalidad de la válvula mitral, el flujo de la vena pulmonar (Schober, *et al.*, 2003) y es también de utilidad la medición ecocardiográfica del atrio izquierdo (Linney *et al.*, 2014).

La evaluación del flujo mitrálíco con el Doppler espectral de onda pulsada ha sido utilizado para medir la disfunción diastólica en diversas enfermedades cardiacas tanto en humanos como en animales (Schober, *et al.*, 2003; Côté *et al.*, 2011), ya que permite identificar de manera precisa la existencia de flujo alterado en zonas específicas del corazón (Kienle y Thomas, 2004). Se puede observar además, en el modo M, el tiempo de relajación isovolumétrico (ISVT) que se define como la disminución de la presión del ventrículo izquierdo a un volumen constante para comenzar con el llenado del mismo, la onda diastólica temprana (onda E) que corresponde al llenado pasivo rápido ventricular y la onda diastólica tardía (onda A) correspondiente al sístole atrial, siendo normal una relación E:A mayor a 1 (Zile y Brutsaert, 2002; Kienle y Thomas, 2004). En CMHF se ha visto que existe un retraso en ISVT ($76 \pm 3,1$ ms, siendo en gatos sanos $46 \pm 3,3$ ms), en la onda E ($0,54 \pm 0,04$ m/s, siendo en gatos sanos $0,7 \pm 0,04$ m/s) y la relación E:A suele ser menor a 1 (McIntosh *et al.*, 1999).

Su evaluación contribuye con información para evaluar la progresión de la enfermedad y la terapia administrada (Côté *et al.*, 2011). Incluso se ha detectado antes la disfunción diastólica que la hipertrofia del ventrículo izquierdo en modelos experimentales de felinos con CMHF (Côté *et al.*, 2011).

Flujo turbulento: El Doppler color permite su evaluación al observar la formación de un mosaico con diversas tonalidades de los colores primarios utilizados, que generalmente es rojo para aquel flujo que se acerca al transductor y azul para el que se aleja (Kienle y Thomas, 2004). La vista utilizada es la vista eje largo de tracto de salida y la severidad va desde insignificante hasta moderada (Côté *et al.*, 2011).

Se han evidenciado casos de CMHF en que la hipertrofia ocurre en los músculos papilares, produciendo un soplo sistólico debido a la turbulencia de flujo en esa zona (MacLea *et al.*, 2013) y no a la forma típica de MAS, por lo que se debe tener en cuenta esta variabilidad de la enfermedad al establecer un pronóstico y diagnóstico de ella y no cegarse a las formas más clásicas de CMHF.

La velocidad del flujo inter atrial medida con el doppler espectral de onda pulsada, es de utilidad para evaluar la predisposición a tromboembolismo, definiéndose como anormal un flujo menor a 0,25 m/s (Schober y Maerz, 2005). También se puede observar un aumento de la ecogenicidad de la sangre en la aurícula (Signo del humo), debido al enlentecimiento del flujo y agregación celular, pudiendo ser indicador de un estado protrombótico, asociado a velocidades de flujo inter atrial inferiores a 0,25 m/s (Schober y Maerz, 2006).

RADIOGRAFÍA TORÁCICA

Este método suele utilizarse con frecuencia cuando se sospecha alguna enfermedad cardiaca y/o pulmonar (Benigni *et al.*, 2009). Resulta de gran utilidad cuando se presentan anomalías respiratorias para evaluar la presencia de falla cardiaca congestiva (Benigni *et al.*, 2009).

Además se puede evaluar la existencia de cardiomegalia, representando de un 60 a 90% de los casos de CMHF (Côté *et al.*, 2011), observándose un aumento de la silueta cardiaca (Norsworthy *et al.*, 2011). El tamaño del corazón se evalúa en una radiografía latero lateral derecha, expresando el largo y ancho de la silueta cardiaca mediante el índice cardio vertebral expresado en longitudes vertebrales. Lo normal en gatos es de $7,5 \pm 0,3$ longitudes vertebrales (Litster y Buchanan, 2000). Se ha evidenciado que aquellos gatos con FCC tienen un mayor índice cardiovertebral ($9,2 \pm 0,8$) que aquellos que tienen enfermedad respiratoria de origen primario ($7,7 \pm 0,8$) (Fox *et al.*, 2009). Otro estudio realizado por Sleeper *et al.* en 2013, consistió en evaluar si el índice cardio vertebral es útil para diferenciar si la disnea respiratoria es por causa cardiaca o respiratoria; un índice cardio vertebral en vistas latero lateral mayor a 9,3 es indicativo de enfermedad cardiaca.

La dilatación de la aurícula izquierda se identifica con mayor claridad en una radiografía ventrodorsal o dorsoventral, dándole al corazón un aspecto de “corazón de San Valentín” (Côté *et al.*, 2011) (Figura 4).

Gatos con enfermedad cardiaca izquierda, tienen valores más altos de índice cardio vertebral que animales controles (Guglielmini *et al.*, 2014). Además, si la clasificación de la dilatación atrial es moderada o severa, los índices son más altos que en gatos sanos o con

dicha dilatación de intensidad leve. Una relación AI:Ao alta es propia de gatos con enfermedad cardíaca izquierda y aún mayor en pacientes con dilatación del AI moderada a severa. Estos valores ecocardiográficos tienen una buena relación con los índices radiográficos (Guglielmini *et al.*, 2014). Por lo tanto, en este estudio también se evidencia que una enfermedad cardíaca produce cambios en la silueta del corazón, concordando con estudios anteriores. Cabe mencionar que este índice tiene una sensibilidad de 0,91 y especificidad de 0,82 para diferenciar pacientes con enfermedad cardíaca izquierda con dilatación atrial izquierda moderada o severa de pacientes sanos, en una radiografía latero lateral, no así para diferenciar gatos con dilatación atrial leve (Guglielmini *et al.*, 2014).



Figura 4: Vista dorsoventral de radiografía torácica de felino con CMH donde se observa la dilatación atrial (flecha). Tomado de: Côté *et al.*, 2011. Feline Cardiology.

En cuanto a la evaluación de la presencia de cardiomegalia y dilatación del atrio izquierdo se ha observado que más de un tercio de gatos con FCC presenta dilatación de dicho atrio al estudio ecocardiográfico bidimensional, pero no al analizar las radiografías y aquellos en los que si se dimensiona una dilatación atrial en radiografías presentan una dilatación de moderada a severa a la ecocardiografía (Schober *et al.*, 2014).

Por otro lado, es un método diagnóstico que permite evaluar las venas pulmonares de manera no invasiva y puede diferenciar un edema pulmonar de otras causas que generan los mismos signos, como la bronconeumonía (Benigni *et al.*, 2009). Dentro de los hallazgos radiográficos de FCC se encuentra la dilatación del atrio izquierdo, la distensión de la vena pulmonar en algunos casos, y en cuanto a pulmón, el edema pulmonar y el derrame pleural.

Otra de las ventajas de esta herramienta es la posibilidad de monitorear la progresión de la enfermedad y la efectividad del tratamiento para la FCC (Côté *et al.*, 2011). Se han descrito las apariencias radiográficas del edema pulmonar cardiogénico en gatos, mostrando gran variación en su presentación. En todos los casos se presenta patrón intersticial, dentro de los cuales el 83% de los pacientes presentó también patrón alveolar, algunos con broncograma aéreo; 70% patrón intersticial y vascular y, un 61% patrón intersticial y bronquial. En cuanto a la distribución del edema pulmonar, éste puede ser uniforme/difuso en el 17% de los pacientes, no uniforme/difuso en el 61%, multifocal en el 17% y focal en el 4% de los pacientes (Benigni *et al.*, 2009).

RESONANCIA MAGNÉTICA

Se han realizado pocos estudios sobre resonancia magnética y su uso diagnóstico en CMHF, pero en humanos se utiliza para el diagnóstico temprano de cardiomiopatía hipertrófica (Gilbert *et al.*, 2010). 1 de 26 gatos con CMHF severa evidenció realce del contraste en el miocardio, el cual se ha visto que se acumula en un miocardio fibrótico en humanos, por lo que la resonancia no sería de utilidad para evaluar el grado de fibrosis del miocardio en gatos, probablemente por tener una distribución distinta de la fibrosis, menos evidente a la resonancia magnética (MacDonald, *et al.*, 2005). Por otro lado, se ha evidenciado que la resonancia magnética no es una herramienta de utilidad para identificar disfunción diastólica en gatos con CMHF moderada o severa (MacDonald *et al.*, 2006).

Es el método más preciso para establecer la hipertrofia del ventrículo izquierdo, ya que entrega información sobre volumen y masa ventricular en tres dimensiones y proporciona una visualización más amplia de las estructuras cardíacas (Côté *et al.*, 2011), pero su alto costo y difícil acceso, sumado a que en este examen es necesario anestesiarse al paciente, hacen que en la práctica no se utilice como método diagnóstico (Côté *et al.*, 2011). Además

de que actualmente su uso en animales se encuentra restringido a las investigaciones del sistema cardiovascular (Côté *et al.*, 2011).

