

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER PULSADO Y TISULAR EN PERROS CON ENFERMEDAD MITRAL DEGENERATIVA CRÓNICA ESTADIO C ESTABLE

Doppler echocardiography in dogs with mitral valve disease

García Sánchez, V.¹; Fernández del Palacio, M.J.^{1,2}

1. Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.
2. Servicio Cardiorrespiratorio del Hospital Veterinario de la Universidad de Murcia. Campus Espinardo, 16. 30100. Murcia. España.

Autor de correspondencia: Vicente García Sánchez, vicentegarsan@gmail.com

Tipo de artículo: Trabajo Fin de Grado (Veterinaria)

Enviado: 24/11/2022

Aceptado: 22/02/2023

ABREVIATURAS

Ai: atrio izquierdo

Ao: aorta

DT: Doppler tisular

HP: hipertensión pulmonar

TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VM: válvula mitral

RESUMEN

La enfermedad mitral degenerativa crónica (EMCD) es la valvulopatía adquirida más frecuente en perros de raza pequeña y edad avanzada que es responsable de insuficiencia cardiaca congestiva. La ecocardiografía es el método de elección para efectuar el diagnóstico, clasificar a los pacientes y monitorizar el tratamiento. El

objetivo de este estudio es examinar la utilidad del Doppler pulsado del flujo transmitral y Doppler tisular para evaluar la funcionalidad cardíaca en perros con enfermedad mitral degenerativa crónica en estadio C. **Materiales y métodos:** Se incluyeron en el estudio 5 perros con EMDC en estadio C y 5 perros sanos de edades y pesos similares. Se seleccionó de los historial clínico de cada perro los datos de la reseña y siguientes parámetros ecocardiográficos: ratio AI/Ao, velocidades flujo transmitral (E, A y ratio E/A), velocidades del anillo mitral (lateral y medial) y radial en eje corto mediante Doppler tisular (S', E' y A'), ratio E/E' y parámetros de funcionalidad del ventrículo derecho (excursión sistólica del plano del anillo tricúspide-TAPSE-, y Doppler tisular del anillo tricúspide lateral (S', E' y A')). **Resultados:** once de los diecinueve parámetros evaluados resultaron diferentes de forma significativa entre animales sanos y enfermos: elevación ratio AI/Ao, Vmax E, ratio E/A, E' en las tres regiones, S' (lateral y medial), ratio E/E', E' y S' del ventrículo derecho. **Conclusiones:** la elevación de los parámetros del Doppler tisular indica que la funcionalidad tanto del ventrículo izquierdo como derecho esta mantenida en perros con EMCD estadio C estable. Estos perros presentan presiones de llenado del ventrículo izquierdo muy elevadas (Vmax E; ratio E/A).

Palabras clave: Enfermedad mixomatosa de la válvula mitral, función sistólica, función diastólica, perro.

ABSTRACT

Myxomatous mitral valve disease (MMVD) is the most common acquired valvular disease in small breed older dogs that is responsible for congestive heart failure. Echocardiography is the method of choice to make the diagnosis, classify patients, and monitor treatment. The aim of this study is to evaluate the value of pulsed Doppler mitral flow and tissue Doppler to assess cardiac function in dogs with chronic degenerative mitral disease, stage C. **Material and methods:** Five dogs with MMVD stage C and 5 healthy dogs of similar ages and weights were included in the study. Data about dogs identification and the following echocardiographic parameters were included in the study: LA/Ao ratio, transmitral flow velocities (E, A and E/A ratio), mitral annulus velocities (lateral and medial) and radial short-axis velocities by tissue Doppler (S', E' and A'), E/A ratio E' and functionality parameters of the right ventricle (systolic excursion of the plane of the tricuspid annulus-TAPSE-, and tissue Doppler of the lateral tricuspid annulus (S', E' and A')). **Results:** eleven of the 19 parameters evaluated were different from significantly between healthy and diseased animals: elevation of the AI/Ao ratio, Vmax E, E/A ratio, E' in the three regions, S' (lateral and medial), E/E' ratio, E' and S' of the ventricle. **Conclusions:** the elevation of tissue Doppler parameters indicates that the functionality of both the left and right ventricles is maintained in dogs with stable MMVD stage C. These dogs present very high left ventricular filling pressures (Vmax E and E/A ratio).

Keywords: Myxomatous mitral valve disease, echocardiographic parameters, systolic function, diastolic function, dog.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad degenerativa mitral crónica (EMDC), también denominada enfermedad crónica de válvulas atrioventriculares, endocardiosis valvular o degeneración mixomatosa mitral, es la principal cardiopatía adquirida en perros de raza pequeña y edad avanzada. Es responsable de la mayor parte de los casos de insuficiencia cardíaca congestiva y una de las principales causas de muerte en esta especie. Aunque la enfermedad afecta principalmente a

la válvula mitral, se considera que en un 30% de los perros también se observan lesiones en la válvula tricúspide (Keene et al., 2019).

La causa concreta del desarrollo de la EMDC no se ha determinado con exactitud. Se conoce que la enfermedad afecta principalmente, pero no exclusivamente, a razas de tamaño pequeño tales como Chihuahua, Cocker Spaniel, Dachshund, Yorkshire Terrier, Bichón Maltés, Caniche y Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) (Borgarelli et al., 2004). En CKCS y Teckel se trata de una enfermedad familiar (genética)

al igual que ocurre en pacientes humanos, y en otras razas se han detectado ciertos componentes genéticos relacionados con la severidad (Keene et al., 2019). En medicina humana se ha asociado la enfermedad a diversos genes relacionados con el factor de crecimiento tumoral β (TFG- β). En el estudio realizado en perros con 14 genes en 20 muestras, siendo 10 de estas de CKCS, y las otras 10 de Dachshunds, no se llegó a determinar la mutación responsable de los genes conocidos (Meurs et al., 2018). Las investigaciones realizadas hasta ahora indican que presenta una penetrancia variable y relacionada con la edad y un modelo de heredabilidad poligenético.

Actualmente se está investigando la influencia de diferentes sistemas neurohormonales en el desarrollo de la EMDC tales como sistema serotoninérgico (5-HT y 5-HIAA), el sistema adrenérgico (adrenalina, noradrenalina y sus metabolitos) y el sistema dopaminérgico (dopamina y sus metabolitos) (Oyama, 2009).

Los cambios macroscópicos observados en perros con la EMDC se han descrito clásicamente mediante una gradación de 0 a 4 desde normal (grado 0) a la forma más severa (grado 4) (Whitney, 1974). En los primeros estadios (grado 1) los cambios ocurren en la capa atrial en forma de pequeños nódulos en el borde de las hojas valvulares debido a transformación de células intersticiales; estos nódulos van aumentando de tamaño (grado 2) progresivamente y contactando unos con otros (grado 3); en el estadio más avanzado (grado 4) se observa engrosamiento de las cuerdas tendinosas y a veces ruptura, y también engrosamiento severo y abombamiento de las hojas.

Microscópicamente, el mayor cambio observado en estadios avanzados es una marcada infiltración de glicosaminoglicanos en la esponjosa que posteriormente afectará también a las otras capas. Las fibras elásticas se fragmentan y se rompen, así como las fibrillas de colágeno. Todos estos cambios afectan al aparato valvular al completo (Aupperle & Disatian, 2012).

Los cambios degenerativos descritos anteriormente, afectan a la función valvular, produciendo una deficiencia en la coaptación de las valvas y el cierre valvular, generando una insuficiencia valvular con regurgitación del flujo sanguíneo desde el ventrículo hacia el atrio correspondiente durante la sístole. En los estadios iniciales de la enfermedad, el impacto hemodinámico de la regurgitación mitral no es importante. Sin embargo, a medida que avanza la degeneración mixomatosa se produce un aumento de la precarga y aumento de las presiones de llenado ventriculares que induce la remodelación ventricular (hipertrofia excéntrica) y dilatación del atrio correspondiente (Nelson Richard W. & Couto Guillermo, 2020). Este remodelado es progresivo conforme avanza la enfermedad, y la mayoría de los cambios ocurren antes de que puedan detectarse los signos clínicos (Dillon et al., 2012).

