

# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Síndrome de Colapso Traqueal en el Perro:  
Factores Predisponentes, Parámetros Clínicos-Radiográficos  
y Respuesta a la Terapia Inhalada**

**D. Oscar Beltrán Sáez Mengual  
2017**

UNIVERSIDAD DE  
MURCIA



## **TESIS DOCTORAL**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL, UNIVERSIDAD DE  
MURCIA**

# **SINDROME DE COLAPSO TRAQUEAL EN EL PERRO: FACTORES PREDISPONENTES, PARÁMETROS CLÍNICOS Y RESPUESTA A LA TERAPIA INHALADA**

Memoria de Tesis presentada por el Licenciado Oscar Beltrán Sáez Mengual, para optar  
al grado de Doctor en Veterinaria

Murcia, 2017

“Para mis hijas, Edna, Paula y Marta”.  
“Para mi mujer Elsa”

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, he de manifestar mi más profundo agradecimiento a los Profesores;

Dr. Jesús Talavera López por su gran dirección y dedicación, por sus enseñanzas y apoyo iniciados en mis tiempos de Master en la Facultad de Veterinaria de Murcia y culminados en la dirección del presente trabajo de Tesis Doctoral.

Dra. M<sup>a</sup> Josefa Fernández del Palacio, por su apoyo incondicional, siendo su labor de orientación y supervisión fundamental para la realización de este trabajo.

En segundo lugar he de mostrar mi reconocimiento a todas aquellas personas que de algún modo han colaborado para hacer realidad esta Tesis Doctoral y de una manera muy especial:

A los miembros del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad de Murcia, en especial a la Prof. Amalia Agut, que siempre se mostró disponible para cualquier necesidad, a Dña. Natalia Karina Rodríguez Ayala por su gran disponibilidad y ayuda en las primeras fases de investigación, a Dña. Giorgia Santarelli que siempre demostró gran entusiasmo para auxiliarme en cualquier necesidad.

Dr. Carlos Micó Valls, gran amigo, por su gran apoyo y valiosos consejos prestados durante este largo recorrido.

Dña. Laura Garcinuño Martínez por su meritoria asistencia en la elaboración de las muestras para su estudio y análisis estadísticos.

Mi hermano Héctor por su apoyo incondicional para que lograra terminar este proyecto y parte imprescindible en lo emocional.

Y muy especialmente expongo mi gratitud a mis padres, que siempre fueron un ejemplo y apoyo para mi; a mis hijas, Edna, Paula y Marta por los ratos de mi compañía que mi proyecto les ha privado; y sobre todo a mi esposa **Elsa** por su consejo, paciencia, ánimo continuo y por encontrarse siempre a mi lado.

Finalmente, quisiera agradecer a todo el mundo que de una forma u otra han estado implicados en el desarrollo de este trabajo, su paciencia y apoyo.

A todos, muchas gracias.

INDICE

# INDICE

<b>1. INTRODUCCION.....</b>	<b>2</b>
<b>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>5</b>
2.1. Anatomía e histología de las estructuras del sistema respiratorio .....	5
2.2. Fisiología de la respiración .....	13
2.2.1. Mecánica de la ventilación pulmonar .....	16
2.2.2. Volúmenes y capacidades pulmonares .....	17
2.2.3. Intercambio de gases .....	19
2.2.4. Control neurológico de la respiración .....	20
2.2.5. Inervación y cambios de calibre en las vías respiratorias .....	21
2.3. Mecanismos de defensa respiratoria .....	22
2.3.1. Tos o reflejo tusígeno .....	22
2.3.2. Broncoconstricción .....	24
2.3.3. Aclaramiento mucociliar .....	24
2.3.4. El sistema mononuclear fagocítico .....	25
2.3.5. Sustancia surfactante .....	25
2.3.6. Mediadores inflamatorios en las enfermedades respiratorias .....	26
2.4. Colapso traqueal .....	27
2.4.1. Definición .....	27
2.4.2. Etiología .....	28
2.4.3. Fisiopatología .....	28
2.4.4. Epidemiología .....	30
2.4.5. Cuadro clínico .....	31
2.4.6. Evaluación clínica/diagnóstico .....	33
2.4.7. Diagnóstico diferencial .....	36
2.4.8. Pronóstico .....	37
2.4.9. Tratamiento .....	37
<b>3. MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>51</b>
3.1. Animales .....	51
3.2. Aparataje y material accesorio .....	51
3.3. Métodos .....	52
3.3.1. Selección de los casos y fuentes de datos .....	52
3.3.2. Estudio de variables clínicas y radiográficas .....	54
3.3.3. Estudio terapéutico .....	56
3.3.4. Análisis de datos .....	60
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>62</b>
4.1. Estudio de variables clínicas y radiográficas .....	62
4.1.1. Reseña e historia de los animales .....	62
4.1.2. Comparación de medidas radiográficas entre perros sanos y perros con colapso traqueal 64	
4.1.3. Relación entre variables demográficas y parámetros clínicos en perros con colapso traqueal .....	66
4.1.4. Relación entre variables demográficas y parámetros radiográficos en perros con colapso traqueal .....	67
4.1.5. Relación entre parámetros clínicos y parámetros radiográficos en perros con colapso traqueal .....	68
4.2. Estudio terapéutico .....	69
4.2.1. Características de los grupos .....	69

4.2.2. Afecciones concomitantes y terapia previa.....	70
4.2.3. Estudio aleatorio. ....	71
4.2.4. Estudio no aleatorio: .....	78
<b>5. DISCUSION.....</b>	<b>84</b>
5.1. Correlación entre parámetros clínicos y radiográficos .....	84
5.2. Estudio terapéutico (I): corticoterapia inhalada versus oral .....	91
5.3. Estudio terapéutico (II): terapia inhalada en cardiópatas con colapso traqueal.....	99
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>102</b>
<b>7. RESUMEN.....</b>	<b>104</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>107</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>110</b>
9.1. ANEXO I: Ficha de inclusión .....	110
9.2. ANEXO II: Ficha propietario seguimiento en casa. Semana 1 y 3 del estudio.....	112
9.3. ANEXO III: Ficha control veterinario. Semana 2 y 4 del estudio.....	113
9.4. ANEXO IV: Índice figuras.....	114
9.5. ANEXO V: Índice tablas .....	117
9.6. ANEXO VI: Abreviaturas: .....	118
<b>10. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>120</b>

# INTRODUCCIÓN

---

## 1. INTRODUCCION

El colapso traqueal (CT), es una de las causas de obstrucción parcial de las vías aéreas más frecuentes en el perro[1]. Se trata de un síndrome clínico caracterizado por grados variables de dificultad respiratoria y a pesar de existir numerosos estudios, la etiología no está plenamente establecida[2-4], el cual pudiera tener un origen multifactorial[1, 3-6]. En este origen, se incluyen tanto anomalías congénitas como la condromalacia, donde se ha demostrado mediante la histoquímica un fallo en la condrogénesis[7, 8], como patologías adquiridas, tales como enfermedades crónicas de las vías respiratorias, degeneración del cartílago y traumatismos. Como resultado, encontramos la pérdida de rigidez en los cartílagos[6, 7], con el consiguiente aplanamiento dorsoventral y una tendencia a la laxitud de la membrana dorsal produciéndose cambios en el diámetro traqueal durante el ciclo respiratorio[1-3, 5, 7, 9-11].

En medicina humana están descritas, como síndromes análogos al CT[5], la condromalacia y el excesivo colapso dinámico de la vía aérea[12]. Estos síndromes, provocan dificultad respiratoria intensa con estridor y cianosis periférica equivalente a los cuadros encontrados en CT en perros.

Existe una mayor incidencia de esta enfermedad en perros de raza pequeña siendo las más representativas los Yorkshire Terrier, Bichón Maltés y Pomerania[1, 3, 6, 13, 14]. Ocasionalmente se ha descrito en razas grandes[15].

La disfunción resultante predispone a inflamación crónica, ocasionando un cuadro crónico y evolutivo con grados variables de tos seca paroxística intermitente (*graznido de ganso*), intolerancia al ejercicio, episodios de disnea y ahogos, que se ven especialmente incrementados mientras el animal come, bebe o cuando se excita [1-3, 6].

A menudo, el diagnóstico de la enfermedad, en pacientes predispuestos, se establece de forma presuntiva en base a la historia, signos clínicos, hallazgos de la exploración física y técnicas complementarias: radiografías, fluoroscopia, endoscopia y en algunos casos, ecográficamente [1, 2, 14, 16].

La radiografía torácica es una de las pruebas más usadas para el estadiaje del diagnóstico. Esta prueba permite valorar cambios y posicionamientos en las estructuras torácicas[1, 3], tales como el diámetro del lumen traqueal a lo largo de todo su recorrido. Los signos radiográficos pueden estar presentes en pacientes asintomáticos, sin embargo,

---

su relevancia en la aparición y gravedad del cuadro clínico, ha sido pobremente estudiada[6].

Estudios previos han tratado de buscar criterios objetivos para valorar el diámetro traqueal normal (Rx simple), correlacionando las dimensiones traqueales con el tamaño corporal[7], pero estos criterios son más apropiados, para el diagnóstico de hipoplasia traqueal[17].

El tratamiento de CT va encaminado a disminuir la intensidad y frecuencia de los síntomas provocados por la inflamación, e incluye medidas higiénico-dietéticas, medicación y en algunos casos, procedimientos quirúrgicos o intervencionistas.

En medicina humana, la administración de corticoides inhalados, es la vía preferida en una amplia gama de enfermedades respiratorias[18]. Esta vía ha sido ampliamente estudiada en medicina humana, no siendo así en veterinaria donde, no se han realizado estudios clínicos controlados y prospectivos, de ninguna de las terapias para en CT.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo de Tesis Doctoral son:

1. Evaluar cualitativa y cuantitativamente los principales hallazgos clínicos y radiográficos en perros con CT, comparándolos con una población de perros sanos.
2. Identificar parámetros clínicos y radiográficos que puedan estar relacionados con la severidad del cuadro clínico.
3. Comparar la eficacia de los corticoides inhalados frente a la administración por vía oral en perros con CT sintomático.
4. Valorar la tolerancia y adherencia al tratamiento inhalado en perros con CT.

REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Anatomía e histología de las estructuras del sistema respiratorio

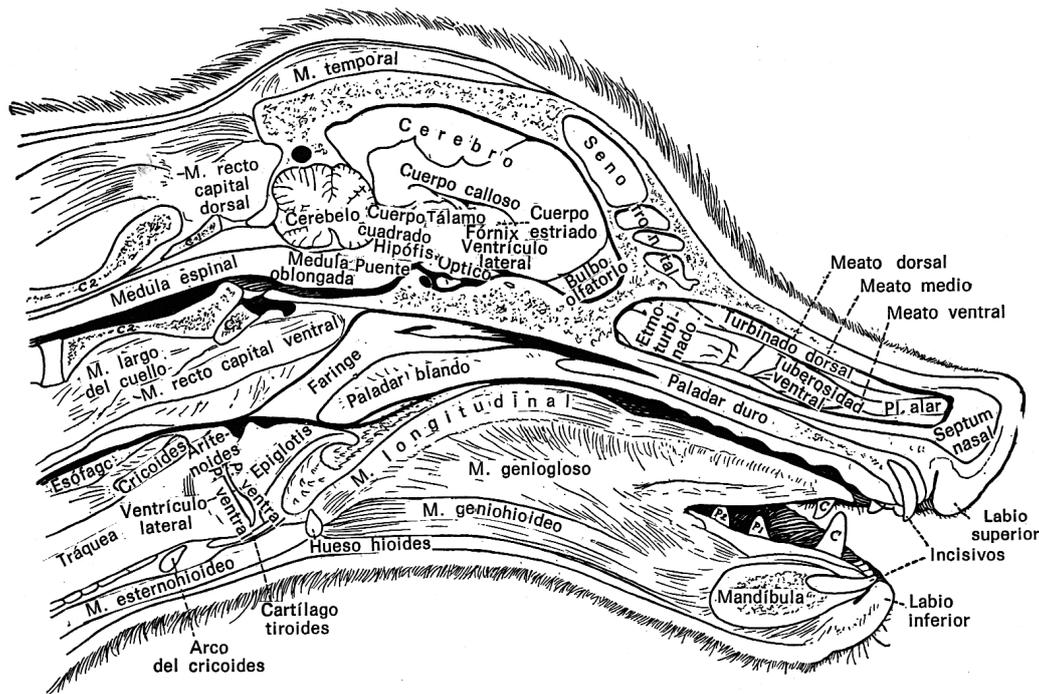
El aparato respiratorio es el conjunto de estructuras cuya función es la de abastecer de oxígeno al organismo, principalmente al cerebro, mediante la incorporación de aire rico en oxígeno y la expulsión de aire enrarecido por el anhídrido carbónico[19, 20].

El aparato respiratorio comprende las vías aéreas, el tejido pulmonar alveolar, el intersticial y las venas, arterias, vasos linfáticos y nervios que intervienen en el funcionamiento del sistema[19, 21, 22].

Las vías aéreas se suelen dividir en dos grandes secciones: vías aéreas altas y vías aéreas bajas

1. Vías respiratorias altas (superiores): Se encargan de filtrar partículas grandes como el polvo y gérmenes que flotan en el aire que respiramos, además de calentar y humedecer el aire. Comprenden desde la nariz hasta la laringe, incluidos los senos paranasales.
2. Vías respiratorias bajas (inferiores): Incluyen por la tráquea, los bronquios de grueso y pequeño calibre, así como los alvéolos.

El aire entra en el aparato respiratorio a través de las aberturas nasal que permanecen abiertas gracias a los cartílagos externos de la nariz[23, 24]. Estos cartílagos, están sostenidos medialmente por el extremo rostral del cartílago del septo nasal. Existen otros dos cartílagos accesorios de refuerzo: el cartílago accesorio lateral de la nariz y el cartílago accesorio medial de la nariz. En su camino, el aire atraviesa el vestíbulo de la nariz, donde se abre el orificio del conducto nasolacrimal mediante el pliegue basal, para adentrarse en la cavidad nasal propiamente dicha, la cual se prolonga caudalmente hasta la lámina cribosa del etmoides y las coanas[24]. En el interior de la cavidad nasal se encuentran las conchas nasales y entre ellas se prolongan los meatos nasales dorsal, ventral, medio y etmoidales (Figura 1).



**Figura 1.** Corte sagital del perro, representando su mitad izquierda, donde se aprecian las vías de comunicación nasal, bucal y faríngea, con el esófago y tráquea, en relación con los mecanismos del paladar blando y epiglotis[25]

El órgano vomeronasal, es un fondo de saco ciego tubular localizado en la mucosa de la porción ventral del septo nasal. Los conductos vomeronasales, se abren a través de los conductos incisivos ipsilaterales, para desembocar en la cavidad oral [23]. El aire atraviesa la cavidad nasal por las coanas, hasta llegar a la **faringe**; ésta constituye la zona de tránsito, tanto para el aire que va a la laringe durante la respiración, como para el bolo alimenticio en la deglución, ya que la faringe comunica caudalmente con el vestíbulo del esófago[23, 26].

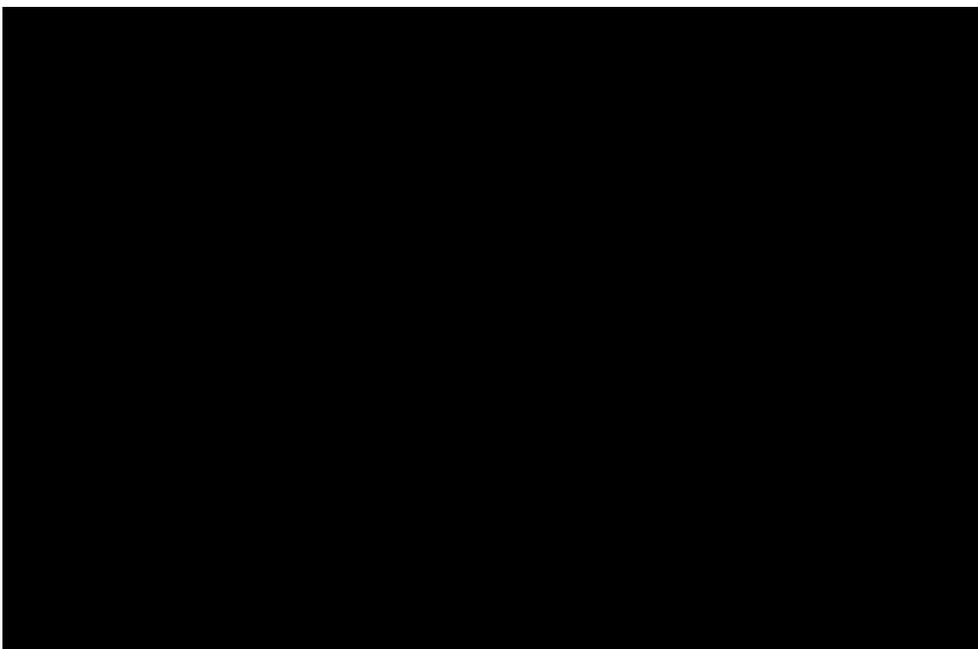
La **faringe** se divide en tres regiones bien delimitadas (Figura 2):

- La nasofaringe es el lugar de desembocadura de la trompa auditiva, situada entre las coanas y el ostium intrafaríngeo.
- La orofaringe que, en circunstancias respiración nasal normal, queda obliterada por el paladar blando; se encuentra localizada entre los arcos palatoglosos y la base de la epiglotis.
- La laringofaringe, localizada entre el ostium intrafaríngeo y el vestíbulo esofágico.

La **laringe** es un órgano tubular, constituido por varios cartílagos. La epiglotis centralmente, lateralmente los pliegues ariepioplóticos y dorsalmente las tuberosidades corniculadas. Por un lado comunica con la faringe y ,por otro, con la tráquea[25, 27, 28].

La laringe se continúa con la **tráquea**. Se trata de un conducto elástico, con un diámetro regular en toda su longitud, que se extiende desde el orificio laríngeo hasta su bifurcación. Se pueden distinguir en ella, una porción cervical y otra torácica [26, 28-30].

La porción cervical de la tráquea se inicia a partir del cartílago cricoideo de la laringe, posee un diámetro igual a éste último y lo mantendrá a lo largo de toda su extensión. Como mínimo, los dos tercios craneales de la porción cervical de la tráquea se sitúan ventralmente al esófago, pero a medida que se aproxima a la cavidad del tórax, gira a la derecha del esófago y se sitúa ventrolateralmente. La tráquea cervical queda protegida por la *lámina pretraqueal* dependiente de la fascia cervical profunda, y por los músculos esternohioides y esternocéfálicos. Dorsalmente, la tráquea se encuentra envuelta por el paquete vasculonervioso del cuello. Sin embargo, cuando el esófago se desvía hacia la izquierda en el tercio caudal del cuello, el citado paquete vasculonervioso de este lado izquierdo desciende junto al esófago, hasta la cara lateral de la tráquea, la cual se relaciona aquí con el músculo largo del cuello localizado dorsalmente[26].

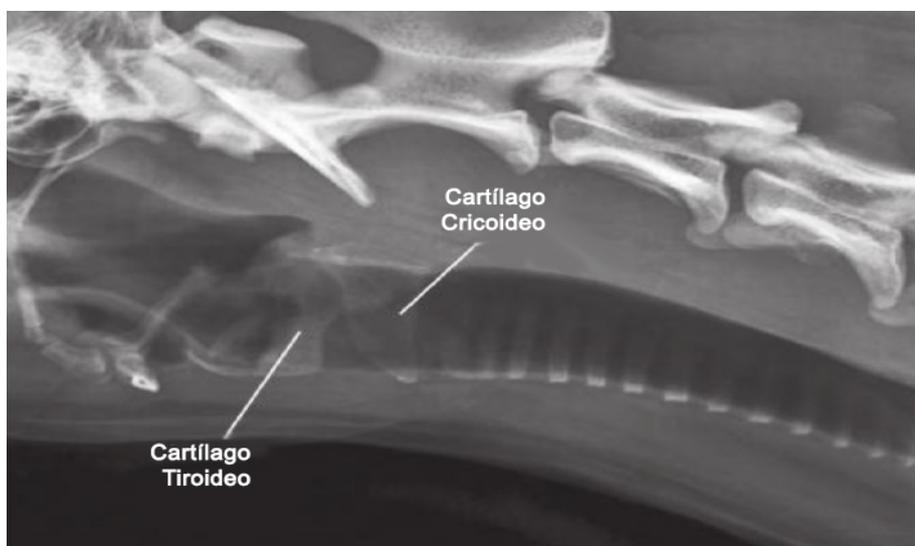


**Figura 2.** Radiografía lateral de un perro normal mostrando estructuras de vías respiratorias altas. (Modificado[31])

La porción torácica está situada entre los sacos pleurales, ventralmente a los músculos *longicollis* y al esófago, y dorsalmente a la cava craneal. La porción terminal de la tráquea está colocada a la derecha del arco aórtico y se bifurca a la altura del cuarto o sexto espacio intercostal, constituyendo los bronquios principales, derecho e izquierdo. El ángulo de separación se llama bifurcación de la tráquea. En este ángulo existen paquetes ganglionares linfáticos. Los dos bronquios principales se dirigen a los pulmones correspondientes, en dirección a la base de los mismos[28, 29].

La constitución anatómica de las paredes de la tráquea está formada por los cartílagos traqueales o anillos de cartílago hialino, que conforman una estructura semirrígida. Los cartílagos traqueales no llegan a cerrarse dorsalmente en los animales domésticos[3, 6, 26]. Estos anillos permanecen conectados entre sí, por los ligamentos anulares que son haz de tejido conectivofibroelástico. El que conecta el primer cartílago traqueal a la laringe se denomina *cartílago cricotraqueal*[26].

En el perro la tráquea está compuesta de 42 a 46 anillos cartilagosos de forma cilíndrica. La forma, al corte transversal de los anillos aislados, no es igual en toda la longitud de la tráquea e incluso en muchos casos, está sometida a variaciones individuales[3, 6, 25, 29] (Figura 3).



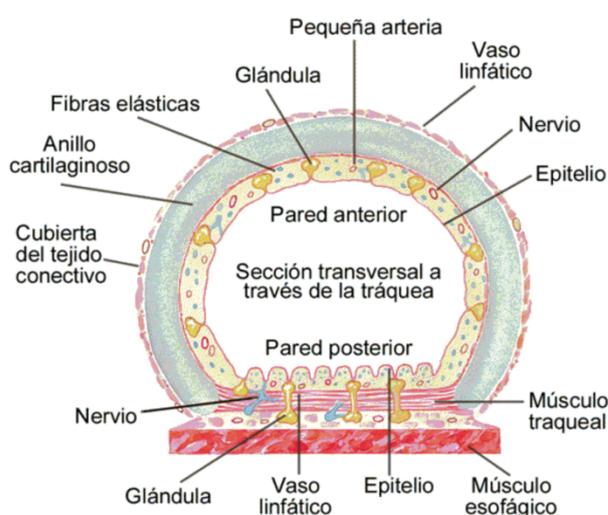
**Figura 3.** Radiografía lateral perro de 9 años con mineralización de cartílagos laringeos y traqueales. (Modificado[31])

Estructuras asociadas a los cartílagos traqueales:

- **La túnica adventicia** es una membrana que se adhiere firmemente a la superficie pericondral de los cartílagos y a los ligamentos anulares. Esta membrana formada por tejido conectivo laxo subyacente se asocia a los ligamentos anulares, para dotar al órgano de la flexibilidad y elasticidad necesarias, haciéndolo compatible con el movimiento del cuello. Además, los cartílagos pueden modificar su grado de curvatura, aumentando o reduciendo la luz traqueal; este proceso es dependiente del **músculo traqueal** que está formado por bandas transversales de fibras lisas que conectan los extremos libres de los cartílagos externamente a los mismos (Figura 4)[32].

- **La túnica mucosa** es continuación de la túnica laríngea de la laringe. La limita un epitelio columnar pseudoestratificado ciliado bajo el cual, se desarrolla un submucosa de conectivo laxo vascular que sirve de lecho a glándulas traqueales de secreción seromucosa.

El último anillo, que marca la bifurcación de la tráquea desarrolla una cresta, denominada carina traqueal, en la base de la tráquea, que separa las aberturas derecha e izquierda de los bronquios principales (conductos grandes de vías respiratorias que van desde la tráquea hasta los pulmones) a la vez que sirve de tabique común de origen de dichos bronquios y refuerza los anillos de referencia de la zona de transición traqueobronquial[26].



**Figura 4.** Corte transversal de la pared dorsal de la tráquea de un perro.

La tráquea, a lo largo de su recorrido, recibe sangre arterial por medio de las arterias carótidas comunes. Además, la arteria tiroidea caudal, a su paso por la superficie dorsolateral, emite también ramas hacia la tráquea. Las porciones intratorácicas de la tráquea quedan irrigadas por las arterias broncoesofágicas izquierda y derecha. La arteria broncoesofágica derecha emite una rama bronquial hacia los bronquios y ésta, a su vez, delega cranealmente una o dos ramas traqueales para los últimos segmentos de la tráquea. El drenaje venoso de la porción cervical de la tráquea se consigue a través de las ramas de la vena yugular interna y el drenaje de la porción intratorácica a través de las venas broncoesofágicas que desembocan en la vena ácigos derecha[24, 26].

La inervación viene dada por las ramas traqueales de los nervios vagos, los laríngeos recurrentes y los troncos simpáticos, que se distribuyen hasta el músculo traqueal y la mucosa.

### **Histología de la tráquea**

Histológicamente las estructuras que conforman las vías respiratorias altas muestran semejanzas entre sí, diferenciándose únicamente en el calibre de los distintos segmentos.

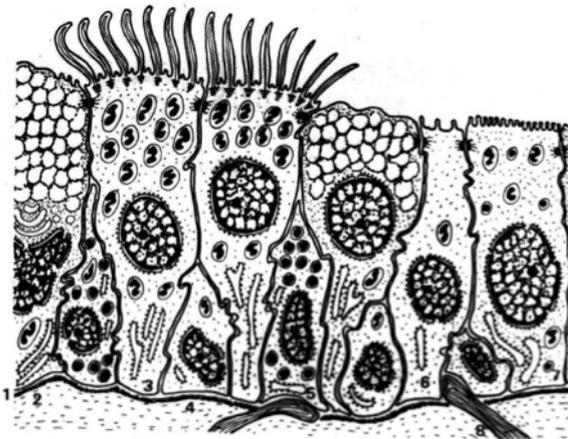
Las paredes de estos órganos están formadas por diferentes capas de forma concéntrica:

- Capa mucosa
- Capa submucosa
- Capa cartilaginosa (cartílago hialino).
- Capa adventicia.

**La capa mucosa** consta de un epitelio y de una lámina propia la cual está formada por tejido conjuntivo laxo. El epitelio es cilíndrico, pseudostratificado ciliado con células caliciformes[28, 30, 33]. Es un epitelio “versátil”, ya que su desarrollo varía entre las distintas especies e incluso entre individuos de la misma especie. Es muy sensible a las sustancias irritantes y sufre modificaciones en respuesta a las mismas, como es la transformación en epitelio pavimentoso ante la pérdida de los cilios. Este proceso de cambio se denomina metaplasia escamosa[6, 30].

Al microscopio electrónico, encontramos seis tipos celulares[28, 30] (Figura 5)

- Células cilíndricas que, además de cilios, tienen microvellosidades en el borde apical. Las mitocondrias se disponen supranuclearmente. En la porción basal puede haber centriolos no asociados a cilios.
- Células cilíndricas con ribete en cepillo (Tipo I) poseen microvellosidades. En este tipo celular se encontró sinapsis epitelio-dendríticas, considerándose a estas células como receptores sensitivos.
- Células cilíndricas con ribete en cepillo (Tipo II), son células que quizás den origen a los otros tipos celulares por lo que se las considera indiferenciadas. Células caliciformes altas, con núcleo ubicado en la porción basal, en su porción apical se acumulan los gránulos de mucígeno.
- Células basales indiferenciadas cortas, que son aún más indiferenciadas que aquellas con ribete en cepillo (Tipo II).
- Células basales granuladas, que al igual que las anteriores son bajas. Poseen gránulos de 1000A a 3000A de diámetro. Estos gránulos son vesículas con un núcleo electrónicamente denso, semejantes a gránulos de neurosecreción.



**Figura 5.** Esquema estructural del epitelio respiratorio. 1) Membrana basal; 2) célula caliciforme; 3) Célula ciliada; 4) Célula basal; 5) Célula basal granulada; 6) célula Tipo I ; 7) célula Tipo II ; 8) terminación nerviosa sensorial.

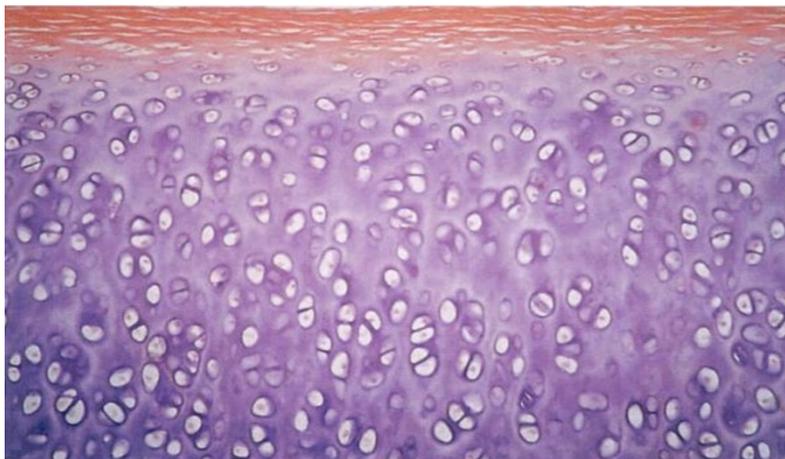
La capa **submucosa** tiene como principal característica la presencia de glándulas tubuloacinosas seromucosas. Se continúa con el pericóndrio de los anillos cartilagosos[30] y el límite de la submucosa, está marcada por una condensación de fibras elásticas.

La **capa cartilaginosa**, también denominada cartílago hialino (Figura 6), es una variedad de tejido conectivo, que se compone de células denominadas condrocitos y de sustancia fundamental. Este tejido no presenta nervios ni vasos sanguíneos y la nutrición

de los elementos celulares se hace por medio de la difusión de sustancias procedentes de los tejidos adyacentes, a través de la matriz fundamental. Esta matriz se encuentra en estado de gel y debido a sus propiedades coloidales, facilita la nutrición de las células que se hallan enclaustradas en las “lagunas” o “condroblastos”. Debido a las cualidades del tejido, está capacitado para soportar compresiones y deformaciones.