MEDICIÓN DE BIOMARCADORES PLASMÁTICOS:

Péptidos natriuréticos :

a) Péptido natriurético cerebral (BNP)

El peptido natriurético cerebral (BNP) es una neurohormona especie específica secretada por los cardiomiocitos del atrio y ventrículo como respuesta al aumento de presión, afección del miocardio, sobrecarga de volumen (Conolly, 2010; Wess *et al.*, 2011) o debido a endotelina I. Se secreta como una pre hormona, que es liberada por los cardiomiocitos en forma activa (BNP) e inactiva (NT pro-BNP). Esta última posee una vida media más larga y por lo tanto mayor permanencia en la sangre, por lo que ha sido útil como marcador de enfermedad cardiaca (Conolly, 2010; Wess *et al.*, 2011) y FCC (Conolly *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2009). Además poseen propiedades antifibróticas y antihipertróficas en cardiomiocitos, fibroblastos cardiacos y células endoteliales. BNP es más dependiente de la carga de volumen, por lo que tiene una alta relación con la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. La prueba para detectar NT pro- BNP que se aplica en gatos utiliza la técnica de ELISA y tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 87% para discriminar entre falla cardiaca y enfermedad respiratoria, también para detectar enfermedad cardiaca en pacientes asintomáticos, pero con una sensibilidad menor que la anterior (Côté *et al.*, 2011).

En un estudio realizado por Wess *et al.* en 2011, se quiso evaluar la efectividad de NT pro-BNP como prueba diagnóstica de CMHF. Este péptido es un buen marcador de CMHF y su concentración plasmática se relaciona con la severidad de la enfermedad. En cuanto a su valor de corte, niveles de NT pro-BNP mayores a 100 pmol/L, son altamente sugerentes de CMHF, en cuyo caso se sugiere realizar ecocardiografía para confirmar el diagnóstico. Valores entre 50 y 100 pmol/L se recomienda repetir la prueba en unas semanas o realizar una ecocardiografía. Otro estudio realizado para evaluar la importancia diagnóstica de NT pro-BNP en gatos asintomáticos con dilatación cardiaca demostró que si sería una prueba diagnóstica de utilidad para indicar dicha afección, ya que los valores del péptido fueron

significativamente más altos que el grupo control, comparándose con el índice cardio vertebral en la radiografía torácica y la relación atrio izquierdo con la aorta a la ecocardiografía (Tominaga *et al.*, 2011). También se quiso evaluar la efectividad diagnóstica de NT-proBNP para diferenciar entre aquellos gatos con cardiomiopatía asintomática de aquellos gatos sanos, dando como resultado un aumento de dicho biomarcador en los pacientes con enfermedad oculta (asintomáticos), y a su vez, aumentando en aquellos pacientes con relación AI:Ao mayor a 1,5 y estando positivamente correlacionada con la medición de la pared libre del ventrículo izquierdo en diástole y con el aumento de troponina cardíaca I, pero no se evidenció relación en cuanto a representar severidad de la enfermedad, ya que no hubo diferencia significativa entre los valores de aquellos gatos con CMHF que presentaban solo hipertrofia de la pared libre con aquellos que presentaban además en el septo interventricular (Fox *et al.*, 2011). Esto no concuerda con lo publicado por Wess *et al.*, 2011, por lo que serían necesarios más estudios para evaluar la relación de este biomarcador con la enfermedad (Fox *et al.*, 2011).

b) Péptido natriurético atrial (ANP)

Neurohormona especie específica sintetizada principalmente en atrio y aurículas como respuesta a una sobrecarga de volumen o estrés de la pared cardíaca (Biondo *et al.*, 2003). Se secreta como una pre hormona (NT-pro ANP) la cual posee mayor estabilidad que ANP, por lo que NT-proANP es la utilizada (Conolly *et al.*, 2008). También posee propiedades antifibróticas y antihipertróficas (Côté *et al.*, 2011). Se ha evidenciado que la concentración sanguínea de este marcador junto a NT-pro BNP aumenta significativamente en gatos con CMHF y FCC en comparación a aquellos que no producen FCC (Conolly *et al.*, 2008).

También se han realizado estudios para ver la efectividad diagnóstica de dichos péptidos para diferenciar entre gatos con enfermedad respiratoria de causa cardíaca o no cardíaca, donde se demostró que tanto NT-proBNP y NT-proANP aumentan su concentración en aquellos pacientes con FCC respecto a aquellos con enfermedad respiratoria sin causa cardíaca, siendo un aumento mayor para NT-proBNP, estableciendo un valor de corte de 220 fmol/mL con una sensibilidad de 93,9% y especificidad de 87,8% (Conolly *et al.*, 2009), concordando con estudios anteriores (Conolly *et al.*, 2008).

Troponina cardiaca I (cTnI)

Es una proteína específica de los cardiomiocitos (Wells *et al.*, 2014) que unida a la actina regula la unión del calcio y la interacción entre actina y miosina, siendo liberada a circulación sistémica cuando dichas células presentan algún daño en su membrana (Oyama, 2013; Wells *et al.*, 2014). No es especie específica, ya que es la misma molécula para todos los mamíferos (Conolly *et al.*, 2003) por lo que podrían utilizarse las mismas pruebas que ya se utilizan en humanos (Wells *et al.*, 2014). Ha demostrado ser un buen marcador para la detección de injuria en el miocardio (Langhorn *et al.*, 2014), mediante ensayo inmunométrico, obteniendo una sensibilidad y especificidad de 87 y 84% respectivamente, pero no es específica para determinar la causa (Conolly *et al.*, 2003).

En un estudio para determinar si cTnI podía ser de utilidad para discriminar entre disnea provocada por enfermedad no cardiaca o cardiaca se evidenció que en este último grupo si poseía un aumento mayor de dicho marcador comparado con los primeros, a una concentración de $\geq 1,43$ ng/ml con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 58% (Herndon *et al.*, 2008). Por otro lado, en otro estudio se observó la correlación de este biomarcador con NT-proBNP en gatos con enfermedad respiratoria primaria y en aquellos con FCC, demostrándose que ambos biomarcadores poseían una correlación significativa en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria primaria, pero no en los que presentaban problemas respiratorios de origen cardiaco, siendo la causa de esto desconocida ya que se esperaba que ambos se correlacionaran en enfermedad cardiaca, por lo que según este estudio, cTnI no sería de mucha utilidad para diagnosticar FCC y por ende alguna enfermedad cardiaca (Fox *et al.*, 2009).

En cuanto a la efectividad pronóstica de los biomarcadores, se realizó un estudio para evaluar si la medición de NT-proBNP y/o cTnI tiene utilidad en el pronóstico de CMHF, evidenciando que aquellos con cTnI $> 0,7$ ng/ml tenían una esperanza de vida menor (40 días aproximadamente), al igual que los que poseían NT-proBNP > 250 pmol/L (764 días aproximadamente), no presentando diferencias aquellos que solamente poseían cTnI $> 0,7$ ng/ml con los pacientes que presentaban ambos valores aumentados, por lo que NT-proBNP no sería un marcador independiente del pronóstico de vida de los pacientes (Borgeat *et al.*, 2014), concordando con lo presentado por Langhorn *et al.*, 2014,

demostrando que cTnI y cTnT serían biomarcadores del pronóstico de CMHF. Además, se demostró que cTnI era un gran marcador para pronóstico junto a la dilatación atrial y la FCC, por lo que sería bueno su uso en la práctica clínica si es que no se tiene acceso de inmediato a la ecocardiografía por ejemplo (Borgeat *et al.*, 2014).

Endotelina I (ET-1)

Es producida principalmente en células endoteliales cardiacas y de otros órganos. Aparte de su propiedad vasoconstrictora, tiene un efecto hipertrófico en cardiomiocitos y promueve la activación de fibroblastos cardiacos (Prosek *et al.*, 2004). Sus niveles plasmáticos aumentan en enfermedad cardiaca en gatos, incluyendo CMHF (Prosek *et al.*, 2004).

Prosek *et al.* en 2004 realizaron un estudio en donde observaron que había una asociación positiva entre ET-1 y la relación de tamaño de AI:Ao, además de aumentar ET-1 plasmática en relación a la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Hormona del crecimiento

Induce el crecimiento de cardiomiocitos, aumentando la sensibilidad al calcio de éstos, con lo cual aumenta la contractibilidad (Côté *et al.*, 2011). Gatos con CMHF tienen un aumento sérico de esta hormona, representada en un 61% de los gatos con CMHF, siendo leve el aumento comparado con gatos que presentan cardiomegalia (Kittleson, *et al.*, 1992).

Se ha evidenciado que gatos de raza Maine Coon con CMHF tienen una condición corporal mayor y poseen niveles sanguíneos de IGF-1 (Factor de crecimiento 1) más altos que gatos sanos de la misma raza, lo que podría influir en la presentación de la enfermedad (Freeman *et al.*, 2013), lo que coincide con lo descrito por Kittleson *et al.* en 1992. Concordando con el estudio anterior, se ha observado que aquellos gatos con CMHF independiente de la raza presentan mayor peso corporal a los 6 meses de edad que gatos sanos incluso de un año de edad, siendo los valores 3 kg y de 4 a 5 kg aproximadamente, pero los gatos utilizados fueron de diferentes razas, las cuales difieren en tamaño, por lo que uno esperaría encontrar cierta diferencia en cuanto al tamaño del corazón, por consiguiente, los rangos ecocardiográficos para definir hipertrofia ventricular podrían no ser apropiadas para todos

los tamaños de gatos (Freeman *et al.*, 2014). Otro estudio evaluó si características corporales (peso corporal, longitud humeral, tamaño del corazón, longitud y ancho de la cabeza y circunferencia abdominal) y concentraciones séricas de IGF-1 de gatos con CMHF eran mayores en comparación con gatos sanos, evidenciando que aquellos con CMHF si presentaban dichas características con valores mayores respecto del grupo control, pero los valores de IGF-1 no tuvieron diferencias significativas, por lo que coincide por lo mencionado anteriormente en el estudio de Freeman *et al.* en 2014 en cuanto a tamaño corporal, pero no así con las concentraciones de IGF-1 (Yang *et al.*, 2008).