Aunque la función sistólica y el volumen de eyección se mantienen casi normales en etapas preclínicas, se ha observado que los cardiomiocitos presentan disfunción sistólica basada en la contractilidad aislada de cada uno y los flujos de calcio (Dillon et al., 2012). Esta función sistólica con la evolución de la enfermedad comienza a alterarse, pero en general el miocardio es capaz de compensarla correctamente observando un estado hiperquinético del ventrículo izquierdo (Abbot Jonathan, 2011).

En estadios avanzados de la enfermedad, debido a la regurgitación mitral severa y reducida función ventricular se produce una caída del gasto cardíaco que es detectada por los receptores de presión tanto del seno carotídeo como renales. El resultado es la activación de los sistemas neurohormonales tales como el simpático, renina-angiotensina-aldosterona y arginina-vasopresina entre otros, con la consiguiente vasoconstricción periférica, reducción en la eliminación de sodio y agua, aumento de la precarga de las cavidades derechas y producción de los péptidos natriuréticos (ANP y BNP). Estos mecanismos ayudan a mantener el

gasto cardiaco y la presión arterial a corto y medio plazo, pero finalmente son los responsables de los signos clínicos (Häggsström, Jens, 2010; Ljungvall & Häggstrom, 2021).

Los aumentos de presión en cavidades izquierdas debidas a los cambios fisiopatológicos de la enfermedad mitral pueden llevar al desarrollo de hipertensión pulmonar post-capilar y finalmente signos de fallo cardiaco congestivo derecho (ascitis). Estudios en medicina humana indican que, entre el 60-80% de los pacientes con enfermedad cardiaca del lado izquierdo, presentan HP. La prevalencia exacta en veterinaria es desconocida, aunque diversos estudios indican que el 30-74% de los perros con EMDC desarrolla HP (Kellihan & Stepien, 2012).

Los estudios epidemiológicos indican que la EMDC representa del 75-80% de las cardiopatías que afectan a la especie canina siendo las razas de pequeño tamaño las principalmente afectadas (CKCS, Bichón Maltés, Caniche, Yorkshire Terrier, Teckel y mestizos < de 15 Kg) y edad avanzada (excepto CKCS), por encima de los 7 años y que los machos están especialmente predispuestos (Borgarelli et al., 2004). Algunos perros de razas medianas grandes también pueden padecer la enfermedad (Boxer, Dálmata, Pastor Alemán). Un estudio efectuado en centros de atención primaria en UK (111.000 perros) determinó la existencia de una prevalencia elevada de soplos compatibles con EMDC y que los perros geriátricos de tamaño pequeño a mediano estaban más predispuestos al diagnóstico de EMDC siendo el 62,2% machos (Mattin et al., 2015).

En los estadios iniciales de la enfermedad los animales son asintomáticos, pudiendo permanecer meses o años. A medida que avanza la enfermedad los perros manifiestan signos compatibles con insuficiencia cardiaca congestiva izquierda: intolerancia al ejercicio, taquipnea, distrés respiratorio, tos, ortopnea y cianosis. Si se desarrolla HP los perros pueden presentar insuficiencia cardiaca congestiva derecha (ascitis), síncope y arritmias cardiacas. El sínco-

pe puede ser debido a taquiarritmias, mediado neuralmente, durante la noche o secundario a HP (Ljungvall & Häggstrom, 2021). En caso de rotura de cuerdas tendinosas pueden aparecer signos de fallo cardiaco agudo tales como distrés respiratorio severo (debido al edema pulmonar agudo), hemoptisis y muerte súbita. (Ware & Ward, 2020)

Lo más característico del examen físico es la auscultación de un soplo que evoluciona desde protosistólico, en los estadios iniciales, a pansistólico en fases más avanzadas de la enfermedad, es decir, desde una intensidad 3-4/6 sin frémito precordial a un grado 5-6/6 con frémito. El punto de máxima intensidad del soplo es sobre el ápex izquierdo (5°-6° espacio intercostal izquierdo) con irradiación variable hacia el hemitórax derecho. Si se afecta la válvula tricúspide o hay evolución hacia HP se auscultará también un soplo pansistólico sobre el 4° espacio intercostal derecho a la altura de la unión costocondral (Ljungvall & Häggstrom, 2021).

En los estadios sintomáticos de la enfermedad se pueden detectar grados variables de cianosis o palidez de mucosas, ascitis, pulso femoral rápido, débil e incluso irregular (indicativo de arritmias cardiacas), crepitaciones a la auscultación pulmonar y alteraciones del ritmo cardiaco (Ljungvall & Häggstrom, 2021).

La radiología torácica es uno de los exámenes complementarios fundamentales en la evaluación de pacientes con EMDC (Keene et al, 2019). En los estadios iniciales no se observan cambios relevantes; sin embargo, a medida que evoluciona la enfermedad se observa desplazamiento dorsal de la tráquea, compresión del bronquio principal izquierdo, grados variables de congestión pulmonar, edema intersticial o incluso alveolar y grados variables de incremento del tamaño de la silueta de atrio y ventrículo izquierdos. El edema pulmonar tiene una distribución típica en el perro a nivel perihiliar y en las zonas dorsales de los lóbulos pulmonares caudales (Ljungvall & Häggstrom, 2021).

El electrocardiograma no es una técnica ni sensible ni específica para el diagnóstico de la EMDC, pero es imprescindible para tipificar modificaciones del ritmo cardiaco detectadas durante la auscultación (Ljungvall & Häggstrom, 2021). La monitorización Holter en perros con EMDC ha puesto de manifiesto que la frecuencia cardiaca era más elevada y existen más arritmias ventriculares en los pacientes con signos clínicos que en aquellos en estadio preclínico; además, las arritmias supraventriculares estaban asociadas con la dilatación del atrio izquierdo (Crosara et al., 2010).

La ecocardiografía es la técnica no invasiva de elección para diagnosticar, estadificar y monitorizar el tratamiento de los pacientes con EMDC (Ljungvall & Häggstrom, 2021).

Mediante los modos 2D y M se visualizan las lesiones valvulares mitrales, caracterizadas por engrosamiento tanto de las valvas como de las cuerdas tendinosas, el prolapso valvular y la rotura de cuerdas. Estas lesiones pueden observarse también en la válvula tricúspide. La gravedad de las lesiones evoluciona al progresar la enfermedad, el prolapso aumenta con la severidad de la regurgitación mitral, y la rotura de cuerdas tendinosas está asociada a animales en estadios C y D (Chetboul & Tissier, 2012).

Los principales parámetros ecocardiográficos que tienen valor pronóstico independiente y permiten la evaluación de la funcionalidad del ventrículo izquierdo incluyen: ratio AI/Ao, dimensiones del VI tanto en sístole como diástole y velocidades del flujo transmitral (Borgarelli et al., 2008). En los estadios avanzados de la enfermedad estas velocidades se incrementan debido al aumento de presiones en el atrio izquierdo (pico $E > 1,5\text{m/s}$) y la precarga (Chetboul & Tissier, 2012).

Respecto a los patrones de llenado ventriculares pueden ser normales, relajación anómala ($E/A < 1$), pseudonormal o en estadios muy avanzados patrón restrictivo ($E/A > 2$) (Chetboul & Tissier, 2012).

Debido a la geometría del ventrículo derecho su funcionalidad es difícil de determinar y solamente el área de las cavidades junto con la excursión sistólica del plano del anillo tricúspide se han venido utilizando tradicionalmente (Vezzosi et al., 2018). Mas recientemente, se está estudiando si el Doppler tisular permite evaluar la funcionalidad ventricular en perros con EMDC ya que los cambios con esta tecnología son más precoces que con los parámetros convencionales.