Los condroblastos están situados preferentemente en el pericóndrio o zonas próximas a él, constituyendo la población germinativa de los elementos celulares cartilagosos o condrocitos. Son células semejantes a los fibroblastos, con capacidad para sintetizar sustancia fundamental metacromática y fibras del tejido cartilagosos.

La arquitectura histológica del cartílago hialino, se caracteriza por la disposición especial que tienen los componentes amorfo y fibrilar de la sustancia fundamental. Los condrocitos, ubicados cada uno de ellos en las lagunas o condroblastos, dan lugar al dividirse a otros condrocitos, que al proceder de una sola célula madura se denominan “grupos isógenos de Renaut”. Estos grupos están rodeados por una condensación de condroproteína basófila y por algunas fibras de colágeno, constituyendo la cápsula. Ambas estructuras, dan lugar a la unidad estructural del cartílago o” condroma”[34].



**Figura 6.** Corte histológico de cartilago hialino[35].

Los anillos cartilagosos que conforman la tráquea pueden ramificarse, unirse entre ellos o fibrosarse a medida que incrementa la edad[29].

La porción dorsal de la tráquea, que coincide con la abertura del cartílago, posee músculo liso cuyas fibras se insertan por medio de tendones delicados en el pericóndrio del cartílago. Su contracción se opone al aumento del diámetro transversal de la tráquea y bronquios[30].

**La capa adventicia** es la más externa y une el conducto traqueobronquial con los órganos vecinos; está recorrida por numerosos vasos y nervios.

## 2.2. Fisiología de la respiración

La respiración es el mecanismo por el cual se produce el intercambio gaseoso encaminado a proporcionar oxígeno a los tejidos y retirar el dióxido de carbono, realizando así la función principal del aparato respiratorio.

Para conseguir estos objetivos la respiración consta de cuatro fases[21, 22]:

- Ventilación pulmonar.
- Difusión de oxígeno y dióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre.
- Transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales hacia las células de los tejidos corporales.
- Regulación de la ventilación.

El aparato respiratorio desarrolla también otras funciones no relacionadas con el proceso respiratorio, como son: Participar en la regulación del pH del organismo, actuar en los mecanismos de defensa del organismo, eliminando las sustancias nocivas que entran en el sistema respiratorio, junto con las secreciones producidas en el mismo y realizar ciertas funciones metabólicas como es, el proceso de termorregulación[21, 36].

El aparato respiratorio está constituido por los pulmones y los sistemas de conducción del aire o vías aéreas. En los alvéolos pulmonares, es donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso, siendo las vías aéreas el sistema de conducción, tanto la entrada como de salida del aire[20, 21].

---

Las vías aéreas se pueden clasificar en tres tipos:

- Vías de conducción.
- Vías de transición.
- Vías respiratorias.

Las vías de conducción, van desde la tráquea hasta los bronquios respiratorios; las vías de transición, son los bronquíolos respiratorios y conductos alveolares y las vías aéreas respiratorias incluyen los sacos alveolares[19].

El aire entra en el organismo a través de las vías aéreas superiores, cavidad nasal, boca, faringe y laringe. A continuación, el aire atraviesa el sistema traqueobronquial, pasa por la tráquea que se ramifica en dos bronquios primitivos, derecho e izquierdo, penetrando en su correspondiente pulmón. Los bronquios primitivos se ramifican repetidas veces, reduciéndose cada vez su diámetro y longitud, recibiendo las últimas ramificaciones el nombre de bronquíolos. Éstos se ramifican pasando por diferentes estadios hasta llegar a los sacos alveolares o alvéolos (Figura 7).

		NÚMERO	CILIOS	MÚSCULO LISO	CARTÍLAGO
<b>ZONA CONDUCTORA</b>	<b>Tráquea</b>	1	SI	SI	SI
	<b>Bronquios</b>	2			
		4	SI	SI	PLACAS
		8			
<b>Bronquiolos</b>	-	SI	SI	NO	
<b>ZONA RESPIRATORIA</b>	<b>Bronquios respiratorios</b>	-	Algunos	Algunos	NO
	<b>Conductos alveolares</b>	-	NO	Algunos	NO
	<b>Sacos alveolares</b>	6x10 <sup>8</sup>	NO	NO	NO

**Figura 7.** Ramificación de la vía aérea. Donde se ve claramente la zona conductora con una amplia mayoría de cartilago y músculo liso. Modificación de la imagen de Costanzo LS[22].

### 2.2.1. Mecánica de la ventilación pulmonar

La respiración comprende dos fases:

- Inspiración: proceso activo
- Espiración: proceso pasivo.

El proceso de la inspiración se puede dividir en tres partes[20]:

1. *Trabajo de distensibilidad*: es el necesario para expandir los pulmones contra las fuerzas elásticas del pulmón y del tórax.
2. *Trabajo de resistencia vascular*: es necesario para superar la viscosidad de las estructuras del pulmón y de la pared torácica.
3. *Trabajo de resistencia de las vías aéreas*: es la resistencia que precisa vencer el aire, para entrar de las vías aéreas y llegar a los pulmones.

La capacidad de expansión y contracción de los pulmones se realiza de dos maneras: Mediante el movimiento en dirección craneal o caudal del diafragma, para acortar o alargar la cavidad torácica; y mediante la elevación y el descenso de las costillas, que aumenta o reduce el diámetro de la caja torácica.

La respiración normal y tranquila, se consigue por medio de la inspiración, en esta fase, la contracción del diafragma tira en dirección caudal de la cavidad torácica.

En el proceso de la espiración, el diafragma se relaja y entra a formar parte del retroceso elástico de los pulmones y de la pared torácica junto a los **músculos inspiratorios** (músculos intercostales externos, serratos anteriores y escalenos), que comprimen los pulmones y expulsan el aire hacia el exterior[20].

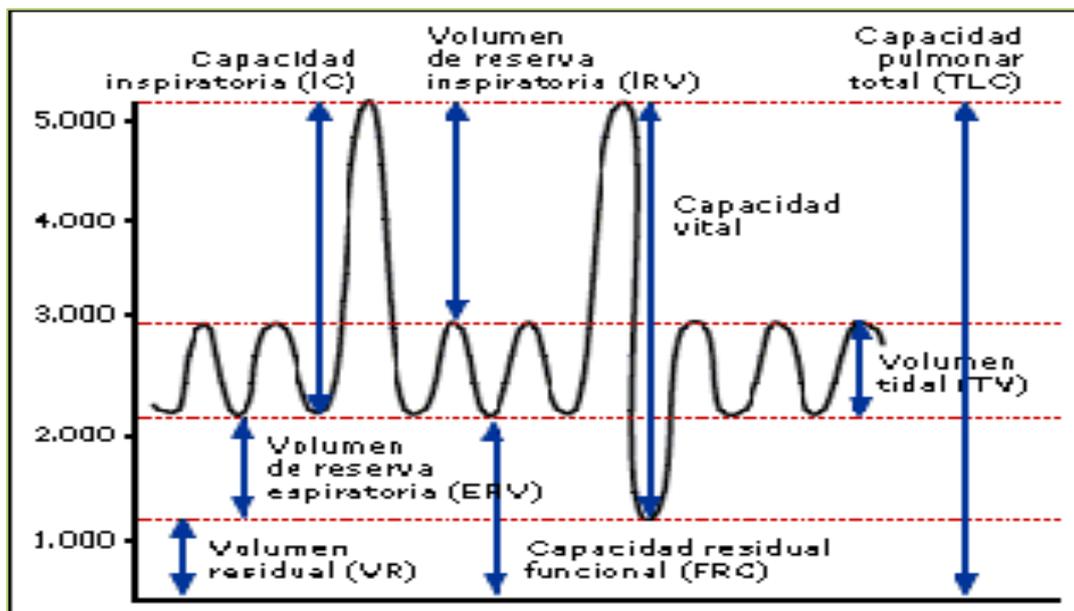
Los pulmones son estructuras que se encuentran unidas únicamente al hilio mediastínico; están rodeados por la pleura visceral y la parietal; entre ambas se encuentra una pequeña cantidad de líquido pleural, que lubrica el movimiento de los pulmones en el interior de la cavidad torácica. Este líquido produce una presión ligeramente negativa (-5 cm H<sub>2</sub>O), entre la pleura visceral y la pleura de la pared torácica denominada, *presión pleura*. Otra presión que origina el movimiento de aire, es la presión alveolar. Esta presión es la ejercida por el aire que hay en el interior de los alvéolos pulmonares[20, 37].

La presión transpulmonar, es la diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural.

### 2.2.2. Volúmenes y capacidades pulmonares

La medición de los volúmenes pulmonares puede realizarse mediante el espirómetro. Es un aparato que consta de un recipiente o campana, que flota en un espacio lleno de agua, con un tubo de comunicación con la boca. Al inspirar y espirar, el gas entra y sale del espirómetro, provocando que la campana flote más bajo durante la inspiración y más alto durante la espiración[20].

Con este método, se pueden medir todos los volúmenes menos el volumen residual. El volumen de aire que entra y sale del pulmón durante el ciclo respiratorio normal es el volumen de ventilación. El volumen de aire que se encuentra en los pulmones depende de la mecánica de éstos, de la pared torácica y de la actividad de los músculos respiratorios indicado anteriormente. El volumen pulmonar puede modificarse en los procesos fisiológicos y patológicos.



**Figura 8.** Diagrama que muestra los movimientos respiratorios durante la respiración normal y durante la inspiración y espiración máximas[20].

En la Figura 8 se presentan **cuatro volúmenes pulmonares**, que al sumarse, la resultante es igual al volumen máximo al que pueden expandirse los pulmones. También se representan las **cuatro capacidades pulmonares**[38].

- **Volumen tidal o volumen corriente:** Cantidad de aire o gas inhalado y exhalado durante un ciclo respiratorio.
- **Volumen de reserva inspiratoria:** Es el volumen adicional de aire que puede inhalar desde un volumen corriente normal y por encima del mismo cuando el animal inspira con fuerza plena.
- **Volumen de reserva espiratoria:** Cantidad adicional máxima de aire que se puede espirar mediante una espiración forzada, después del final de una espiración a volumen corriente normal.
- **Volumen residual:** Cantidad de aire que queda en los pulmones después de la espiración más forzada.
- **Capacidad inspiratoria:** Cantidad máxima de aire que se puede inspirar, que, es igual al volumen corriente más el volumen de reserva inspiratoria.
- **Capacidad residual funcional:** Cantidad de aire que todavía permanece en los pulmones después de una espiración normal. Es la suma del volumen de reserva espiratorio y el volumen residual.
- **Capacidad vital:** Cantidad máxima de aire que puede ser expulsado después de una inspiración forzada. Es igual al volumen de ventilación pulmonar más el volumen de reserva inspiratorio más el volumen de reserva espiratorio.
- **Capacidad pulmonar total:** Es el volumen máximo al que se pueden expandir los pulmones con el máximo esfuerzo posible, siendo igual a la capacidad vital más el volumen residual.

La ventilación pulmonar por minuto (VP), se calcula con el volumen de aire movido en cada inspiración o volumen tidal (VT), multiplicado por la frecuencia respiratoria según la fórmula:  $VP = VVP \times RP$ , siendo VP: Ventilación pulmonar minuto; VVP: Volumen de ventilación pulmonar; FR: Frecuencia respiratoria.

No todo el aire que entra en el aparato respiratorio llega a los alvéolos para ser intercambiado, ya que, parte de este aire se queda en el espacio muerto anatómico (EMA). En los animales, su valor varía dependiendo del tamaño del mismo (aun siendo de la

misma raza) y de la posición del animal[38]. El aire que entra en los alvéolos, es el volumen alveolar minuto (VA):

$$VA = (VVP - EMA) \times FR$$

VA: Volumen alveolar minuto

VVP: Volumen de ventilación pulmonar

EMA: Espacio muerto anatómico

FR: Frecuencia respiratoria

### 2.2.3. Intercambio de gases

En el sistema respiratorio, el intercambio de gases se refiere a la difusión de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> en los pulmones y tejidos periféricos. El O<sub>2</sub> se transfiere desde el gas alveolar al interior de la sangre de los capilares pulmonares, este llega a los tejidos donde se difunde desde la sangre capilar sistémica, hacia el interior de la célula. El CO<sub>2</sub>, procedente del metabolismo celular (hematosis), pasa de los tejidos a la sangre venosa, de allí a la sangre de los capilares pulmonares y después es transferido al gas alveolar para ser espirado[22].

En una gran variedad de especies animales, el consumo basal de O<sub>2</sub> es proporcional al peso corporal elevado a la potencia 0,7/0,8[19]. El intercambio gaseoso entre el aire atmosférico y los tejidos se produce por difusión, debido a este fenómeno, los gases se desplazan de un lugar de mayor presión parcial a otro de menor presión parcial, estableciéndose un gradiente o diferencia de presión.

Cuando la presión parcial del O<sub>2</sub> es superior en el alveolo (104 mmHg), se produce una difusión hacia el capilar sanguíneo (40 mmHg), y cuando la presión parcial es superior en el capilar, como ocurre con el CO<sub>2</sub> (45 mmHg), la difusión neta se produce hacia el alveolo (40 mmHg)[36, 38].

Para una presión dada, la tasa de difusión a través de la membrana respiratoria para el CO<sub>2</sub> es 20 veces más rápida que para el O<sub>2</sub>, por lo que, para una determinada diferencia de presión parcial, el CO<sub>2</sub> se difunde casi 20 veces más rápido que el O<sub>2</sub>[22, 38].

El intercambio gaseoso, se realiza atravesando la membrana respiratoria, que consta de: una capa de líquido surfactante que reviste al alveolo, el neumocito tipo I, una membrana basal epitelial, un fino espacio intersticial, la membrana basal capilar y el endotelio vascular.

Los factores que determinan la rapidez del paso de los gases a través de esta membrana son[20, 36]:

- El grosor de la membrana
- El área superficial de la membrana
- El coeficiente de difusión del gas en la sustancia de la membrana.
- La diferencia de presión parcial del gas entre los dos lados de la membrana.

#### 2.2.4. Control neurológico de la respiración

La respiración es un proceso involuntario controlado en el tallo encefálico, el bulbo raquídeo y el puente. Tres grupos de neuronas o centros del tallo encefálico controlan la frecuencia de la respiración normal involuntaria[22]:

- El centro bulbar respiratorio.
- El centro apneúsico.
- El centro neumotáxico.

**El centro bulbar respiratorio**, se localiza en la formación reticular y se compone de dos grupos de neuronas que se distinguen por su localización anatómica en:

- Centro inspiratorio: Donde se controla el ritmo básico de la respiración, fijando la frecuencia respiratoria. Este centro recibe impulsos sensoriales vía nervio glossofaríngeo y nervio vago. La respuesta del centro inspiratorio consiste en el envío de impulsos motores por la vía del nervio frénico.

- Centro espiratorio: Se encarga de la espiración y puesto que en condiciones normales la espiración es pasiva, las neuronas permanecen inactivas hasta que se realiza un esfuerzo.

**Centro apneústico:** La activación de este centro provoca un patrón respiratorio anormal con jadeo inspiratorio prolongado, seguido por movimiento espiratorio breve.

**Centro neumotáxico:** Inactiva la inspiración y limita la descarga de potenciales de acción en el nervio frénico, limitando el volumen de aire corriente y de manera secundaria, regula la frecuencia respiratoria.

### 2.2.5. Inervación y cambios de calibre en las vías respiratorias

La inervación de la musculatura lisa del tracto respiratorio está compuesta por tres sistemas[39]:

- El **sistema parasimpático**: Es el responsable del tono basal que, mediante su principal neurotransmisor, la acetilcolina, genera una leve broncoconstricción en el tracto respiratorio.
- El **sistema simpático**: Compensa los efectos del parasimpático estimulando la broncodilatación mediante receptores  $\beta$ -2. En cambio, la estimulación  $\alpha$ -adrenérgica puede contribuir a la broncoconstricción.
- El **sistema purinérgico**: También denominado no adrenérgico y/o no colinérgico, es responsable de una broncodilatación mediante estimulación vagal, [40].

Los mecanismos intracelulares que transmiten las señales desde el sistema nervioso hacia la musculatura lisa dependen, en parte, de los cambios en la concentración intracelular de adenosina monofosfato cíclica (AMPc) y guanosinamonofosfato cíclica (GMPc).

La broncodilatación inducida por el AMP cíclico se reduce por la estimulación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y se incrementa por la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Por el contrario, la broncoconstricción inducida por el GMPc se incrementa por estimulación muscarínica (colinérgica) y por los receptores histaminérgicos, indirectamente.

El control de la musculatura lisa bronquial depende de las señales de los receptores sensitivos, pudiéndose clasificar como irritantes (mecanorreceptores), de estiramiento o receptores J.

Los receptores sensitivos se encuentran en las vías respiratorias altas, localizados debajo del epitelio respiratorio; la estimulación física, mecánica o química de estos receptores, resulta en taquipnea, broncoconstricción y tos.

La constricción de las vías respiratorias provoca un aumento de la velocidad del flujo, activando el reflejo de la tos por medio del nervio vago[39].

### 2.3. Mecanismos de defensa respiratoria

Dentro de los mecanismos de defensa más importantes en el tracto respiratorio se encuentran los reflejos de la tos y el estornudo. Existen dos sistemas más que facilitan defensas mayores, pero que también pueden contribuir a la fisiopatología de la enfermedad; como son el aparato mucociliar y el sistema mononuclear fagocitario respiratorio[38, 41].

#### 2.3.1. Tos o reflejo tusígeno

La tos se identifica como un esfuerzo espiratorio repentino que puede ser voluntario o involuntario, produciendo una expulsión ruidosa del aire de los pulmones.[42] La tos es un importante reflejo defensivo que mejora la eliminación de secreciones y partículas de las vías respiratorias y protege contra la aspiración de materiales extraños que ocurren como consecuencia de la aspiración o inhalación de partículas, patógenos, secreciones acumuladas, inflamación y mediadores asociados con la inflamación. En condiciones normales, la tos desempeña un importante papel protector en las vías respiratorias y los pulmones, pero en algunas condiciones puede llegar a ser excesiva y no productiva, y es problemática y potencialmente dañina para la mucosa de las vías respiratorias[43]

La tos no se puede considerar un diagnóstico final, sino un signo clínico que aparece con varias causas subyacentes. Según el curso de la misma, la tos puede clasificarse como aguda o crónica, siendo crónica cuando persiste durante dos o más meses[42].

Los bronquios y la tráquea son sensibles a la presión ligera y cantidades muy pequeñas de sustancias extrañas u otras causas de irritación, desencadenando el reflejo tusígeno. La laringe y la carina son especialmente más sensibles que las estructuras anteriormente mencionadas y los bronquios terminales y los alvéolos son sensibles a estímulos químicos corrosivos, como los gases de dióxido de azufre o cloro, en ínfimas cantidades. Los impulsos nerviosos aferentes pasan desde las vías respiratorias principalmente, a través de los nervios vagos hacia el bulbo raquídeo del encéfalo, donde se activa una secuencia automática de acontecimientos por los circuitos neuronales del bulbo, produciendo el siguiente efecto[20, 41, 44, 45]:

Primero: Se inspira rápidamente hasta varios litros de aire (dependiendo del animal).

Segundo: Se cierra la epiglotis y las cuerdas vocales firmemente, atrapando el aire que está en el interior de los pulmones.

Tercero: Los músculos abdominales junto a los músculos espiratorios se contraen con fuerza, comprimiendo el diafragma.

En consecuencia, la presión en los pulmones aumenta rápidamente hasta alcanzar tal nivel de presión que provoca la explosión hacia el exterior. Es importante que la intensa compresión de los pulmones colapse los bronquios y la tráquea, haciendo que sus partes cartilaginosas se invaginen hacia dentro; de ese modo el aire expulsado, de forma agresiva, pasa a través de las hendiduras bronquiales y traqueales con la finalidad de arrastrar cualquier material extraño que pueda haber en las vías respiratorias[38].

En las últimas décadas, se ha investigado mucho acerca de la fisiología de la tos, tanto en medicina humana [46-49] como en medicina veterinaria[50-52]. Estas investigaciones en animales de experimentación [50-52] han ido encaminadas a determinar, entre otras cosas, qué tipo concreto de receptores se estimulan para activar el reflejo de la tos y si corresponden a los mismos receptores y mismas fibras nerviosas, estimuladas cuando se desencadena el reflejo de broncoconstricción.

En 1988, Karlsson[53] publicó un estudio en el que definió este tipo de receptores que eran sensibles a una sustancia irritante como la capsaicina. En el artículo Karlsson hizo una división de estos receptores según la respuesta que presentaban a la irritación y en el 2012 se publicó una revisión[43] corroborando lo anterior publicado. Los receptores de estiramiento de adaptación rápida (RARs) producen una broncodilatación y los receptores de estiramiento de adaptación lenta (SARs), broncoconstricción[43, 53].

Por otro lado, un estudio realizado en cobayas y personas[54] discute el papel de las Fibras-C, como receptor mediador del reflejo tusígeno.

Un estudio realizado en perros anestesiados, cuya finalidad era buscar la localización exacta de los receptores de la tos sensibles a los estímulos mecánicos y químicos dentro de las vías aéreas, concluyó que la estimulación traqueobronquial es más rápida y efectiva en la laringe y que, tanto los estímulos mecánicos como químicos, están recogidos por fibras sensitivas del nervio vago[55].

### 2.3.2. Broncoconstricción

La broncoconstricción representa un mecanismo de defensa frente a diferentes agresiones, como la inhalación de sustancias tóxicas, alérgenos, infecciones virales o aire frío. Como consecuencia de este mecanismo, se produce una reducción del diámetro bronquial por constricción de la musculatura lisa de su pared[56]. En concreto, los que proporcionalmente reducen en mayor escala su diámetro son los bronquiolos finos ya que poseen una túnica muscular más gruesa.

Este acto reflejo de broncoconstricción puede producirse mediante varias vías: por una estimulación del **sistema parasimpático postganglionar** con la liberación de acetilcolina; a través de los mastocitos y su liberación de histamina y leucotrienos (potentes broncoconstrictores) o por cualquier **mediador adrenérgico** que estimule los receptores  $\alpha$ . El receptor eferente de más importancia en este fenómeno es el  $\mu_3$  o muscarínico, localizado en el músculo liso, cuya estimulación, además, ocasiona secreción mucosa y vasodilatación arterial bronquial[56].

### 2.3.3. Aclaramiento mucociliar

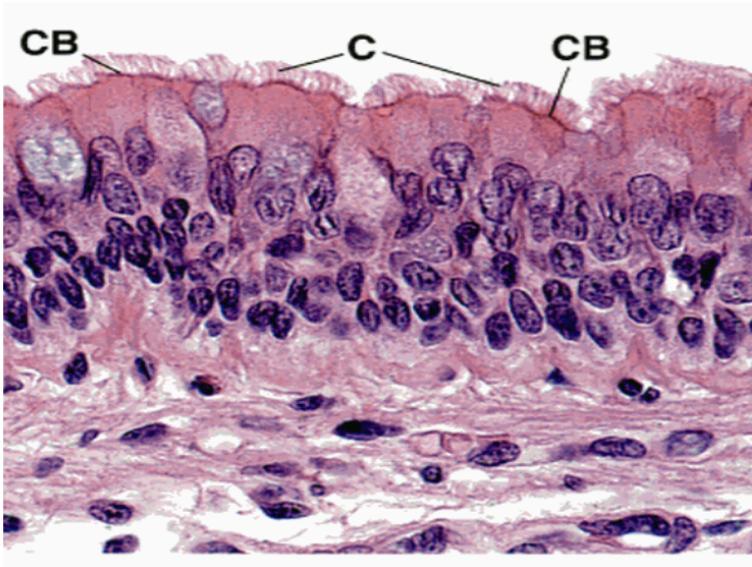
Este aparato consiste en una capa de cilios que recubre el árbol traqueobronquial y a su vez una capa de líquido que recubre los mismos cilios. La capa de líquido la forman dos tipos de secreciones en el tracto respiratorio uno mucoso y otro acuoso.

Los cilios deben rodearse por un medio acuoso de baja viscosidad para mantener su movimiento rítmico. Una capa más mucosa recubre la parte superior de los cilios y sirve para atrapar el material extraño inspirado con el aire (Figura 9)[57, 58]. Aunque la actividad ciliar se ve incrementada con la estimulación  $\beta$ -adrenérgica, la innervación de los cilios no se ha identificado todavía[59].

Los cambios de las propiedades viscoelásticas de la mucosa, van a provocar una disminución en el transporte de mucosidad. La mucosidad liberada por las células Globet es el resultado de la irritación directa y no es sensible a la manipulación farmacológica[39].

La composición de las secreciones combinadas del árbol traqueobronquial es de un 95 % agua, un 2% de glicoproteínas, 1% de carbohidratos y menos de 1% de lípidos. El componente de glicoproteínas tiende a ser reemplazado por productos de degradación de la inflamación como DNA en enfermedades inflamatorias e infecciones. La estimulación

parasimpática colinérgica incrementa la secreción de mucosidad, mientras que la  $\beta$ -adrenérgica, suma a ello, el aumento de los electrolitos y el agua[39, 59].



**Figura 9.** Microfotografía aparato mucociliar y de drenaje. Los cilios de las células epiteliales poseen citoesqueleto que permite su movilidad, eliminando partículas inhaladas que se embeben en la fase de gel del mucus. Cilios(C), Cuerpos basales (CB).

#### 2.3.4. El sistema mononuclear fagocítico

Este sistema incluye tanto los macrófagos alveolares como los macrófagos intravasculares pulmonares (MIPs). Los MIPs son células residentes que se caracterizan por propiedades fagocitarias y por ello, provocan la liberación de mediadores de la inflamación.

El significado farmacológico del sistema mononuclear fagocítico refleja su papel durante los procesos inflamatorios. Los mediadores de la inflamación, como la histamina, serotonina, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario, son liberados por las células inflamatorias. Estos mediadores son capaces, cada uno de ellos, de inducir efectos adversos que tienden a reducir el calibre de las vías respiratorias (edema, broncoconstricción etc.)[39].

#### 2.3.5. Sustancia surfactante

Esta sustancia sintetizada y secretada por las células alveolares de tipo II, tiene la función principal de reducir la tensión superficial en los alvéolos y al mismo tiempo también contribuye a los mecanismos de defensa[39, 60].

Los principales componentes del surfactante humano son fosfolípidos (80%), proteínas (12 %) y otros lípidos (8%)[61].

Asociados a la sustancia surfactante encontramos 4 proteínas. La SP-A y la SP-D, potencian la fagocitosis de bacterias y virus y regulan los neumocitos tipo II. Las otras dos

proteínas, SP-B y la SP-C, reducen la tensión de superficie, particularmente en las vías respiratorias terminales[39, 62, 63]. Además, el surfactante puede contener superóxidodismutasa y catalasa y por ello, pueden eliminar los radicales de oxígeno[39, 62].

Los cambios en el surfactante se han asociado con varias enfermedades respiratorias. En humanos, el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), se asocia con cambios en las características bioquímicas y biofísicas del surfactante[64]. La capacidad del surfactante para suprimir las lesiones pulmonares inmunomediadas ha llevado a sugerir, que la disfunción del surfactante puede contribuir a la fisiopatología del asma[39].

### **2.3.6. Mediadores inflamatorios en las enfermedades respiratorias**

En un pulmón normal la interacción de los receptores sensitivos y los mediadores del tono bronquial está muy equilibrada. Cuando se produce una activación de los mediadores de la inflamación, este equilibrio se verá modificado, provocando una marcada broncoconstricción e inflamación. Estudios en varias especies[42] han demostrado que la estimulación de los mastocitos, macrófagos y otras células que recubren las vías respiratorias, provocan cambios en la permeabilidad epitelial de la mucosa. A medida que se incrementa la permeabilidad, la histamina y otros mediadores de la inflamación, pueden llegar con más facilidad y estimular las células inflamatorias localizadas en la submucosa. El incremento de la liberación de mediadores, se asocia con la estimulación de los terminales nerviosos aferentes, situados en la mucosa produciendo una broncoconstricción colinérgica refleja. Los mediadores, también incrementan la permeabilidad microvascular, inducen la quimiotaxis y estimulan la producción de mucosidad.

Los mediadores de la inflamación del tracto respiratorio que más influencia ejercen son: histamina, serotonina, prostaglandina, leucotrienos y factor activador plaquetar.

La histamina, es una amina vasoactiva que se almacena en los basófilos y los mastocitos, produciendo quimiotaxis, permeabilidad y edema de mucosa, provocando constricción en las vías respiratorias de perros y gatos[65].

La serotonina, se libera en la degranulación de los mastocitos, pudiendo provocar una vasoconstricción marcada de los vasos pulmonares y fugas microvasculares[66].

Las prostaglandinas y leucotrienos son moléculas implicadas en la hiperreactividad bronquial[66], provocando vasoconstricción cuando se produce un desequilibrio entre ellas y adquiriendo un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad bronquial. Se ha

visto que la broncoconstricción inducida por las PGD2 es cerca de unas 30 veces más potente que la inducida por la histamina[39].

El factor activador plaquetar (PAF), es un potente constrictor de las vías respiratorias, dosis dependiente en humanos. Es el agente más potente de los descubiertos, que provocan fugas microvasculares en las vías respiratorias[39]. El papel del PAF en medicina veterinaria no ha sido documentado todavía.

A medida que la enfermedad progresa, las vías respiratorias sufren a menudo una agregación, llegando finalmente, a un colapso de las mismas.

## **2.4. Colapso traqueal**

### **2.4.1. Definición**

El colapso traqueal (CT) comprende una variedad de afecciones traqueales caracterizadas por una degeneración del cartílago de los anillos en los que la hipocelularidad y la disminución del contenido de los glucosaminoglicanos y el calcio ocasionan aplanamiento dorsoventral de la tráquea y laxitud de la membrana dorsal. El resultado es un colapso dinámico de las vías aéreas superiores [67, 68].

El CT afecta principalmente a perros de raza pequeña y miniatura de edad media-avanzada, aunque puede afectar a perros de todas las edades. Los signos clínicos oscilan desde irritación leve de las vías aéreas y tos paroxística tipo “graznido de ganso” hasta distrés respiratorio y disnea, debidos a la obstrucción dinámica de las vías aéreas superiores [67].