3. TRATAMIENTO

El tratamiento se orienta a intentar disminuir la hipertrofia del ventrículo izquierdo, mejorar el rendimiento diastólico, tratar la falla cardiaca congestiva y prevenir la presentación de tromboembolismo en aquellos felinos que se encuentran predispuestos (MacDonald, 2010). Para cada uno de estos propósitos, se utilizan distintos tipos de drogas, como beta-bloqueadores como el atenolol o bloqueadores de canales de calcio como el diltiazem. En caso de falla cardiaca congestiva se utilizan diuréticos (MacDonald, 2010).

El tratamiento de esta enfermedad se realiza con los siguientes fármacos:

- Bloqueadores de canales de calcio (diltiazem, amlodipino)
- Beta- bloqueadores (atenolol)
- Diuréticos (Furosemida)
- Trombolíticos

En casos de angustia o ansiedad en pacientes con problemas respiratorios, se puede utilizar un tranquilizante como acepromacina, un neuroléptico que actúa a nivel del sistema nervioso central bloqueando los receptores post sinápticos de dopamina, disminuyendo la tasa metabólica basal. Para reducir la ansiedad, se utilizan dosis de 0,05 mg/kg EV, IM o SC (Plumb, 2008).

1) Diltiazem: Es el de elección dentro de los bloqueadores de los canales de calcio (Ferasin, 2009b), ya que mejora la relajación del músculo cardiaco y la frecuencia cardiaca, produce vasodilatación coronaria, mejora parámetros ecocardiográficos y radiográficos, además de que se ha evidenciado que posterior a un largo período de tratamiento puede

mejorar la hipertrofia del miocardio en algunos pacientes (Bright y Golden, 1991). Su mecanismo de acción es inhibir el flujo del ión calcio desde el medio extra celular al cardiomiocito y a las células del músculo liso vascular, llevando así a una disminución de la contractibilidad y a una vasodilatación. Además, enlentece la conducción a nivel del nodo atrio-ventricular (Plumb, 2008). La dosis que se utiliza en gatos es de 7,5 mg/gato y debe administrarse cada 8 horas, lo que puede ser un problema para los propietarios (Ferasin, 2009b).

2) Amlodipino: Bloqueador de canales de calcio, es un potente vasodilatador adicionado a la terapia de estos pacientes en caso que presenten hipertensión arterial (Tidholm, 2010), debido a su efecto renoprotector, produciendo además dilatación de arteriolas aferentes, aumentando la tasa de filtración glomerular (Tidholm, 2010). Inhibe el flujo de iones calcio en cardiomiocitos y células vasculares, ejerciendo un buen efecto a nivel periférico. La dosis es de 0,6 mg una vez al día (Plumb, 2008).

3) Atenolol: Del grupo de los beta-bloqueadores, fue usado de preferencia (agonista selectivo de receptor beta-1) por su menor riesgo de producir broncoespasmo. Disminuye la frecuencia cardiaca (Fuentes, 2003), el gasto cardiaco y la presión arterial sistémica (Plumb, 2008). Se puede administrar cada 12 o 24 horas, lo que es una ventaja frente a otros medicamentos como el propanolol o el diltiazem (Ferasin, 2009b). Ha sido desplazado por las ventajas de los fármacos anteriormente expuestos.

4) Furosemida: En el caso de los diuréticos en pacientes con falla cardiaca congestiva, se utiliza este fármaco (Ferasin, 2009b) por estar indicado para el tratamiento del edema pulmonar (Plumb, 2008). Es un diurético de asa cuya función es inhibir la absorción de electrolitos, inhibir la reabsorción de iones sodio y cloruro en la porción ascendente del asa y aumentar la excreción de potasio en el túbulo distal. Todo esto lleva a la excreción de agua y aumento de la diuresis (Plumb, 2008; Harada *et al.*, 2015).

5) Trombolíticos: El tratamiento para tromboembolismo puede ser utilizado en aquellos pacientes que lo presentan o en aquellos predispuestos, es decir, que a la ecocardiografía presenten una dilatación severa del atrio izquierdo o que se evidencia la presencia de un trombo en dicho atrio (Fuentes, 2012). Para los pacientes que lo presentan, el tratamiento es controversial, ya que remover el coágulo mediante cirugía no es tan sencillo y el

procedimiento es de alto riesgo para el paciente (Fuentes, 2012). Por otro lado, el tratamiento con trombolíticos no presenta grandes diferencias en cuanto a mortalidad comparado con pacientes que no han recibido tratamiento (Moore *et al.*, 2000; Welch *et al.*, 2010), ya que al reperfundir tejido que ha sido sometido a isquemia habrá paso de metabolitos al resto del organismo que pueden poner en riesgo la vida del paciente (Fuentes, 2012).

Los anticoagulantes usados como la heparina, estreptoquinasa y aspirina, tienen variada efectividad, siendo en algunos casos mayor el riesgo de hemorragia, por lo que es importante hacer un monitoreo constante del tratamiento y que el paciente lleve una vida *indoor* (que permanezca dentro de la casa, sin salir al exterior) (Fuentes, 2012). También se ha utilizado aspirina, antiinflamatorio no esterooidal, en dosis bajas ya que disminuye la agregación plaquetaria, pero debe usarse con cuidado debido a la inhabilidad del gato para metabolizar y excretar sus metabolitos (Plumb, 2008).

DROGAS EN ESTUDIO

Ivabradina

La ivabradina es un fármaco cronotrópico negativo que se utiliza para el tratamiento de la isquemia en enfermedad cardíaca en humanos (Riesen *et al.*, 2012). Es un inhibidor selectivo del flujo de iones sodio y potasio en el nodo atrio-ventricular, sin afectar otras células cardíacas (Riesen *et al.*, 2010), disminuyendo la frecuencia cardíaca (Riesen *et al.*, 2012) y así permitiendo mayor tiempo para el llenado diastólico (Blass *et al.*, 2014). Se ha demostrado que en gatos sanos disminuye la frecuencia cardíaca a dosis de 0,1; 0,3 y 0,5 mg/kg luego de un par de horas de la administración y que la duración del efecto fue al menos de 12 horas (Riesen *et al.*, 2010; Cober *et al.*, 2011), similar al atenolol. También se ha demostrado que en los pacientes sometidos a estrés (ruidos fuertes), la frecuencia cardíaca disminuye de manera importante, sobre todo en dosis de 0,3 y 0,5 mg/kg (Cober *et al.*, 2011). También que además de disminuir la frecuencia cardíaca, disminuye la presión sistólica, evaluado mediante ecocardiografía (Riesen *et al.*, 2011). Otro punto importante es que se ha visto que no afecta de manera significativa el funcionamiento del atrio izquierdo y que disminuye la frecuencia cardíaca tanto en reposo como al realizar estimulación del

sistema simpático en gatos anestesiados, a diferencia de los beta bloqueadores, lo cual sería beneficioso en casos de estrés y sobre excitación (Riesen *et al.*, 2012).

Se ha evidenciado además, que esta droga reduce la obstrucción dinámica del tracto de salida izquierdo en gatos con CMH pre clínica, al igual que el atenolol, evidenciándose que ambos medicamentos disminuyen la frecuencia cardiaca y la obstrucción del tracto de salida izquierdo, siendo mayor la disminución con atenolol (Blass *et al.*, 2014). En cuanto al tamaño del atrio izquierdo, atenolol disminuye sus dimensiones y la ivabradina las aumenta en una pequeña magnitud, lo que no coincidiría con lo presentado por Riesen *et al.* en 2012.

Respecto a estudios de farmacocinética, se ha evidenciado que la vida media de la ivabradina en plasma es de 3,52 horas en gatos, levemente superior a lo que permanece en perros y humanos, 2 horas aproximadamente (Riesen *et al.*, 2010), y siendo la vida media para el diltiazem en gatos de 2 horas aproximadamente (Johnson *et al.*, 1996).

En cuanto a estudios ecocardiográficos realizados en ivabradina sólo se ha demostrado que reduce la obstrucción dinámica del tracto de salida. En cuanto a la presión sistémica, la ivabradina ha demostrado tener efectos mínimos sobre ella (Riesen *et al.*, 2011; Riesen *et al.*, 2012), por lo que en los casos en que se presente hipertensión en pacientes con CMHF, habría que administrar de forma complementaria al tratamiento algún fármaco antihipertensivo.

4. DISCUSIÓN

1. Métodos Diagnósticos

Según esta revisión, existen varias posibilidades de diagnóstico, actualmente algunos complementarios entre ellos, algunos con buena sensibilidad pero no así su especificidad, otros aún están en estudio; al ser esta enfermedad una de las cardiopatías más frecuentes y graves en gatos, se hace imprescindible su diagnóstico y tratamiento precoz, por esa razón la investigación está orientada hacia esos fines, y en ese sentido el examen que actualmente da la mejor información es la ecocardiografía.