Mediante el Doppler tisular se evalúan las velocidades del miocardio (señales de alta amplitud y baja velocidad) (Ho & Solomon, 2006), siendo el modo pulsado el más utilizado. Los puntos de medida corresponden al movimiento del anillo mitral lateral y medial en sístole (pico S') y en diástole (pico E' y A') (Ho & Solomon, 2006) y tricúspide (lateral). A partir de estos parámetros y las relaciones entre ellos, podemos estimar la función sistólica y diastólica del VI y del VD:

- Funcionalidad diastólica VI (E mitral y ratio E/E') (Chetboul & Tissier, 2012)
- Funcionalidad sistólica VI (S' mitral)
- Presión de llenado del VI (E/E')
- Funcionalidad VD (E tricúspide). (Ho & Solomon, 2006; Waggoner & Bierig, 2001).

En animales con EMDC estos parámetros varían con la evolución de la enfermedad. En general, el pico E' tanto lateral como medial aumenta con el progreso de la enfermedad. El pico S' medido tanto en lateral como en medial aumentan con la enfermedad. Las velocidades determinadas en el anillo lateral son mayores que las mediales para todos los picos. El ratio E/E' también se incrementa con el estadiaje de la enfermedad. Los datos de la literatura sobre las velocidades radiales del ventrículo izquierdo son escasos en perros (Baron Toaldo et al., 2016; Ho & Solomon, 2006; Kim & Park, 2015; Tidholm et al., 2009).

Utilizando parámetros clínicos, radiológicos y ecocardiográficos se clasifica la EMDC en 4

estadios A, B, C y D según las últimas guías del ACVIM Consensus (Keene et al., 2019):

- Estadio A: perros con un alto riesgo de sufrir la enfermedad, sin ninguna alteración (machos, <15kg o razas como el King Charles Spaniel Cavalier).
- Estadio B: incluye perros asintomáticos con soplo de regurgitación mitral de intensidad 3/6, cambios morfológicos en la válvula pero que no hayan desarrollado aun signos de fallo cardiaco. El estadio B1 incluye perros que no presentan cambios ecocardiográficos ni radiográficos y estadio B2 siguen siendo animales asintomáticos, pero con incremento del tamaño cardiaco determinado mediante ecocardiografía (ratio AI/Ao ≥ 1.6 , diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole normalizado ≥ 1.7) y radiología torácica (tamaño cardiaco mediante el método de escala vertebral, Buchanan (2000) ≥ 10.6 unidades vertebrales).
- Estadio C: incluye perros sintomáticos con episodio/s previo/s o actual/es de fallo cardiaco congestivo, con soplo, lesiones valvulares y aumento del tamaño cardiaco según lo indicado para el estadio B2 (Keene et al., 2019).
- Estadio D: incluye perros sintomáticos en estadios finales de enfermedad degenerativa mitral cuyos síntomas clínicos de fallo cardiaco son refractarios al tratamiento estándar (Keene et al., 2019).

La hipótesis de este estudio es que los perros con EMDC en estadio C estable presentan una adecuada función sistólica.

Los objetivos que nos planteamos son los siguientes:

- Objetivo general: Evaluar las diferencias ecocardiográficas entre el grupo de animales sanos (control) y el grupo de animales con EMDC en estadio C estable.
- Objetivos específicos:
 1. Determinar las diferencias del ratio AI/Ao y velocidades del flujo trans-

mitral entre perros sanos y enfermos.

2. Determinar mediante el Doppler tisular las velocidades del anillo mitral (sistólicas y diastólicas) laterales, mediales y radiales (eje corto) en ambos grupos de animales.
3. Determinar mediante el modo M la excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo y las velocidades del Doppler tisular lateral del ventrículo derecho

MATERIALES Y MÉTODOS

En el estudio se ha incluido de forma retrospectiva la información de 5 perros sanos y 5 perros diagnosticados de EMDC estadio C, extraídos de los casos del libro del servicio de cardiorrespiratorio del Hospital Veterinario de la Universidad de Murcia desde enero de 2021 hasta abril de 2022.

Los criterios de inclusión para el grupo de perros enfermos fueron los siguientes: diagnosticados de EMDC en estadio C estable y tener examen físico, radiológico, analítico y ecocardiográfico completo (Figuras 1 y 2). En cuanto a la analítica sanguínea, debían de tener niveles de creatinina <1,4 mg/dl, y urea <50 mg/dl. Los criterios para determinar que los perros se encontraban en estadio C estable fueron basados en el *ACVIM Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs*. (Keene et al., 2019)

Para el grupo de perros control, los criterios de inclusión fueron: animales de peso y edad similar, que no presentaban enfermedades sistémicas ni cardiorrespiratorias. Se consideraron sanos en base a la ausencia de antecedentes de enfermedad, examen físico, radiológico, ecocardiográfico y analítica sanguínea dentro de los rangos de referencia.

De los historiales se incluyeron los siguientes datos:

Parámetros de identificación del paciente: raza, edad y sexo.

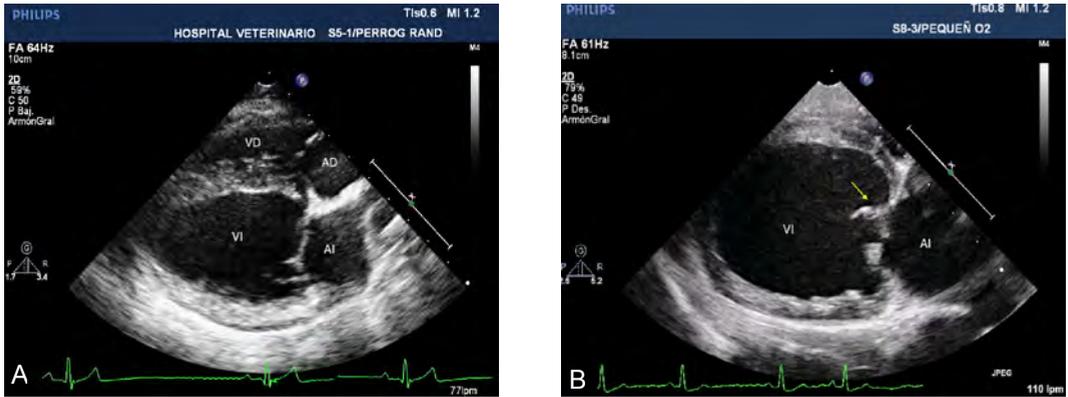


Figura 1. Ecocardiogramas modo 2D, acceso paraesternal derecho de eje largo 4 cámaras de un perro normal (A) y un perro con EMDC (B). En B se observa una dilatación importante de las cavidades izquierdas, así como engrosamiento marcado de ambos hojías de la válvula mitral (flecha). VI, ventrículo izquierdo; AI, atrio izquierdo.

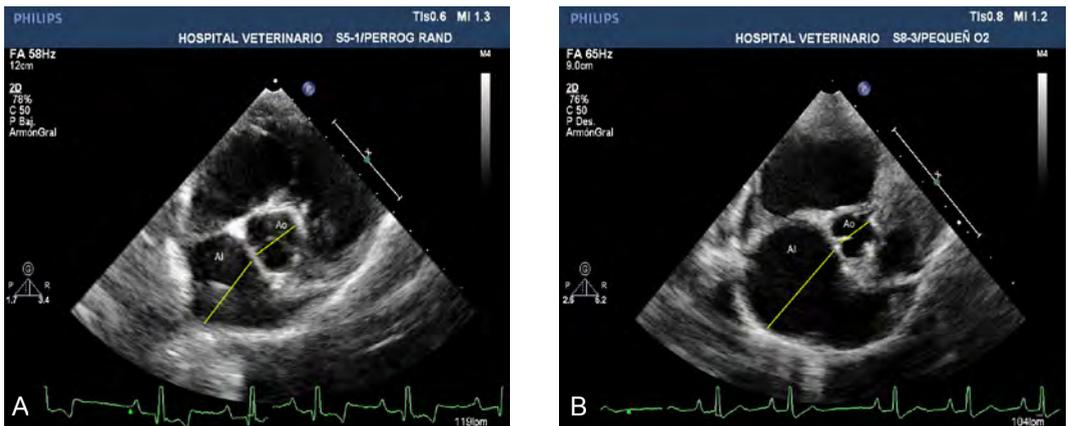


Figura 2. Imágenes ecocardiográficas 2D, eje corto transaórtico, obtenidas mediante acceso paraesternal derecho, correspondientes a un perro normal (A) y un perro con EMDC (B). En B se observa que el ratio atrio izquierdo/aorta (AI/Ao) es muy elevado (AI/Ao= 2.8) en relación al perro normal (AI/Ao= 1.4).