En medicina humana están descritas, como síndromes similares al CT dos entidades: la traqueomalacia[8, 69] y el excesivo colapso dinámico[70]de la vía aérea; los investigadores raramente las diferencian, existiendo una ausencia de nomenclatura y clasificación. La traqueomalacia tipo policondritis, es la más semejante histológicamente al CT de los perros[7]. La han clasificado en congénita/primaria o adquirida/secundaria [69-71].

### 2.4.2. Etiología

La etiología del CT es multifactorial aunque no plenamente establecida [1, 3-6] [2, 3, 6, 11, 68, 72]. En el origen de ella, se incluyen:

- Anomalías congénitas como la condromalacia[3]., donde los anillos traqueales muestran deficiencia de glicoproteínas y glicosaminoglucanos, calcio y condroitín sulfato, además de una disminución del contenido hídrico.

- Patologías adquiridas, tales como enfermedades crónicas de las vías respiratorias, degeneración del cartílago y traumatismos.

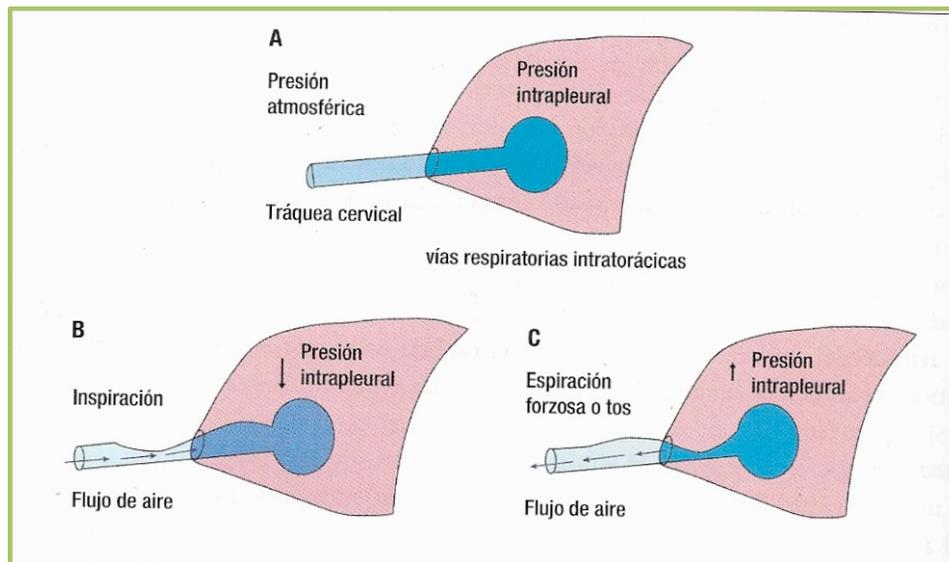
- Posible origen genético [3, 7]

### 2.4.3. Fisiopatología

La tráquea es una estructura tubular y dinámica que cambia de forma y de tamaño en respuesta a cambios transmurales de presión y a los efectos que produce el flujo de aire. En la respiración pasiva, la presión intraluminal en las vías respiratorias excede la presión intrapleural (Ppl) y el colapso dinámico no ocurre en la tráquea intratorácica. (Figura 10).

En la respiración forzada (tos, estornudos, maniobra de Valsava o condiciones que incrementan la resistencia de las vías respiratorias menores), la Ppl incrementa mucho la presión de las vías respiratorias. En algún punto de la vía respiratoria, su presión es igual a la Ppl. Este punto se conoce como el punto de presión igualada (EPP).

Cualquier obstrucción al flujo de aire (broncoconstricción o acúmulo de mucosidad) provoca que la EPP se desplace hacia los alveolos, creando un segmento más largo de colapso en vías respiratorias intratorácicas[3, 72, 73]. En la espiración el segmento traqueal colapsado está intratorácico,(Figura 10) especialmente si se incrementa la Ppl (tos o broncoconstricción). Contrariamente, en la inspiración, la Ppl se hace negativa a medida que la pared torácica se expande para crear una presión alveolar negativa que conduzca el aire hacia los pulmones[72]. Aunque esto tiende a mantener las vías respiratorias intratorácicas abiertas en la inspiración, las presiones intraluminales negativas en las vías respiratorias extratorácicas incrementan su tendencia al colapso si están debilitadas, como ocurre en los casos de CT de la tráquea cervical(Figura 10).

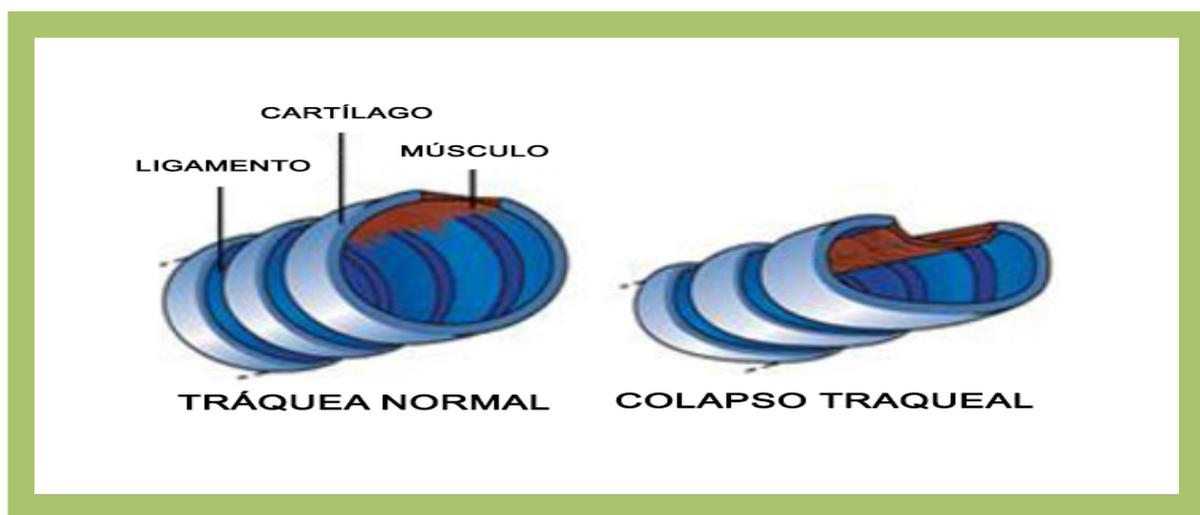


**Figura 10.** A Esquema representativo de las porciones traqueales cervical y torácico en respiración fisiológica. B Colapso cervical, C Colapso intratorácico.[74]

Los cambios microscópicos y ultraestructurales en la matriz orgánica del cartílago en los perros afectados son una característica del CT[3, 7, 11]. El cartílago afectado es hipocelular respecto a condrocitos, existiendo una pérdida de cartílago hialino normal que es reemplazo por fibrocartílago o tejido fibroso, en comparación con el cartílago traqueal de las razas toys no afectadas[3, 7, 11].

Existe una reducción de la cantidad de sulfato de condroitina y calcio en la matriz cartilaginosa, así como una reducción de glicoproteínas y glicosaminoglucanos[3, 7, 11]. El examen ultraestructural con microscopia electrónica reveló una estructura anormal de la matriz amorfa del cartílago en perros con CT, en comparación con perros normales[3, 6, 7] La falta de glicosaminoglucanos (GAG) es especialmente interesante porque normalmente ligan agua de forma electrostática para conferir rigidez estructural al cartílago[11, 73].

También se ha propuesto la deficiencia neurológica del músculo *trachealis*; sin embargo, la histología del músculo *trachealis dorsal* no mostró ninguna alteración de la innervación en perros con CT en comparación con perros normales[3, 7]. Así mismo, se nombran factores nutricionales como posible factor del colapso traqueal pero sus bases son tenues.



**Figura 11.** Representación anatómica del Colapso traqueal. Modificado[75] .

La traqueomalacia, es una alteración estructural del cartílago traqueal que permite el colapso de sus paredes, llevando a una obstrucción de las vías respiratorias[3, 69, 70] Esta alteración implica hipoplasia, displasia y ausencia de la red cartilaginosa normal. El síndrome se presenta en una forma primaria o congénita así como también de una forma secundaria o adquirida[3, 70, 76].

Existen similitudes y analogía entre la traqueomalacia descrita en humanos y el CT de los perros[77], como es el tamaño de la *pars membranosa* siendo ésta más ancha que la membrana de la traqueal dorsal pendulante en perros. Los perros con esta patología pueden tener el colapso tanto en la tráquea cervical como en región intratorácica y en otros casos, pueden estar los bronquios principales colapsados[73, 77], por lo que, cuando el bronquio principal se halla en conjunción con el CT, se denomina traqueobroncomalacia[3, 5, 77].

Otros hallazgos histológicos característicos de esta alteración incluyen pérdida de condrocitos, reducción de la tinción basofílica y un infiltrado inflamatorio denso, que consiste principalmente en células polimorfonucleares o linfocitos, muy similar a los cambios histológicos que se dan en los cartílagos de los perros afectados con CT[7, 11, 72].

#### **2.4.4. Epidemiología**

La enfermedad presenta una alta prevalencia en perros, con mayor predisposición al padecimiento de la misma, en las razas pequeñas y toys, sobre todo en la raza Yorkshire

Terrier, Pomerania, Chihuahua, Maltés y Caniche, siendo rara en perros de más de 15 kg[2, 6, 77-79].

La edad media en la que empieza a aparecer los síntomas es a los 6-7 años, aunque también se pueden dar en perros de menor edad.

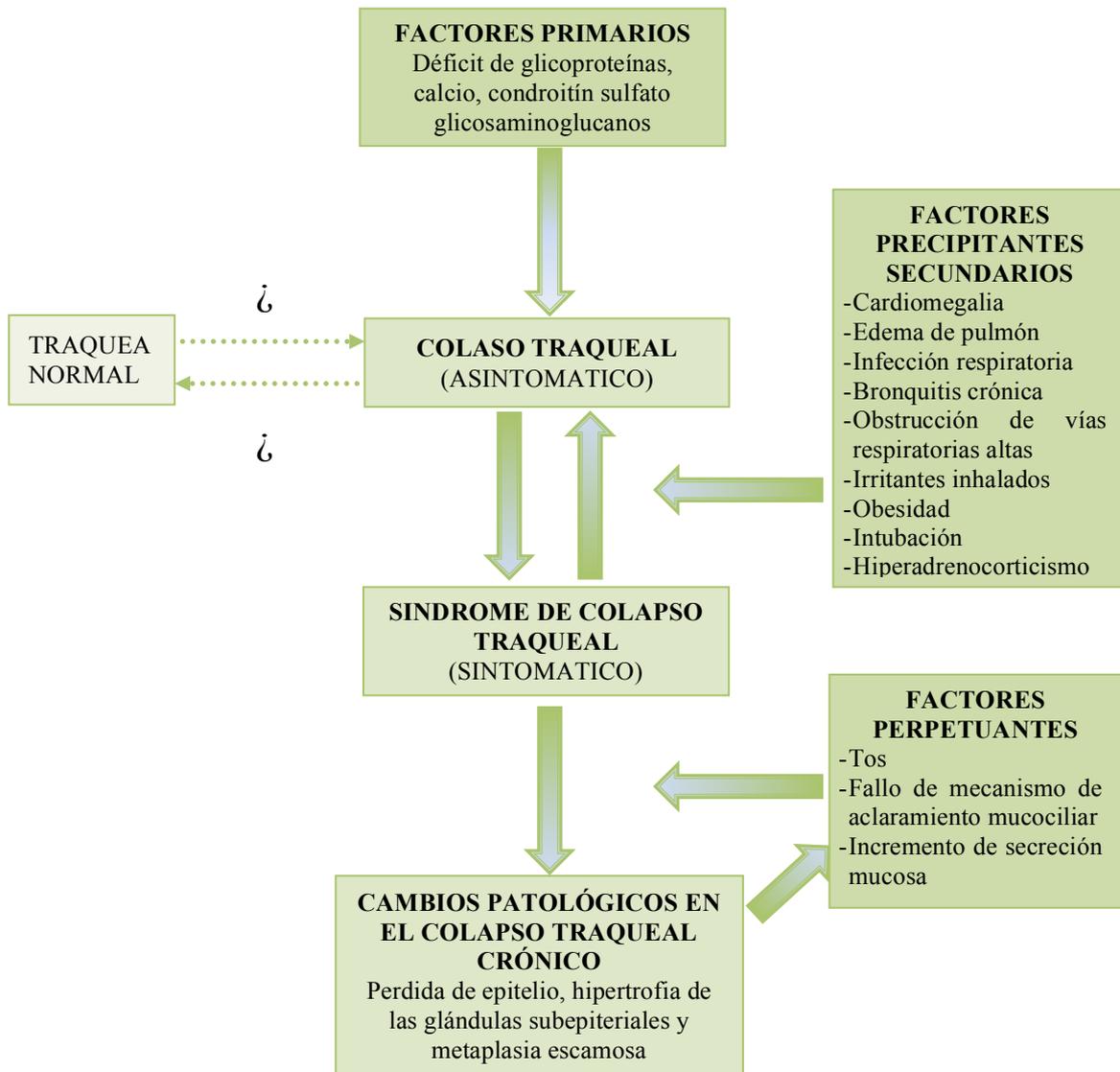
Existen estudios realizados en una población de 2.780 perros durante un periodo de 2 años con una prevalencia del 0.5 %[6, 80] También se ha publicado en la literatura un estudio realizado con 29 perros diagnosticados con colapso traqueal donde, el 10% eran Pomeránias y el 41 % eran Chihuahuas[6].

Aunque las razas más frecuentes son las miniaturas, también se han descrito ocasionalmente en perros de razas grandes[6, 81]. Existe una distribución bifásica en la edad del CT, presentándose la mayoría en perros de edad media y una subpoblación de perros que muestran signos clínicos cuando son cachorros[6, 82].

#### **2.4.5. Cuadro clínico**

La disfunción resultante del proceso degenerativo traqueal ocasiona un cuadro crónico de tos, ahogos e inflamación secundaria crónica. Sin embargo, no todos los perros con colapso presentan síntomas, sino que el desarrollo del síndrome clínico del colapso traqueal parece resultado de un conjunto de factores[2, 6]. Así, junto a estos factores primarios se deben sumar unos factores secundarios precipitantes (Figura 12), entre los que se describen cardiomegalia, infecciones respiratorias, edema pulmonar, bronquitis crónicas, traqueobronquitis alérgica, tóxicos, obesidad, síndrome de Cushing, etc. También están descritos una serie de factores perpetuantes como son la tos, fallo en el mecanismo de eliminación mucociliar o aumento en la secreción mucosa[1, 2]. Aunque en la literatura se hace referencia a estos factores, no se han realizado estudios clínicos dirigidos a su correcta caracterización.

Clínicamente lo más característico es la aparición de tos seca, paroxística, intermitente crónica ("en graznido de ganso"), intolerancia al ejercicio y cuadros de distrés respiratorio y cianosis [3, 6, 83-85]. La cronicidad del cuadro parece estar en parte determinada por la aparición secundaria de inflamación traqueal o traqueobronquial que si se cronifica en el tiempo, puede llegar a producir cambios estructurales con hipertrofia de las glándulas subepiteliales y metaplasia escamosa.



**Figura 12.** Interrelación de posibles factores causantes del colapso traqueal. Modificado[2]

#### **2.4.6. Evaluación clínica/diagnóstico**

El CT debe incluirse dentro de la lista de diagnósticos diferenciales cuando un paciente de raza predispuesta presente una historia de toses crónicas. Estas toses suelen acentuarse con el estrés y el nerviosismo del paciente y se desencadenan de forma aguda[2, 3, 80].

Puede aparecer intolerancia al ejercicio y distrés respiratorio y en ocasiones, puede conducir a la presencia de síncope, debido a la hipoxia cerebral que produce el descenso en la oxigenación sanguínea[1, 3, 6]. La palpación de la tráquea puede revelar cartílagos traqueales flácidos, con bordes laterales prominentes, pudiéndose provocar una tos paroxística. Se puede auscultar un ruido suave al final de la espiración en algunos perros con colapso traqueal intratorácico y probablemente, se debe a que las paredes de la tráquea se cierran durante la espiración. A veces, se oyen ruidos cardíacos anormales asociados a cardiopatías concurrentes[6, 80].

El diagnóstico del CT se basa en técnicas de imagen como la radiografías de cuello y torácicas y la fluoroscopia y el examen de la tráquea y bronquios mediante broncoscopia[68].

El primer paso en el diagnóstico del CT incluye la obtención de radiografías laterales inspiratorias y espiratorias del cuello y del tórax[1, 3, 6, 17, 83].

Como el colapso es dinámico, se colapsa la tráquea cervical en la inspiración (Figura 13) y la tráquea torácica en la espiración; por ello, se deben hacer placas tanto de inspiración como de espiración para evaluar toda la tráquea. Las radiografías son diagnósticas en aproximadamente un 60% de los pacientes que tienen colapso traqueal moderado a severo[1, 6, 17]. Además de evaluar la tráquea en las radiografías, se deben mirar las placas de tórax en busca de cardiomegalia y/o patología pulmonar.



**Figura 13.** Radiografía lateral con colapso Traqueal cervical entrada del tórax.[31]

*La fluoroscopia*, es una técnica que puede ayudar a hacer una evaluación dinámica del movimiento de la tráquea y los bronquios principales en todas las fases de la respiración; se debe prestar especial atención a la evaluación de los bronquios principales, ya que los animales que tienen colapso de los bronquios principales no suelen beneficiarse de la reparación quirúrgica de la tráquea cervical que se colapsa[1-3], Para que se considere dentro de la normalidad de los bronquios durante la fluoroscopia se debe provocar la tos confirmándose que los bronquios no se colapsen más del 50%.

Además de evaluar la tráquea, en las radiografías se deben observar las estructuras torácicas en busca de cardiomegalia y/o patología pulmonar.

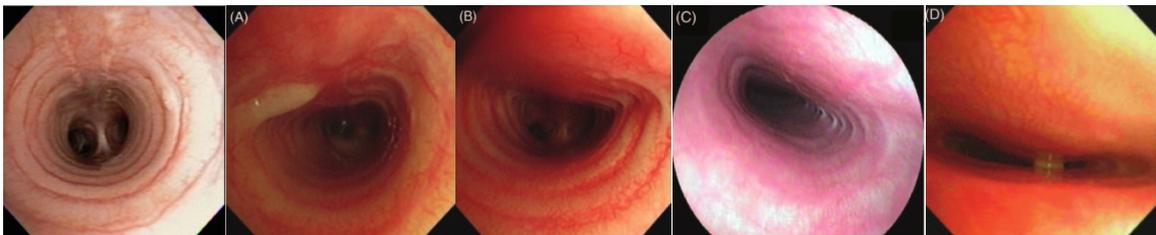
Si se sospecha de CT y las radiografías no son diagnósticas, se debe llevar a cabo una *traqueoscopia/broncoscopia*[5, 9]; también se recomienda realizarla en todos los perros antes de hacer cirugía, con independencia de los hallazgos radiográficos que pueda haber[4].

Antes de hacer la traqueo-broncoscopia se debe hacer una minuciosa exploración laringoscópica para descartar otras condiciones asociadas que puedan causar patología de las vías aéreas superiores. En aproximadamente un 30% de los perros con colapso de tráquea hay parésia, parálisis o colapso de laringe[84].

Durante la traqueo-broncoscopia[9] se debe evaluar la conformación de la tráquea al ir sacando el endoscopio para determinar la ubicación y la severidad del colapso., La clasificación no es en base a el lugar de afectación sino al grado de aplanamiento que produce[86] (Tabla 1 y Figura 14).

**Tabla 1.** Clasificación de grados de Colapso traqueal por endoscopia[87]

<b>Grado I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reducción luminal del 25%</li> <li>✓ Músculo Traquealis ligeramente péndulo</li> <li>✓ Cartílagos mas redondos que planos</li> </ul>
<b>Grado II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reducción luminal del 50%</li> <li>✓ Músculo Traquealis levemente estirado y péndulo</li> <li>✓ Cartílagos ligeramente aplanados</li> </ul>
<b>Grado III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reducción luminal del 75%</li> <li>✓ Músculo Traquealis estirado y péndulo</li> <li>✓ Cartílagos casi planos</li> </ul>
<b>Grado IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ausencia de luz traqueal</li> </ul>



**Figura 14.** Grados Colapso traqueal por traqueoscopia. N, traqueal normal, Grado I A, grado II B, grado III C y grado IV D[68, 88]

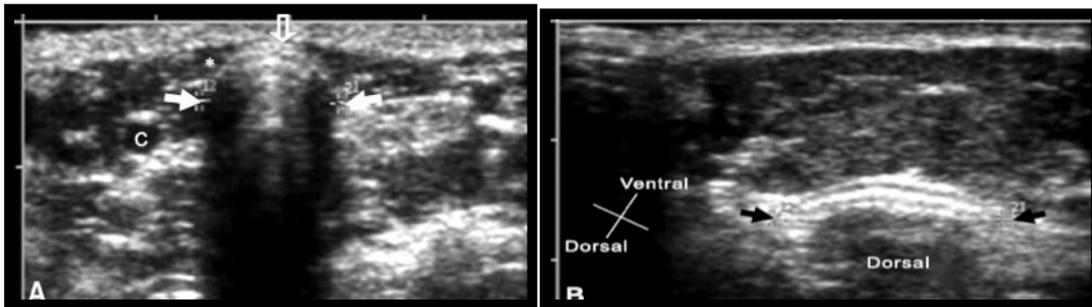
El examen ecográfico de la zona ventral del cuello, para la medición del tamaño de los cartílagos traqueales, nos puede dar información complementaria.

La tráquea puede identificarse tanto en el plano transversal como en el sagital, aunque el más usado el sagital, donde la traquea tiene una marcada pared hiperecólica con sombras hipoecogénicas regularmente espaciadas que representan los anillos cartilagosos y ensombrecimiento de los campos lejanos debido a la presencia de aire intraluminal[14, 16].

En personas la ecografía se ha utilizado para diagnosticar estenosis traqueales[89, 90] y en perros para diagnosticar el colapso de la tráquea cervical, utilizando simplemente

cambios en la forma del contorno traqueal para caracterizar la lesión en el momento del colapso[89].

También existen estudios que comparan el 1º anillo traqueal (Figura 15.A) con el anillo traqueal situado a la entrada del tórax, (Figura 15.B) calculando de esta manera un ratio, con la finalidad de establecer el nivel de corte para el diagnóstico del Colapso traqueal[14, 16].



**Figura 15.** A.Imagen ecográfica en corte transversal del primer anillo traqueal sin CT Imagen ecográfica en corte transversal a la entrada del torax en perro con CT [14],B imagen ecografica con CT.

Se pueden realizar estudios ecocardiográficos, análisis de sangre y otras pruebas, para identificar las posibles enfermedades concurrentes que pudieran complicar el cuadro de colapso traqueal o hacer que el tratamiento frente al CT no sea del todo eficaz. En los registros electrocardiográficos de estos pacientes pueden presentarse con una arritmia sinusal muy marcada y signos de hipertrofia y/o dilatación de las cámaras cardiacas derechas como ondas P pulmonale, ondas Q o S profundas en varias derivaciones y una desviación a la derecha del eje eléctrico[91].

#### 2.4.7. Diagnóstico diferencial

La lista de diagnósticos diferenciales en perros de raza pequeña con tos y disnea debería incluir[92]:

- Alteraciones en las vías respiratorias altas como son alteraciones laríngeas (colapso, parésia o parálisis), traqueítis no infecciosas, infecciosa, traqueobronquitis verminosa, hipoplasia traqueal, estenosis traqueal segmentaria y elongación del paladar blando.
- Alteraciones en las vías respiratorias bajas como la neumonía y la bronquitis crónica.

- Enfermedades cardíacas como edema pulmonar e insuficiencia cardíaca izquierda
- Otras alteraciones como pueden ser lesiones traumáticas traqueales u obesidad.

#### **2.4.8. Pronóstico**

El pronóstico en perros con CT se correlaciona directamente con su gravedad clínica, así como la presencia de otros factores de riesgo como el grado de obesidad y enfermedades concurrentes[3]

#### **2.4.9. Tratamiento**

##### **Medidas generales**

Las prioridades del tratamiento de los perros con CT dependen de la severidad del colapso y de los signos clínicos [68].

No existe una estrategia terapéutica definitiva que funcione en todos los pacientes y tampoco se conoce un tratamiento específico para mejorar el metabolismo o la estructura del cartílago. Por tanto, en la mayor parte de los casos debe ensayarse un tratamiento (ensayo-error) para un paciente determinado de acuerdo con el propietario y modificarlo si es necesario con el fin de mejorar la calidad de vida, durante el mayor tiempo posible [67].

En los pacientes con un primera historia de tos intermitente, la modificación del entorno, pérdida de peso y tratamiento médico, son las pautas generales recomendadas [67].

Si el animal presenta un distrés respiratorio severo es esencial la estabilización antes de la evaluación diagnóstica definitiva. La suplementación con oxígeno inspirado (>40%) minimizará el estrés y la colocación del paciente en un ambiente refrigerado mejorará los signos clínicos. En los pacientes que presentan nerviosos que son difíciles de manipular, la sedación, mediante acepromacina sola o en combinación con butorfanol ayudará a disminuir la ansiedad y mejorar la ventilación. En los casos muy severos el paciente puede necesitar la intubación, al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico y, en algunos casos, incluso instaurar tratamiento quirúrgico o la colocación de un stent [68]. Sin embargo, las técnicas invasivas no deben instaurarse cuando la terapia médica falla por incapacidad del propietario para administrar el tratamiento, ya que incluso después de la

cirugía, será necesaria la administración de terapia médica [67].

### **Tratamiento médico**

El tratamiento médico del CT es sintomático y paliativo, no curativo[3]. Estudios previos han demostrado que muchos perros responden bien a la terapia médica durante más de 12 meses, incluso con disminución progresiva de la terapia (White y Williams 1994, Ayres y Holmberg 1999), reservando las opciones invasivas para aquellos casos refractarios a esta terapia o con signos clínicos severos tales como cianosis, intolerancia al ejercicio o disnea [68, 83]

El principal objetivo de la terapia médica es romper el ciclo en el que la inflamación desencadena la tos ya que, a su vez, empeora la inflamación [68].

Muchos perros con CT presentan sobrepeso y el acúmulo de tejido adiposo intratorácico puede reducir la función respiratoria, limitando el movimiento torácico y la complianza de la pared torácica [68]. La instauración de regímenes que incluyen modificación de dieta y control del ejercicio han conseguido mejorar los signos clínicos en muchos perros[93]. Otras medidas tales como evitar el humo del tabaco en el ambiente o cambiar el collar por el arnés, pueden contribuir a disminuir los signos clínicos [94].

El tratamiento de otras afecciones coexistentes tales como la insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad mitral degenerativa crónica, característica también de perros de raza pequeña y la enfermedad obstructiva de perros braquicéfalos ayudará a reducir la incidencia de los episodios de crisis respiratorias [67].

Clásicamente, los perros con CT se tratan con una combinación de antitusígenos, antiinflamatorios, broncodilatadores, antibióticos y sedantes [3] (Tabla 2), aunque no existen estudios clínicos controlados de ninguna de las terapias.

**Tabla 2.** Dosis de fármacos empleados para tratar enfermedades respiratorias en perros

FÁRMACO	VÍA	DOSIS	FRECUENCIA
<b>Agonistas <math>\beta</math></b>			
Epinefrina	IM, IV, SC,	20 $\mu$ g/kg	30 minutos
Efedrina	IM, VO	2-5 mg total	q 6 horas
Isoproterenol	IM, SC, IV		
Albutero	AEROSOL	50 $\mu$ g/kg	q 8 horas
Terbutalina	PO	1,25-5 mg/kg	q 8-12 horas
<b>Anticolinérgicos</b>			
Atropina	IM, IV, SC	0,02-0,04 mg/kg	PRN
<b>Metilxantinas</b>			
Aminofilina	PO	10mg/kg	q 6-8 horas
Teofilina	PO	20 mg/kg	q 12 horas
<b>Glococorticoides y Aines</b>			
Prednisolona	PO	1-2 mg/kg	q 6-12 horas
Succinato de prednisolona sódica	IV,IM	2-4 mg/kg	q 4-6 horas
Dexametasona	IV,IM	0,2-2,2 mg/kg	q 24 horas
Ciproheptadina	PO	1,1 mg/kg	q 12 horas
<b>Antitusivos</b>			
Codeína	PO	1-2 mg/kg	q 6-12 horas
Hidrocodona	PO	0,22 mg/kg	q 6-12 horas
Butorfanol	SC,IM	0.05-0,1 mg/kg	PRN
Dextrometorfano	PO	1-2 mg/kg	q 6-8 horas
Morfina	IM,SC	0,1 mg/kg	q 6-12 horas
<b>Antibióticos</b>			
Amoxicilina	IM,PO	10-20 mg/kg	q 12-horas
Doxiciclina	PO	3-5 mg /Kg	q 12 horas
Enrofloxacino	PO	2,5-5 mg/kg	q 24 horas
Azitromicina	PO	5-10 mg/Kg	q 24 horas

a) IV= Intravenoso; IM= intramuscular; SC= Subcutáneo; PO= Oral; PRN= según necesidad

### Terapia con antitusígenos

El control de la tos es fundamental en perros con CT con el fin de evitar la irritación y la inflamación de la tráquea[67, 68].

Son varios los fármacos antitusígenos recomendados en perros con CT. En EEUU el principal antitusígeno utilizado para el tratamiento de la tos secundario a CT es la codeína. El control de la tos en estos perros requiere dosis elevadas de este fármaco, comenzando con 0.25 mg/Kg PO cada 6-8h; si la respuesta no es la adecuada, se puede instruir a los propietarios para incrementar las dosis a razón de 0.25 mg/Kg cada 5-7 días. Generalmente, dosis de 0.5 a 1 mg/Kg cada 6-8 h suelen controlar la tos[67]. En Europa, además de la codeína el butorfanol es también muy utilizado como antitusígeno en perros con CT a dosis de 0.5 a 1mg/Kg cada 6-12 h. En Reino Unido la combinación de atropina y diphenoxylate es muy utilizado en perros con CT. El diphenoxylate actúa como un antitusígeno narcótico y la atropina reduciendo el volumen de moco secretado en el tracto

respiratorio inferior y como broncodilatador muscarínico. El principal efecto secundario de esta combinación es el estreñimiento[68].