Antes de realizar la comparación entre los métodos diagnósticos es necesario aclarar que aún falta consenso en el grosor que debería tener la pared del ventrículo izquierdo para que el diagnóstico sea certero (Nyland y Mattoon en 2004; Côté *et al.* en 2011; Domanjko *et al.*, 2012), por ende sería de vital importancia realizar más estudios al respecto para poder establecer las medidas del ventrículo izquierdo que definan el diagnóstico de esta enfermedad, especialmente en Chile, para ajustar dichos valores a nuestra población felina, ya que podría ser que en nuestro país los gatos alcanzaran tamaño y peso inferiores a los de otros países, lo que podría influir en el tamaño cardíaco y, por consiguiente, arrojar valores más pequeños en la medición de la pared libre del ventrículo izquierdo así como del septo interventricular. Respecto a los valores ecocardiográficos para el gato descritos por Nyland y Mattoon en 2004, algunos de estos valores están realizados bajo sedación con ketamina, por lo que se podría pensar que los valores ecocardiográficos podrían estar alterados debido a esta condición, pero se ha evidenciado que el efecto de la sedación en dichas mediciones no tiene implicancia clínica, por lo que no habría inconveniente en utilizar sedación en gatos para realizar mediciones ecocardiográficas, siempre y cuando su uso sea necesario para el bienestar del paciente y comodidad de quien realiza el examen, ya que de todas formas sería ideal obtener estos valores sin ningún tipo de medicación (Ward *et al.*, 2012). Lo que sí podría haber influido en la diferencia de valores descritos por Nyland y Mattoon en 2004 es el tamaño corporal de los diferentes pacientes, lo que se ha observado que tiene una correlación positiva con mediciones ecocardiográficas (Jacobs y Knight, 1985).

Sin embargo a pesar de esto, existen métodos diagnósticos de imágenes que dan mucha información de las patologías cardíacas felinas, en esta revisión se encontraron tres métodos usados en esta patología: la ecocardiografía, la radiografía torácica y la resonancia

magnética. Son todos métodos no invasivos y dan información valiosa para el diagnóstico, sus resultados son dependientes del operador, y solo la resonancia requiere anestesia general en todos los casos.

Con respecto a la ecocardiografía, es el examen más usado ya que permite evaluar la estructura anatómica y a la vez la función cardiaca. Permitiendo incluso evaluar la hipertrofia concéntrica, la presencia de flujo turbulento a través del doppler color y la dilatación del atrio izquierdo, pudiendo así determinar si existe riesgo de tromboembolismo o de FCC, complicaciones graves que pudieran presentarse (Kienle y Thomas, 2004; Nyland y Matton, 2004; Côté *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2013).

Dentro de la ecocardiografía, el doppler espectral de onda pulsada ha demostrado ser de utilidad para evaluar la función diastólica, ya que evidencia deterioro de ésta en gatos que presentan la enfermedad (McIntosh *et al.*, 1999). Sin embargo, se puede presentar un patrón de pseudonormalidad en el flujo mitral, una fase transicional debido a un aumento en la presión de llenado por una disfunción diastólica y FCC, evidenciándose la función diastólica normal, por lo que para diferenciar dicha función normal de la anormal, se recomienda evaluar el flujo de la vena pulmonar (Oh *et al.*, 1997; McIntosh *et al.*, 1999; Schober *et al.*, 2003).

Una ventaja de la ecocardiografía es que entrega información útil en cuanto al pronóstico de la enfermedad, pues la evaluación de la dilatación del atrio izquierdo, función diastólica y sistólica permitirán estimar tiempos de supervivencia asociados a la enfermedad (Johns *et al.*, 2012; Payne *et al.*, 2013), además de determinar la presencia de MAS, evidenciado en estudios que se encuentra mayormente presente en gatos asintomáticos (Fox, *et al.*, 1995; Payne *et al.*, 2010).

Podría considerarse como desventajas de este método diagnóstico el no estar siempre disponible en el momento que se requiere debido a que es operador y equipo dependiente, por lo que no todas las clínicas lo poseen y que puede demostrar con incerteza si hay una disfunción diastólica temprana o si ocurre una FCC (Fox *et al.*, 2009).

La radiografía torácica, de relativo fácil acceso, resulta muy útil para complementar a la clínica especialmente en los casos de FCC, ya que gracias a ésta se puede evidenciar si hay edema pulmonar y/o derrame pleural. Permite evaluar la existencia o no de cardiomegalia, aunque no es el método diagnóstico de elección para ello, ya que sólo se evidencia en casos

avanzados (Schober *et al.*, 2014). Sin embargo, sería una buena herramienta para guiar y tomar decisiones en el tratamiento de la disnea en gatos, sobre todo en casos de emergencia, cuando no pueda utilizarse la ecocardiografía o en aquellos casos en los que no se pueda tener acceso a ella de manera inmediata, ya que la radiografía no es el método diagnóstico definitivo para establecer enfermedad cardíaca y de todas formas es recomendable realizar una ecocardiografía para diagnosticar el tipo de enfermedad cardíaca que presenta y así establecer un tratamiento a largo plazo pertinente (Benigni *et al.*, 2009; Sleeper *et al.*, 2013; Guglielmini *et al.*, 2014). Por lo tanto, no representa un buen método diagnóstico para el caso de la CMHF, ya que lo ideal sería poder diagnosticarla lo más temprano posible para comenzar con el tratamiento específico y así tratar de evitar el avance de dicha enfermedad.

Finalmente, la resonancia magnética es el método que tiene mayor precisión para determinar la hipertrofia del ventrículo izquierdo (Côté *et al.*, 2011), pero tiene la desventaja de su escasa disponibilidad, alto costo y que necesita anestesia general para su aplicación, lo que puede ser un riesgo mayor en aquellos pacientes con FCC, además que los tiempos requeridos para el examen suelen ser largos, incluso de una hora (Gilbert *et al.*, 2010), además de que ha demostrado no ser un buen método para evaluar la función diastólica, lo que es una gran desventaja por las características de esta patología (MacDonald *et al.*, 2006). En el caso de los métodos sustentados en biomarcadores cardíacos, reflejan que existe una patología cardíaca, pero no son específicas para identificar la enfermedad, pudiendo NT-proBNP verse elevada por causas no cardíacas como el hipertiroidismo (Menaut *et al.*, 2012). todas tienen una alta sensibilidad y el que tiene más especificidad (87%) es el péptido natriurético cerebral, que deja un 13% de falsos negativos, es decir sin diagnosticar, dato importante a considerar, además de que ha sido efectivo para aquellos pacientes con cambios ecocardiográficos de moderado a severo y en aquellos pacientes asintomáticos, sería más bien una guía para solicitar una ecocardiografía. Sería ideal descubrir un biomarcador de la CMHF, más específico, así se evita el factor operador-dependiente, y complementar con la ecocardiografía para evaluar pronóstico y evolución de la enfermedad con tratamiento (Oyama, 2013).

Como se ha evidenciado que los péptidos natriuréticos son efectivos para diferenciar enfermedad respiratoria de causa cardíaca de aquella con causa no cardíaca, sería interesante utilizar este método en aquellos pacientes que llegan con disnea para establecer si la causa de ello es o no cardíaca (Fox *et al.*, 2009) y comenzar con tratamiento adecuado, para luego realizar otras pruebas diagnósticas para llegar al diagnóstico definitivo de la enfermedad cardíaca. No obstante, no sería muy útil en aquellos pacientes que presentaran enfermedad respiratoria y enfermedad cardíaca concomitante, sin que sea ésta la que produce la disnea, por lo que de todas formas habría que realizar una prueba diagnóstica más específica para el diagnóstico definitivo (Conolly *et al.*, 2009).

Desde esta perspectiva, el estudio de biomarcadores parece promisorio, pero aún no es posible definir alguno en que las ventajas de su pesquisa sean mayores que las desventajas; así por ejemplo, los hallazgos sobre los péptidos natriuréticos y su utilidad para definir severidad de la enfermedad resultan contradictorios en diferentes investigaciones, pudiendo ser, además, poco específico para CMHF, tal como la troponina cardíaca I y la endotelina I aunque sí se ha demostrado que las concentraciones de estos biomarcadores aumentan con la progresión de la enfermedad, lo cual sería de utilidad para poder monitorear la evolución de esta patología, si es que el paciente está respondiendo o no de buena manera a la terapia. Respecto a la hormona del crecimiento, sería interesante evaluar si altas concentraciones de IGF-1 durante el crecimiento del paciente tienen relación con el desarrollo de la enfermedad a futuro (Freeman *et al.*, 2014) para ver si es que podría realizarse un diagnóstico temprano con esta medición o si se podría establecer algún valor de corte para clasificar que un aumento de esta hormona indicaría la presencia de CMHF.

Parece razonable entonces, privilegiar los métodos diagnósticos de imágenes dados los cambios anatómicos que se producen en la enfermedad y pudieran ser complementarios a la ecocardiografía la radiografía torácica, cuando el clínico tenga dudas con la presencia o no de una patología respiratoria; también para evaluar la presencia o no de FCC.

2. Drogas en estudio

El tratamiento actual de esta enfermedad es principalmente con los fármacos diltiazem, amlodipino y atenolol, han logrado controlar la enfermedad, sin embargo existe la Ivabradina aún en estudio que tiene ventajas sobre su mayor permanencia en plasma,

disminuye la frecuencia cardíaca ya sea en reposo y estrés, ventajoso en caso de los gatos, y además mejora el gasto cardíaco que incide en la calidad de vida del animal. Siendo muy promisorio su uso en esta enfermedad.

La ivabradina muestra una característica importante para seguir estudiándola y establecer si es que podría utilizarse para el tratamiento de esta enfermedad, ya que permanecería mayor tiempo en el plasma, por lo que habría que investigar la dosificación que sería necesaria. Además, en ese mismo estudio se concluyó que no existían grandes diferencias en cuanto a la biotransformación de la ivabradina en gatos respecto a los perros y humanos (Riesen *et al.*, 2010), lo que hace pensar que no deberían existir mayores complicaciones respecto al uso de este medicamento en gatos. En cuanto a su farmacocinética, posee una vida media levemente mayor que el diltiazem, por lo que demoraría más tiempo en ser eliminado, por lo que se podría administrar con menos frecuencia durante el día, lo que sería una ventaja para los propietarios (Johnson *et al.*, 1996; Riesen *et al.*, 2010) . Sin embargo, habría que realizar más estudios para ver si posee mejores características en este ámbito respecto al diltiazem.