Parámetros examen físico: peso corporal, frecuencia cardíaca, tipo de soplo en los perros enfermos y grado del mismo.

Parámetros ecocardiográficos: AI/Ao, E m/s (VM), A m/s (VM), E/A (VM), TAPSE, S' cm/s (VD), E' cm/s (DT) ventrículo dere-

cho (VD), A' cm/s (DT VD), S' cm/s (DT lateral), E' cm/s (DT lateral), A' cm/s (DT lateral), S' cm/s (DT medial), E' cm/s (DT medial), A' cm/s (DT medial), S' cm/s (DT eje corto), E' cm/s (DT eje corto), A' cm/s (DT eje corto) y E/E'.

Análisis estadístico

Previa evaluación de las diferencias estadísticamente significativas entre la población sana y enferma para cada uno de los parámetros, se usó el test Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos.

Para aquellos datos que mostraron una distribución normal, las posibles diferencias entre ambas poblaciones se evaluaron mediante un 'Student's t-test' de medidas no pareadas de dos colas, mientras que para aquellos que mostraron una distribución no normal, se usó un test Kolmogorov-Smirnov de medidas no pareadas. Las gráficas de los parámetros ecocardiográficos representan los valores medianos (línea dentro de las cajas), percentiles 25-75% (cajas), percentiles 5-95% (bigotes), y media (cruz dentro de las cajas).

Se consideró que los resultados son estadísticamente significativos cuando muestran un P-

valor $< 0,05$. Los análisis estadísticos y gráficos se llevaron a cabo con el programa Graph Pad Prism 9 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

RESULTADOS

Los perros sanos (grupo control) incluidos en el estudio pertenecían a las siguientes razas: mestizos (n=2), Bichón maltes (n=1), Pomerania (n=1) y Chihuahua (n=1). Tres de los animales eran hembras.

Los perros con EMDC pertenecían a las razas: Bichon maltes (n=2), Pomerania (n=1), Pinscher miniatura (n=1) y Teckel (n=1). Tres de los animales eran machos.

Los datos correspondientes a edad y peso de los perros se muestran en la tabla 1. No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para estos dos parámetros entre en perros del grupo control y perros con EMDC (Figura 3).

Tabla 1. Datos correspondientes a la edad y el peso de los animales incluidos en el estudio. (media \pm desviación estándar).

	Sanos	Enfermos	P-valor
<i>Edad (años)</i>	10.4 \pm 2.7019	12 \pm 2.1213	0.3297
<i>Peso (kg)</i>	4.28 \pm 0.5215	5.31 \pm 3.6391	0.3968

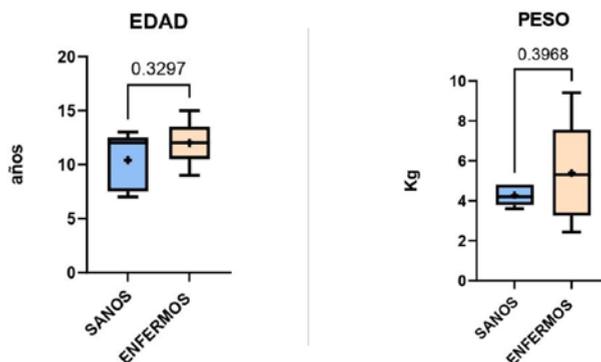


Figura 3. Gráficas de caja correspondientes a las variables edad y peso.

Todos los animales enfermos presentaban un soplo pansistólico grado IV/VI, con punto de máxima intensidad sobre el foco mitral.

Los datos correspondientes a frecuencia cardiaca y parámetros ecocardiográficos se muestran en la tabla 2. Once de las 19 variables estudiadas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre perros sanos y enfermos (Figuras 4 y 5). Se observa un aumento significativo en perros enfermos respecto a sanos en los siguientes valores: AI/Ao, E m/s (VM), A m/s (VM), E/A (), TAPSE, S' cm/s (DT VD), E' cm/s (DT VD), A' cm/s (DT VD), S' cm/s (DT lateral), E' cm/s (DT lateral), A' cm/s (DT lateral), S' cm/s (DT medial), E' cm/s (DT medial),

A' cm/s (DT medial), S' cm/s (DT eje corto), E' cm/s (DT eje corto), A' cm/s (DT eje corto) y E/E' (Figuras 6,7 y 8).

DISCUSIÓN

En este estudio se han evaluado diferentes parámetros ecocardiográficos mediante Doppler pulsado, Doppler tisular pulsado y ecocardiografía bidimensional en perros con EMDC en estadio C comparándolos con un grupo control de perros sanos, con el objetivo de determinar las posibles diferencias entre ambos grupos. Once de las 19 variables estudiadas mostraron valores estadísticamente significativos entre ambos grupos,

Tabla 2. Datos ecocardiográficos de los perros incluidos en el estudio (media \pm desviación estándar).

Parámetro	Sanos	Enfermos	P-valor
<i>FC lpm</i>	126.4 \pm 30.7457	136.2 \pm 13.0843	0.5388
<i>AI/Ao</i>	1.336 \pm 0.2235	2.274 \pm 0.3092	0.0079
<i>E m/s (VM)</i>	0.566 \pm 0.1488	1.558 \pm 0.1899	<0.0001
<i>A m/s (VM)</i>	0.69 \pm 0.1986	0.876 \pm 0.2463	0.2252
<i>E/A (VM)</i>	0.912 \pm 0.4626	1.732 \pm 0.441	0,0209
<i>S' cm/s (DT lateral)</i>	7.386 \pm 0.3514	11.09 \pm 3.082	0.0282
<i>E' cm/s (DT lateral)</i>	5.872 \pm 1.438	9.702 \pm 2.504	0.0233
<i>A' cm/s (DT lateral)</i>	6.924 \pm 1.463	7.41 \pm 3.054	0.8730
<i>Ratio E/E'</i>	9.786 \pm 1.953	16.71 \pm 3.787	0.0109
<i>S' cm/s (DT medial)</i>	6 \pm 1.21	9.544 \pm 1.544	0.0032
<i>E' cm/s (DT medial)</i>	4.598 \pm 1.472	8.178 \pm 2.209	0.0196
<i>A' cm/s (DT medial)</i>	5.526 \pm 0.8688	6.736 \pm 2.107	0.2855
<i>S' cm/s (DT eje corto)</i>	6.228 \pm 1.871	6.502 \pm 1.278	0.7937
<i>E' cm/s (DT eje corto)</i>	4.498 \pm 1.726	7.31 \pm 0.837	0.0178
<i>< A' cm/s (DT eje corto)</i>	6.52 \pm 2.089	4.522 \pm 1.418	0.1199
<i>S' cm/s (DT VD)</i>	8.626 \pm 2.514	16.93 \pm 4.692	0.0126
<i>E' cm/s (DT VD)</i>	6.148 \pm 0.9877	11.21 \pm 4.11	0.0495
<i>A' cm/s (DT VD)</i>	8.628 \pm 2.66	10.61 \pm 4.692	0.2120
<i>TAPSE</i>	0.783 \pm 0.08228	1.094 \pm 0.3001	0.0794