Cuando los agentes antitusígenos dejan de controlar la tos se recomienda la reevaluación del paciente con el fin de determinar si ha habido cambios en la enfermedad o cambiar de fármaco[68].

### **Terapia con esteroides**

Además de la terapia con antitusígenos, generalmente se recomienda la terapia añadida de corticoides con el fin de reducir la inflamación de la tráquea. El más utilizado es la prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/Kg PO cada 12 h, reduciendo la misma en cuanto los signos clínicos vayan mejorando con el fin de evitar los efectos secundarios. Cuando éstos aparecen, se recomienda continuar con esteroides inhalados, siendo la fluticasona inhalada (125-150 µg, cada 12 h) el fármaco de elección[83].

La eficacia del tratamiento de la enfermedad respiratoria con glucocorticoides depende de que llegue a concentraciones terapéuticas en el epitelio de las vías respiratorias enfermas y por debajo de éste. Pese al elevado poder antiinflamatorio y al amplio uso de los corticoides, estos presentan importantes efectos adversos principalmente en tratamientos prolongados y/o dosis elevadas[95-99]. Es por ello que terapia inhalada de estos fármacos ha cobrado mucha importancia en los tratamientos crónicos. Sin embargo, numerosos estudios de corticoesteroides inhalados en humanos han demostrado que la farmacocinética y la farmacodinámica de estos fármacos son muy complejas [100-102].

Todos los glucocorticoides inhalados expresan sus efectos antiinflamatorios por medio del mismo mecanismo de acción. Primero deben cruzar la membrana celular para interactuar con los receptores intracelulares de glucocorticoides y después de unirse a los receptores de glucocorticoides, se trasladan al núcleo celular inhibiendo los factores de transcripción, de tal modo, que inhiben la producción de citocinas, quimiocinas, enzimas y moléculas de adhesión (cmICA).

Estas variaciones en las respuestas pueden atribuirse a diferencias de especies en la disponibilidad biofísica del fármaco o en la sensibilidad inherente los sitios de los receptores titulares[95] .

Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que influyen en la eficacia y perfil de seguridad de la inhalación de los corticosteroides son[103, 104]:

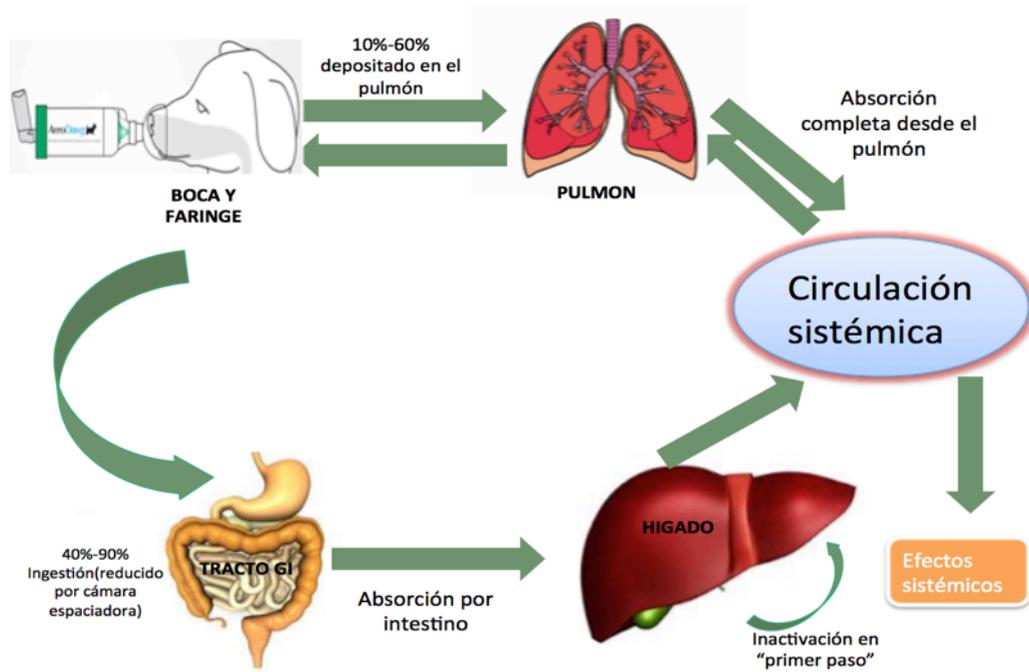
- A) Presencia o ausencia de la fracción de la prodroga.
- B) Receptores de carácter vinculante.
- C) Biodisponibilidad.
- D) Aclaramiento.
- E) Unión a proteínas.
- F) Grado de depósito pulmonar.
- G) Factores ligados al individuo.

Las terapias inhaladas tienen un amplio uso en la medicina humana, convirtiéndose en las terapias de elección para el tratamiento del asma de forma crónica. Sin embargo en medicina veterinaria han sido escasamente estudiadas[83].

La terapéutica inhalada, es una forma de administración en la que el fármaco, se incorpora al aire inspirado, con el fin de que se deposite en la superficie interna de las vías respiratorias inferiores. Una vez allí, ejercen su acción, en las inmediaciones de esa superficie[105]. Con esta forma de administración, se persigue que la absorción del fármaco sea lo más leve posible, consiguiendo sólo su acción tópica.

La medicación inhalada generalmente es bien tolerada [83, 105, 106] aunque se requiere de una a dos semanas para permitir la adaptación (periodo de aclimatación)[106] a este método de administración del fármaco.

Esta vía de administración tiene algunas ventajas obvias sobre las vías de administración sistémicas clásicas, oral y parenteral. En primer lugar, el fármaco va más directamente al tejido diana. Esto permite obtener mayores concentraciones en el lugar de acción y menores en el resto del organismo, con lo que se aumenta el efecto farmacológico deseado y disminuyen los efectos secundarios sistémicos no deseados[107, 108]. También disminuye la cantidad de fármaco a administrar y en general, el efecto es más rápido que en la administración sistémica (Figura 16).



**Figura 16.** Destino de los corticoides inhalados[109]

En medicina humana no existe un consenso en cuanto a la dosis de los tratamientos de patologías respiratorias, de hecho se sigue investigando continuamente al respecto, apareciendo nuevas publicaciones que chocan con las primeras[107, 108].

La administración de fármacos por vía inhalada se puede llevar a cabo a través de varios mecanismos. Algunos fármacos son formulados y comercializados con un dispositivo portátil que permite la aerosolización del fármaco, son los cartuchos presurizados y los inhaladores de polvo seco. En perros, los más utilizados son los primeros.

Los generadores de aerosol producen partículas de diferentes tamaños (Tabla 3), que, unido a la forma de respiración y a las características anatómicas de cada individuo, hacen que las partículas se depositen mayoritariamente en uno u otro lugar del aparato respiratorio[107, 108]. El tamaño de la partícula del polvo seco o gotas de aerosol es más eficaz en un rango promedio de 1-5  $\mu\text{m}$  de diámetro aerodinámico.

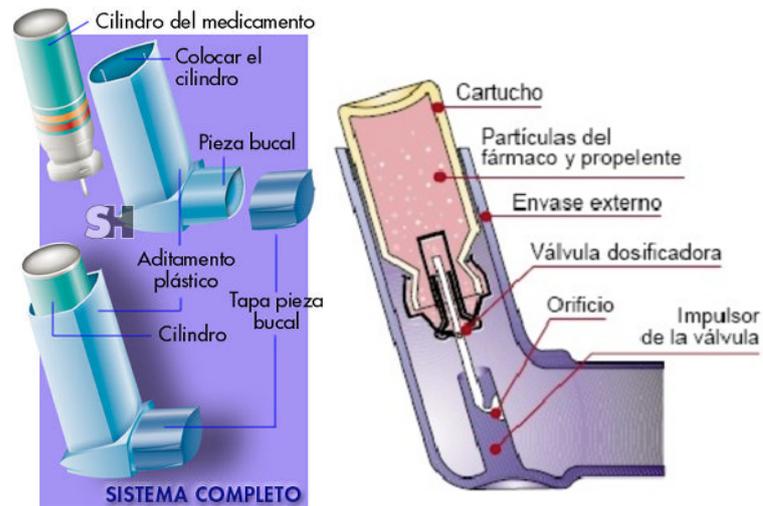
**Tabla 3.** Depósito de lugar de deposición en vías aéreas dependiendo del diámetro de partículas inhalada

Diámetro de la partícula aerosol ( $\mu\text{m}$ )	Sito de deposición de las partículas
$\geq 10$	Orofaringe
$> 5$	Traqueobronquios
$< 3$	Alvéolos
$< 1$	Movimiento browniano, se expulsan con la espiración

Los sistemas de inhalación que utilizan un cartucho presurizado, denominados inhaladores presurizados de dosis controlada (MDI) (Figura 17), son generadores de partículas heterodispersas, es decir, que producen partículas de diferentes tamaños, cuya DMMA oscila entre 1 y 35 micras[39, 110, 111].

Los MDI están constituidos por tres elementos:

- Un cartucho o dispositivo cilíndrico metálico: Con capacidad variable según el fabricante, en torno a los 10 ml, que contiene el medicamento activo en solución o suspensión en un gas propelente y a una presión de entre 3 y 4 atmósferas. El gas propelente empleado es el freón, del grupo de los clorofluorocarbonos, nombre genérico con el que se designa una serie de compuestos gaseosos, volátiles e inertes[111-113].
- La válvula dosificadora: Pieza clave de este sistema inhalatorio, que permite liberar en cada pulsación una dosis controlada y reproducible del fármaco micronizado.
- Envase externo de plástico en el que se encaja el cartucho. La presión ejercida sobre el cartucho acciona la válvula que permite la salida del aerosol a través de un orificio.



**Figura 17.** Sistema de administración de aerosol.[114]

Para la correcta administración del fármaco con este método es fundamental la sincronización del paciente con la liberación del aerosol[115] pero, como en medicina veterinaria esto no es factible, se recomienda intercalar cámaras de inhalación (Figura 18) entre el dispositivo y el hocico del perro y hacer respirar al animal de 6 a 7 veces después de accionar el dispositivo[39].



**Figura 18.** Cámaras espaciadoras con acoples embudos caseros a modo de mascarilla.

Estos dispositivos llamados separadores o cámaras diseñados para adaptarse a la MDI han permitido su adaptación para su uso en animales. Estos dispositivos fueron diseñados para los niños pequeños, los ancianos u otras personas con menos de coordinación ideal pero que ha sido posible adaptarlos a los pacientes caninos.

Estas cámaras además de minimizar la necesidad de sincronización, retienen las partículas más gruesas y disminuyen el depósito por impactación en la zona orofaríngea, mejorando la deposición en pulmón[110, 115-119].

Existen dispositivos separadores hechos específicamente para los pacientes gatos y perros (Aerokat®; aerokat.com, Aerodawg Canine. Aerosol chamber (CAC); www.aerodawg.com), o dispositivos de medicina humana que pueden ser adaptados para el uso de uso veterinario.

Entre las ventajas del uso de los MDI se puede destacar su bajo coste y su fácil transportabilidad y administración en cualquier lugar. Técnicamente permite tener la seguridad de que la dosis que se suministra es conocida, exacta y repetitiva, y dadas las características herméticas del sistema, se mantiene la esterilidad del medicamento. Es fácilmente adaptable a circuitos de ventilación asistida además, la limpieza y mantenimiento son muy sencillos.

Por contra, el inconveniente más importante es la dificultad de coordinación entre la inspiración y el disparo. Además, dada la velocidad y la temperatura con la que el gas sale del cartucho, se favorece el choque de las partículas del medicamento en la orofaríngea y, en algunos pacientes, este fenómeno puede interrumpir la maniobra de inhalación (efecto de frío del freón), además de tener un efecto irritante en el caso de impactar en los ojos.

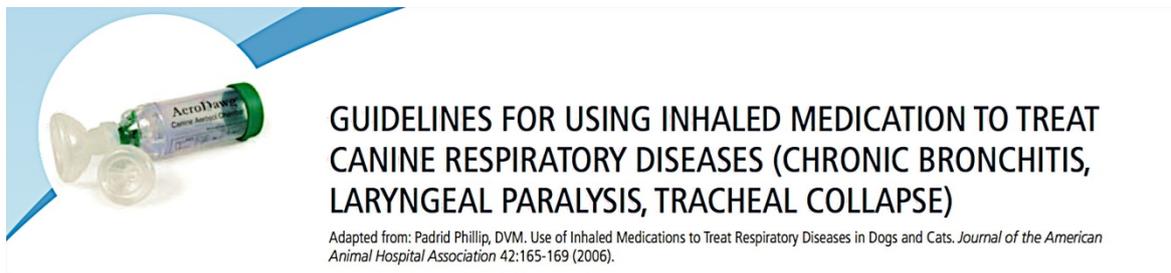
Las evidencias de la terapia inhalada en perros son las siguientes:

- Cohn en 2008[98] planteó la hipótesis de la posible supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPAA), tras la administración de fluticasona inhalada durante 3 semanas en perros. Observando el pico de concentración del cortisol post-ACTH, llegó a la conclusión de que la fluticasona suprime el HPAA en menor medida que la prednisona, pudiendo evitar signos sistémicos asociados con los glucocorticoides administrados PO en perros.

- Un estudio retrospectivo[83] de referencia sobre el tratamiento del uso de corticoides inhalados en enfermedades respiratorias en 13 perros, diez de ellos con

dipropionato de beclometasona (250µg/12h) y tres con propionato de fluticasona (125µg/12h) demostró una mejoría clínica sin efectos secundarios observables con ambos tratamientos.

- En otro estudio realizado el mismo año[105] Padrid estableció más detalladamente algunos fármacos inhalados específicos en los trastornos con inflamación crónica de las vías respiratorias, implantando algunas pautas y dosis de administración del albuterol y la fluticasona, que sirvió de prelude para crear las bases en unas guías (www.aerodaw.com) (Figura 19) para el uso de medicación inhalada en el tratamiento de enfermedades respiratorias en perros.



**Figura 19.** Guías para el uso de medicación inhalada en enfermedades respiratorias (aerodawg)[120]

Apoyando esta línea de investigación Elwood[106], reportó 4 casos de perros tratados con TI con diferentes signos respiratorios como disnea y tos, obteniendo un resultado satisfactorio combinando diversos medicamentos de uso inhalatorio.

La realización de estudios prospectivos futuros para la investigación del uso de corticoides inhalados, deja una puerta abierta en el tratamiento de CT en perros, así como el estudio con mayor número de animales con el fin de evaluar los potenciales efectos secundarios que pudiesen causar[121].

Otro esteroide utilizado para el CT en 22 perros[122] ha sido el stanozolol, un esteroide androgénico anabólico, administrado durante 75 días PO y obteniéndose una mejoría clínica en el grado del CT de 92,9%. Se ha postulado que el stanozolol puede potenciar la síntesis de proteínas, de colágeno y de condroitín fosfato. A pesar de estos resultados prometedores no existen estudios adicionales posteriores en los que se estudie este esteroide en un grupo mayor de perros con mayor nivel de evidencia (multicéntrico, doble ciego).

### **Terapia con broncodilatadores**

Los broncodilatadores pueden recomendarse para el tratamiento del CT en base a

que pueden reducir la presión intratorácica durante la espiración, reduciendo el CT espiratorio[123]. Algunos autores consideran que pueden ser beneficiosos cuando hay complicación del CT con afecciones de las vías aéreas bajas[67]. En este sentido, los broncodilatadores basados en las metilxantinas tales como la teofilina a dosis de 15-20 mg/Kg cada 12-24 h pueden ser potencialmente beneficiosos ya que mejoran el aclaramiento mucociliar, reduciendo la fatiga del diafragma e incrementando el diámetros de las vías aéreas[124]. Los broncodilatadores  $\beta$  2-adrenérgicos tales como la terbutalina se han sugerido útiles, vía inhalada o inyectable, en situación de emergencia clínica[68].

A pesar de estas recomendaciones, no existen estudios controlados de su beneficio en perros con CT. Además, algunos de ellos tales como las metilxantinas pueden ocasionar efectos secundarios desagradables como son la inquietud y ansiedad en base a sus propiedades simpaticomiméticas, especialmente descritos en perros de edad avanzada. En estos casos se recomienda suprimir su uso[68].

### **Terapia con antibióticos**

Aunque no se ha demostrado la presencia de infecciones en perros con CT, se puede pensar que la presencia de enfermedades crónicas de vías aéreas bajas combinadas con CT y fallo secundario del aparato mucociliar pueden favorecer la infección y colonización traqueal[67].

Es por ello que algunos autores, de forma empírica recomiendan la administración de un curso de antibióticos tales como la doxiciclina o la aitomizina formado parte de un régimen de terapia multimodal con el fin de controlar los signos clínicos y evitar las terapias invasivas[67]. La doxiciclina es activa frente a los *Mycoplasmas*, agentes muy comunes en infecciones respiratorias caninas.

En este sentido, un estudio efectuado con perros sanos ha demostrado que los resultados de los hisopos laríngeos no eran un reflejo preciso de la flora de la traquea inferior, poniendo en evidencia el significado de los resultados de cultivos de vías respiratorias mayores o de la carina[125]. Por tanto, se recomienda que el cultivo se efectúe a partir del lavado broncoalveolar[4].

### **Terapia con sedación**

La sedación puede ser necesaria en perros con CT cuando se sospecha que puedan presentarse episodios de excitación que puedan precipitar el distrés respiratorio. Los efectos sedantes leves de la codeína puede ser suficientes en casos de estrés leve; sin embargo cuando haya eventos de ocasionen estrés importante en estos perros, tales como viajes o visitas a la vivienda, que puedan descompensarlos, se puede utilizar la acepromacina a dosis de 0.5 a 2 mg/Kg PO, administrada 30-40 minutos antes del posible evento. Asimismo, algunos autores recomiendan el modulador de la serotonina trazodona, a dosis de 5 mg/Kg PO ya que minimiza la ansiedad y la excitación en perros con CT[67].

### **Terapia invasiva: prótesis traqueales**

Este tipo de terapia está recomendada en perros con distrés respiratorio y obstrucción severa de la tráquea. Estos animales generalmente solo presentan una historia mínima de tos pero los signos clínicos pueden ser muy severos tales como cianosis disnea e intolerancia al ejercicio severa.

Los perros con colapso traqueal pueden beneficiarse con la colocación externa de anillos protésicos en la tráquea. Se debe considerar la intervención quirúrgica, en los casos de perros que sufren debilidad asociada con distrés respiratorio y que experimentan síncope debido al colapso total de la vía aérea, así como en los perros con signos clínicos incontrolables[78, 126-128]. Los perros tratados quirúrgicamente tienen una reducción significativa de los signos clínicos con disminución de la tos y mejora de la respiración[129].

En el tratamiento quirúrgico se emplean:

- Prótesis extraluminales (anillos): se colocan mediante cirugía abierta.(Figura 35-36)
- Prótesis intraluminales (stent): la colocación es mínimamente invasiva.

Dentro de los stents se pueden diferenciar dos grandes grupos:

- BEMS: Stents de balón expansible.
- SEMS: Stents metálicos autoexpansibles.

Estos últimos son los más utilizados debido a su diseño para veterinaria y tiene ventajas frente a los otros[127, 130] (Figura 20)[131].

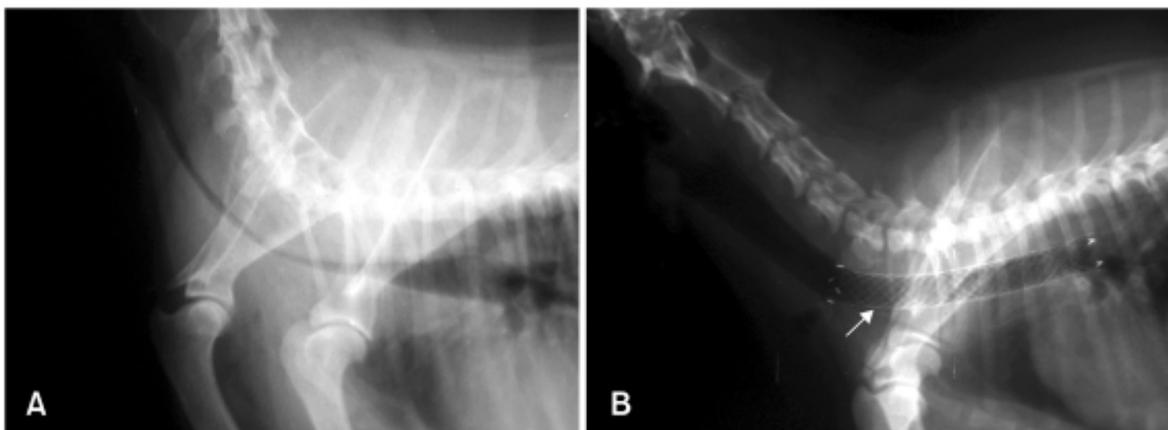


**Figura 20.** Sten metálico autoexpansible de nitinol.

Para decidir la opción terapéutica se valorará:

- Localización del colapso.
- Longitud y diámetro del mismo.
- Las alteraciones de los bronquios principales, que en los casos que estén colapsados el pronóstico es peor.

La determinación del diámetro y la longitud del sten se puede considerar el punto crítico de la técnica pudiéndose realizar mediante fluoroscopia, endoscopia o combinación de ambas[127, 132, 133]. Las posibles complicaciones con la implantación de los stens son: Fractura del implante, migración, perforación traqueal y exceso de formación de tejido granulomatosa[79, 127, 133].



**Figura 21.** Radiografías laterales antes (A) y después (B) colocación intratraqueal del stent de nitinol autoexpandible en un perro con colapso traqueal. La tráquea colapsada es extendida y sostenida (flecha blanca).[129]

# MATERIALES Y MÉTODOS

### 3. MATERIALES Y METODOS

#### 3.1. Animales

El estudio se realizó con una muestra de 165 perros, procedentes de la consulta del Servicio de Cardiorrespiratorio del hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Murcia y de la Clínica Veterinaria 7 Vidas de San Juan de Alicante.

El criterio de inclusión principal para el estudio fue la presencia de colapso traqueal objetivamente confirmado mediante radiografía, endoscopia, tomografía axial computarizada (TAC) y/o fluoroscopia. Además, como criterios menores de inclusión, el historial clínico debía de contar como mínimo, con una historia clínica general, un examen físico completo y radiografías torácicas. Para ser incluidos en el estudio, los animales debía contar al menos con una radiografía lateral del tórax que incluyese desde la laringe hasta el diafragma y en las que quedasen bien definidos los bordes traqueales para su posterior medición, considerándose igualmente de una adecuada calidad técnica.[134]

#### 3.2. Aparataje y material accesorio

Para la obtención de las radiografías se emplearon dos equipos:

- Un aparato de rayos X compuesto por una columna Siemens modelo Vertex U y provisto de un tubo Crisa y bucky incorporado. Tablero de control y sensor para el tubo modelo Heliophos 402 np de Siemens (Madrid, España), con una potencia de 140kv y 400 mA, ubicado en una sala emplomada de uso exclusivo para realización de radiografías.

- Un segundo aparato de rayos X compuesto por una columna de tubo fijo sedecal-200-mfsf de 152 kv, modelo Sedecal fijo Tube® 200- MFSF 152KV.

- Chasis provisto de pantalla reforzada tipo orthomedium modelo Curix de Agfa® (Mortsel, Bélgica) de tamaños: 18x24, 24x30 y 30x40 y chasis LG regular de tamaño 30x40. Películas modelo CurixOrtho ST-G2 de Agfa (Mortsel, Bélgica) de tamaños: 18x24, 24x30 y 30x40.

- Reveladora Indirecta Fujifilm® FCR Primat.

- Reveladora automática modelo Curix 60 de AGFA (Mortsel, Bélgica), ubicada en una sala oscurecida de uso exclusivo para el revelado de las radiografías.

Medidas de protección radiológica: delantales plomados, guantes plomados y protectores tiroideos, así como de una mampara plomada separando el tubo de rayos X del tablero de control

Negatoscopios de luz blanca.

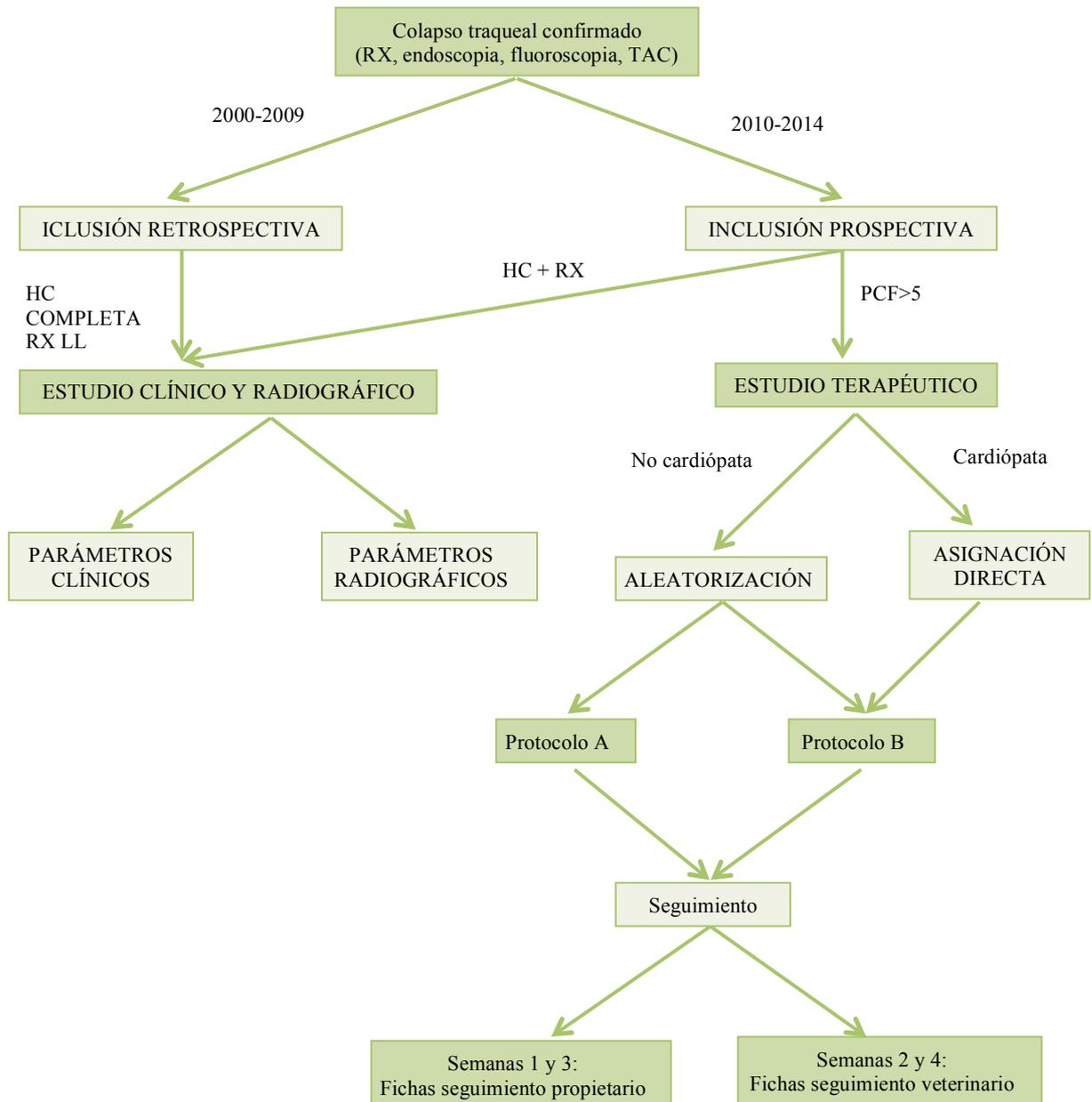
Regla milimetrada

### **3.3.Métodos**

#### **3.3.1. Selección de los casos y fuentes de datos**

En la Figura 22 se muestra un esquema de la estructura general del estudio y sus fases. Se incluyeron los datos procedentes de las historias clínicas y de las radiografías torácicas de los animales que cumplieron los criterios de inclusión. Para la selección se realizó primeramente una inclusión retrospectiva seleccionando los casos de entre aquellos atendidos en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Murcia y la Clínica veterinaria 7 Vidas de Alicante entre los años 2000 y 2009. Para ello, se realizó una búsqueda inicial en las bases de datos de los centros mencionados, centrada sobre el ítem “Colapso traqueal” y términos derivados. Una vez localizadas todas las historias clínicas que satisficieron dicho criterio, se revisaron para ver si cumplían los criterios de inclusión del estudio, incluyendo definitivamente en el estudio aquéllas que los cumplan y excluyendo el resto. La información de estos casos se incluyó en el estudio de variables clínicas y radiográficas detallado en el apartado 3.3.2.

A partir del año 2010 y hasta 2014 se incluyeron prospectivamente los casos atendidos en los centros mencionados y que cumplían el criterio de inclusión mayor. Una vez satisfecho este requisito, se recogía la información pertinente para satisfacer los criterios menores. La información de estos casos se incluyó tanto en el estudio de variables clínicas y radiográficas detallado en el apartado 3.3.2 como en el estudio terapéutico del apartado 3.3.3.



**Figura 22.** Esquema general del estudio. HC, Historia clínica; RX LL, radiografía torácica latero-lateral, PCF, puntuación clínica final.

Las radiografías torácicas tenían que incluir, al menos, una proyección lateral y ser capaz de evaluar desde la laringe a la carina. Durante la realización de las radiografías de los perros, estos fueron colocados en decúbito lateral derecho, con su cabeza en la mesa, para que la tráquea se posicionara lo más paralelo a la columna como sea posible, de esta manera minimizar el sesgo potencial para el plan de exploración (Figura 23).



**Figura 23.** Radiografía lateral con Colapso Traqueal cervical.

### 3.3.2. Estudio de variables clínicas y radiográficas

En esta fase del estudio se realizó una evaluación cualitativa y cuantitativa de los hallazgos radiográficos presentes en perros con CT y se correlacionaron con la severidad de los signos clínicos, con la finalidad de identificar esos parámetros útiles para el diagnóstico precoz, y precisar un pronóstico.

**a) Grupos de estudio:** como se ha especificado en el apartado anterior, en esta fase del estudio se incluyeron datos de los casos clínicos incluidos retrospectiva y prospectivamente (Figura 22). Tales datos fueron analizados de forma conjunta conformando el **grupo colapso traqueal**.