Otra cualidad importante es que disminuiría la frecuencia cardíaca en estados de reposo y excitación, dato de gran relevancia para esta especie por ser altamente sensible al estrés, por lo que sería interesante seguir investigando en este aspecto el posible uso de este medicamento (Cober *et al.*, 2011).

Respecto a estudios ecocardiográficos de la ivabradina, al disminuir la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo permitiría obtener un mejor gasto cardíaco lo que permitiría una mejor calidad de vida del paciente. Lo que sí, habría que controlar su efecto sobre la dilatación atrial, puesto que se ha evidenciado que no sufre cambios en gatos que la presentan o que incluso la aumenta (Blass *et al.*, 2014).

Frente a la hipertensión sistémica, este fármaco no tendría efectos, por lo que de todas formas debería utilizarse una terapia complementaria para tratar dicha afección (Riesen *et al.*, 2011; Riesen *et al.*, 2012).

Como se ha visto que en general no produce grandes efectos adversos en gatos sanos, incluso las afecciones que se evidenciaron ni siquiera fueron posibles de atribuir directamente al efecto de esta droga, no habría problemas para administrarla en estos

pacientes, pero habría que establecer su ventana terapéutica para no exponerlos a ellos, por mínimos que sean (Riesen *et al.*, 2010; Cober *et al.*, 2011).

Por otro lado, el uso de espironolactona no ha sido profundamente estudiado como tratamiento para esta enfermedad en gatos, sólo se ha demostrado que no produce cambios a nivel ecocardiográfico y que en algunos pacientes se ha producido dermatitis facial como efecto adverso al medicamento, lo que podría ser una sensibilidad individual a la droga. Por lo tanto, no sería recomendable utilizarla como tratamiento específico para la CMHF (MacDonald *et al.*, 2008).

5. CONCLUSIONES

- La ecocardiografía se configura como el método diagnóstico más completo para el diagnóstico de la CMHF debido a que entrega información sobre funcionalidad y estructura cardíaca, evolución a tratamiento y pronóstico.
- La radiografía torácica es el método de elección para establecer la presencia de FCC, además de ver su evolución según el tratamiento establecido.
- Los biomarcadores cardíacos no entregan información para establecer que enfermedad cardíaca se encuentra presente.
- NT pro-BNP sería un biomarcador de utilidad para establecer el origen de la disnea.
- El diltiazem y amlodipino son los fármacos de elección debido a las ventajas que poseen sobre la mejora en el rendimiento diastólico y a su vez la irrigación del sistema vascular.
- La ivabradina sería de utilidad en pacientes más ansiosos y estresables.

6. PROPUESTA PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

A) Paciente asintomático o subclínico:

Aquel en el cual su motivo de consulta es otro y presenta como hallazgo al examen clínico algún signo de enfermedad cardíaca (por ejemplo, soplo) o presenta mayor riesgo de poseer enfermedad cardíaca debido a factores genéticos.

En estos pacientes es importante descartar diagnósticos diferenciales como por ejemplo, hipertiroidismo a través de la medición de tiroxina sanguínea y estenosis aórtica mediante ecocardiografía.

Se recomienda realizar una ecocardiografía para evaluar presencia y tipo de enfermedad cardíaca, establecer el grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo, el diámetro del atrio izquierdo y relación con la aorta, presencia de trombo en atrio izquierdo, la medición de función diastólica y la presencia de flujo turbulento.

B) Paciente sintomático

Presenta algún tipo de signología clínica inespecífica por la cual llega a consulta, existiendo además como hallazgo al examen clínico algún signo de enfermedad cardíaca.

Realizar ecocardiografía para establecer presencia y tipo de enfermedad cardíaca, grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo, el diámetro del atrio izquierdo y relación con la aorta, presencia de trombos en atrio izquierdo, la medición de función diastólica y la presencia de flujo turbulento.

Descartar diagnósticos diferenciales (hipertiroidismo, estenosis aórtica, feocromocitoma, hipertensión sistémica) de acuerdo a la signología clínica inespecífica presentada por el paciente.

C) Paciente con falla cardíaca congestiva

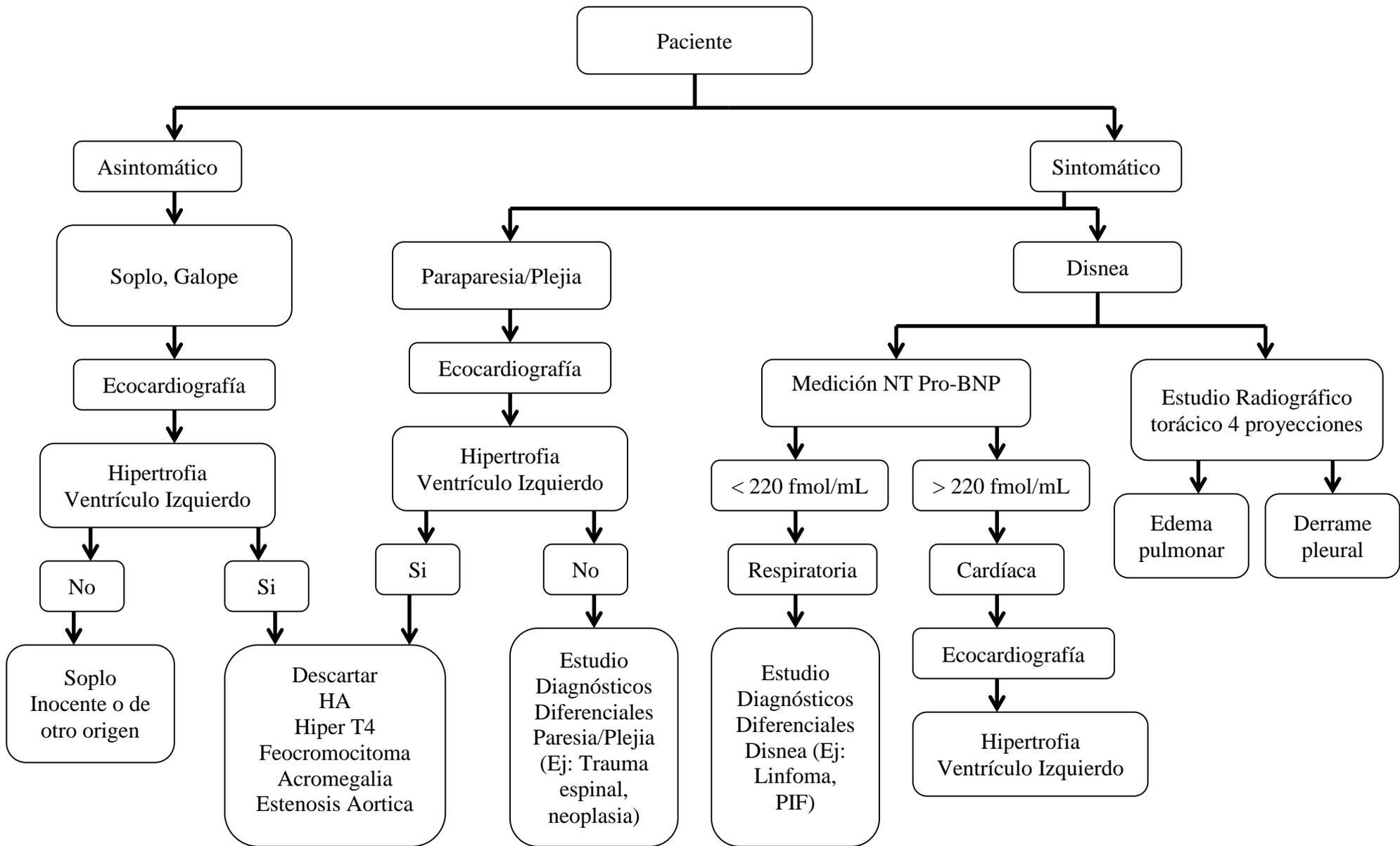
Aquel que presenta signología clínica respiratoria como disnea, por la que llega a consulta.

Realizar medición de algún biomarcador plasmático como NT pro-BNP o cTnI para evaluar si la signología clínica respiratoria se debe a una causa respiratoria o cardíaca.

Realizar estudio radiográfico de pulmón con cuatro proyecciones (dorso-ventral, ventro-dorsal, latero-lateral izquierda y latero-lateral derecha) para establecer la presencia de derrame pleural o edema pulmonar.

Si se sospecha de enfermedad cardíaca, realizar ecocardiografía para establecer tipo de enfermedad cardíaca, grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo, el diámetro del atrio izquierdo y relación con la aorta, presencia de trombos en atrio izquierdo, la medición de función diastólica y la presencia de flujo turbulento.

Descartar diagnósticos diferenciales de disnea en gatos.



7. PROPUESTA PROTOCOLO TERAPÉUTICO

A) Paciente asintomático o subclínico:

- Observar y reevaluar si es que aparece signología clínica. Aún no hay estudios que evalúen el efecto de tratamiento en estos pacientes en cuanto a la progresión o sobrevida de la enfermedad (Abott, 2010; Rishniw y Pion, 2011).
- Ecocardiografía cada 12 meses.

B) Paciente sintomático:

- Diltiazem 7,5 mg/gato PO TID. Mejora la función diastólica al permitir una relajación cardiaca más rápida, ya que disminuye de manera directa el flujo de calcio en el cardiomiocito (August, 2006).
- Amlodipino 0,6-1 mg/gato SID. Fármaco antihipertensivo bien tolerado en gatos. Posee mayor efecto vascular que otros inhibidores de los canales de calcio, produciendo vasodilatación (Tissier *et al.*, 2005). Utilizar si a pesar de estar tratado con diltiazem, el paciente presente una presión arterial sistémica mayor a 160 mmHg (Plumb, 2008).