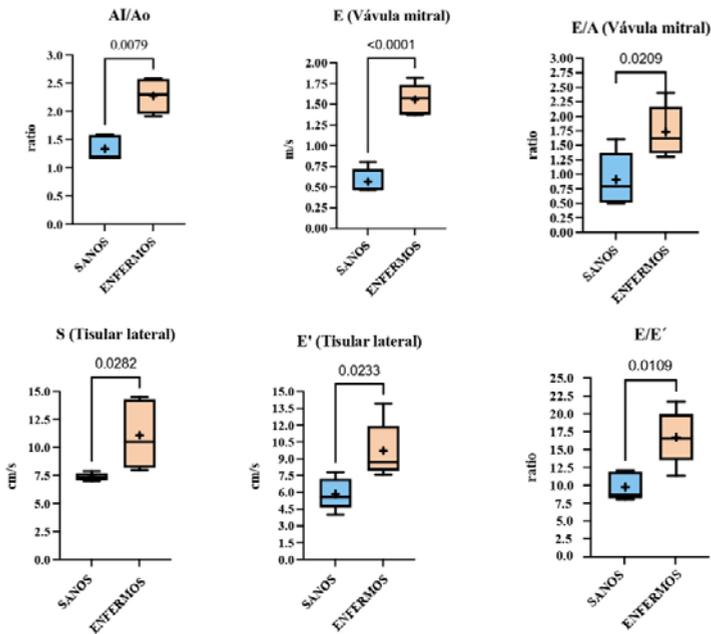


Figura 4. Gráficas de caja de los parámetros ecocardiográficos estadísticamente significativos. El dígito entre cajas corresponde al valor de p.

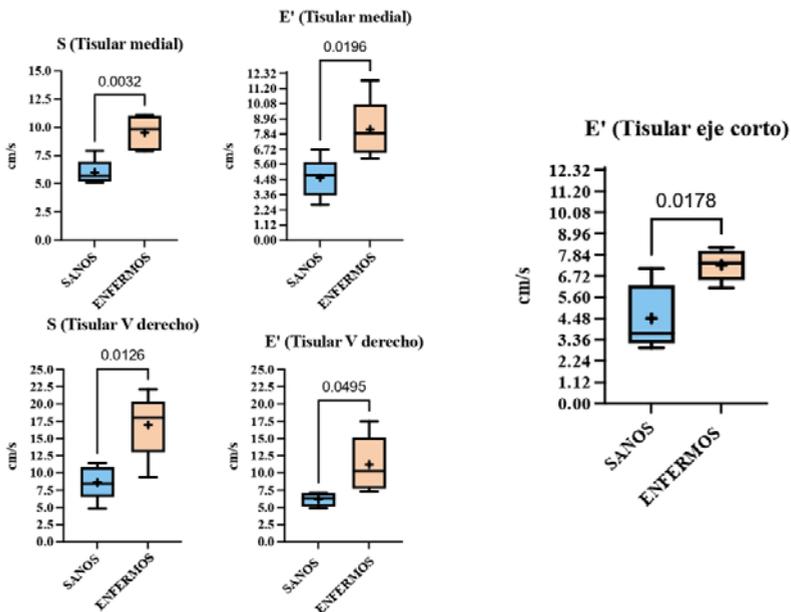


Figura 5. Gráficas de caja de los parámetros ecocardiográficos estadísticamente significativos. El dígito entre cajas corresponde al valor de p.

especialmente el ratio A/A_0 , $V_{max} E$, ratio E/A , y parámetros de Doppler tisular tanto del anillo mitral como tricúspide S' , E' y ratio E/E' .

Grupo control

Respecto a los datos obtenidos en el grupo control, el ratio A/A_0 se encuentra por debajo del límite de referencia $<1,6$ Keene et al (2019). El pico de velocidad E (DP_{VM}) se encuentra

dentro del rango $0,5-1$ m/s (Fernández del Palacio, 2019) y el ratio E/A es <1 a diferencia de lo observado en otros estudios que rondaban entre $1,3-2$ (Baron Toaldo et al., 2016b; Chetboul et al., 2005; Fernandez del Palacio, 2019; Hori et al., 2007; Teshima et al., 2005). Esto puede ser debido a que en animales >6 años el ratio E/A comienza a disminuir pudiendo encontrar valores <1 debido a una relajación anómala del ventrículo izquierdo (Schober & Luis Fuentes, 2001).

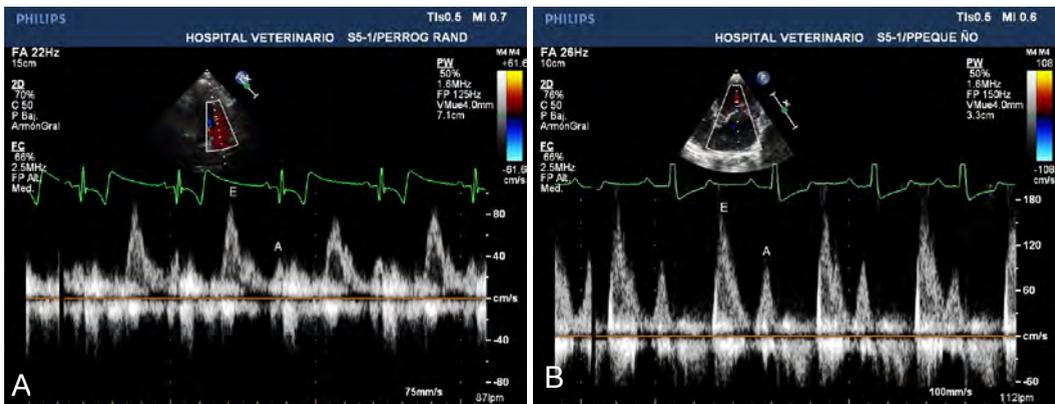


Figura 6. Doppler pulsado del flujo transmitral de un perro normal (A) y un perro con EMDC (B). En B se observa que la velocidad del pico E está muy incrementada ($V_{máx} E = 1.5$ m/s) respecto al perro normal ($V_{máx} E = 0.8$ m/s).

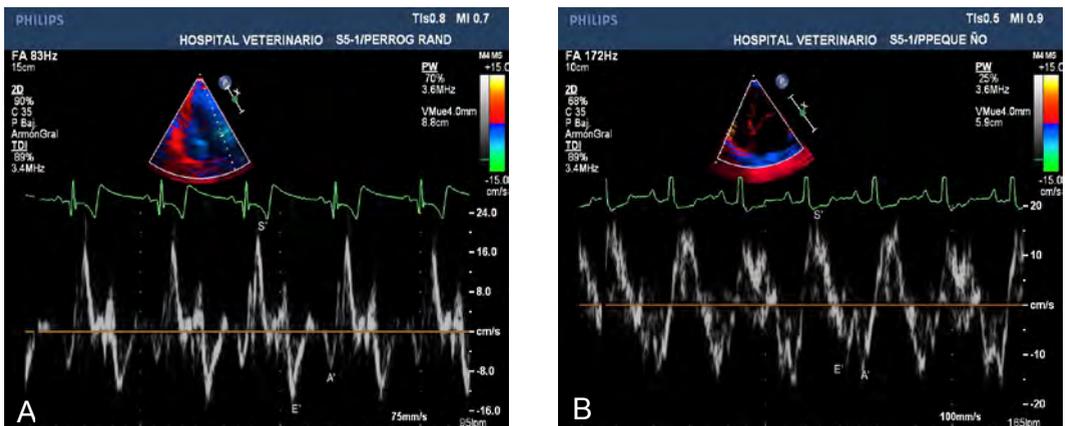


Figura 7. Doppler tisular pulsado (DTP) de dos perros con EMDC. A: DTP lateral. B: DTP ventrículo derecho.