Se incluyó también un **grupo control** de 37 perros adultos sanos, en base a la ausencia de signos clínicos y presencia de examen físico normal. Una vez incluidos, se realizaron radiografías torácicas lateral y ventrodorsal/dorsoventral para las comparaciones entre grupos. El número se seleccionó para poder aplicar el teorema central del límite ( $n > 30$ ) y suponer de esta manera normalidad de los datos.

**b) Parámetros de estudio:** en el grupo colapso traqueal se analizaron tanto parámetros clínicos como parámetros radiográficos. En el grupo control, solo los radiográficos:

**Parámetros clínicos:** se extrajeron y analizaron los siguientes parámetros clínicos:

- **Reseña:** sexo, edad, raza, peso y condición corporal (ICC; escala de 5 puntos: 1, muy delgado; 2, delgado; 3, ideal; 4, sobrepeso; 5, obeso).

- **Signos clínicos:** se seleccionaron la presencia de los signos típicos de CT que fueron cuantificados de acuerdo a la escala que se muestra en la Tabla 4.

- **Enfermedades concomitantes:** se identificaron las distintas comorbilidades presentes en el momento de la inclusión, de cara a la identificación de factores predisponentes-perpetuantes.

**Parámetros radiográficos:** a partir de las radiografías laterales se realizaron las mediciones que permitieron obtener los siguientes parámetros de estudio (Figura 24):

- **Tamaño cardíaco vertebral (TCV):** Mediante el sistema de escala vertebral[135] (Buchanan, 1995), para calcularlo se obtiene una radiografía torácica en proyección LL derecha donde se puede visualizar bien desde T4 (vértebra torácica 4) hasta T12 (vértebra torácica 12). Una vez obtenida la radiografía se usan dos ejes de medida. Un eje largo cardíaco que medirá la silueta cardíaca desde el borde ventral de la carina hasta el ápex del corazón. Posteriormente se calcula el eje corto cardíaco, éste irá desde la parte más ancha de la silueta cardíaca perpendicular siempre a la línea trazada en el eje largo. Ambas medidas obtenidas se trasladan a la columna vertebral tomando como vértebra de inicio la T4 transformando dicha medición en cuerpos vertebrales. La suma obtenida de cuerpos vertebrales de ambas medidas es el ICV.

- **Diámetro traqueal caudal a la laringe (TR-LAR):** Distancia comprendida en el lumen traqueal a la salida de la laringe.

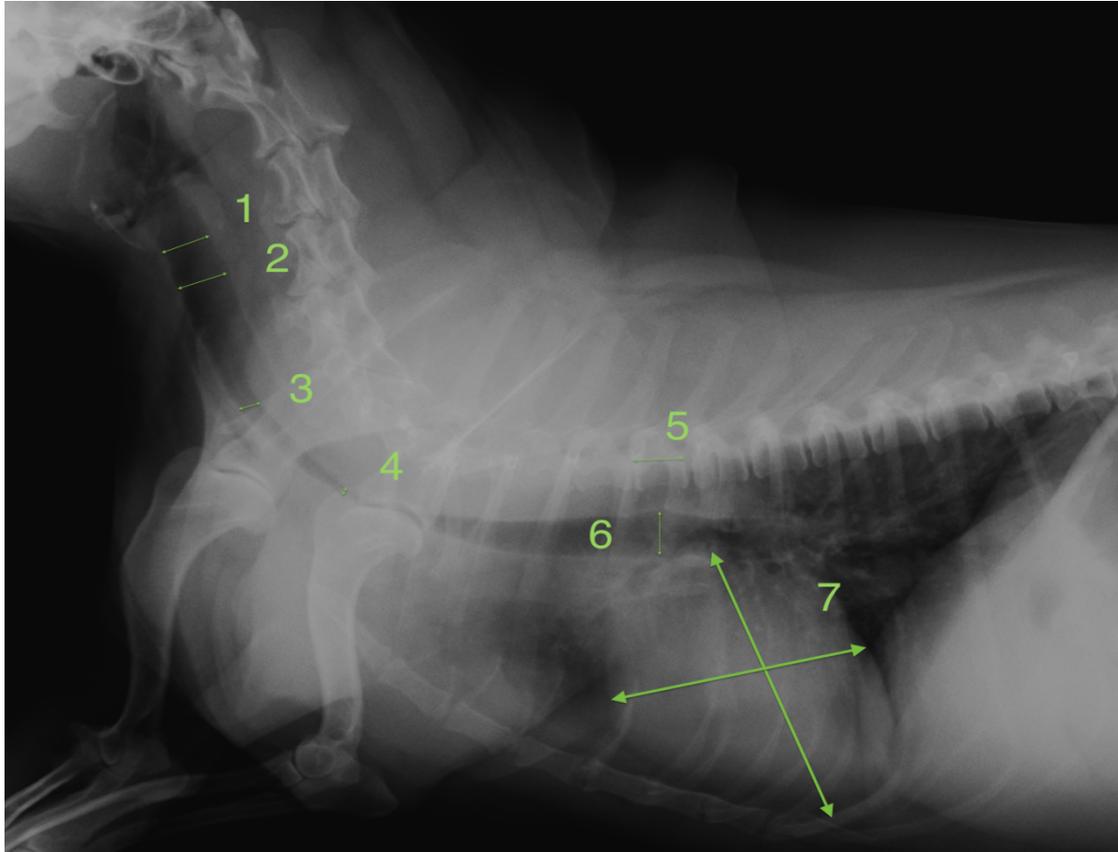
- **Diámetro traqueal máximo a lo largo de su recorrido (TR-MAX):** La mayor distancia obtenida al medir el lumen traqueal en el recorrido que comprende desde la laringe hasta la Carina.

- **Diámetro traqueal mínimo a lo largo de su recorrido (TR-MIN):** La menor distancia obtenida al medir el lumen traqueal en el recorrido que comprende desde la laringe hasta la Carina.

- **Diámetro traqueal a la entrada del tórax (altura de la 1ª costilla) (TR-TORAX):** Distancia comprendida en el lumen traqueal a la entrada del tórax, tomando como referencia el área comprendida entre la última vértebra cervical y primera torácica.

- **Diámetro traqueal craneal a la Carina (TR-CAR):** Distancia comprendida en el lumen traqueal previo a la entrada a la Carina.

- **Longitud de la 5ª vértebra torácica (5V)**, que se utilizó para obtener los correspondientes índices vertebrales: **TR-LAR/5V**, **TR-MAX/5V**, **TR-MIN/5V**, **TR-TORAX/5V** y **TR-CAR/5V**.



**Figura 24.** Radiografía lateral derecha del cuello y tórax, mostrando los puntos donde se realizan las mediciones. (1)Diámetro lumen Laríngeo, (2) Diámetro lumen traqueal máximo,(3) Distancia lumen entrada del tórax, (4) Diámetro lumen traqueal mínimo,(5) Longitud de 5ª vértebra torácica,(6)Diámetro lumen Carina,(7) Tamaño cardíaco vertebral

### 3.3.3. Estudio terapéutico

El objetivo de esta fase del estudio era comprobar la eficacia de los corticoides inhalados (Fluticasona), sus posibles efectos secundarios y la tolerancia al método en perros con signos clínicos de CT. Para ello se comparó la eficacia del tratamiento Inhalado con un tratamiento convencional con prednisona oral en perros con CT. Finalmente se realizó un estudio comparativo entre los dos métodos terapéuticos antes mencionados, en una población cardiópata y una población no cardiópata, con un diagnóstico confirmado de CT. El estudio se inició simultáneamente en ambos centros, a partir de septiembre de 2009. Los criterios principales de inclusión para este estudio fueron: 1. confirmación de la presencia de colapso traqueal (radiografía, endoscopia, fluoroscopia y/o TAC) y 2.

reconocimiento de indicación clínica para realizar tratamiento médico. Para objetivar el cumplimiento de este segundo criterio, se utilizó la escala de gradación clínica (Tabla 4), de forma que se estableció la indicación de iniciar tratamiento (y por tanto se proponía su inclusión en el estudio) si obtenían una puntuación superior a 5. Para la inclusión en el estudio terapéutico se exigía un periodo de lavado farmacológico, de manera que los candidatos no podían haber recibido tratamiento antiinflamatorio (corticoides o antiinflamatorios no esteroideos, por cualquier vía) en los 30 días anteriores de su inclusión en el estudio. Los criterios de exclusión de los pacientes fueron: presencia de comorbilidades que pudieran interferir en los resultados, falta de seguimiento de los controles e interrupción/variación de los protocolos terapéuticos.

**Esquemas de tratamiento:** en el estudio se estudiaron las siguientes opciones de tratamiento:

**Terapia oral:** se prescribía tratamiento con prednisona vía oral, durante 30 días, aplicando la siguiente pauta de administración:

- 0.5 mg/kg/12 h X 3 días
- 0.25 mg/kg/12 h X 5 días
- 0.25 mg/kg/24 h X 10 días
- 0.25 mg/kg/48 h X 12 días

**Terapia inhalada:** se prescribía un tratamiento de fluticasona inhalada (aerosol comercial en forma de MDI), durante 30 días, aplicando la siguiente pauta de administración.

- 100µg/8 h X 5 días
- 100 µg/12 h x 5 días
- 100µg /24 h X 5 días
- 100µg/48 h X 5 días
- 50µg/ 48 h X 10 días

En el caso de la terapia inhalada se instruía a los propietarios para su correcta administración, siguiendo las pautas incluidas en el Anexo II:

- Utilización de máscara facial de manufacturación propia a partir de botellas de plástico, de manera que se cubriesen las comisuras labiales, quedasen excluidos los globos oculares y se mantuviera una distancia de 2-3 cm desde la trufa a la boca de la máscara.

- Cámara espaciadora comercial pediátrica (Figura 25).

- Una vez acoplados el dosificador MDI, cámara y máscara se recomendaba su aplicación sujetando mínimamente al animal desde detrás. Una vez liberada la dosis indicada debían mantener el sistema acoplado hasta completar 7-10 ciclos respiratorios completos.

Independientemente del esquema terapéutico asignado a todos los perros se les aplicaban las siguientes pautas generales de tratamiento: evitar el uso de collares en favor de petrales, control del peso, evitar exposición al humo de tabaco (u otros irritantes ambientales) y cambios bruscos de temperatura ambiental. Se permitió el uso de antitusígenos si era necesario. En este caso como primera opción se prescribirá codeína vía oral a dosis de 0.25 mg/kg/6-12h en función de la respuesta. Se permitió también el uso de antibioterapia cuando el cuadro clínico lo requería (decaimiento general, fiebre, agudización súbita del cuadro). En este caso se optaba como primera opción por doxiciclina vía oral a dosis de 5 mg/kg/12h durante 7-10 días.

### **Estudio aleatorio**

Se utilizó para comparar un grupo de perros con CT tratados con terapia inhalada con otro tratado con terapia oral. Además de los criterios de inclusión para el estudio terapéutico (colapso traqueal confirmado e indicación para terapia médica) para poder ser incluidos en el estudio aleatorizado era preciso descartar la presencia de contraindicación médica para recibir corticoterapia oral (por ejemplo, presencia de insuficiencia cardiaca). Cuando se identificaba un candidato el/los propietario/s del animal eran informados e invitados a participar en el estudio aleatorio. Si aceptaban se procedía a la aleatorización para asignar al animal a uno de los siguientes grupos de estudio: grupo A (terapia oral) o grupo B (inhalada).

La aleatorización de los pacientes se realizaba de la forma siguiente: se introducían en un sobre 10 papeletas de igual forma, tamaño y color indicando en 5 de ellas “Grupo A” y en las otras 5 “Grupo B”. Una vez asignados los diez primeros pacientes se repetía la operación con los diez siguientes y así sucesivamente hasta completar la totalidad de casos estudiados.

### **Estudio no aleatorio**

Se utilizó para evaluar el beneficio de la terapia inhalada en un grupo de perros cardiopatas con CT en los que se requería tratamiento antiinflamatorio pero existía contraindicación para utilizar la vía oral (grupo C). Por tanto, estos perros cumplían los criterios de inclusión del estudio terapéutico (presencia de colapso traqueal e indicación

clínica para iniciar tratamiento) pero además presentaban insuficiencia mitral degenerativa crónica en estadio clínico C del ACVIM[136]. Este grupo era asignado directamente (sin aleatorización) a la terapia inhalada. Además del esquema de tratamiento correspondiente al estudio (terapia inhalada), los pacientes recibían el tratamiento de la cardiopatía en función de su estadio clínico. El diagnóstico de la cardiopatía se establecía mediante ecocardiografía de acuerdo a criterios internacionales:

### Recogida de datos y puntos de control

Los animales eran controlados de forma presencial (control veterinario) las semanas 2 y 4 de tratamiento, mientras las semanas 1 y 3 los propietarios debían completar la ficha de control domiciliario. La recogida de datos en los controles veterinarios se protocolizó mediante la cumplimentación de una ficha de inclusión (Anexo I) y otra para el seguimiento (Anexo III). Igualmente, la recogida de datos en los puntos de control domiciliarios que realizaban los propietarios, se realizó mediante una ficha específicamente diseñada (Anexo II), que incorporaba información general sobre el estudio y las pautas de tratamiento según el grupo asignado.

Los datos que se incluyeron en el análisis posterior fueron:

- De los controles veterinarios, se incluyó la Puntuación clínica final y cada uno de los parámetros clínicos incluidos en la escala de gradación utilizada en este estudio (Tabla 4)
- De los controles domiciliarios se incluyó el nivel de actividad, grado de tolerancia al ejercicio, tipo de tos, episodios de jadeo, nivel de poliuria-polidipsia, así como aspectos relacionados con el grado de adherencia al tratamiento administrado (Anexo II).

**Tabla 4.** Escalas de gradación clínica usadas para cuantificar los signos clínicos en perros con CT en este estudio. La suma de las puntuaciones parciales determinaban la puntuación clínica final (PCF, 0-12)

EPISODIO DE DISNEA		TIPO DE TOS		FRECUENCIA TOS		SENSIBILIDAD A LA PALPACION TRAQUEAL	
0	No	0	Sin tos	0	Esporádica (<5 episodios/semana)	0	Normal
+1	Baja frecuencia	+1	Aislada	+2	Frecuente (> 5 episodio/semana)	+1	Moderada
+2	Alta frecuencia	+3	Paroxística	+3	Muy frecuente (> 1 episodio/día)	+2	Alta
				+4	Insidiosa	+3	Hiperreactiva



**Figura 25.** Modo de administración de medicación inhalada por medio de cámara espaciadora y botella de agua a modo de mascarilla.

#### **3.3.4. Análisis de datos**

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 20.0, donde los datos categóricos se analizaron mediante estadística descriptiva. Las relaciones entre parámetros cuantitativos y semicuantitativos se exploraron mediante estudio de correlación de Pearson, análisis de la varianza, test t-Student test de chi-cuadrado cuando el número de datos podía aproximarse a una distribución normal. Cuando los datos no se podían aproximar a la distribución normal, se ha utilizado test no paramétricos (Mann-Whitney y Chi-cuadrado). Los resultados se considerarán estadísticamente significativos si  $p < 0.05$ .

# RESULTADOS

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Estudio de variables clínicas y radiográficas

#### 4.1.1. Reseña e historia de los animales

Se incluyeron 165 perros, 128 en el grupo colapso traqueal y 37 en el grupo control:

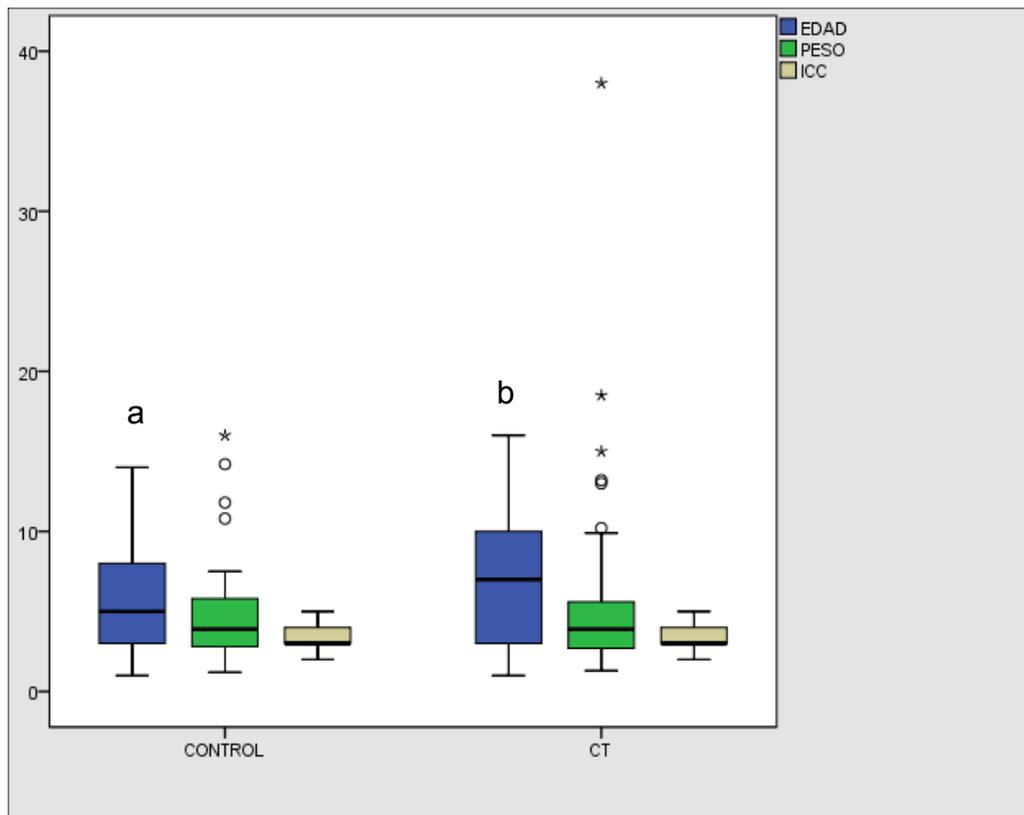
**Grupo colapso traqueal:** los 128 perros se distribuyeron en 17 razas distintas (Tabla 5), 67 machos (52.34%) y 61 hembras (47.65%). La media de edad en este grupo era de  $7,37 \pm 3,98$  años (rango 1-16 años). La media del peso corporal era de  $5,54 \pm 4,60$  kg.

**Grupo control:** respecto al grupo de perros sanos, incluyó 37 perros de 12 razas distintas (Tabla 5). La media de edad en este grupo fue de  $5,59 \pm 3,55$  años (rango 1-14 años). La media de peso corporal era de  $4,87 \pm 3,41$  kg.

**Tabla 5.** Reseña de los animales incluidos en el estudio de variables clínicas y radiográficas.

Grupo de estudio	Raza	Nº perros	Edad (años, $\mu \pm \sigma$ )	Peso (Kg, $\mu \pm \sigma$ )
Grupo colapso traqueal	Yorkshire	47	$6.55 \pm 3.38$	$3.7 \pm 1.29$
	Mestizo	35	$7.94 \pm 4.05$	$5.69 \pm 2.49$
	Caniche	12	$9.91 \pm 3.26$	$7.78 \pm 3.19$
	Pomerania	9	$5.66 \pm 3.80$	$3.7 \pm 2.54$
	Westi	5	$6.25 \pm 4.19$	$8.53 \pm 1.43$
	Chihuahua	3	$7.67 \pm 4.93$	$2.27 \pm 0.45$
	Pincher	2	$8 \pm 9.8$	$3.2 \pm 0.15$
	B.Maltés	2	$4 \pm 1.41$	$5.45 \pm 3.60$
	Cocker	2	$7 \pm 7.07$	$11.5 \pm 4.95$
	Pequinés	2	$11.5 \pm 0.70$	$7.95 \pm 2.61$
	Labrador	2	$2 \pm 0$	$38.5 \pm 0.70$
	Shar-Pei	2	$6.5 \pm 4.95$	$10.7 \pm 3.25$
	Papillón	1	16	5.2
	Pastor Belga	1	7	2
	Scottish Terrier	1	9	18.5
	Carlino	1	2	9
	Shit-zu	1	15	4.5
Grupo control	Mestizo	13	$7.23 \pm 4.04$	$5.31 \pm 2.20$
	Yorkshire	11	$4 \pm 2.11$	$2.90 \pm 1.08$
	Caniche	2	$7.5 \pm 7.7$	$5.65 \pm 0.21$
	Westy	2	$4.5 \pm 7.0$	$11.2 \pm 6.78$
	Shit-zu	2	$4 \pm 2.82$	$4.2 \pm 1.55$
	Bull dog	2	$3 \pm 1.41$	$13 \pm 1.69$
	B.Maltés	1	9	1.4
	Pomerania	1	2	1.2
	Chihuahua	1	10	1.9
	Cavalier	1	4	3.9
	Teckel	1	6	2.9

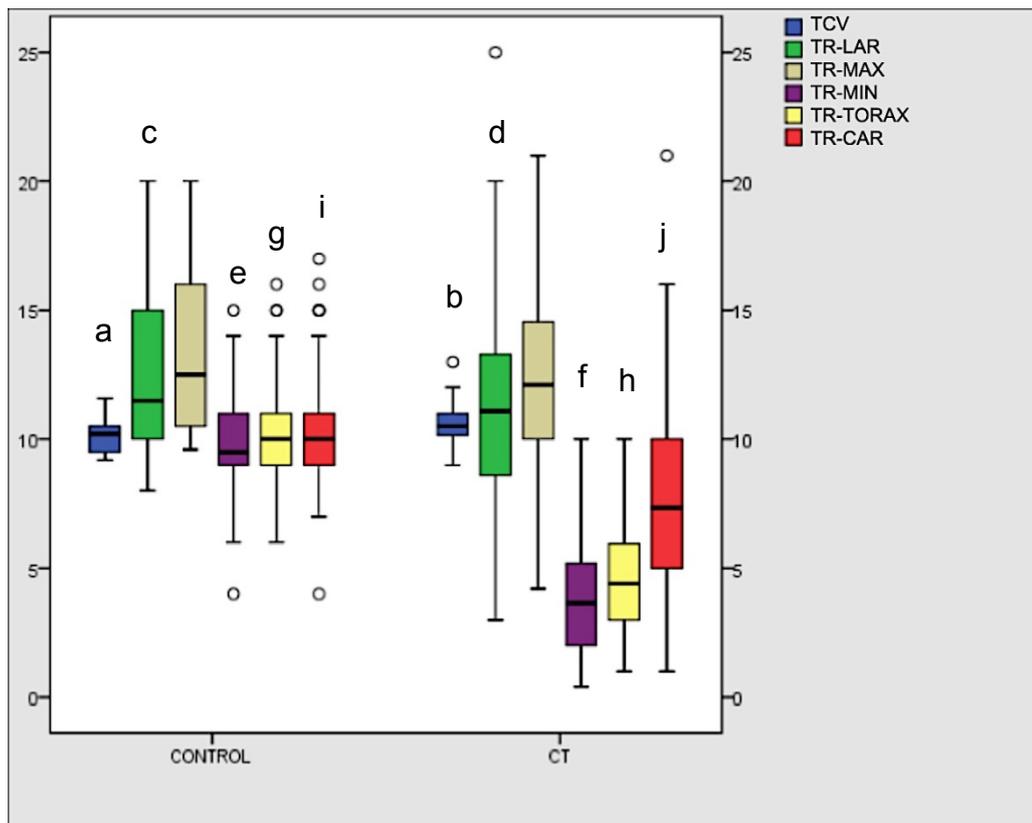
Se compararon las variables Sexo, Edad y Peso Inter-intragrupos mediante análisis de la varianza, mostrando diferencias estadísticamente significativas para la edad, donde el grupo de perros sanos era significativamente más joven que el de CT ( $P=0.016$ ). Con respecto al sexo y la peso, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $P<0.05$ ) (Figura 26).



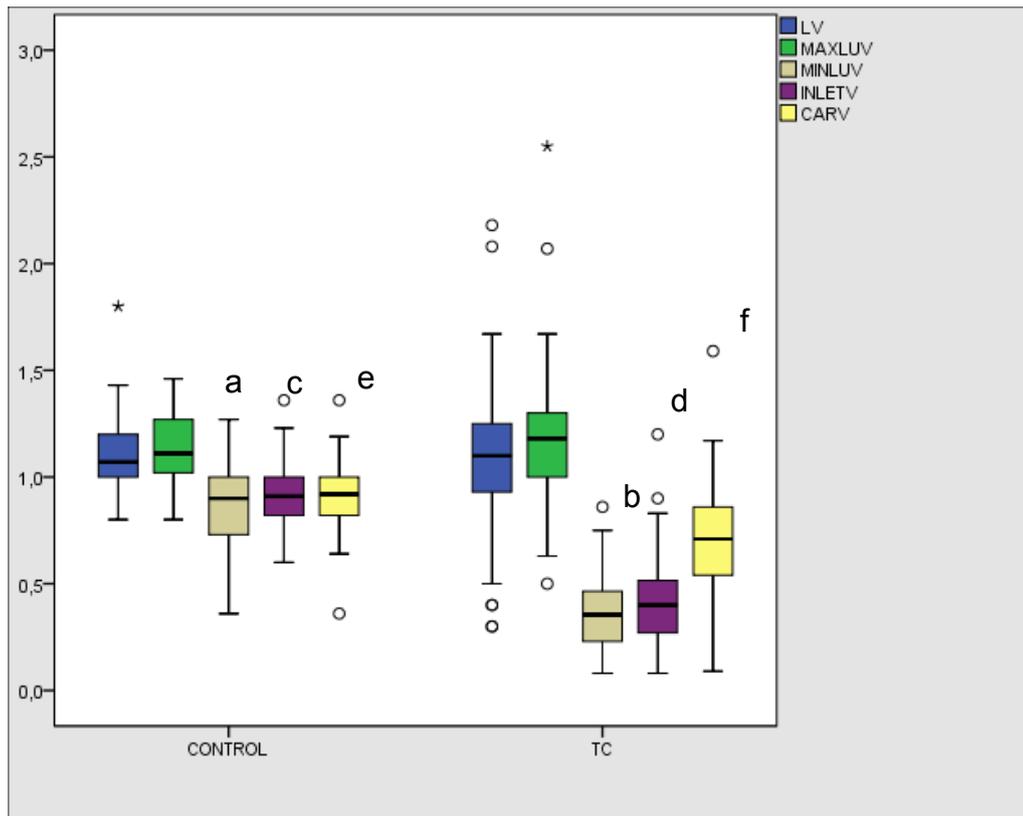
**Figura 26.** Diagramas de cajas y bigotes (box and whisker) comparando variables edad, peso e índice de condición corporal entre el grupo con CT y el grupo Control. Los bordes superior e inferior de la caja representan los percentiles 75 y 25<sup>a</sup>, respectivamente, mientras que la línea dentro de la caja es el valor de la mediana y — representa la media. Los valores que cumplan con el criterio matemático para ser llamados valores extremos están representados por \*, mientras que los valores máximo y mínimo que son valores atípicos se indican con bigotes. Se puede observar que la barra que representa el valor de la mediana en el grupo de control (a) es inferior que en el grupo con CT (b).

#### 4.1.2. Comparación de medidas radiográficas entre perros sanos y perros con colapso traqueal

Respecto a los sanos, los perros con colapso traqueal tenían diferencias significativas en TR-TÓRAX, TR-LAR, TR-CAR, (Figura 27); así como en sus respectivos índices, a excepción de TR-LAR/5V (Figura 28). Además, el grupo de perros sanos mostraba un TCV significativamente menor ( $P=0.014$ ) que el grupo de perros con colapso traqueal (Tabla 6).



**Figura 27.** Diagramas de cajas y bigotes( box and whisker) comparando parámetros radiográficos directos entre perros con CT y grupo control. Se aprecia las DS entre las cajas a-b, c-d, e-f, g-h e i-j.



**Figura 28.** Diagramas de cajas y bigotes (box and whisker) comparando parámetros radiográficos en índices (/5V) entre perros con CT y grupo control. Se aprecia las DS entre las cajas a-b, c-d y e-f.

**Tabla 6.** Analisis descriptivo observado. Comparativa entre el grupo control y grupo CT con sus medidas radiográficas. El intervalo de confianza se obtiene de la diferencia de las medias.

Parámetro	Grupo Control		Grupo CT		Intervalo de Confianza al 95%	Significación Entre Grupos
TCV	Media	10,15	Media	10,48	(0,07;0,58)	0,014
	Dv	0,63	Dv	0,71		
TR-LAR	Media	12,65	Media	11,23	(-2,71;-0,11)	0,034
	Dv	3,12	Dv	3,54		
TR-MAX	Media	13,21	Media	12,40	(-2,07;0,44)	0,204
	Dv	2,99	Dv	3,47		
TR-MIN	Media	9,80	Media	4,14	(-6,52;-4,82)	<0,05
	Dv	2,35	Dv	2,24		
TR-TORAX	Media	10,34	Media	4,90	(-6,38;-4,50)	<0,05
	Dv	2,26	Dv	2,58		
TR-CAR	Media	10,36	Media	7,81	(-3,76;-1,33)	<0,05
	Dv	2,60	Dv	3,43		

#### 4.1.3. Relación entre variables demográficas y parámetros clínicos en perros con colapso traqueal.

El peso es la variable con mayor influencia sobre los parámetros clínicos, de manera que se identificó una correlación negativa con el tipo de tos ( $p=0.02$ ), la sensibilidad traqueal ( $p=0.008$ ) y la puntuación final ( $p=0.006$ ) (Tabla 7). En cambio, el ICC no mostró correlación significativa con ninguno de ellos (Tabla7). Aunque observando la tabla de frecuencias del ICC se evidencia que el 30.3% de los perro a la hora de la inclusión presentaban un  $ICC \geq 4$ , siendo la moda  $ICC = 3$  (62,8%).

La edad mostró una correlación negativa estadísticamente significativa con la sensibilidad a la palpación traqueal ( $P=0.017$ ), sin influir significativamente en el resto de parámetros clínicos (Tabla 7).

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, para relacionar el sexo con los parámetros clínicos no se encontraron diferencias estadísticas para concluir que el sexo tiene relación con éstos.