C) Paciente con falla cardiaca congestiva:

- Acepromacina 0,05 mg/kg EV, IM o SC en caso de angustia y ansiedad en pacientes con dificultad respiratoria.
- Suplementación con oxígeno.
- Toracocentesis en caso de derrame pleural.
- Furosemida 0,2-5 mg/kg EV durante las primeras 4 a 6 horas.
- Diltiazem 7,5 mg/gato PO TID.
- Amlodipino 0,6-1 mg/gato SID.

(Plumb, 2008; Ferasin, 2009b; Abott, 2010)

Tabla 3: Resumen propuesta protocolo terapéutico

A) Paciente asintomático o subclínico	Observación
	Ecocardiografía cada 12 meses
B) Paciente sintomático	Diltiazem 7,5 mg/gato PO TID
	Amlodipino 0,6-1 mg/gato PO SID (Hipertensión sistémica)
C) Paciente con falla cardiaca congestiva	Acepromacina 0,05 mg/kg EV, IM o SC
	Oxígeno
	Toracocentesis (Derrame pleural)
	Furosemida 0,2-5 mg/kg EV
	Diltiazem 7,5 mg/gato PO TID
	Amlodipino 0,6 mg/gato PO SID

(Fuente: Plumb, 2008; Ferasin, 2009b; Abott, 2010)

BIBLIOGRAFÍA

- **ABBOTT, J.** 2010. Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update. *Vet. Clin. Small. Anim.* 40:685-700.

- **ABBOTT, J.; MACLEAN, H.** 2006. Two-dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium. *J. Vet. Intern. Med.* 20:111-119.

- **AUGUST, J.** 2006. *Feline Internal Medicine.* 5a ed. Elsevier. Missouri, E.E.U.U. 722p.

- **ANDREW, R.; HARVEY, A.; TASKER, S.** 2005. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *J. Feline. Med. Surg.* 7:173-182.

- **ARANCIBIA, C.** 2009. Estudio descriptivo de registros ecocardiográficos de gatos, con sospecha de patología cardíaca. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile. Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 99p.

- **BLASS, K.; SCHOBERT, K.; LI, X.; SCANSEN, B.; BONAGURA, J.** 2014. Acute effects of ivabradine on dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 28:838-846.

- **BENIGNI, L.; MORGAN, L.; LAMB, C.** 2009. Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats. *J. Small. Anim. Pract.* 50:9-14.

- **BIONDO, A.; EHRHART, E.; SISSON, D.; BULMER, B.; DE MORAIS, H.; SOLTER, P.** 2003. Immunohistochemistry of atrial and brain natriuretic peptides in control cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet. Pathol.* 40:501-506.

- **BONAGURA, J.; UGRADY, M.; HERRING, D.** 1985. Echocardiography: Principles of interpretation. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 15(6):1177-1194 (citado por Nyland y Mattoon. 2004. *Diagnóstico Ecográfico en Pequeños Animales.* 2ª ed. Multimedia Ed. Vet. 447 p.).

- **BORGEAT, K.; SHERWOOD, K.; PAYNE, J.; FUENTES, V.; CONOLLY, D.** 2014. Plasma cardiac troponin I concentration and cardiac death in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 28:1731-1737.

- **BOWLES, D.; COLEMAN, M.; HARVEY, C.** 2010. Case report: Cardiogenic arterial thromboembolism causing non-ambulatory tetraparesis in a cat. *J. Feline. Med. Surg.* 12:144-150.

- **BRIGHT, J.; GOLDEN, L.** 1991. Evidence for or against the efficacy of calcium channel blockers for management of hypertrophic cardiomyopathy in cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 21(5):1023-1034.

- **CALSYN, J.; GREEN, R.; DAVIS, G.; REILLY, C.** 2010. Adrenal pheochromocytoma with contralateral adrenocortical adenoma in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 46:36-42.

- **COBER, R.; SCHOBBER, K.; BUFFINGTON ,T.; LI, X.; RIESEN, S.; BONAGURA, J.** 2011. Pharmacodynamic effects of ivabradine, a negative chronotropic agent, in healthy cats. *J. Vet. Cardiol.* 13(4):231-242.-

- **COMBES, A.; VANDERMEULEN, E.; DUCHATEAU, L.; PEREMANS, K.; DAMINET, S.; SAUNDERS, J.** 2012. Ultrasonographic measurements of adrenal glands in cats with hyperthyroidism. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 53(2):210-216.

- **CONOLLY, D.; CANNATA, J.; BOSWOOD, A.; ARCHER, J.; GROVES, E.; NEIGER, R.** 2003. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Feline. Med. Surg.* 5:209-216.

- **CONOLLY, D.; MAGALHAES, R.; SYME, H.; BOSWOOD, A.; FUENTES, L.; CHU, L.; METCALF, M.** 2008. Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. *J. Vet. Intern. Med.* 22:96-105.

- **CONOLLY, D.; SOARES, R.; FUENTES, V.; BOSWOOD, A.; COLE, G.; BOAG, A.; SYME, H.** 2009. Assessment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J. Vet. Cardiol.* 11:41-50.

- **CONOLLY, D.** 2010. Natriuretic Peptides: The Feline Experience. *Vet. Clin. Small. Anim.* 40:559-570.

- **CÔTÉ, E.; MCDONALD, K.; MEURS, K.; SLEEPER, M.** 2011. Cardiomyopathies: Hypertrophic Cardiomyopathy. **In:** *Feline Cardiology.* John Wiley & Sons, Inc. Iowa, Estados Unidos. pp. 135-228.

- **DE FRANCESCO, T.** 2013. Management of cardiac emergencies in small animals. *Vet. Clin. Small. Anim.* 43:817-842.

- **DIRVEN, M.; CORNELISSEN, J.; BARENDSE, M.; VAN MOOK, M.; STERENBORG, J.** 2010. Cause of heart murmurs in 57 apparently healthy cats. *Tijdschr. Diergeneesk.* 135:840-847.

- **DOMANJKO, A.; RISHNIW, M.; THOMAS, W.** 2012. Two-dimensionally-guided M-mode and pulsed wave Doppler echocardiographic evaluation of the ventricles of apparently healthy cats. *J. Vet. Cardiol.* 14:423-430.

- **FERASIN, L.; STURGESS, C.; CANNON, M.; CANEY, S.; GRUFFYDD-JONES, P.** 2003. Feline idiopathic cardiomyopathy: A retrospective study of 106 cats (1994-2001). *J. Feline. Med. Surg.* 5:151-159.

- **FERASIN, L.** 2009a. Feline myocardial disease 1: Classification, pathophysiology and clinical presentation. *J. Feline. Med. Surg.* 11:3-13.

- **FERASIN, L.** 2009b. Feline myocardial disease 2: Diagnosis, prognosis and clinical management. *J. Feline. Med. Surg.* 11:183-194.

- **FOX, P.** 2002. Cardiomiopatías felinas. **En:** Tratado de Medicina Interna Veterinaria: Enfermedades del Perro y el Gato. Ettinger, S.; Feldman, E. 5ª Ed. Editorial Intermedica. Bs. As., Argentina. Vol. 1. (citado por Arancibia, C. 2009. Estudio descriptivo de registros ecocardiográficos de gatos, con sospecha de patología cardíaca. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile. Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 99p.).

- **FOX, P.** 2003. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. *J. Vet. Cardiol.* 5(2):39-45.

- **FOX, P. OYAMA, M.; REYNOLDS, C.; RUSH, J.; DEFRANCESCO, T.; KEENE, B.; ATKINS, C.; MACDONALD, K.; SCHOBER, K.; BONAGURA, J.; STEPIEN, R.; KELLIHAN, H.; NGUYENBA, T.; LEHMKUHL, L.; LEBOM, B.; MOISE, S.; HOGAN, D.** 2009. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J. Vet. Cardiol.* 11:51-61.

- **FOX, P.; RUSH, L.; REYNOLDS, C.; DEFRANCESCO, T.; KEENE, B.; ATKINS, C.; GORDON, S.; SCHOBER, K.; BONAGURA, J.; STEPIEN, R.; KELLIHAN, H.; MACDONALD, K.; LEHMKUHL, L.; NGUYENBA, T.; MOISE, N.; LEBOM, B.; HOGAN, D.; OYAMA, M.** 2011. Multicenter evaluation of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a biochemical screening test for asymptomatic (occult) cardiomyopathy in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 25:1010-1016.

- **FOX, P.; SI-KWANG, L.; MARON, B.** 1995. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. [en línea]. <www.circ.ahajournals.org/content/92/9/2645.long> [consulta: 24.03.2015].

- **FREEMAN, L.; RUSH, J.; MEURS, K.; BULMER, B.; CUNNINGHAM, S.** 2013. Body size and metabolic differences in maine coon cats with and without hypertrophic cardiomyopathy. *J. Feline. Med. Surg.* 15(2):74-80.

- **FREEMAN, L.; RUSH, J.; FEUGIER, A.; VAN HOEK, I.** 2014. Relationship of body size to metabolic markers and left ventricular hypertrophy in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 00:1-7.

- **FRIES, R.; HEANEY, A.; MEURS, K.** 2008. Prevalence of the myosin-binding protein C mutation in Maine Coon cats. *J. Vet. Intern. Med.* 22:893-896.

- **FRYERS, A.; ELWOOD, C.** 2014. Hypokalemia in a hyperthyroid domestic shorthair cat with adrenal hyperplasia. *J. Feline. Med. Surg.* 1-5.