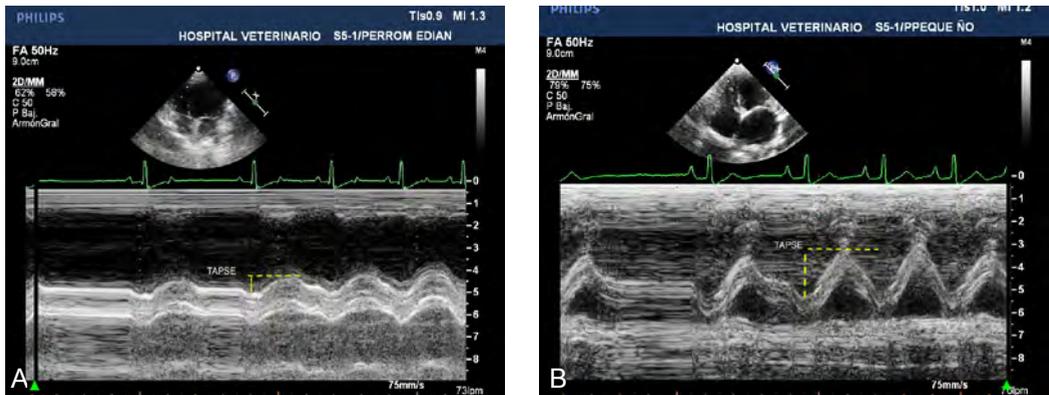


Figura 8. Ecocardiogramas modo M de un perro normal (A) y uno con EMDC (B), obtenidos mediante acceso paraesternal izquierdo apical mostrando el lugar de medida del desplazamiento sistólico del plano del anillo sistólico tricúspideo (TAPSE). En el perro con EMDC se observa que el TAPSE es más alto que en el perro normal.

En cuanto a las velocidades determinadas en el anillo mitral medial mediante Doppler tisular, los picos S´ y A´ se encuentra entre los observados por otros autores S´ 9,5-4,1 cm/s y A´ 3,9-7,7 cm/s (Baron Toaldo et al., 2016b; Fernandez del Palacio, 2019; Teshima et al., 2005). El pico E´ es inferior al encontrado por otros autores 9,2±2,4 cm/s (Teshima et al., 2005), 7,3±1,58 cm/s (Baron Toaldo et al., 2016b) y 5,5±1,1 cm/s (Fernandez del Palacio, 2019).

Las velocidades obtenidas en el anillo lateral mitral mediante Doppler tisular son similares respecto al pico S´ con los publicados en la literatura (Chetboul et al., 2005) 7,6±2,7 cm/s pero difieren en cuanto a los visto en los picos E´ y A´, E´: 7,4-10,3 cm/s y A´: 3,1-8,7 cm/s (Baron Toaldo et al., 2016b; Chetboul et al., 2005; Fernandez del Palacio, 2019; Hori et al., 2007).

Sobre las velocidades sistólicas y diastólicas del miocardio del ventrículo izquierdo en perros sanos, todas difieren de lo observado en otras publicaciones cuyo objetivo era describir el movimiento radial del miocardio en animales sanos S´ (6+/-1,01 cm/s- 6,4±1,4 cm/s) E´ (8,1+/-1,82 cm/s-7,8±2,2 cm/s) y A´ (3,5+/-0,78 cm/s-

4,1±1,4 cm/s). El primero de ellos eran en 6 Beagle sanos, mientras que el otro fue realizado en 100 perros sanos con un rango de edad desde 0,4-8,8 años y un rango de peso desde 6-49 kg (Chetboul et al., 2004, 2005).

Los valores pico de velocidad S´ son menores a los publicados en un estudio efectuado en perros de raza muy pequeña (<4kg) y pequeña (4,1-8kg) (10,1±3,3 cm/s y 10,5±2,3 cm/s respectivamente) (Morita et al., 2017). En cuanto al pico E´ y A´ también se han encontrado valores mayores a los obtenidos en el grupo control, E´: 9,5±2,18 cm/s y A´: 10,8±3,07 cm/s similar a lo encontrado en otros estudios (Baron Toaldo et al., 2016b).

Los picos de velocidad E´ obtenidos en la pared lateral son, en general, mayores a los obtenidos en la pared medial, al igual muestran otros estudios (Choi et al., 2013; Kadappu & Thomas, 2015; Waggoner & Bierig, 2001; Wang et al., 2003).

Las velocidades de desplazamiento longitudinal de la pared posterior y lateral del VI son más altas en comparación con los segmentos septales o anteroseptales debido a que éstas últimas están influenciadas por la motilidad del

ventrículo derecho y tiene además preponderancia de fibras miocárdicas circulares.

En cuanto al TAPSE los resultados obtenidos se encontraban dentro del rango de perros de 5 Kg descrito por Visser et al. (2018) oscilando entre 5,1-10,5 mm.

El ratio E/E' es mayor que el publicado en otros estudios $7,0 \pm 0,6$ y $7,4 \pm 1,83$ de Baron Toaldo et al., (2016b); Chetboul et al., (2005), respectivamente.

Grupo perros enfermos

En este grupo, el ratio AI/Ao y el pico de velocidad transmitral E , presentaron valores similares a los publicados en los estudios previos. (Baron Toaldo et al., 2016b; Borgarelli et al., 2008; Mihara et al., 2021; Wolf et al., 2021), Estos parámetros presentan valor predictivo independiente para identificar perros con mayor riesgo de muerte por causa cardiaca. A estas conclusiones también se ha llegado en otros estudios como (Sargent et al., 2015), siendo los resultados del ratio AI/Ao de 1,6 (0,94-3,41) y del pico E 1,05 (0,52-2,95) m/s. En el estudio de Kim & Park (2015) se observó que los perros con EMDC y fallo cardiaco congestivo tenían mayores valores del ratio AI/Ao , aunque inferiores a los de este estudio.

Valores de ratio $E/A > 1$ se han publicado en estudios previos con perros en estadio C (Bagardi et al., 2021; Chetboul & Tissier, 2012). En el estudio de Morgan et al. (2020a) se determinó que había grandes aumentos del pico E y ratio E/A , acompañados de una disminución de la onda A , en aquellos animales con EMDC que presentaban fallo cardiaco congestivo, con unos resultados similares a los obtenidos en este estudio. Estos valores de velocidades elevadas del pico E están relacionadas con el aumento de la precarga y las velocidades de llenado del VI, debido a la retención de fluidos a nivel renal y a la regurgitación mitral (Ljungvall & Häggstrom, 2021).

El pico de velocidad S' , en el estudio de Baron Toaldo et al. (2016b) realizado en perros

con EMDC en diferentes estadios, tomada tanto medial como lateral, aumentaba de manera significativa conforme progresaba la enfermedad y con unos valores similares a los de este trabajo. En la publicación de Hori et al. (2007), también se observó un aumento de la velocidad del pico S' junto al aumento de la sobrecarga de volumen, aunque sus valores eran inferiores a los obtenidos por nosotros. Por otro lado, el estudio Kim & Park, (2015) también muestra un aumento de la velocidad, pero las diferencias entre sanos y enfermos no fueron significativas.

En un estudio realizado en 7 perros Beagle a los que se les provocaba una sobrecarga de volumen mediante inyección de Ringer Lactato en la vena cefálica, se observaba un aumento de la velocidad del pico E' mitral lateral debido al incremento de la precarga en el minuto 60 de administración (Hori et al., 2007). En la investigación de Baron Toaldo et al., (2016b) la velocidad E' aumentó en perros con EMDC B2, C y D con o sin HP respecto al grupo control, resultados que difieren de los hallados en el presente estudio (E' lateral: $11,6 \pm 2,92$ cm/s, E' medial: $11,0 \pm 2,64$ cm/s). Por otro lado, en medicina humana se ha descrito un aumento paroxístico de la velocidad de movimiento del anillo mitral durante la diástole pasiva en pacientes con HP debido a un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (Ohte et al., 2002). También se ha visto una relación lineal entre el aumento del pico E' y el ratio E/E' con el aumento de la presión media atrial en perros con regurgitación mitral aguda (Oyama et al., 2004). Otro caso en el que se observó un aumento significativo del pico E' lateral es en el artículo de Kim & Park (2015), en perros en fallo congestivo estadios C/D, aunque menores a los encontrados en los perros de este estudio.