**Tabla 7.**Tabla de correlaciones entre edad, peso e índice condición corporal con los signos clínicos de CT

		Episodios de disnea	Tipo de tos	Episodios de tos	Sensibilidad traqueal	Puntuación clínica final
<b>EDAD</b>	Correlación de Pearson	-0,076	0,011	0,026	-0,237*	-0,068
	Sig. (bilateral)	0,431	0,915	0,796	0,017	0,516
<b>PESO</b>	Correlación de Pearson	-0,049	-0,243*	-0,191	-0,271**	-0,291**
	Sig. (bilateral)	0,624	0,020	0,068	0,008	0,006
<b>ICC(1-5)</b>	Correlación de Pearson	0,002	-0,125	-0,009	0,006	-0,052
	Sig. (bilateral)	0,981	0,226	0,930	0,951	0,628

#### 4.1.4. Relación entre variables demográficas y parámetros radiográficos en perros con colapso traqueal.

Al correlacionar peso ICC y edad y al relacionar la variable sexo con las medidas radiográficas, en el grupo de perros con CT, se encontró:

El peso mostró correlación positiva con todas las medidas radiográficas directas.

El ICC no presenta ningún tipo de relación con ninguna de las medidas radiográficas.

La edad influyó significativamente el tamaño cardíaco, de manera que los perros mayores presentaron TCV más altos. Con respecto al resto de parámetros radiográficos no se encontró correlación

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, para relacionar el sexo con los parámetros radiográficos no se encontraron diferencias estadísticas para concluir que el sexo tiene relación con éstos.

**Tabla 8.** Correlación edad, peso e índice condición corporal y las variables radiográficas directas.

		TCV	TR-LAR	TR-MAX	TR-MIN	TR-TORAX	TR-CAR
<b>EDAD</b>	Correlación de Pearson	0,208*	0,065	0,066	-0,041	-0,075	0,061
	Sig. (bilateral)	0,024	0,514	0,486	0,669	0,433	0,524
<b>PESO</b>	Correlación de Pearson	0,045	0,479**	0,559**	0,516**	0,435**	0,529**
	Sig. (bilateral)	0,633	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>ICC(1-5)</b>	Correlación de Pearson	0,023	0,077	0,071	-0,051	-0,153	0,041
	Sig. (bilateral)	0,822	0,490	0,502	0,630	0,146	0,697

#### 4.1.5. Relación entre parámetros clínicos y parámetros radiográficos en perros con colapso traqueal.

Al correlacionar las medidas radiográficas directas y sus índices vertebrales con los parámetros clínicos, se comprobó que el parámetro TR-MIN es el que mejor relación guarda con la severidad de los signos clínicos. Así, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa de este parámetro con la severidad de los episodios de disnea ( $p=0.010$ ) y los de tos ( $p=0.003$ ) (Tabla 9). El índice vertebral derivado de este parámetro (TR-MIN/5V) mostró correlaciones similares con los mismos parámetros clínicos ( $p=0.18$  y  $p=0.25$  para los episodios de disnea y tos, respectivamente). Por tanto, cuanto menor era la medida radiográfica mínima de la luz traqueal, más severos eran los episodios de disnea y tos que padecían los pacientes (Tabla 10).

El siguiente parámetro que mostró una relación más estrecha con los signos clínicos fue la medida de la tráquea a la entrada del tórax y su índice vertebral (TR-TORAX y TR-TORAX/5V, respectivamente). Los pacientes que valores más bajos de dichos parámetros tienden a tener cuadros de tos más severos ( $p=0.003$  y  $p=0.14$ , respectivamente) (Tabla 10).

Con respecto a la sensibilidad traqueal, se vio que existía una correlación negativa con la TR-LAR, en las medidas directas pero no con su índice, ni con el resto de los índices de signos clínicos.

**Tabla 9.** Correlación entre signos radiográficos directos y signos clínicos.

		TCV	TR-LAR	TR-MAX	TR-MIN	TR-TORAX	TR-CAR
Episodios de disnea	Correlación de Pearson	-0,088	-0,018	-0,055	-0,267**	-0,152	-0,028
	Sig. (bilateral)	0,390	0,873	0,604	0,010	0,148	0,790
Tipo de tos	Correlación de Pearson	0,116	-0,175	-0,106	-0,097	-0,016	-0,118
	Sig. (bilateral)	0,277	0,120	0,330	0,370	0,882	0,275
Episodios de tos	Correlación de Pearson	0,092	-0,142	-0,168	-0,311**	-0,312**	-0,157
	Sig. (bilateral)	0,391	0,208	0,119	0,003	0,003	0,146
Sensibilidad traqueal	Correlación de Pearson	-0,015	-0,293**	-0,142	-0,228*	-0,153	-0,182
	Sig. (bilateral)	0,891	0,010	0,191	0,034	0,159	0,093
Puntuación clínica final	Correlación de Pearson	0,103	-0,270*	-0,208	-0,371**	-0,292**	-0,239*
	Sig. (bilateral)	0,351	0,019	0,061	0,001	0,008	0,030

**Tabla 10.** Correlación entre signos radiográficos indirectos y signos clínicos.

		LV	MAXLUV	MINLUV	ENTV	CARV
<b>Episodios de disnea</b>	Correlación de Pearson	0,045	-0,003	-0,248*	-0,126	0,043
	Sig. (bilateral)	0,691	0,976	0,018	0,236	0,687
<b>Tipo de tos</b>	Correlación de Pearson	-0,041	0,120	-0,014	0,065	-0,026
	Sig. (bilateral)	0,722	0,272	0,901	0,551	0,814
<b>Episodios de tos</b>	Correlación de Pearson	0,074	0,008	-0,240*	-0,264*	-0,032
	Sig. (bilateral)	0,514	0,941	0,026	0,014	0,770
<b>Sensibilidad traqueal</b>	Correlación de Pearson	-0,132	0,099	-0,091	-0,003	0,008
	Sig. (bilateral)	0,257	0,368	0,406	0,979	0,943
<b>Puntuación clínica final</b>	Correlación de Pearson	0,037	0,123	-0,213	-0,136	-0,008
	Sig. (bilateral)	0,751	0,275	0,056	0,226	0,942

**4.2. Estudio terapéutico Características de los grupos.** A lo largo del periodo de inclusión del estudio se incluyeron inicialmente (candidatos que cumplían los criterios de inclusión y cuyos propietarios aceptaron entrar en el estudio) un total de 57 perros para el estudio aleatorio y 14 para el estudio no aleatorio (cardiópatas con colapso traqueal). De ellos, finalmente completaron el estudio y sus datos fueron incluidos, 43 en el estudio aleatorio y 11 en el no aleatorio. De los 43 perros del estudio aleatorio, 28 pertenecían al grupo de terapia inhalada y 15 al de terapia oral. El motivo de exclusión principal fue la falta de adherencia de los propietarios al esquema de tratamiento y/o al esquema de monitorización (11 perros del grupo terapia inhalada, 18 del grupo de terapia oral y 5 en el de cardiópatas).

De los 43 perros del estudio aleatorio, 22 eran machos (51,2%) y 21 hembras (48,8%), de 10 razas distintas, siendo las más numerosas: Yorkshire Terrier (n=15), Mestizo (n=11), Pomerania (n=5) y Caniche (n=4). La media de edad era de 6,6 años (rango 1-16 años). La media de peso corporal era de 4,56 kg (Tabla.10).

De los 11 perros incluidos en el estudio no aleatorio, 8 eran machos (72,7%) y 3 hembras (27,3%), las razas fueron: Caniche (n=2), Yorkshire Terrier (n=6), mestizo (n=2) y Pomerania (n=1). La media de edad era de 8,18 años (rango 2-13). La media de peso corporal era de 3,76 kg.

**Tabla 11.** Comparación entre ambos grupos (terapia inhalada y terapia oral) en el momento de la inclusión.

Parámetro	Estudio aleatorio		Estudio no aleatorio
	Terapia Inhalada	Terapia oral	Terapia inhalada
Inclusión inicial	39	18	14
Exclusión durante el estudio	11	3	3
Inclusión final	28	15	11
Sexo (machos/hembras)	13/15	9/6	8/3
Edad (años)	6,71	6,40	8,18
Peso (Kg)	4,72	4,27	3,67
ICC	3,32	3,18	3,18

#### 4.2.2. Afecciones concomitantes y terapia previa

Además de los parámetros intrínsecos de cada perro, se tomaron en consideración otros valores relacionados con la disposición inicial del individuo o condiciones médicas de éste. La Tabla 11, se presenta la comparación de los trastornos concomitantes existentes en el momento de la inclusión.

**Tabla 12.** Enfermedades concomitantes en el momento de la inclusión

Afecciones concomitantes	Nº perros
No	27
Enfermedad mitral	12
Enfermedad mitral/ Hipertensión pulmonar	2
Sarro	5
Rinitis	3
Diarrea	1
Epilepsia	1
Enfermedad hepática	1
Tumores mamarios	1
Patologías Oftálmicas	1
Atopia	1
Cojeras	1
Otitis	1

### 4.2.3. Estudio aleatorio.

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los grupos de estudio conformados mediante asignación aleatoria a tratamiento inhalado u oral. Se exponen primero los resultados obtenidos para el grupo de terapia inhalada, después para el grupo de terapia oral y finalmente la comparación entre ambos grupos.

a) **Grupo de terapia inhalada:** con respecto a la presencia de disnea, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (DS) entre los puntos control. En el estudio, los perros, habían manifestado mejorías en los signos clínicos, viéndose que en el punto de inclusión, el 14,3% de los perros no presentaban cuadro de disnea y al final del tratamiento, el 46,4% de los pacientes tratados con medicación inhalada, remitía su disnea. También podemos ver que en el punto de inclusión, el 46,4% de los perros presentaban una disnea muy fuerte y que al finalizar el estudio, esta disnea desapareció en un 100% de los casos, pasando a estadios con menor frecuencia, aconteciendo los mismos cambios en el tipo de tos. Pese a que no hay diferencias estadísticamente significativas (DE), se puede apreciar que en el punto de inclusión, el 92,9% de los perros que se incluyeron en esta terapia, presentaban una tos paroxística, reduciéndose notablemente hasta un 3,6% de los perros. En los episodio de la tos las DE son iguales ( $P < 0.066$ ), con la excepción entre los puntos control (**Pc1-Pc2**) ( $P = 0.009$ ), en la terapia inhalada podemos ver que en el punto de inclusión (**Pc0**) el 37% de los perros presentaban un tos insidiosa, llegando a eliminarse esta sintomatología al finalizar el estudio e incluso en algunos casos, con solo una semana de tratamiento. También, en este punto encontramos que el 40,7% de los perros presentaban un episodio de tos muy frecuente, llegando a su desaparición al finalizar el tratamiento. En la sensibilidad traqueal, pese a que los valores no presentan DS en los puntos control, si se observa un decrecimiento de los perros con hiperreactividad desde el 42,9% en **Pc0** hasta su abolición de este grado al final del estudio. Aquí podemos apreciar que el 60,9% de los casos, se mantuvieron con un grado de reacción moderada a la sensibilidad traqueal. En la puntuación final existe DS ( $P < 0.001$ ) en todos los controles, evidenciándose una remisión en el grado de severidad.

La actividad no presentó significativos a lo largo del estudio. pese al tratamiento. Porcentualmente al final del tratamiento un 34,8% de los pacientes, han aumentado su actividad mientras que, en un 65,2%, no se encontraron cambios.

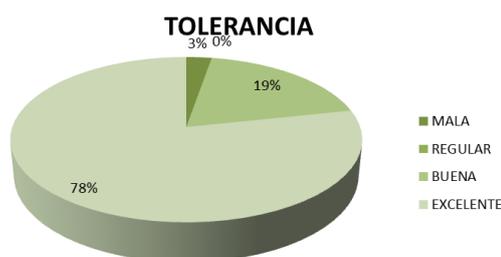
En cuanto a la tolerancia al ejercicio, al final del estudio, un 65,2% no presentaba cambios frente a un 34,8% donde mejora la tolerancia.

En el jadeo, se pueden apreciar que existen DS entre **Pc0-Pc1** ( $P=0,026$ ), **Pc0-Pc3** ( $P=0,046$ ), **Pc0-Pc4** ( $P<0,001$ ), **Pc2-Pc4** ( $P=0,046$ ). Al finalizar el estudio, el 60,9% de los perros no manifestaron cambios, frente un 39,1% donde se redujeron los episodios de jadeo.

Respecto al consumo de agua, al concluir el estudio el 91,3% de los perros no se observan cambios, frente un 4,3% que aumenta y un 4,3% que disminuye.

En cuanto a la frecuencia de la micción, no se observan cambios en un 91,3% de los casos, disminuyendo en un 4,3% y aumentando en un 4,3%.

El grado de seguimiento global obtenido fue del 89%,(Figura 29) con una tolerancia al método excelente (78%) (Figura30). No se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento oral y el inhalado.



**Figura 29.** Porcentaje de animales en función de la tolerancia al método



**Figura 30.** Porcentaje de animales en función del seguimiento

**b) Grupo de terapia oral:** en relación a los episodios de disnea se identificaron DS entre **Pc0-Pc4** ( $P=0.044$ ). En el punto de inclusión, el 20,0% de los perros no presentaban disnea y al finalizar el estudio este porcentaje se incrementó en dicho grupo hasta el 28,6%. Cabe destacar también que, en el punto de inclusión, el 53,3% de los perros presentaban una disnea muy fuerte (en nuestra escala), quedándose reducida al 6,2% de los perros al finalizar el estudio.

En el tipo de tos, existen DS entre los puntos **Pc0-Pc4** ( $P<0.001$ ) y en **Pc0-Pc2** ( $P=0.002$ ). En el punto de inclusión, el 93,3% de los perros presentaban tos paroxística, reduciéndose hasta un 7,1% al finalizar el estudio.

Respecto a los episodio de tos, se encontraron DS entre **Pc0-Pc3** y **Pc0-Pc4** ( $P<0.001$ ). En el punto de inclusión, el 37,0% de los perros presentaban una tos insidiosa, reduciéndose ésta al 100% inmediatamente en la primera semana de tratamiento.

En cuanto a la sensibilidad traqueal, la única DS que encontramos está situada entre **Pc0-Pc4** ( $P=0.009$ ). Del 20,0% de los animales que presentaban hiperreactividad en **Pc0**, el 100% de esto decreció en severidad al finalizar el estudio. De estos, el 71,4% se reajustó en el grupo de sensibilidad moderada.

Con respecto actividad y tolerancia al ejercicio, no se encontraron cambios SD en los puntos de control. Cabe mencionar en la actividad, al final del tratamiento, el 28,6% aumentaron su actividad frente un 71,4% no se vieron cambios. En la tolerancia al ejercicio, se apreció un aumento del 28,6% frente un 71,4% de los perros, que no presentaron cambios.

Con respecto a la punto de inclusión, en el jadeo no encontramos DS, esto mismo podemos ver con respecto a la sed y la orina. No obstante, con respecto al jadeo, cabe destacar que, se produce un aumento del mismo en un 21,4%, en un 64,3% no hay cambios y en un 14,3% disminuye al final del estudio. En la sed y la orina, cabe destacar un importante aumento del 50% de los casos al final del estudio.

En la puntuación final existen DS entre **Pc0-Pc2** y **Pc0-Pc4** ( $P<0.001$ ), donde se observa una mejoría objetiva del 100% al finalizar el estudio.

En el grado de seguimiento fue de un 92,86% y la tolerancia al método fue excelente en un 89,29%.

**c) Comparación de grupos terapia inhalada versus terapia oral:** en el Punto inclusión, ninguna variable mostraba DS entre grupos, por lo que ambos grupos se consideraron homogéneos en el momento de la inclusión.

En la actividad (Figura 31), se aprecian unos valores mayores en los perros tratados mediante terapia inhalada frente a la oral, en todos los puntos control.

Con respecto a los episodios de disnea (Figura 32), se encontraron DS entre TI y TO en **Pc2** ( $P=0,022$ ). No se encontraron DS en el tipo de tos (Figura 33) entre ambas terapias, pero si en la frecuencia de los episodios de tos (Figura 34) donde en el **Pc4** ( $P=0.011$ ). Evidenciándose un descenso de la frecuencia de la tos a favor de la terapia inhalatoria.

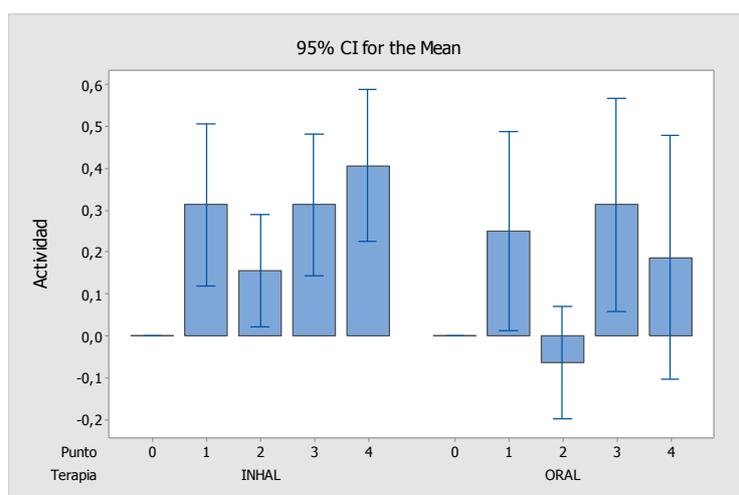
Con respecto a la Sensibilidad traqueal (Figura 35) no existen DS entre ambas terapias, al igual que con la Tolerancia al ejercicio (Figura 36).

Con respecto al jadeo, (Figura 37) si que encontramos DS entre las terapias en el **Pc4**, viéndose una relación entre terapia y jadeo **Pc4** ( $P=0.034$ ). En el **Pc4** el 81,8 % de los perros que disminuye el jadeo pertenecen al terapia inhalada, frente el 18,2 % al oral.

Con respecto al consumo de agua (Figura 38), se encuentran DS entre ambos grupos en los puntos de control 2, 3 y 4 con una ( $P=0,015$ ), ( $p=0,007$ ) y ( $P<0,004$ ) respectivamente. En el **Pc2** , el 100% de los perros que han aumentado la sed recibían tratamiento oral. En el **Pc4** el 87,5% de los perros que aumentaron la sed, pertenecían al grupo de terapia oral.

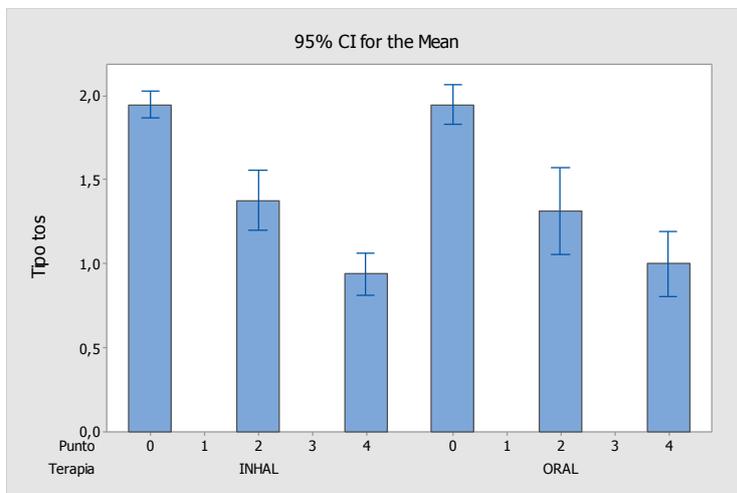
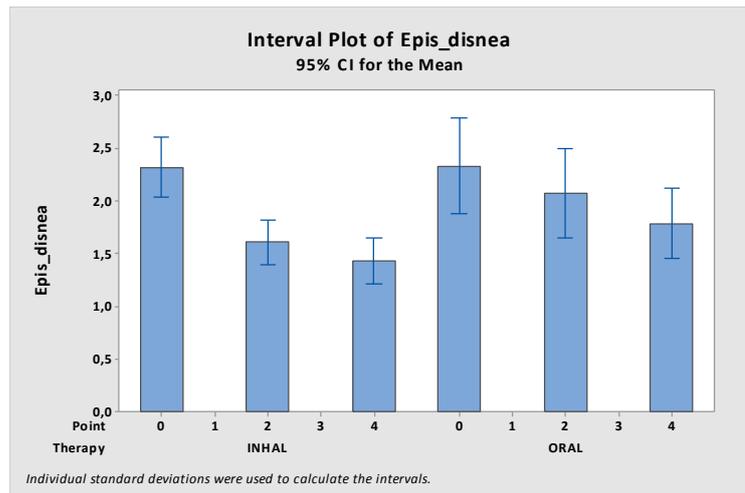
Respecto a la frecuencia de micción (Figura 39), se encontraron DS entre los puntos control; en **Pc1** ( $P=0,035$ ), aumentó la frecuencia de orinar en un 83,3% en el grupo de terapia oral frente a un 16,7% en de inhalada; en **Pc2** ( $P=0,021$ ), mientras los animales con terapia inhalada no aumentan la frecuencia de orinar, el 28,6% de los perros con terapia oral han aumentado la frecuencia siendo; en **Pc3** ( $P\leq 0,001$ ), el 50% de los perros que aumentaron la orina pertenecían al terapia oral y finalmente en **Pc4** ( $P=0,004$ ) se observa que el 50% de los perros tratados con terapia oral aumentaron la frecuencia de orinar.

En cuanto a la puntuación clínica final (Figura 40), en ambos grupos se reduce significativamente pero no encontramos DS entre las dos tratamientos, por lo que el nivel global de mejoría clínica es comparable entre ambos.



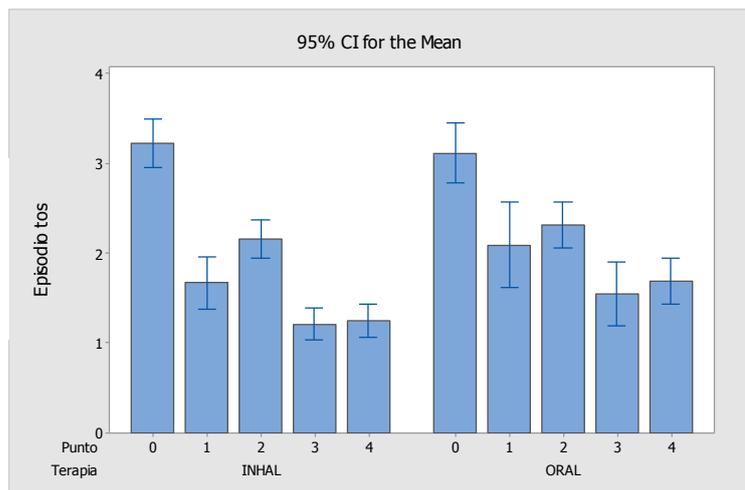
**Figura 31.** Gráfico de barras de la actividad registrada en los distintos puntos de revisión (0 inclusión; 1 revisión/1ª semana en casa; 2 revisión/2ª semana clínica; 3 revisión/3ª semana en casa; 4 revisión/4ª semana clínica), en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

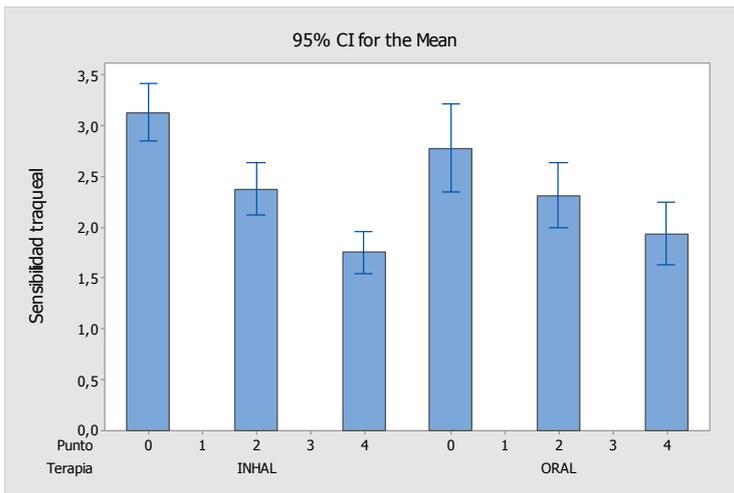
**Figura 32.** Gráfico de barras comparando los episodios de disnea en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.



**Figura 33.** Gráfico de barras comparando tipo de tos registrado en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

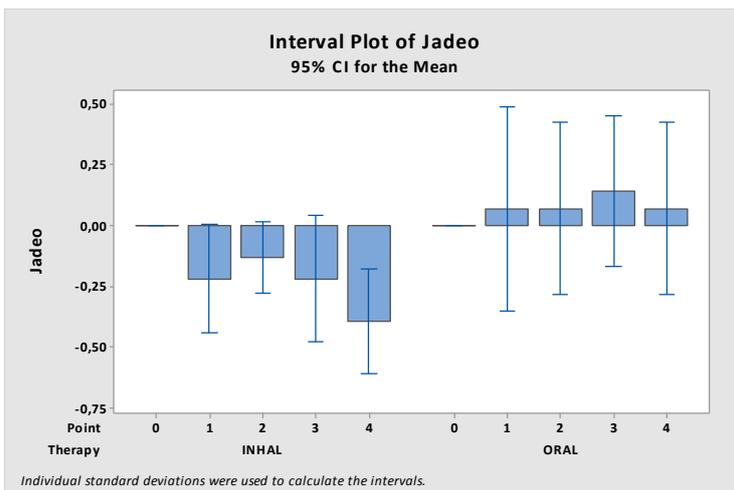
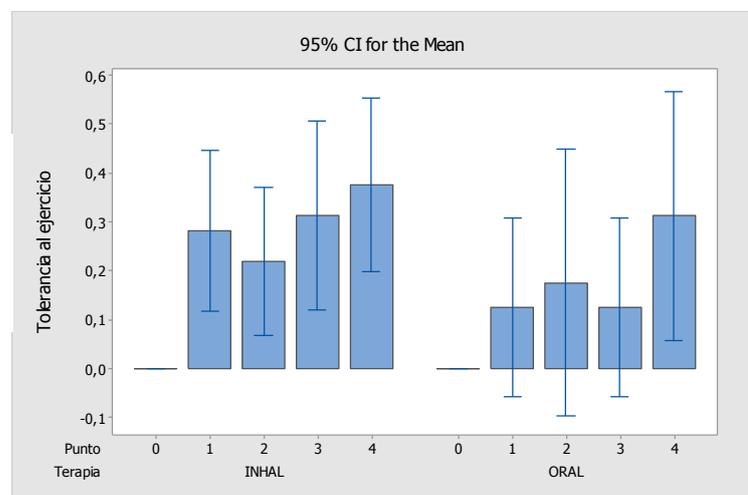
**Figura 34.** Gráfico de barras comparando episodios de tos registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.



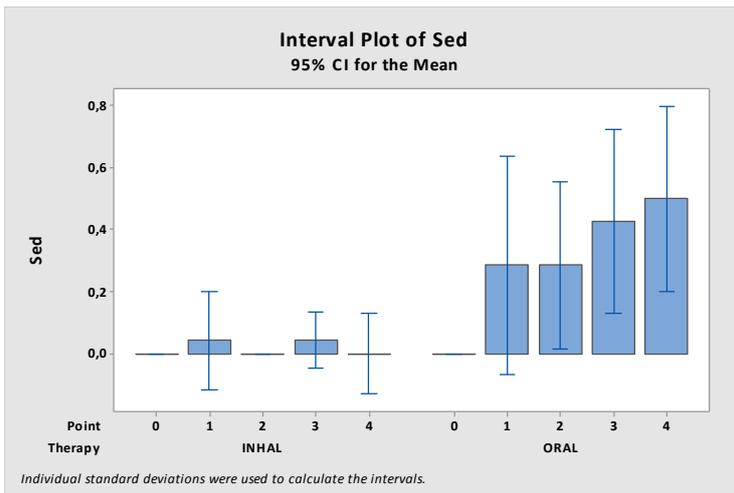


**Figura 35.** Gráfico de barras comparando la sensibilidad traqueal registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

**Figura 36.** Gráfico de barras comparando la tolerancia al ejercicio registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

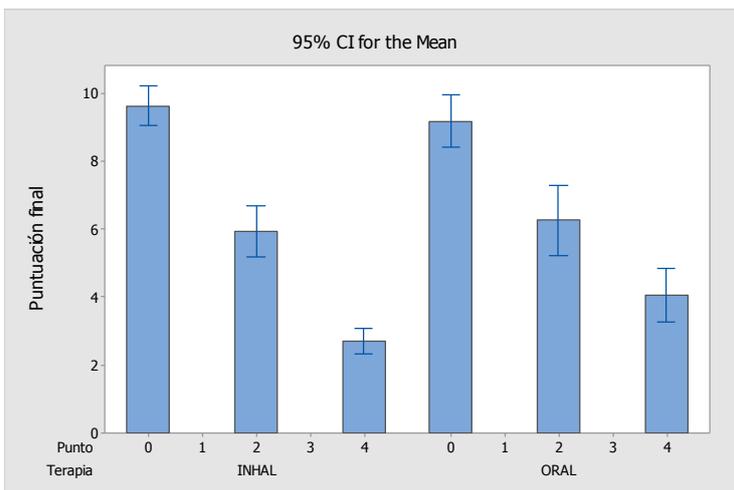
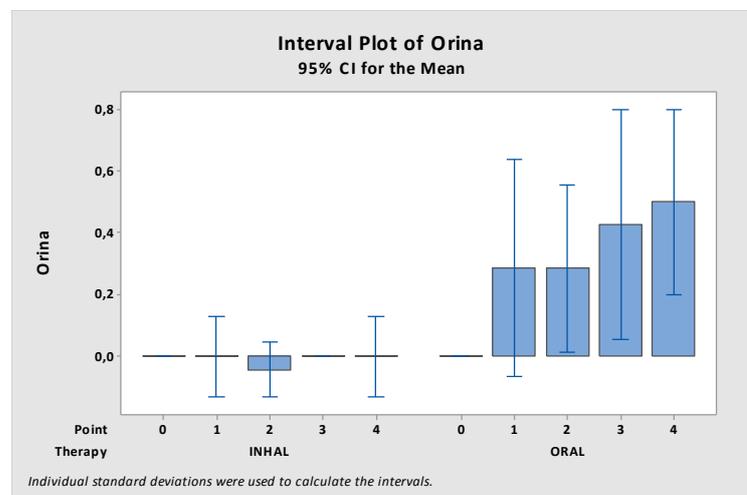


**Figura 37.** Gráfico de barras comparando el jadeo registrado en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.



**Figura 38.** Gráfico de barras comparando la sed registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

**Figura 39.** Gráfico de barras comparando valores de orina registrados en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.