- **FUENTES, V.** 2003. Diastolic function is this the key to successful management of many feline cardiomyopathies?. *J. Feline. Med. Surg.* 5:51-56.

- **FUENTES, V.** 2008. Echocardiography and doppler ultrasound. **In:** Tilley, L.; Smith F.; Oyama, M.; Sleeper, M. *Manual of canine and feline cardiology.* 4ta ed. Saunders Elsevier. Missouri, E.E. U.U. pp. 78-98.

- **FUENTES, V.** 2012. Arterial thromboembolism. Risks, realities and a rational first-line approach. *J. Feline. Med. Surg.* 14:459-470.

- **FURIE, B.; FURIE, B.C.** 2008. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 359:938-949.

- **GANSTRÖM, S.; NYBERG, M.; CHRITIANSSEN, M.; PIPPER, C.; WILLENSEN, J.; KOCH, J.** 2011. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cohort of British Shorthair Cats in Denmark. *J. Vet. Intern. Med.* 25:866-871.

- **GILBERT, S.; MCCONNELL, F.; HOLDEN, A.; SIVANANTHAN, M.; DUKES-MCEWAN, J.** 2010. The potential role of MRI in veterinary clinical cardiology. *Vet. J.* 183(2):124-134.

- **GOMPFF, R.** 2008. The history and physical examination. **In:** Tilley, L.; Smith, F.; Oyama, M.; Sleeper, M. *Manual of canine and feline cardiology.* 4^a ed. Saunders Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 2-23.

- **GRECO, D.** 2012. Feline acromegaly. *Top. Companion. Anim. Med.* 27(1):31-35.

- **GUGLIELMINI, C.; BARON, M.; POSER, H.; MENVIOTTU, G.; CIPONE, M.; CORDELLA, A.; CONTIERO, B.; DIANA, A.** 2014. Diagnostic accuracy of the vertebral heart score and other radiographic indices in the detection of cardiac enlargement in cats with different cardiac disorders. *J. Feline. Med. Surg.* 16(10):812-825.

- **HARADA, K.; UKAI, Y.; KANAKUBI, K.; YAMANO, S.; LEE, J.; KUROSAWA, T.; UECHI, M.** 2015. Comparison of the diuretic effect of furosemide by different methods of administration in healthy dogs. *J. Vet. Emerg. Care.* 25(3):364-371.

- **HERNDON, W.; RISHNIW, M.; SCROPE, D.; SAMMARCO, C.; BODDY, K.; SLEEPER, M.** 2008. Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats (Abstract). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 233(8):1261-1264.

- **HERRERA, M; NELSON, R.** 2010. Pheochromocytoma. **In:** Ettinger, S.; Feldman, E. 2010. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 8287- 8311.

- **JACOBS, G.; KNIGHT, D.** 1985. M-mode echocardiographic measurements in nonanesthetized healthy cats: effects of body weight, heart rate and other variables (Abstract). Am. J. Vet. Res. 46(8):1705-1711.

- **JOHNS, S.; NELSON, O.; GAY, J.** 2012. Left atrial function in cats with left-sided cardiac disease and pleural effusion or pulmonary edema. J. Vet. Intern. Med. 26:1134-1139.

- **JOHNSON, L.; ATKINS, C.; KEENE, B.; BAI, S.** 1996. Pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of conventional and CD-Formulated diltiazem in cats. J. Vet. Intern. Med. 10(5):316-320.

- **KERSHAW, O.; HEBLINSKI, N.; LOTZ, F.; DIRSCH, O.; GRUBER, A.** 2012. Diagnostic Value of Morphometry in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. J. Comp. Pathol. 147(1):73-83.

- **KIENLE, R.** 2008. Feline cardiomyopathy. **In:** Tilley, L.; Smith, F.; Oyama, M.; Sleeper, M. Manual of canine and feline cardiology. 4ª ed. Saunders Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 151-175.

- **KIENLE, R.; THOMAS, W.** 2004. Ecocardiografía. **In:** Nyland, T.; Mattoon, J. Diagnóstico Ecográfico en Pequeños Animales. 2ª ed. Multimédica Ed. Vet. pp. 371-448.

- **KITTLESON, M.; PION, P.; DELELLIS, L.; MEKHAMER, Y.; DYBDAL, N.; LOTHROP, C.** 1992. Increased serum growth hormone concentration in feline hypertrophic cardiomyopathy. J. Vet. Intern. Med. 6:320-324.

- **KLEIN, B.** 2013. Cunningham's Textbook of veterinary physiology. 5^a Ed. Saunders, Elsevier. Missouri, E.E.U.U. 631 pp.

- **LANGHORN, R.; TARNOW, I.; WILLESEN, M.; KJELGAARD-HANSEN, M.; SKOVGAARD, I.; KOCH, J.** 2014. Cardiac troponin I and T as prognostic markers in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 1-7.

- **LEVINE, R.; VLAHAKES, G.; LEFEBRE, X.; GUERRERO, J.; CAPE, E. YOGANATHAN, A.; WEYMAN, A.** 1995. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and a insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation.* 91(4):1189-1195.

- **LINNEY, C.; DUKES-MCEWAN, J.; STEPHENSON, H.; LÓPEZ-ALVAREZ, J.; FONFARA, S.** 2014. Left atrial size, atrial function and left ventricular diastolic function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Small. Anim. Pract.* 55(4):198-206.

- **LITSTER, A.; BUCHANAN, J.** 2000. Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats (Abstract). *J.Am. Vet. Med. Assoc.* 216:210-214.

- **LIU, S.; PETERSON, M.; FOX, P.** 1984. Hyperthrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185:52-57 (citado por Combes *et al.* 2011. Ultrasonographic measurements of adrenal glands in cats with hyperthyroidism. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 00(00):1-7).

- **LONGERI, M.; FERRARI, P.; KNAFELZ, P.; MEZZELANI, A.; MARABOTTI, A.; MILANESI, L.; PERTICA, G.; POLLI, M.; BRAMBILLA, P.; KITTLESON, M.; LYONS, L.; PORCIELLO, F.** 2013. Myosin-Binding Protein C DNA Variants in domestic cats and their association with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 27:275-285.

- **LUNN, K.; PAGE, R.** 2013. Tumors of the Endocrine System. **In:** Withrow S.; Vail, D.; Page, R. Small Animal Clinical Oncology. 5ta ed. Saunders Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 504-531.

- **MACDONALD, K.** 2010. Myocardial disease. **In:** Ettinger, S.; Feldman, E. 2010. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 5731-5796.

- **MACDONALD, K.; WISNER, E.; LARSON, R.; KLOSE, T.; KASS, P.; KITTLESON, D.** 2005. Comparison of myocardial contrast enhancement via cardiac magnetic resonance imaging in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Vet. Res. 66:1891-1894.

- **MACDONALD, K.; KITTLESON, M.; GARCIA-NOLEN, T.; LARSON, R.; WISNER, E.** 2006. Tissue Doppler imaging and gradient echo cardiac magnetic resonance imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. J. Vet. Intern. Med. 20:627-634.

- **MACDONALD, K.; KITTLESON, M.; KASS, P.** 2008. Effect of spironolactone on diastolic function and left ventricular mass in maine coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy. J. Vet. Intern. Med. 22:335-341.

- **MACLEA, H.; BOON, J.; BRIGHT, J.** 2013. Doppler echocardiographic evaluation of midventricular obstruction in cats with hypertrophic cardiomyopathy. J. Vet. Intern. Med. 27:1416-1420.

- **MARON, B.** 2008. Hypertrophic cardiomyopathy. **In:** Libby, P.; Bonow, R.; Mann, D.; Zipes, D. eds. 8ª ed. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, E.E.U.U. 1931 pp. (citado por Ferasin, L. 2009. Feline myocardial disease 1: Classification, pathophysiology and clinical presentation. J. Feline. Med. Surg. 11:3-13).

- **MCINTOSH, J.; HERRTAGE, M.; SCHNEIDER, J.** 1999. Pulsed Doppler assessment of left ventricular diastolic function in normal and cardiomyopathic cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 35:285-291.

- **MENAUT, P.; CONOLLY, D.; VOLK, A.; PACE, C.; FUENTES, V.; ELLIOTT, J.; SYME, H.** 2012. Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats. *J. Small. Anim. Pract.* 53(12):673-678.

- **MEURS, K.; SANCHEZ, X.; DAVID, R.; BOWLES, B.; TOWBIN, J.; REISER, P.; KITTLESON, J.; MUNRO, M.; DRYBURGH, K.; MACDONALD, K.; KITTLESON, M.** 2005. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum. Mol. Genet.* 14(23):3587-3593.

- **MEURS, K.; NORGARD, M.; EDERER, M.; HENDRIX, K.; KITTLESON, M.** 2007. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics.* 90(2):261-264.

- **MOISE, N.; DIETZ, A.** 1986. Echocardiographic, electrographic: Principles of interpretation. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 15(6):1177-1194 (citado por Nyland y Mattoon. 2004. *Diagnóstico Ecográfico en Pequeños Animales.* 2ª ed. Multimedia Ed. Vet. 447 p.)

- **MOORE, K.; MORRIS, N.; DHUPA, N.; MURTAUGH, R.J.; RUSH, JE.** 2000. Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 10:245–257.

- **MYERS, J.; LUNN, K.; BRIGHT, J.** 2014. Echocardiographic findings in 11 cats with acromegaly. *J. Vet. Intern. Med.* 28:1235-1238.

- **NORSWORTHY, G.; GRACE, S.; CRYSTAL, M.; TILLEY, L.** 2011. *The feline patient.* 4a. ed. Wiley-Blackwell. Iowa, E.E.U.U. 1073 p.