Al igual que se han encontrado aumentos del pico E' en perros con EMDC, también se han determinado disminuciones de forma significativa en distintos estadios, lo que indicaba que esos animales sufrían de disfunción diastólica siendo los resultados en los animales de los

estadios 3 y 4 (clasificación NYHA) E' lateral $6,7 \pm 2,2$ cm/s y E' lateral $6,7 \pm 1$ cm/s respectivamente, en comparación con los resultados de los sanos que era de E' lateral $9,2 \pm 2,4$ cm/s (Teshima et al., 2005).

Sobre el estudio Doppler tisular del miocardio, en eje corto solo tienen relevancia significativa estadísticamente el aumento de la velocidad del pico E' respecto al grupo control. Estos han sido publicados con anterioridad solo en dos estudios, en perros con EMDC con y sin fallo cardiaco, no obteniendo diferencias significativa entre sanos, enfermos y enfermos con fallo cardiaco congestivo. A excepción del pico sistólico los cuales eran similares, el resto de los valores eran inferiores a los obtenidos en el presente estudio (Kim & Park, 2015; Tidholm et al., 2009).

Respecto al ratio E/E', estudios previos han observado un aumento en aquellos perros con EMCD en congestivo (Kim & Park, 2015). Además, se considera que el ratio aumenta conforme progresa la enfermedad (Teshima et al., 2005). Sus resultados en perros clasificados en los grupos 3 y 4 (NYHA) son similares a los obtenidos en el presente estudio en perros en estadio C. En los resultados de Baron Toaldo et al., (2016b), similares a los observados, también podemos comprobar que aumenta de manera significativa el ratio E/E' en los enfermos respecto a los sanos, siendo el valor más alto en aquellos que se encontraban en estadio C o D. Además, en su estudio se observó que este parámetro podía actuar como predictor de HP en animales con EMDC.

En el estudio de Kim & Park (2015) solo se observaron diferencias significativas en el pico A del flujo transmitral, mientras que en los parámetros del Doppler tisular A' había un aumento del valor, pero no significativo. Según los resultados de Baron Toaldo et al., (2016b), solo obtuvieron un aumento significativo respecto al pico A y éste era mayor en los primeros estadios B1 y B2, mientras que aquellos animales que se encontraban en el estadio C o D

disminuían respecto a los sanos. En cuanto a los datos recogidos por Morgan et al. (2020), observo una disminución significativa en el pico A en aquellos perros con EMDC que además padecían de fallo cardiaco congestivo respecto a aquellos con EMDC con enfermedad preclínica. En nuestro estudio no se observó ninguna diferencia significativa en los picos A y A'.

Los estudios de Doppler tisular referidos al ventrículo derecho son escasos en la literatura. Nuestros resultados son similares a los de Baron Toaldo et al. (2016b), consistentes en un aumento significativo para el pico E' en perros en estadio C o D frente a los sanos, y para el pico A' entre los perros en estadio B2 y los sanos. En el estudio de Morita et al. (2022), incluyen el parámetro S' para valorar su potencial pronóstico en perros con EMCD y aunque obtienen valores similares a los presentes en este estudio, no encuentran diferencias significativas con su grupo control.

Respecto a las funciones sistólica y diastólica de los perros con EMDC, se encuentran preservadas cuando se evalúan mediante parámetros ecocardiográficos convencionales. Se considera que el Doppler tisular ofrece una evaluación más objetiva de la función sistólica y diastólica tanto del ventrículo izquierdo como del derecho. La S' lateral es más sensible para la detección temprana de disfunción sistólica que la fracción de eyección ya que la deformación del eje mayor del VI y las velocidades sistólicas son independientes de la precarga. En este estudio el Doppler tisular ha demostrado que la función sistólica está preservada en perros con EMDC en estadio C estable.

La evaluación ecocardiográfica tradicional de la función diastólica del ventrículo izquierdo se basa en la evaluación Doppler pulsado del flujo sanguíneo transmitral. Estas mediciones son difíciles de interpretar debido a su dependencia de las condiciones de la precarga. Además, aunque en la disfunción diastólica temprana los patrones de llenado transmitral se vuelven anormales, por lo general revierten a

un patrón pseudonormal normal con la disfunción progresiva, difíciles de interpretar. En contraste, la velocidad diastólica precoz miocárdica del anillo mitral (E') es un índice de precarga relativamente independiente de la relajación ventricular izquierda y del retroceso elástico. En perros con EMDC se ha puesto de manifiesto que la velocidad E' y el ratio E/E' son más sensibles que el flujo transmitral para la detección de la disfunción diastólica temprana y especialmente el ratio E/E' ha mostrado ser un parámetro independiente predictor del fallo cardiaco congestivo (Kim & Park, 2015).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de este estudio es el reducido número de animales utilizados. Sin embargo, dado que se trata de un estudio preliminar, consideramos que los datos obtenidos permiten sacar conclusiones al haber utilizado perros sanos de edad y peso similares al grupo de perros con EMDC.

CONCLUSIONES

Once de los 19 parámetros estudiados, mostraron diferencias significativas entre los perros sanos y los perros con EMDC en estadio C, a pesar de los valores tan elevados del AI/Ao y la V_{max} E transmitral de los perros con EMDC estaban estables clínicamente. Los perros enfermos mantenían tanto la función sistólica (pico S') como diastólica (pico E') determinadas en el anillo mitral (lateral y medial) respecto al movimiento miocárdico longitudinal. El pico S' determinado mediante Doppler tisular radial es similar en perros enfermos y sanos por lo que no parece un parámetro útil para evaluar la funcionalidad sistólica del componente radial miocárdico. Tanto la función sistólica como diastólica del ventrículo derecho es mantenida en perros enfermos en base a los parámetros S' y E' . Por último el parámetro TAPSE no mostró diferencias entre sanos y enfermos por lo que

no para útil para evaluar la funcionalidad sistólica del ventrículo derecho en perros enfermos.

AGRADECIMIENTOS

A la Profra. M^a Dolores Contreras Aguilar por su ayuda en el estudio estadístico del trabajo.

REFERENCIAS

- Abbot Jonathan. (2011). Enfermedades valvulares adquiridas. In *Manual de cardiología felina y canina* (4th ed., pp. 110–138).
- Aupperle, H., & Disatian, S. (2012). Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. In *Journal of Veterinary Cardiology* (Vol. 14, Issue 1, pp. 59–71). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.005>
- Bagardi, M., Locatelli, C., Zanaboni, A., Galizzi, A., Malchiodi, D., & Brambilla, P. G. (2021). Multiple retrospective analysis of survival and evaluation of cardiac death predictors in a population of dogs affected by degenerative mitral valve disease in ACVIM class C treated with different therapeutic protocols. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 24(1), 109–118. <https://doi.org/10.24425/PJVS.2021.136799>
- Baron Toaldo, M., Poser, H., Menciotti, G., Battaia, S., Contiero, B., Cipone, M., Diana, A., Mazzotta, E., & Guglielmini, C. (2016a). Utility of Tissue Doppler Imaging in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 697–705. <https://doi.org/10.1111/jvim.13940>
- Baron Toaldo, M., Poser, H., Menciotti, G., Battaia, S., Contiero, B., Cipone, M., Diana, A., Mazzotta, E., & Guglielmini, C. (2016b). Utility of Tissue Doppler Imaging