**Figura 40.** Gráfico de barras comparando la puntuación final registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

#### 4.2.4. Estudio no aleatorio:

Tal y como se describe en el apartado de Materiales y Métodos, en este estudio se compararon los parámetros clínicos entre un grupo de pacientes cardiopatas tratados mediante terapia inhalada y el grupo de terapia inhalada del estudio aleatorio. Se exponen primero los resultados del grupo de cardiopatas (comparación entre puntos de control) y después la comparación entre los dos grupos de estudio (cardiopatas versus no cardiopatas), ambos tratados mediante terapia inhalada. Los resultados correspondientes al grupos de no cardiopatas ya han sido expuestos en el apartado 4.2.2.a.

**a) Grupo de cardiopatas:** entre los **Pc0-Pc1**, se identificaron DS en el grado de Actividad ( $P=0,043$ ), Tolerancia al ejercicio ( $P=0,005$ ), Episodio de tos ( $P=0,004$ ) y de Jadeo ( $P=0,016$ ). Entre los **Pc0-Pc2**, encontramos DS en el Tipo de Tos ( $P=0,038$ ), Episodios de tos ( $P=0,08$ ) y Puntuación clínica Final ( $P=0,08$ ). Entre los **Pc0-Pc3**, encontramos DS en la Tolerancia al ejercicio ( $P=0,043$ ) y Episodios de Tos ( $P\leq 0,001$ ). Entre los **Pc0-Pc4** encontraremos DS en la Actividad ( $P=0,05$ ), Tolerancia al ejercicio ( $P=0,016$ ), Episodios de disnea ( $P=0,038$ ), Tipo de Tos ( $P\leq 0,001$ ), Episodios de Tos ( $P\leq 0,001$ ), Sensibilidad traqueal ( $P=0,01$ ), Jadeo ( $P=0,043$ ) y la puntuación clínica final ( $P\leq 0,001$ ). Entre los **Pc2-Pc3** existen DS solamente en el Episodio de tos ( $P=0,03$ ). Entre **Pc2-Pc4** existen DS en el Tipo de Tos ( $P=0,028$ ), Episodios de Tos ( $P=0,02$ ) y puntuación clínica final ( $P=0,005$ ). No se apreciaron DS entre los puntos de control en lo referente al consumo de agua y frecuencia de la micción.

**b) Comparación de cardiopatas versus no cardiopatas:** al comparar ambos grupos en el punto de inclusión (**Pc0**) se identificaron DS en el Episodio de Tos ( $P=0,050$ ) (Figura 41); los No cardiopatas (NC) el 37% de los perros presentaban una tos Insidiosa frente a los Cardiopatas (Cd), donde el 70% de los perros presentaban tos Insidiosa. Dicho de otra forma, el 58,8% de los perros que presentaban Tos Insidiosa en la inclusión eran NC, frente al 41,2% que pertenecían a los Cd.

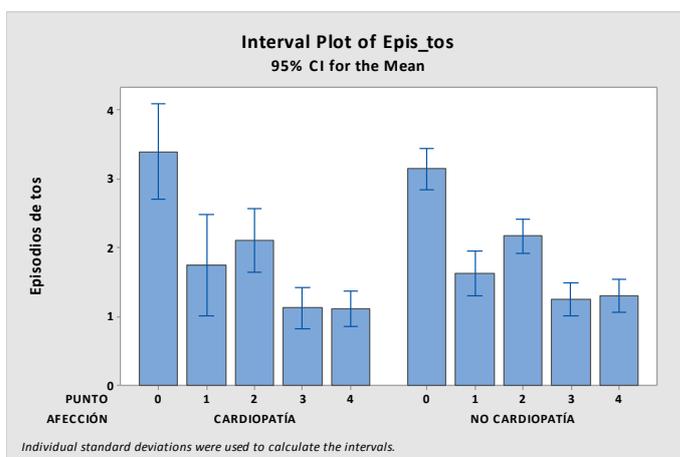
Por otro lado, aunque no hayan encontrado DS en el (**Pc4**), podemos ver que en este punto en 100% de los perros de ambos grupos ya no presentaba tos insidiosa, pasando a ser esporádica en el 68% de los NC y a un 32% en los Cd.

En el (**Pc1**), se encontraron DS en la Tolerancia al ejercicio ( $P=0,031$ ) (Figura 42), del grupo de los NC, el 82,6% no presentó cambios y un 17,4% aumentaron la tolerancia al ejercicio frente al grupo de los Cd donde el 44.4% no presentaron cambios y el 55.6% mejoraron la tolerancia, por lo que en este punto los animales que aumentaron la tolerancia

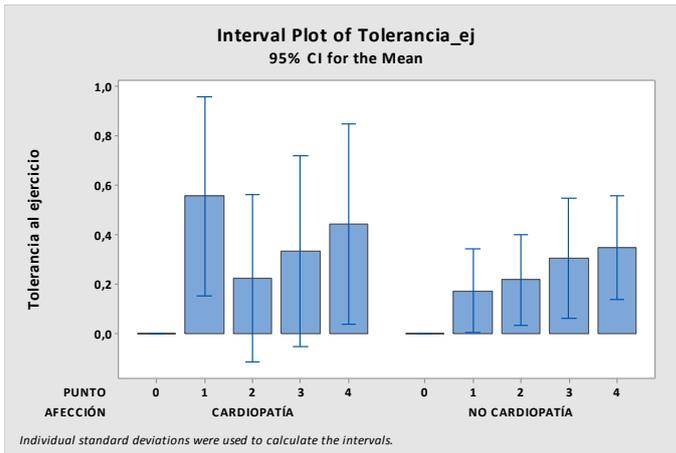
al ejercicio fueron un 44,4% lo NC y un 55,6% los Cd. Aunque no se encontraron DS en el **Pc4**, la Tolerancia al ejercicio se pudo comprobar que del total de perros de ambos grupos, al finalizar el estudio aumentó el 66,7% de los NC frente al 33,3% de grupo de Cd, cambiando la tendencia.

En el (**Pc2**), se vio que existía DS en el Episodio de Disnea ( $P=0,034$ ) (Figura 43), pudiéndose evidenciar que dentro del grupo de los NC, el 39,1% de perros no presentaba episodios de disnea, un 60,9% poco frecuente y un 0% muy frecuente, por otro lado, el 11,1% de los Cd no presentaban episodios de disnea, un 66,7% poco frecuente y un 22,2% continuaba con episodios de disnea muy frecuentemente. Considerando que en el **Pc0** el total de los perros que tenían un episodio muy fuerte de disnea, el 68,4% eran NC frente al 31,6 que eran Cd, por lo tanto, en el **Pc2** del total de animales incluidos en ambos grupos, que mantuvieron episodio de disnea muy fuerte eran los cardiópatas.

Con respecto al resto de variables (frecuencia de micción, consumo de agua, jadeo, tipo tos y actividad), no se encontraron DS entre grupos en los distintos puntos de control (Figuras 44-48).

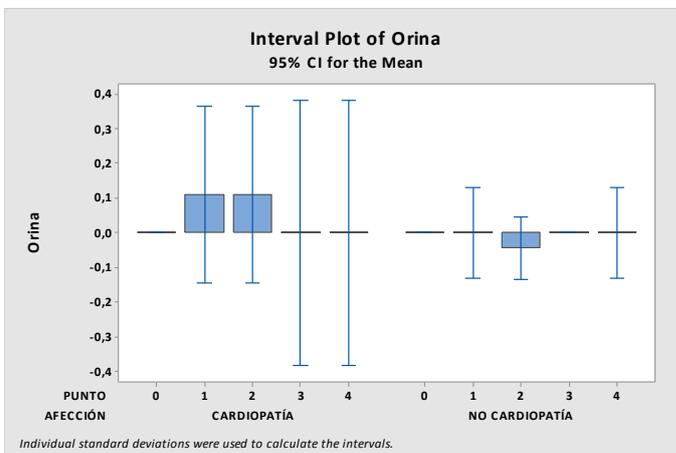
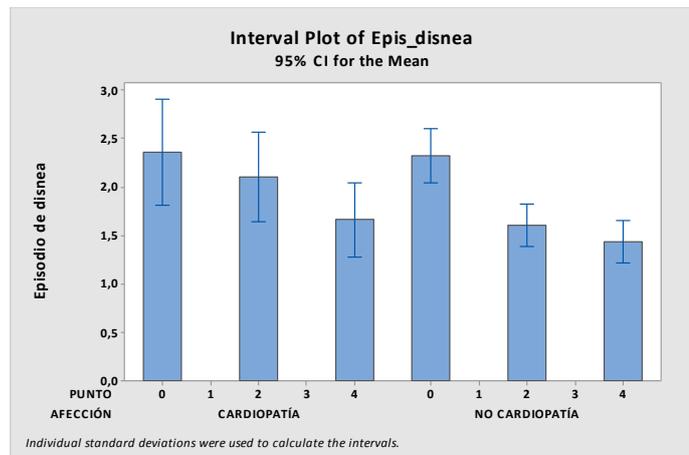


**Figura 41.** Gráfico de barras comparando episodios de tos registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

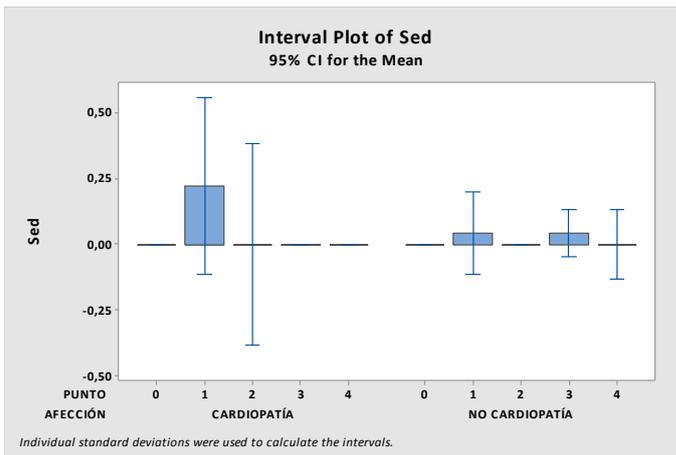


**Figura 42.** Gráfico de barras comparando de la tolerancia al ejercicio registrada en los distintos puntos de revisión en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

**Figura 43.** Gráfico de barras comparando los episodios de disnea en los distintos puntos de revisión en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

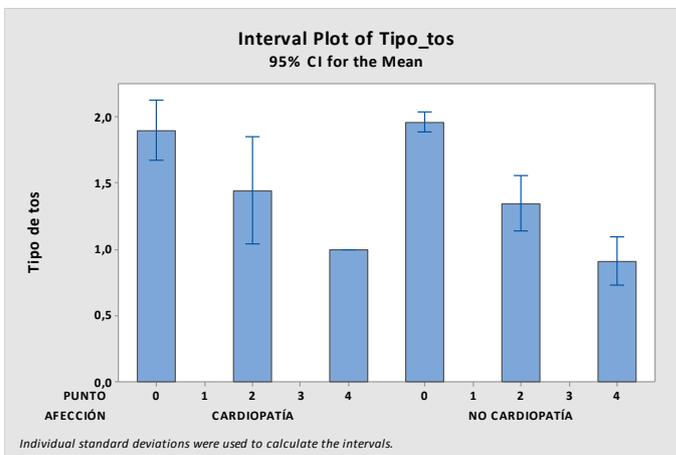
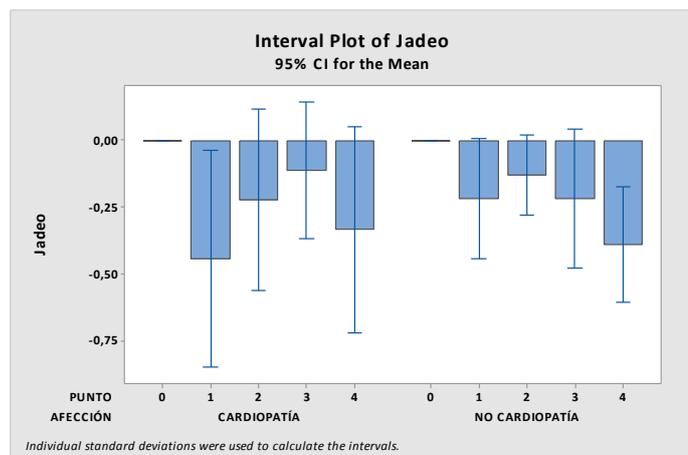


**Figura 44.** Gráfico de barras comparando valores de orina registrados en los distintos puntos de, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

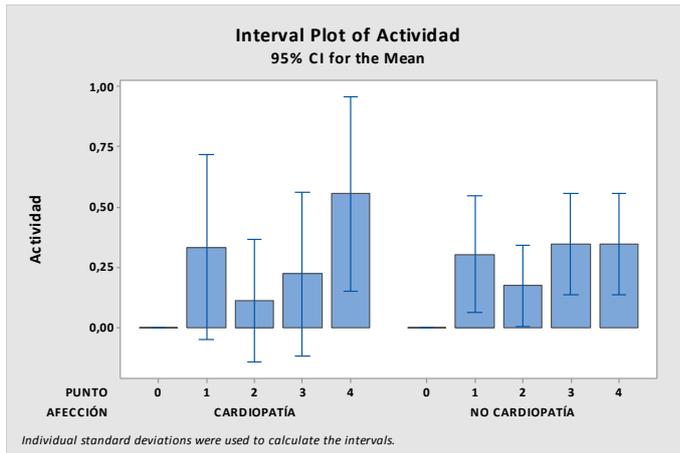


**Figura 45.** Gráfico de barras comparando de la sed registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

**Figura 46.** Gráfico de barras comparando el jadeo registrado en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.



**Figura 47.** Gráfico de barras comparando tipo de tos registrado en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.



**Figura 48.** Gráfico de barras de la actividad registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiopatas y no cardiopatas.

# DISCUSIÓN

## 5. DISCUSION

### 5.1. Correlación entre parámetros clínicos y radiográficos

El síndrome del Colapso Traqueal (CT) ha sido descrito en numerosas ocasiones en la literatura Veterinaria, siendo reseñado por primera vez por Baumann en 1941[137]. Su diagnóstico suele realizarse, en muchos casos, de manera presuntiva al detectarse signos de disnea o tos. Por el contrario, en otros muchos casos, el paciente puede presentarse clínicamente sin sintomatología y poseer un grado subclínico de CT[1-3, 6].

En Medicina humana el termino CT, no aparece como entidad propia, sino como una traqueomalacia (TM) o traqueobroncomalacia (TBM). Ésta es descrita por numerosos autores[69-71, 138] como una debilidad del cartílago traqueal, frecuentemente con reducción y atrofia de las fibras elásticas longitudinales o daño en la integridad del cartílago[13, 70], pudiendo ocurrir una dinámica excesiva de invaginación de la membrana posterior de la tráquea[70].

Varios estudios realizados en personas[12, 70], han indagado sobre el excesivo colapso dinámico de las vías aéreas (EDAC), considerándolo como una nueva entidad con respecto a TBM. En ella, el colapso traqueal es resultado de una laxitud de la porción membranosa posterior de la tráquea, presentando una estructura cartilaginosa intacta o reemplazada por colágeno, a diferencia de lo que ocurre en el CT del perro. Además de considerarlo como una única entidad, suele ir asociado a bronquiectasias y broncomalacias[77, 139]; por lo que los autores proponen integrar la EDAC[12, 70], dentro de la TBM de tipo membranoso, donde se produce atrofia de las fibras elásticas longitudinales, sin anomalías a nivel cartilagosos.

En medicina veterinaria la mayoría de los estudios publicados[15, 17, 80] hasta ahora, han tratado de correlacionar parámetros clínicos (edad, sexo, tamaño), frente a distintos signos clínicos con los que cursa el CT o parámetros radiográficos con planimetría postmortem[9, 13]. No obstante, en ningún caso se han correlacionado los parámetros radiográficos, con los signos clínicos más frecuentes en el síndrome del CT.

La finalidad práctica que se pretende buscar en el presente estudio, es poder corroborar de una manera científica, la información vertida hasta ahora, sobre factores predisponentes, signos clínicos y su correlación con los signos radiográficos en perros con CT. Esto permitiría establecer unos protocolos de control y pronóstico en la

evolución de la misma, mediante el uso de la tabla de gradación clínica (Tabla 4) configurada para cuantificar los signos clínicos en perros con CT.

La primera parte de la investigación comprende un estudio observacional prospectivo y retrospectivo. Se analizó punto por punto, el tipo de terapia utilizada, los diferentes pasos del protocolo clínico, así como los resultados obtenidos. Los datos incluidos en el estudio, se extrajeron de la reseña y la anamnesis realizada en su día al paciente. Sexo, peso, raza, índice condición corporal (ICC; escala de 5 puntos: 1, muy delgado; 2, delgado; 3, ideal; 4, sobrepeso; 5, obeso), así como los signos clínicos típicos de CT, disnea, tipo de tos, frecuencia de la tos. En primera instancia, se trató de correlacionar el tamaño de nuestros pacientes con los signos clínicos encontrados. En esta área es donde más bibliografía es posible encontrar[1, 139]. En ella, la mayoría de los estudios[1, 3, 8, 122] apuntan a una patología respiratoria exclusiva de perros pequeños y toys. Fue analizada la correlación entre el peso de nuestros pacientes, por medio del índice de condición corporal y el cuadro clínico, al igual que se analizó la correlación entre la edad y signos clínicos de los pacientes a estudio, posteriormente se estudió la correlación entre signos clínicos y parámetros radiográficos por medio de resultados cuantitativos.

Al hilo de esta parte del estudio, con el objetivo de correlacionar los signos clínicos y la severidad del cuadro clínico, estos fueron valorados mediante un sistema de gradación clínica (Tabla 4). Dicha tabla, fue confeccionada expresamente para nuestro estudio, con las medidas radiográficas designadas para esta tesis (Figura 23), donde tomamos como referencia algunas medidas de otros estudios[1, 8, 77, 139]: Lúmen traqueal cervical a la altura laríngea (TR-LAR), lúmen traqueal a la entrada del tórax (TR-TORAX), lúmen traqueal a la altura de la Carina (TR-CAR), lúmen traqueal mínimo (TR-MIN), lúmen traqueal máximo (TR-MAX), longitud de 5ª vértebra torácica y tamaño cardíaco vertebral (TCV).

El examen radiográfico fue escogido como método de trabajo del estudio, por ser el procedimiento diagnóstico de imagen más disponible en las clínicas veterinarias, ya que existen métodos diagnósticos hoy en día muchos más precisos como la fluoroscopia, endoscopia y TAC, pero que no están al alcance de todos los clínicos, ni están indicados en todos los casos. Además, el método utilizado en nuestro ensayo se realizó con animales despiertos y conscientes, al contrario del protocolo anestésico que

precisa aplicar, las distintas técnicas anteriormente mencionadas, que si requirieran de sedación y en algunos casos de anestesia general.

En el estudio se consideró obtener las proyecciones radiológicas en inspiración, donde podrían verse modificadas las diferentes medidas, aunque estudios previos no lo demuestran[1, 140]. En ellos, sus resultados, no encontraron diferencias en el diámetro traqueal entre inspiración y espiración, no siendo así en un estudio en medicina humana[10, 141], donde pacientes con CT revelan cambios en el diámetro entre las fases máximas de inspiración y espiración. En este estudio estructurado en Noruega con pacientes con signos clínicos de TBM, la tomografía axial computerizada reveló que el diámetro de la tráquea puede cambiar desde 12-13% a 32%, entre las fases de inspiración y expiración máximo[10, 141]. Debería valorarse la necesidad de realizar estudios más sensibles, para poder valorar si existe esta variación en nuestros pacientes caninos.

La fluoroscopia como método de diagnóstico más sensible, puede utilizarse para obtener imágenes durante todo el ciclo respiratorio, así como durante una tos inducida y en espiración. Un estudio realizado por Macready en 2007[1] evidenció mayor tendencia al colapso de la porción intratorácica de la tráquea.

Si comparamos la sensibilidad de la traqueoscopia con las proyecciones radiológicas puede ser así mismo, reflejo de la pobre sensibilidad de la radiografía en la estimación del grado del CT. Al tratarse de un proceso fuertemente dinámico, lo que puede disminuir o mermar la capacidad para evaluar la estructura traqueal en todo su recorrido[5] y por lo tanto, subestimar el grado de colapso en todas las áreas[1]. En algunas publicaciones[72, 80, 142] determinan, que las radiografías laterales del cuello y el tórax son diagnósticas en aproximadamente el 60% de los perros con CT severa y el uso de estas radiografías laterales, puede dar lugar a falsos positivos y falsos negativos, debido a una posición inadecuada del paciente, una mala técnica radiográfica o la superposición del esófago o músculos cervicales[89, 143].

En el presente estudio, se aportan datos objetivos, demostrando correlación entre signos clínicos y parámetros radiográficos, aseverando y avalando teorías descritas anteriormente[3].

Los datos obtenidos al estudiar los lúmenes traqueales mostraron que, perros con lúmenes de menor diámetro (TR-MIN) presentaban mayor grado de disnea. Esto es

debido al incremento de la carga respiratoria la cual, aumenta por el estrechamiento de la luz traqueal, provocando los signos clásicos de distrés respiratorio como ansiedad, extensión del cuello y cabeza; lo que incrementa el esfuerzo respiratorio y la aparición de taquipnea (Tabla 9).

En relación a los parámetros clínicos, uno de los datos obtenidos fue la constatación estadística de que el tamaño del paciente se correlacionaba negativamente con los signos clínicos (Tabla 9). Esta predisposición de la enfermedad en función del tamaño/raza ha sido descrita en numerosos artículos[2, 8, 105, 139]. Se trataría pues, de un patología más típica de perros pequeños que de perros grandes, aunque en nuestro estudio, también aparezcan en casos puntuales, algunas razas grandes como ha sido publicado[144]. Los datos arrojados por el presente estudio demuestran objetivamente, que a menor tamaño del animal, se encontraron signos clínicos mas severos, principalmente con respecto el tipo de tos y la sensibilidad traqueal (Tabla 7).

Por otra parte, en el presente estudio, no se encontraron evidencias estadísticamente significativas para confirmar que el sobrepeso, cuantificado mediante el ICC, fuera un factor correlacionado con la severidad del cuadro clínico. Esto difiere de estudios presentados anteriormente[2, 6], donde el sobrepeso ha sido descrito como un hallazgo común en pacientes con CT, con una incidencia del 9 al 67%[72, 80],74%[1]. No obstante, aunque no resultara significativo, se puede apreciar en los resultados del estudio, esta misma tendencia, de manera que el 30.3% de los perros con CT presentaban un  $ICC \geq 4$ .

En contraste con lo que se podría pensar, en nuestra investigación, se vio que en perros de mayor edad, la sensibilidad traqueal a nivel cervical era menor, donde su correlación era significativa y negativa (Tabla 7) en contraste con estudios anteriores[2, 3, 15]. Valores obtenidos en diferentes estudios[7, 8, 11] mostraron cambios microscópicos y ultraestructurales en la matriz orgánica del cartílago, sumado a la falta de glicosaminoglucanos, dando como resultado una debilidad del cartílago, por lo que se presumiría un incremento de la sensibilidad traqueal en perros con mayor edad. Este resultado, permite pensar en otros factores de tipo operador o componente inflamatorio, que tuviesen mayor significación con respecto a los signos clínicos. No esta descrito un protocolo de valoración de la hipersensibilidad traqueal, por lo que existe un alto grado de subjetividad en los datos obtenidos bajo este parámetro.

Esto mismo podríamos atribuir a otros factores que se presuponen desencadenantes de CT, como las infecciones bacterianas y su componente inflamatorio asociado, donde se podría esperar un grado relevante de subjetividad. El estudio tiende a indicar que puede tratarse más de factores perpetuantes del CT, que de factores desencadenantes. Los valores obtenidos en referencia a las distintas patologías concomitantes con el CT (Tabla 12), como pueden ser las patologías cardíacas (24%) y las enfermedades periodontales (9%), coinciden con otro estudio[1]. En un estudio[1] en 62 perros con CT se evidenció que el 19,9% de los perros presentaban soplo cardíaco y que el 16,1% de los perros presentaban enfermedades dentales, aunque no se encontró correlación entre el CT y las mismas. Ante este hecho y los escasos estudios al respecto, apuntamos hacia la necesidad de esta línea de investigación, como factores perpetuantes en el CT. Otro estudio realizado por Marolf[77], con 60 perros, diagnosticó un 30% de perros con bronquiectasia y aunque no se ha establecido una correlación definitiva entre CT y bronquiectasia, lo cierto es que una mayoría de perros que tienen bronquiectasia tienen también CT.

Uno de los estudios pioneros sobre las consideraciones estructurales en la enfermedad traqueal, fue el realizado por Dallman M.J[145] en 1979. El trabajo fue realizado sobre 8 perros, a los que sometió a un examen completo por secciones traqueales. Dividió el recorrido traqueal en áreas: 2º anillo caudal a la laringe, entrada al tórax y origen tronco braquiocefálico. Con todas ellas, realizó diversas mediciones de los lúmenes traqueales, grosor de los anillos e incluso recuento celular de cartílago y músculo traqueal, dando pie a posteriores estudios histoquímicos y microbiológicos[4, 7]. Tomando como referencia el estudio del Dallman y otros autores como Colin E. Harvey[17], los cuales al igual que Dallman, emplearon técnicas de medición traqueal por medio de radiografías y determinaron ratios traqueales como indicadores, en el presente trabajo de investigación, se incluyeron protocolos y medidas radiográficas, para poder determinar de una manera cuantitativa, los grados de severidad de perros con CT, en base a su representación radiográfica.

En base a los datos obtenidos en la presente investigación, mediante el estudio de la correlación entre hallazgos radiográficos y clínicos, se revela que perros con signos radiográficos de mayor colapso traqueal, cursan con mayores frecuencias de episodios de tos, verificando que el factor inflamatorio, juega un papel sólido e

influyente dentro de este síndrome, como se mostraba en previos estudios [2, 4, 6], por lo que se deberá tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento (Tabla 9).

Con respecto a la correlación entre el tipo de tos con los signos radiográficos, no se ha identificado relación significativa entre ellos, por lo que podemos inferir, que al examinar una radiografía de tórax, no se puede predecir el tipo de tos que pueda presentar un paciente con CT, por consiguiente su pronóstico sintomatológico, lo que deja un sugestivo hueco para su posterior investigación.

Dado que las medidas radiográficas directas pueden verse influenciadas por el tamaño de animal, se configuraron los índices vertebrales. Para ello se dividió el valor de longitud obtenido de cada lumen, en las distintas zonas ya comentadas, entre la longitud de la 5ª vértebra torácica, siendo esta medición pionera en esta patología, puesto que el único dato hasta ahora publicado fue el de Dallman[8] donde propuso un ratio entre anchura del lumen traqueal y el peso asociado a la raza.

A la vista de nuestros resultados, se puede observar que los parámetros, TR-MIN, TR-TORAX, TR-CAR, así como sus índices vertebrales, son significativamente menores en perros con CT, que en perros sanos (Figura 27). Asimismo, el parámetro radiográfico donde se encontró más colapso fue a la entrada del tórax. Este dato es compartido por otros estudios publicados[9, 13], donde por medio de fluoroscopia[1] y postmortem[9, 13] demuestran que el cartílago es más fino a nivel de la entrada de tórax[13] que en el resto de su trayectoria. Sin embargo, Dallman en su estudio[145] de consideraciones estructurales en la enfermedad traqueal, no encontró diferencias en el diámetro ventrodorsal, del lumen a la entrada del tórax y del tronco braquicefálico; este hallazgo puede ser debido a la diferencia técnica de muestreo. Las medidas obtenidas el presente estudio, se basan en una imagen radiográfica lateral (Figura 23), por lo tanto las mediciones se correlacionarán con el diámetro dorsoventral y no con el lumen lateral como describe Dallman[145]. Otros trabajos desarrollados [2, 146, 147] en la observación radiográfica de tráqueas colapsadas, recomiendan las proyecciones tangencial y rostrocaudal de la entrada del tórax, donde la tráquea anormalmente aplanada es a menudo visto como una forma de C o de media luna y en casos graves como en forma de hendidura[2, 6].

La clasificación del grado de colapso es importante para el reconocimiento de la ubicación y la gravedad del colapso de las vías respiratorias. El seguimiento de la

progresión de la enfermedad y la identificación de potenciales candidatos para la cirugía entre animales afectados[15], va a precisar de métodos diagnósticos cada vez más avanzados que no se encuentren al alcance de cualquier centro veterinario.

Estudios donde se correlacionaron distintos métodos diagnósticos, observaron una pobre correlación entre las medidas radiográficas, fluoroscópicas[1, 6], broscópicas[5, 15], planimetría[9, 13] y ecográfica[2]. Con respecto a correlación entre RX y fluoroscopia, el estudio de Macready[1], reveló CT en 92,6% de los casos positivos mediante RX. Sin embargo la región identificada radiográficamente comparada con la fluoroscopia, solamente coincidió en el 48,1% de los casos, revelando más perros con CT leve (25% colapso luminal) que la fluoroscopia, por el contrario los grados de colapso más severos (75 y 100% colapso luminal) se identificaron más por fluoroscopia y especialmente en las regiones torácicas y Carina.

Modalidades de imágenes dinámicas tales como la fluoroscopia pueden ser necesarios para determinar el alcance total de la enfermedad. La fluoroscopia al igual que la endoscopia, considerado actualmente como el “Gold Estándar”, permite la evaluación en tiempo real de la tráquea y bronquios y en el caso de la endoscopia la clasificación del CT[9] como ya mencionamos en la revisión bibliográfica.

Una desventaja de la TC y la broncoscopia es el requisito de anestesia en los pacientes[148]. Perros con colapso de las vías respiratorias pueden tener una difícil recuperación de la anestesia como resultado de complicaciones, tales como el aumento del esfuerzo respiratorio, que conducen a una mayor irritación de las vías respiratorias o colapso(complicación exenta en un estudio radiográfico ordinario). Además, la intubación endotraqueal puede exacerbar la inflamación traqueal, iniciando así un ciclo vicioso de la irritación traqueal y colapso[15, 149].