- **NYLAND, T.; MATTOON, J.** 2004. Diagnóstico Ecográfico en Pequeños Animales. 2ª ed. Multimedica Ed. Vet. 447 p.

- **OH, JK.; APPLETON, C.; HATLE, L.; NISHIMURA, R.; SEWARD, J.; TAJIK, A.** 1997. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and doppler echocardiography (Abstract). J. Am. Soc. Echocardiogr. 10(3):246-270.

- **OYAMA, M; SISSON, D.; THOMAS, W.; BONAGURA, J.** 2010. Congenital Heart Disease. **In:** Ettinger, S.; Feldman, E. 2010. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 5479-54627.

- **OYAMA, M.** 2013. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. 43(6):1261-1272.

- **PAIGE, C.; ABBOTT, J.; ELVINGER, F.; PAYLE, R.** 2009. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. J. Am. Vet. Med. Assoc. 234(11):1398-1403.

- **PAYNE, J.; BORGEAT, K.; CONOLLY, D.; BOSWOOD, A.; DENNIS, S.; WAGNER, T.; MENAUT, P.; MAERZ, I.; EVANS, D.; SIMONS, V.; BRODBELT, D.; FUENTES, V.** 2013. Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy. J. Vet. Intern. Med. 27:1427-1436.

- **PAYNE, J.; FUENTES, L.; BOSWOOD, A.; CONNOLLY, H.; KOFFAS, H.; BRODBELT, D.** 2010. Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). J. Small. Anim. Pract. 51:540-547.

- **PETERSON, M.** 2006. Diagnostic Methods for Hyperthyroidism. **In:** August, J. Feline Internal Medicine. 5a ed. Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 191-198.

- **PETERSON, M.** 2012. Hyperthyroidism in Cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it?. *J. Feline. Med. Surg.* 14(11):804-818.

- **PIPERS, F.; REEF, VB.; HAMLIN, R.** 1979. Echocardiography in the domestic cat. *Ara. J. Vet. Res.* 40:882-886. (citado por Nyland y Mattoon. 2004. *Diagnóstico Ecográfico en Pequeños Animales.* 2ª ed. Multimedia Ed. Vet. 447 p.)

- **PLUMB, D.** 2008. *Plumb's veterinary drug handbook.* 6ª Ed. Blackwell Publishing. Iowa, E.E.U.U. 1137 p.

- **PROSEK, R.; SISSON, D.; OYAMA, M.; BIONDO, A.; SOLTER, P.** 2004. Measurements of plasma endothelin immunoreactivity in healthy cats and cats with cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 18:826-830.

- **REUSCH, C.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M.** 2010. Endocrine hypertension in small animals. *Vet. Clin. Small. Anim.* 40:335-352.

- **RIESEN, S.; KOVACEVIC, A.; LOMBARD, C.; AMBERGER, C.** 2007a. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 149(2):65-71.

- **RIESEN, S.; NI, W.; LINDSEY, K.; PHELPS, M.; SCHOBER, K.** 2010. Pharmacokinetics of oral ivabradine in healthy cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 34:469-475.

- **RIESEN, S.; SCHOBER, K.; CERVENCE, R.; BONAGURA, J.** 2011. Comparison of the Effects of Ivabradine and Atenolol on Heart Rate and Echocardiographic Variables of Left Heart Function in Healthy Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 25:469-476.

- **RIESEN, S.; SCHOBER, K.; SMITH, D.; OTONI, C.; LI, X.; BONAGURA, J.** 2012. Effects of ivabradine on heart rate and left ventricular function in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Vet. Res.* 73:202-212.

- **RISHNIW, M.; PION, P.** 2011. Is treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy based in science or faith? A survey of cardiologists and literature search. *J. Feline. Med. Surg.* 13(7):487-497.

- **RUSH, J.; FREEMAN, L.; FENOLLOSA, N.; BROWN, D.** 2002. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220(2):202-207.

- **SANZ, L.; ECHENIQUE, D.** 2010. Caracterización clínica, hematológica y bioquímica de pacientes felinos hipertiroides: 49 casos. *Hospitales Veterinarios.* 2(3):20-34.

- **SCHOBER, K.; FUENTES, V.; BONAGURA, J.** 2003. Comparision between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *Am. J. Vet. Res.* 64(1):93-103.

- **SCHOBER, K.; MAERZ, I.** 2005. Doppler echocardiographic assessment of left atrial appendage flow velocities in normal cats. *J. Vet. Cardiol.* 7:15-25.

- **SCHOBER, K.; MAERZ, I.** 2006. Assesment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *J. Vet. Intern. Med.* 20:120-130.

- **SCHOBER, K.; WETLI, E.; DROST, T.** 2014. Radiographic and echocardiographic assessment of left atrial size in 100 with acute left-sided congestive heart failure. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 55(4):359-367.

- **SCOTT-MONCRIEFF, J.** 2012. Thyroid disorders in the geriatric veterinary patient. *Vet. Clin. Small. Anim.* 42:707-725.

- **SHERRID, M.; GUNSBURG, D.; MOLDENHAUER, S.; PEARLE, G.** 2000. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36(4):1344-1354.

- **SILVA, A.; MUZZI, R.; OBERLENDER, G.; NOGUEIRA, R.; MUZZI, L.** 2013. Feline hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic approach. *Arch. Med. Vet.* 45:1-6.

- **SLEEPER, M.; ROLAND, R.; DROBATZ, K.** 2013. Use of the vertebral heart scale for differentiation of cardiac and noncardiac causes of respiratory distress in cats: 67 cases (2002-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242(3):366-371.

- **SMITH, S.; DUKES-MCEWAN, J.** 2012. Clinical signs and left atrial size in cats with cardiovascular disease in general practice. *J. Small. Anim. Pract.* 53:27-33.

- **SNYDER, P.; SADEK, D.; JONES, G.** 2001. Effect of amlodipine on echocardiographic variables in cats with systemic hypertension. *J. Vet. Intern. Med.* 15:52-56.

- **STEPIEN, R.** 2011. Feline systemic hypertension: Diagnosis and management. *J. Feline. Med. Surg.* 13:35-43.

- **TABLIN, F.; SCHUMACHER, T. POMBO, M.; MARION, C.; HUANG, K.; NORRIS, J.; JANDREY, K.; KITTLESON, M.** 2014. Platelet activation in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 28(2):411-418.

- **TIDHOLM, A.** 2010. Calcium Channel Blockers. **In:** Ettinger, S.; Feldman, E. 2010. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7a ed. Elsevier. Missouri, E.E.U.U. pp. 5289-5294.

- **TISSIER, R.; PERROT, S.; ENRIQUEZ, B.** 2005. Amlodipine: One of the main anti-hypertensive drugs in veterinary therapeutics. *J. Vet. Cardiol.* 7:53-58.

- **TOMINAGA, Y.; MIYAGAWA, Y.; TODA, N.; TAKEMURA, N.** 2011. The diagnostic significance of the plasma N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in asymptomatic cats with cardiac enlargement. *J. Vet. Med. Sci.* 73(8):971-975.

- **TREHIOU-SECHI, E.; TISSIER, R.; GOUNI, V.; MISBACH, C.; PETIT, A.; BALOUKA, D.; SAMPEDRANO, C.; CASTAIGNET, M.; POUCHELON, J.; CHETBOUL, V.** 2012. Comparative echocardiographic and clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in 5 breeds of cats: A retrospective analysis of 344 cases (2001-2011). *J. Vet. Intern. Med.* 26:532-541.

- **VIRCHOW, R.** 1856. Neur fall von toedlicher embolie der lungenarterien. *Arch. Pathol. Anat.* 10:225-229 (citado por Tablin *et al.* 2014. Platelet activation in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 28(2):411-418).

- **VOLK, H.; SHIHAB, N.; MATIASEK, K.** 2011. Neuromuscular disorders in the cat. Clinical approach to weakness. *J. Feline. Med. Surg.* 13:837-849.

- **WARD, J.; SCHOBBER, K.; FUENTES, V.; BONAGURA, J.** 2012. Effects of sedation on echocardiographic variables of left atrial ventricular function in healthy cats. *J. Feline. Med. Surg.* 14(10):678-685.

- **WELLS, S.; SHOFER, F.; WALTERS, P.; STAMOULIS, M.; COLE, S.; SLEEPER, M.** 2014. Evaluation of blood cardiac troponin I concentrations obtained with a cage-side analyzer to differentiate cats with cardiac and noncardiac causes of dyspnea. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 244:425-430.

- **WESS, G.; DAISENBERGER, P.; MAHLING, M.; HIRSCHBERGER, J.; HARTMANN, K.** 2011. Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detenting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. *Vet. Clin. Pathol.* 40(2):237-244.

- **WESS, G.; SARKAR, R.; HARTMANN, K.** 2010. Assessment of left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in various stages of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 24:1375-1382.

- **WELCH, K.; ROZANSKI, E.; FREEMAN, L.; RUSH, J.** 2010. Prospective evaluation of tissue plasminogen activator in 11 cats with arterial thromboembolism. *J. Feline. Med. Surg.* 12:122-128.

- **WIMPOLE, J.; ADAGRA, C.; BILLSON, M.; PILLAI, D.; FOSTER, D.** 2010. Plasma free metanephrines in healthy cats, cats with non-adrenal disease and a cat with suspected pheochromocytoma. *J. Feline. Med. Surg.* 12:435-440.

- **YANG, V.; FREEMAN, L.; RUSH, J.** 2008. Comparisons of morphometric measurements and serum insulin-like growth factor concentration in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. (Abstract). *Am. J. Vet. Res.* 69(8):1061-1066.

- **ZILE, M.; BRUTSAERT, D.** 2002. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation.* 105:1387-1393.