- in the Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease with or without Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 697–705. <https://doi.org/10.1111/JVIM.13940>
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C., la Rosa, G., Zanatta, R., Haggstrom, J., & Tarducci, A. (2008). Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 120–128. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2007.0008.X>
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Tursi, M., Prunotto, M., & Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 6(2), 27–34. [https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70055-8](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70055-8)
- Chetboul, V., Athanassiadis, N., Carlos, C., Nicolle, A., Zilberstein, L., Pouchelon, J. L., Lefebvre, H. P., & Concordet, D. (2004). Assessment of repeatability, reproducibility, and effect of anesthesia on determination of radial and longitudinal left ventricular velocities via tissue Doppler imaging in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 909–915. <https://doi.org/10.2460/AJVR.2004.65.909>
- Chetboul, V., Carlos Sampedrano, C., Concordet, D., Tissier, R., Lamour, T., Ginesta, J., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J. L., & Lefebvre, H. P. (2005). Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(6), 953–961. <https://doi.org/10.2460/AJVR.2005.66.953>
- Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127–148. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2011.11.005>
- Choi, J., Kim, H., & Yoon, J. (2013). Pulsed tissue Doppler imaging of the left ventricular septal mitral annulus in healthy dogs. *Journal of Veterinary Science*, 14(1), 85–90. <https://doi.org/10.4142/JVS.2013.14.1.85>
- Crosara, S., Borgarelli, M., Perego, M., Häggström, J., la Rosa, G., Tarducci, A., & Santilli, R. A. (2010). Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian Veterinary Journal*, 88(10), 386–392. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.2010.00628.X>
- Dillon, A. R., Dell'Italia, L. J., Tillson, M., Killingsworth, C., Denney, T., Hathcock, J., & Botzman, L. (2012). Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs. In *Journal of Veterinary Cardiology* (Vol. 14, Issue 1, pp. 73–92). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.012>
- Fernandez del Palacio, M. (2019). Ecocardiografía: modalidades de imagen y protocolo de examen ecocardiográfico. In *Manual clínico de cardiología en pequeños animales* (Primera edición, pp. 94–116). Improve Formación Veterinaria.
- Häggström, J. (2010). Myxomatous mitral valve disease. In V. Luis Fuentes, L. R. Johnson, & S. Dennis (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine* (2nd ed., pp. 186–194). BSAVA.
- Ho, C. Y., & Solomon, S. D. (2006). A clinician's guide to tissue doppler imaging. In *Circulation* (Vol. 113, Issue 10). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579268>
- Hori, Y., Kunihiro, S. I., Hoshi, F., & Higuchi, S. I. (2007). Comparison of the myocardial performance index derived by use of pulsed Doppler echocardiography and tissue Dop-

- pler imaging in dogs with volume overload. *American Journal of Veterinary Research*, 68(11), 1177–1182. <https://doi.org/10.2460/AJVR.68.11.1177>
- Kadappu, K. K., & Thomas, L. (2015). Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart, Lung and Circulation*, 24(3), 224–233. <https://doi.org/10.1016/J.HLC.2014.10.003>
- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140. <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>
- Kelliham, H. B., & Stepien, R. L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. In *Journal of Veterinary Cardiology* (Vol. 14, Issue 1, pp. 149–164). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.001>
- Kim, J. H., & Park, H. M. (2015). Usefulness of Conventional and Tissue Doppler Echocardiography to Predict Congestive Heart Failure in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 132–140. <https://doi.org/10.1111/jvim.12466>
- Ljungvall, I., & Häggström, J. (2021). Enfermedades valvulares adquiridas. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Côté (Eds.), *Tratado de Medicina Interna Veterinaria : Vol. II* (8ª Edición).
- Mattin, M. J., Boswood, A., Church, D. B., López-Alvarez, J., McGreevy, P. D., O'Neill, D. G., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2015). Prevalence of and risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), 847–854. <https://doi.org/10.1111/JVIM.12591>
- Meurs, K. M., Friedenberg, S. G., Williams, B., Keene, B. W., Atkins, C. E., Adin, D., Aona, B., DeFrancesco, T., Tou, S., & Mackay, T. (2018). Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. *Veterinary Journal (London, England : 1997)*, 232, 16–19. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2017.12.002>
- Mihara, K., Kanemoto, I., Sato, K., Yasuhira, Y., Watanabe, I., & Misumi, K. (2021). Echocardiographic evaluation of deformity and enlargement of the canine mitral valve annulus associated with myxomatous degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 37, 8–17. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2021.08.002>
- Morgan, K. R. S., Monteith, G., Raheb, S., Colpitts, M., & Fonfara, S. (2020). Echocardiographic parameters for the assessment of congestive heart failure in dogs with myxomatous mitral valve disease and moderate to severe mitral regurgitation. *Veterinary Journal*, 263. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2020.105518>
- Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., & Takiguchi, M. (2022). Incremental predictive value of echocardiographic indices of right ventricular function in the assessment of long-term prognosis in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 39, 51–62. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2021.12.002>
- Morita, T., Nakamura, K., Osuga, T., Yokoyama, N., Khoirun, N., Morishita, K., Sasaki, N., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2017). The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(4), 351–362. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2017.05.001>
- Ohte, N., Narita, H., Akita, S., Kurokawa, K., Hayano, J., & Kimura, G. (2002). Striking effect of left ventricular high filling pres-

- sure with mitral regurgitation on mitral annular velocity during early diastole. A study using colour M-mode tissue Doppler imaging. *European Journal of Echocardiography*, 3(1), 52–58. <https://doi.org/10.1053/euje.2001.0116>
- Oyama, M. A. (2009). Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 50(SUPPL. 1), 3–11. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2009.00801.X>
- Oyama, M. A., Sisson, D. D., Bulmer, B. J., & Constable, P. D. (2004). Echocardiographic Estimation of Mean Left Atrial Pressure in a Canine Model of Acute Mitral Valve Insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), 667–672. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2004.TB02604.X>
- Sargent, J., Muzzi, R., Mukherjee, R., Somarathne, S., Schranz, K., Stephenson, H., Connolly, D., Brodbelt, D., & Fuentes, V. L. (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2014.11.001>
- Schober, K. E., & Luis Fuentes, V. L. (2001). Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 62(9), 1447–1454. <https://doi.org/10.2460/AJVR.2001.62.1447>
- Teshima, K., Asano, K., Sasaki, Y., Kato, Y., Kutara, K., Edamura, K., Hasegawa, A., & Tanaka, S. (2005). Assessment of Left Ventricular Function Using Pulsed Tissue Doppler Imaging in Healthy Dogs and Dogs with Spontaneous Mitral Regurgitation. In *J. Vet. Med. Sci* (Vol. 67, Issue 12).
- Tidholm, A., Ljungvall, I., Höglund, K., Westling, A. B., & Häggström, J. (2009). Tissue Doppler and strain imaging in dogs with myxomatous mitral valve disease in different stages of congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1197–1207. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2009.0403.X>
- Vezzosi, T., Domenech, O., Costa, G., Marchesotti, F., Venco, L., Zini, E., del Palacio, M. J. F., & Tognetti, R. (2018). Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1541–1548. <https://doi.org/10.1111/JVIM.15253>
- Visser, L. C., Sintov, D. J., & Oldach, M. S. (2018). Evaluation of tricuspid annular plane systolic excursion measured by two-dimensional echocardiography in healthy dogs: repeatability, reference intervals, and comparison with M-mode assessment. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(3), 165–174. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2018.04.002>
- Waggoner, A. D., & Bierig, S. M. (2001). Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 14(12), 1143–1152. <https://doi.org/10.1067/mje.2001.115391>
- Wang, M., Yip, G. W. K., Wang, A. Y. M., Zhang, Y., Ho, P. Y., Tse, M. K., Lam, P. K. W., & Sanderson, J. E. (2003). Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(5), 820–826. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02921-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02921-2)
- Ware, W., & Ward, J. (2020). Enfermedad valvular adquirida y enfermedad endocárdica. In R. Nelson, G. Couto, K. Couto, E. Hawkins, S. Taylor, J. Westropp, A. Davidson, M. Lappin, J. Ward, M. Willard, A.-M. della Magorie, J. Larsen, A. Woolcock, S. Dibartola, C. Scott-Moncrieff, & P. Watson (Eds.), *Medicina interna de pequeños animales* (sexta, pp. 119–140).

- WHITNEY, J. G. (1974). Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *The Journal of Small Animal Practice*, 15(8), 511–522. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.1974.TB06529.X>
- Wolf, M., Lucina, S. B., Silva, V. B. C., Tuleski, G. L. R., Sarraff, A. P., Komatsu, E. Y., & Sousa, M. G. (2021). Assessment of longitudinal systolic function using tissue motion annular displacement in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 38, 44–58. <https://doi.org/10.1016/J.JVC.2021.10.004>