Como herramienta de apoyo junto con los hallazgos radiográficos, para hacer un diagnóstico correcto de CT[16, 143], la ecografía traqueal es una técnica útil, no invasiva y segura, que podría llevarse a cabo en unos pocos minutos para la evaluación del CT[2, 14, 16, 143]. Las desventajas de la ecografía incluyen, la incapacidad para evaluar simultáneamente el tórax, con enfermedades de la tráquea, además de presentar una imagen de calidad deficiente[1]. Sabiendo su limitación a nivel solo cervical, puede tratarse de una técnica útil para discriminar un diagnóstico radiográfico ambiguo de CT[14].

Para complementar estos resultados podría haberse diseñado, un estudio comparativo con fluoroscopia y endoscopia (traqueoscopia)[1], pero en nuestro caso hubiese encarecido el estudio y dificultado la entrada de candidatos, considerando además del riesgo que conlleva la sedación del animal.

De todo lo expuesto se deduce que aunque la radiografía no sea la técnica Gold estándar para el diagnóstico del CT, se puede considerar, como otros autores han señalado, que es una técnica de primera elección, constituyendo un método útil en el diagnóstico y valoración de la severidad del cuadro clínico en perros con CT.

Actualmente se plantea la incorporación de una nueva entidad, denominada membrana traqueal redundante (MTR) ,se trata de un término que corresponde a la invaginación de la membrana traqueal dorsal hacia la luz traqueal. Los últimos datos disponibles[1, 88], apuntan a la contribución de la membrana traqueal dorsal redundante (MTR) al estrechamiento luminal, incluyéndose en el grado estimado global del colapso de la vía aérea. La invaginación de la membrana dorsal de la tráquea en la luz traqueal dentro de la región cervical y regiones entrada torácica; la membrana redundante reduce el diámetro luminal de la tráquea en aproximadamente un 50% en la región cervical[1].

En el último estudio realizado en 2015[88], de modo contrario a lo esperado, se detectó una correlación positiva débil, entre el porcentaje de MTR encontrada endoscópicamente y el porcentaje de opacidad radiológica provocada por la MTR y en conclusión indicaron que la MTR podía no ser la causa de una opacidad dorsal visible radiográficamente de la tráquea en perros que carecen de CT, y por lo tanto, esta imagen encontrada es un pobre predictor del CT.

En base a estos hallazgos sugieren nuevos estudios que incluyan combinaciones de evaluación de la MTR durante diferentes fases de la respiración, la evaluación de la posición el esófago en relación con el aumento de la opacidad radiológica para el diagnóstico del CT.

## **5.2. Estudio terapéutico (I): corticoterapia inhalada versus oral**

En la segunda parte del estudio, se abordó el tratamiento médico inhalado aplicado a perros con CT, comparándolo con el tratamiento vía oral y valorando la tolerancia al método utilizado en nuestros pacientes.

La "Enfermedad respiratoria" es un término utilizado para describir las anomalías en cualquier lugar dentro del árbol pulmonar, incluyendo la nariz, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los pulmones y la cavidad torácica[105]. Cuando algo está mal en el sistema respiratorio aparecen signos comunes que se generan incluyen estornudos, estornudos inversos, sibilancias, respiración ruidosa, descarga nasal, tos, y cambios en la frecuencia, profundidad y esfuerzo respiratorio[83, 105].

Muchos de los trastornos respiratorios comunes en los perros, tienen una causa conocida, como la insuficiencia cardíaca, neumonía bacteriana, la infección del parásito del corazón, etc. En estos casos, se usan medicamentos que están específicamente dirigidas a las causas de los signos respiratorios (por ejemplo, diuréticos, antibióticos, medicamentos antiparasitarios) (Tabla 2). Sin embargo, hay una serie de enfermedades respiratorias comunes que no tienen reconocidas causas específicas en las que incluye el CT[83, 105].

El abordaje en el diagnóstico del CT, es un tema que crea controversia, ya que en muchos casos la etiología es multifactorial[1-3, 6]. Los dos protocolos principales en la terapéutica del manejo del CT son, el manejo médico conservador y el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico se ha descrito en numerosas ocasiones. Fue publicado por primera vez por Schiller AG en 1964[150], cuya técnica consistía en la aplicación de un tubo de plástico rígido. Desde entonces se han utilizado técnicas quirúrgicas como la condrotomía correctora, plicatura dorsal de la membrana traqueal o la resección y anastomosis, pero con la práctica se fue viendo la poca eficacia aplicación de estas[146]. Poco después, empezaron a utilizarse las técnicas de prótesis extraluminal; incluyendo anillo total, el anillo flexible, y el anillo espiral[128, 144, 148, 151] hasta la actualidad, donde se colocan stens endotraqueales en perros con CT[78, 126, 132], aunque no con el éxito esperado, existiendo bastante polémica sobre los candidatos a tratar con esta técnica.

Los stens traqueales endoluminales tienen muchas ventajas en el tratamiento del colapso traqueal. Los stens se pueden colocar dentro de la tráquea intratorácica y extratorácicas de una manera no invasiva. Según la experiencia de varios autores[14, 126, 132] sugiere que la colocación de stents endoluminales autoexpansibles puede

proporcionar un alivio temporal de los signos asociados con el colapso traqueal en perros; sin embargo, la colocación de stens está asociada con varias complicaciones. Otra dificultad que podemos encontrar en estos stens es que la corrección quirúrgica no se recomienda para el colapso intratorácico, debido a la morbilidad quirúrgica asociada y generalmente es efectiva sólo para la porción cervical y torácica de la traquea[128, 146, 152].

En contraposición a la cirugía, el tratamiento médico del CT es sintomático y paliativo, no curativo[3, 6]. Clásicamente, los perros se tratan con una combinación de antitusígenos, broncodilatadores, Aines, corticosteroides y antibióticos[3, 6]. Actualmente no existen un gran abanico de estudios clínicos en medicina veterinaria, de ninguna de las terapias nombradas. Este hecho justifica por sí mismo la investigación de nuevas opciones en el tratamiento de dichos eventos.

Uno de los principales objetivos en el tratamiento del CT es la reducción de la reacción inflamatoria, debido a que en muchas ocasiones la inflamación por sí misma, puede dar origen a un daño importante en la mucosa del árbol traqueobronquial. Hoy en día, los esteroides continúan siendo el tratamiento de elección en el manejo de los procesos respiratorios de origen inflamatorio[2, 83, 105]. A pesar de que no se conoce el mecanismo de acción exacto de los esteroides, se sabe bien que inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación, migración de leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda.

De hecho la administración de corticoides inhalados (CI) es el tratamiento preferido para una dilatada gama de enfermedades respiratorias en los seres humanos y está ampliamente estudiado, no siendo así en la medicina veterinaria, donde se han realizado pocos estudios clínicos controlados y prospectivos usando CI[83, 98, 99, 105, 153] y ningún estudio para terapia del CT en perros.

Los glucocorticoides inhalados representan, en la actualidad, la terapia antiinflamatoria más eficaz para el tratamiento de enfermedades respiratoria en todas sus fases y gravedades. Varios estudios de calidad, han demostrado su eficacia en cuanto al alivio de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida, la mejoría de la función pulmonar, la disminución de la hiperreactividad bronquial, el control de la inflamación de la vía aérea[83, 106, 154, 155].

No obstante y pese a todo, su abanico de beneficios, se ha observado en medicina humana que la fluticasona inhalada puede ocasionar efectos sistémicos relevantes, cómo supresión suprarrenal, con dosis mayores de 800 µg al día[156, 157], por lo que la principal preocupación respecto a la fluticasona, es que su elevada potencia origine efectos adversos clínicamente significativos en nuestros pacientes, aunque las cantidades que pasen a circulación sistémica sean pequeñas (Figura 16).

Se ha sugerido que el Fluticasona puede ser más eficiente que Budesonida en tratamiento en medicina humana, debido a una retención superior en el tejido pulmonar por su mayor lipofilia y su mayor afinidad glucocorticoide. La unión al receptor que resulta de esta , se traduce en una mayor duración de acción anti-inflamatoria local[103, 104].

Al igual que estos, otros estudios comparativos entre fluticasona y beclometasona[158, 159] han demostrado la mayor eficacia de la fluticasona frente a la beclometasona en cuadros de asma en seres humanos.

Sin embargo otros autores[102], mediante estudios comparativos entre fluticasona, beclometasona y budesonida, no han demostrado diferencias clínicamente significativas en el control del asma en seres humanos.

En el presente estudio se compara las ventajas y desventajas de una terapia oral con prednisona, frente a una terapia inhalatoria con fluticasona en pacientes diagnosticados de CT.

Se crean dos grupos: grupo A donde se administrará un tratamiento con prednisona vía oral, durante 30 días y grupo B donde se administrará un tratamiento de fluticasona inhalada durante el mismo tiempo.

Para confrontar estos dos métodos, se compararon los grupos en base a la puntuación obtenida por medio de la escala de gradación clínica creada para nuestro estudio (Tabla 4). La suma de puntuaciones determinó la puntuación total (PF, de 0 a 11). La tolerancia al ejercicio, sed y la frecuencia de la micción también fueron monitorizados (normal, aumentado, disminuido).

Todos los parámetros clínicos se controlaron a la inclusión y durante las 4 semanas de tratamiento.

En medicina veterinaria ha sido descrito la supresión adrenal y efectos adversos[98, 153], tras la administración de glucocorticoides, como la polidipsia, poliuria, polifagia, hepatomegalia y cambios en la hematología y bioquímica.

En uno de esos artículos se compararon la fluticasona y la prednisona , pero a diferencia de nuestro estudio, se utilizaron una cantidad significativamente reducida de perros sanos, haciendo tres grupos para cada uno de los tratamientos. A un grupo se le administró fluticasona inhalada a una dosis de 220 µg cada 12 h, a otro grupo se le administro 1mg/kg prednisona cada 24h y al otro grupo se le dio placebo. En nuestro estudio las concentraciones utilizadas fueron aproximadamente de la mitad de las referidas en el anterior estudio. Los resultados obtenidos fueron muy parecidos a los nuestros en los perros tratados con prednisona VO, observando un incremento de la polidipsia, por el contrario las concentraciones de fluticasona utilizadas en nuestro estudio no presentaron dichos efectos adversos en el tiempo administrado (Figura 38).

En el artículo de Miller y col[153] , donde se utilizan corticoides inhalados de última generación (RPR 106541) durante más de 10 meses, se apreció clara evidencia de inmunosupresión inducida por los glucocorticoides inhalados, además de efectos muy significativos a nivel reproductivo en animales jóvenes como hiperplasia endometrial, atresia de folículos e hipertrofia de útero. Las conclusiones clínicas de este estudio[153], evidenciaron efectos de los CI a unas dosis netamente superior a las administradas en nuestro estudio y sobre todo en tiempo de aplicación donde emplearon hasta 52 semanas de tratamiento. En esta tesis, no se apreciaron efectos significativos, en los ciclos reproductivos femeninos, como en el estudio de Miller 2000.

En el presente estudio el tiempo de desaparición del cuadro clínico de tos insidiosa o muy frecuente, característico en pacientes con CT, fue igual con ambos tratamientos (Figura 33). Aunque podemos apreciar como resultado final comparando ambas terapias, que con la administración de fluticasona el 73,9% de los casos pasa a tener un episodio de tos esporádico, frente el 28,6% que ocurre con el tratamiento con prednisona, donde además en la gran mayoría de los tratados vía oral se apalancaron con una tos frecuente, sin llegar a ser esporádica.

Por lo tanto, quienes recibieron medicación vía inhalada, mostraron menor tiempo de erradicación de la inflamación, considerándose una ventaja terapéutica. En contradicción con otros artículos publicados[105], donde suscriben que la

administración de fluticasona tarda en surtir efecto completo entre una y dos semanas administrando el medicamento dos veces al día.

En este artículo, Padrid[105] apunta que la dosis inicial habitual para los perros < 20 kg es de 110 µg, lo que equivale a una descarga en el espaciador cada 12 horas. Perros > 20 kg generalmente se tratan con 220 µg de fluticasona. También, como protocolo terapéutico, describe que los animales que han sido recientemente diagnosticados con enfermedades respiratorias inflamatorias, que requieren tratamiento con corticosteroides inmediatamente se pueden administrar por vía oral, al mismo tiempo que se inicia con fluticasona, reduciendo la dosis de fármaco en las siguientes 2 a 3 semanas. En la experiencia del autor, el aumento de la dosis de > 220 mg cada 12 horas no suele dar lugar a una respuesta terapéutica mejorada abriendo una nueva vía de investigación con respecto a la mínima dosis efectiva y que como en medicina humana se encuentra todavía en discusión para consensuar las dosis en las distintas patologías respiratorias.

Por otro lado en nuestro estudio, las dosis y tiempos de administración fueron diferentes a el resto de los estudios publicados hasta ahora, donde si que se vio una mejoría evidente a la semana de tratamiento, con un inicio del tratamiento de 2 aplicaciones cada 8 horas (total diario de 300µg) durante 5 días, sin tratamiento concomitante de corticoide VO.

En el presente estudio hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos secundarios entre los dos grupos. Los resultados contrastan con la alta incidencia de efectos secundarios en el grupo de prednisona frente a la fluticasona con respecto a la poliuria y la polidipsia (Figura 38-39) pero, haría faltado realizar un apartado de biomarcadores y parámetros inmunológicos, para valorar si con las dosis administradas en el estudio se hubiese provocado alteraciones en dichos parámetros.

Los estudios previos al respecto carecen de metodología reglada para valorar la mejoría del tratamiento en CT en perros, aunque en muchos casos se describe el uso de cámaras espaciadoras en patologías respiratorias[83, 98, 105, 153]. Estos dispositivos espaciadores de baja resistencia, se usaron en todos los casos de nuestro estudio, lo que permitió la administración de la medicación inhalada sin la necesidad de coordinar la respiración, ya que dispone de una válvula marcadora de inspiraciones, además de

disminuir la deposición orofaríngea como describen otros autores de medicina humana[160].

El uso de la medicación inhalada y la metodología utilizada describe una buena tolerancia en muchos estudios[83, 105], aunque otros autores manifiestan la necesidad de un periodo de adaptación este método de administración del fármaco de alrededor a dos semanas (periodo de aclimatación). En el presente estudio, no se reflejó ningún problema de adaptación al método durante el desarrollo del estudio, en ninguna de sus fases (Figura 29-30).

Las pautas de administración con cámara espaciadora aplicada a los individuos del estudio, se inició con la dosificación tres veces al día en todos los animales durante cinco días. Seguidamente de dos veces al día cinco días más, disminuyendo su frecuencia hasta una vez día 5 días y finalmente 10 días a días alternos. En un artículo publicado con 904 pacientes en medicina humana[161] se ha demostrado ser más eficaz la administración de fluticasona 2 veces al día que una vez al día. El presente estudio es el primer protocolo descrito con fluticasona en el CT canino, utilizando como precedente las escasas referencias y guías sobre el tratamiento de enfermedades respiratorias caninas.

Otra línea de investigación reciente que existe actualmente para el tratamiento del CT es el uso del stanozolol como tratamiento conservador en perros con CT, se trata un andrógeno sintético derivado de la testosterona, cuya función es la síntesis de la citoquina TGF $\beta$ -1 involucrada en la proliferación de condrocitos y en el depósito de la matriz extracelular[122]. Los resultados de estudio mostraron una curación del 57,1% a los 75 días del tratamiento y en algunos casos se empezó a ver mejoría clínica a partir de los 30 días.

En contraposición, hay que considerar que en nuestro resultado la remisión de los síntomas clínicos se inicia con más prontitud, por lo que la fluticasona demuestra un beneficio temprano en la terapia del CT con respecto al stanozolol.

También cabe destacar los efectos secundarios descritos en medicina humana por la administración de stanozolol, como los desequilibrios electrolíticos, hepatotoxicidad, cambios en el comportamiento, hipertensión, cardiomiopatía, modificaciones en la hemostasia y problemas reproductivos, problemas aparentemente graves que con la fluticasona no se dan y que en perros se describe en este artículo con

una elevación de las enzimas hepáticas, por lo que abriría otras vías para mayor estudio de efectos secundarios en tiempos más prolongados con este medicamento.

Un manuscrito publicado en 2012[121], trata de las lesiones cutáneas asociadas a la medicación inhalada en tratamientos de enfermedad bronquial felina y bronquitis crónica canina, donde algunos perros y gatos con estos problemas fueron tratados con fluticasona y desarrollaron una serie de efectos secundarios a nivel cutáneo en las zonas de contacto directo con el fármaco, no sucediendo nada de esto en nuestro estudio. Ahora bien, como se describe en este artículo, las lesiones observadas mejoraron hasta su desaparición al retirar las cámaras o mascarillas caseras por cámaras de inhalación comerciales y por otro lado se observó que el otro grupo de animales con lesiones alopécicas y cambios en la pigmentación del pelaje presentaban parásitos del género *Demódex* y probablemente fuese la causa principal y el contacto de la fluticasona el desencadenante del cuadro dermatológico. Por lo tanto, se requieren más estudios para investigar la eficacia de los corticosteroides inhalados en los gatos y perros con el fin de minimizar los efectos adversos cutáneos, obteniendo una mayor eficacia al tratamiento.

En conclusión podemos demostrar la eficacia de la fluticasona frente a la prednisona en el CT, haciendo especial referencia a los episodios de disnea y tos, donde se ve una mejoría significativamente mayor en cualquier punto del estudio, además podemos desprender del estudio como efecto secundario una mayor estimulación de poliuria-polidipsia en perros tratados con prednisona con respecto a los tratados con fluticasona.

De acuerdo precisamente a la poca información descrita, en nuestra experiencia con el uso de los corticoesteroides inhalados en perros CT, hoy podemos manifestar gracias a este estudio que, los corticoides inhalados por sí mismos juegan un papel importante en la eficacia del tratamiento médico del CT. Corroborando lo anterior, en el presente estudio ha quedado de manifiesto la efectividad de los fluticasona frente a la prednisona oral, en cuanto a que disminuyó de manera muy importante, en todos los casos, la severidad del cuadro clínico, sin provocar efectos adversos (Figura 38-39). Por todo ello consideramos a la fluticasona vía inhalada como una buena opción terapéutica de fácil y cómoda administración para el tratamiento paliativo CT sin la aparición de efectos colaterales.

Por otra parte haría falta más ensayos clínicos para optimizar la dosis efectiva, encontrándose el mayor beneficio en el menor tiempo posible y poder así justificar tratamientos más prolongados sin la aparición de los efectos adversos de los corticoides, ya que desde mi punto de vista, en estudios anteriores se utilizan[153] exposiciones a dosis y tiempo excesivamente grandes y largas.

### **5.3. Estudio terapéutico (II): terapia inhalada en cardiópatas con colapso traqueal.**

La valoración de la eficacia de la fluticasona en los animales cardiópatas con CT, se realizó comparando la mejoría de los signos clínicos iniciales frente a los diferentes puntos de control.

Encontramos DS después de una semana de tratamiento, con un aumento significativo de la actividad física (Figura 48) y Tolerancia al ejercicio (Figura 42) y un descenso de los Episodios de tos (Figura 41) y Jadeo (Figura 46).

En la cuarta semana, todos los parámetros relacionados con los signos de CT, presentan una mejoría frente al estado inicial del paciente. Solo los signos no relacionados con CT (PU/PD), no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, al comparar el grupo de cardiópatas con CT, frente a un grupo no cardiópatas, se puede evidenciar que a mitad del estudio (Pc2) el 100% los perros NC dejan de tener un episodio de disnea, mientras que el 22,2% de los Cd siguen con un episodio de disnea muy frecuente. Al finalizar el estudio (Pc4) del total de los perros sin episodio de disnea de ambos grupos, el 81,3% eran NC frente el 18,8% que si eran Cd. Por lo que se puede concluir que las puntuaciones y resultados obtenidos son diferentes entre ambos grupos ya que el componente cardiaco, es un factor a tener en cuenta a la hora de moderar algunos signos clínicos, como por ejemplo en la disnea, apreciando un retraso en la remisión de los signos en dicho grupo, por la influencia de la cardiopatía.

Por otra parte, cabe destacar que no se han encontrado DS en el grupo de Cd en la sed y orina, a diferencia de lo que ocurre con el tratamiento mediante corticoides orales (contraindicado en perros cardiópatas), por lo que consolida más nuestra tesis, que no se aprecian efectos colaterales con el tratamiento Inhalado de fluticasona en animales cardiópata.

---

A la luz de nuestros resultados, el uso de la fluticasona como tratamiento concomitante a los pacientes cardiopatas que sufren CT sintomático se muestra como una medida terapéutica eficaz para el manejo de estos pacientes.

**CONCLUSIONES**

---

## 6. CONCLUSIONES

1. Los parámetros radiológicos relevantes para identificar pacientes con colapso traqueal son el diámetro traqueal mínimo en la entrada del tórax y carina, así como sus índices vertebrales.
2. El diámetro traqueal mínimo radiológico correlaciona con los signos clínicos, existiendo, relación directa entre la presentación radiográfica del colapso y su severidad clínica.
3. La severidad del cuadro clínico es significativamente mayor cuanto menor es el peso del paciente, sin relación directa con su grado de sobrepeso relativo.
4. La comparación de los pacientes tratados aleatoriamente con corticoterapia oral o inhalada muestra que el beneficio clínico es comparable, con tendencia favorable a la inhalada.
5. Los perros tratados con terapia inhalada, incluidos los cardiópatas, no han manifestado signos de interferencia con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
6. La adherencia y tolerancia de ambos tratamientos es alta, superior en el caso de la terapia inhalada.
7. La corticoterapia inhalada es una opción terapéutica recomendable en pacientes con colapso traqueal sintomático, máxime cuando el uso de corticoterapia oral está desaconsejado/contraindicado.
8. El método de gradación de los signos clínicos (puntuación clínica final), diseñado para este estudio, ha sido útil clínicamente para la cuantificación de los signos clínicos de perros con colapso traqueal de cara a la decisión de iniciar tratamiento y valorar su respuesta.

**RESUMEN**

## 7. RESUMEN

El colapso traqueal (CT) es una de las causas de obstrucción parcial de las vías aéreas más frecuentes en el perro de razas toys. Se trata de un síndrome clínico de dificultad respiratoria y de etiología desconocida. La radiografía torácica es una de las pruebas más usadas para el estadiaje del diagnóstico y durante varias décadas su tratamiento y manejo se ha basado en función de la gravedad de los signos clínicos mediante la administración de fármacos antitusígenos, broncodilatadores y corticoides.

Actualmente, no existen estudios prospectivos sobre la correlación entre parámetros clínicos y signos radiográficos, por lo que su relevancia en la aparición y gravedad del cuadro clínico ha sido pobremente estudiada. Por otra parte, en las publicaciones existentes sobre el tratamiento con corticoides inhalados (CI), no se ha establecido protocolos, ni existe consensos sobre su uso en pequeños animales; en contra posición a la medicina humana donde es el método de elección terapéutico para este tipo de cuadros.

La presente tesis se ha basado en conseguir dos objetivos fundamentales:

- a) Correlacionar signos clínicos y radiográficos en perros con colapso traqueal,
- b) Valorar la eficacia, tolerancia y posibles efectos adversos de la fluticasona frente a la prednisona, por medio de un protocolo clínico basado en una escala de gradación clínica, para cuantificar los signos clínicos de perros con colapso traqueal.

Para ello hemos realizado una revisión bibliográfica meticulosa con la intención de conocer con exactitud la estructura y fisiología de las vías respiratorias de la especie canina. Además hemos analizado y comparado estudios previos a cerca de las técnicas y tratamientos actuales para el CT.

Por otra parte, hemos conseguido realizar un protocolo de media duración, que nos permite evaluar la eficacia de la fluticasona en perros con CT y detectar posibles efectos adversos.

Una vez obtenidos los registros se procedió al estudio estadístico de los datos. Para ello, se empleó un programa de estadística que proporcionó las medias, las desviaciones estándar y los rangos de los parámetros de cada prueba.

Se han incluido en el estudio 165 perros adultos de ambos sexos y diferentes pesos procedentes de la Clínica veterinaria 7 Vidas de Alicante y del Hospital Clínico

Veterinario de la Universidad de Murcia. Del total de perros incluidos, 128 perros fueron diagnosticados radiográficamente con CT y 57 de ellos, fueron tratados para paliar los síntomas.

Al correlacionar las medidas radiográficas directas, de los resultados obtenidos y sus índices vertebrales con los signos clínicos, se vio que solo existía una correlación negativa, entre episodios de disnea con el TR-MIN (Diámetro mínimo traqueal) ( $p=0.010$ ) al igual que con su índice ( $p=0.018$ ). También, se encontró una correlación negativa entre episodio de tos con el TR-MIN, TR-TORAX (diámetro traqueal a la entrada tórax) y con sus índices. Con respecto a la sensibilidad traqueal, se vio que existía una correlación negativa con la TR-LAR (diámetro traqueal entrada de la laringe), pero no con su índice, ni con el resto de signos clínicos.

Al comparar terapia inhalada (TI) ( $n=39$ ) frente terapia oral (TO) ( $n=18$ ), se obtuvieron mayores valores en la actividad en perros tratados con TI. Por otro lado, no se encontraron DS al comparar ambas terapias entre: disnea, tipo de tos, sensibilidad traqueal y tolerancia al ejercicio. Con respecto al jadeo, existe una disminución del 81,8% de los perros tratados con TI, frente 18,2% TO.

En cuanto a la sed, el 89,9% de los perros incrementaron la sed con TO y un 87,5% aumentaron la diuresis con TO, frente al 12,5% que fueron tratados con TI, evidenciando de este modo, la disminución de efectos secundarios sistémicos.

Y de este modo, concluimos que el método establecido mediante examen radiográfico junto con la escala de gradación clínica creada para nuestro estudio, nos permite registrar adecuadamente datos cuantitativos, pudiéndose establecer como protocolo clínico en el CT siendo provechoso para la posterior decisión al tratamiento. Por otro lado, los resultados de este estudio ponen de manifiesto la eficacia de la fluticasona frente a la prednisona para el control de la inflamación de las vías aérea en perros con CT además de la disminución de efectos secundarios sistémicos como la poliuria/polidipsia.

# SUMMARY

## 8. SUMMARY

The tracheal collapse (TC) is one of the causes of partial obstruction of the airways more frequent in toy dog breeds. It is a clinical syndrome of breathing difficulty and of unknown aetiology. The thoracic radiography is one of the most used proves for staging diagnosis and during various decades its treatment and control has been based on the severity of the clinical signs by means of administration of antitussive drugs, bronchodilators and corticosteroids.

At present, there are no prospective studies about the correlation between clinical parameters and radiographic signs, so its relevance in appearance and severity of the clinical chart has been poorly studied. On the other hand, in the existing publications about treatment with inhaled corticosteroids (CI), protocols have not been established, nor does there exist consensus about its use on small animals; as opposed to human medicine where it is the chosen therapeutic method for this type of conditions.

The present thesis has been based on achieving two fundamental objectives: a) correlate clinical and radiographic signs in dogs with tracheal collapse, b) evaluate efficiency, tolerance and possible adverse effects of fluticasone versus prednisone, by means of a clinical protocol based on a scale of clinical grading, to quantify the clinical signs of dogs with tracheal collapse.

For this we have completed a thorough bibliographic review so as to know exactly the structure and physiology of the airways of the canine specie. Also we have analysed and compared previous studies about the actual techniques and treatments for TC.

On the other hand, we have been able to complete an average length protocol that allows us to evaluate the effects of fluticasone in dogs with TC to detect the possible adverse effects.

Once the registers were obtained we proceeded to a statistical study of the data. A statistical programme was used for that, which provided the measurements, standard deviations and parameter ranges of each test.

165 adult dogs of different sex and different weight from the veterinary clinic 7 Vidas of Alicante and the Veterinary Hospital of Murcia University have been included in the study. Of all the dogs included, 128 dogs were diagnosed radiographically with TC and 57 of them were treated to alleviate the symptoms.

While correlating the direct radiographic measurements of the results obtained and their vertebral indices with clinical signs, we saw that there was only negative correlation, between episodes of dyspnoea with the TR-MIN (minimum tracheal diameter)( $p=0.010$ ) the same as its index ( $p=0.018$ ). A negative correlation was also found between a coughing episode with a TR-MIN, TR-TORAX (tracheal diameter of the chest entrance) and their indices. With respect to the tracheal sensibility, we saw that there was a negative correlation with the TR-LAR (tracheal diameter entrance of the larynx), but not with its index, nor with the rest of the clinical signs.

While comparing inhaled therapy (TI)( $n=39$ ) versus oral therapy (TO)( $n=18$ ), higher values in activity in dogs treated with TI were obtained. On the other hand, DS wasn't found while comparing both therapies among: dyspnoea, type of cough, tracheal sensibility and exercise tolerance. With respect to panting, there is a decrease of a 81,8% in the dogs treated with TI, versus 18,2% with TO. As to thirst, it increased in 89,9% of the dogs with TO and 87,5% of them increased their diuresis with TO, versus a 12,5% of the ones treated with TI, therefore evidencing, the decreasing systemic side effects.

And this way, we conclude that the method established by means of radiographic examination together with the clinical grading scale created by our study, allows us the register accurately the quantitative data, being able to establish as clinical protocol in TC and being useful for the further treatment decision. On the other hand, the results of this study show the fluticasone efficiency versus prednisone to control the inflammation of the air ways in dogs with TC as well as the decrease of systemic side effects like polyuria/polydipsia.

**ANEXOS**

## 9. ANEXOS

### 9.1. ANEXO I: Ficha de inclusión

<b>DATOS DEL PACIENTE</b>		Raza:	Edad:	Sexo:	Peso:	ICC (1-5):
Nombre:		Nº de Historia clínica:		Fecha:		

<b>ANAMNESIS:</b>		<input type="checkbox"/> Aislada	<b>Afecciones concomitantes</b>	<input type="checkbox"/> No
<b>Tipo de tos:</b>	<input type="checkbox"/> Paroxística		<input type="checkbox"/> Sí. Detallar: _____	
<b>Actividad:</b>	<b>Tos:</b>	<b>Apetito:</b>	<b>Heces:</b>	<b>Síncopes:</b>
<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Esporádica (<5/semana)	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Normales	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Disminuida	<input type="checkbox"/> Frecuente (>5/semana)	<input type="checkbox"/> Mucho	<input type="checkbox"/> Estreñimiento	<input type="checkbox"/> Sí. Frec: _____
<b>Tolerancia al ejercicio:</b>	<input type="checkbox"/> Muy frecuente (>1/día)	<input type="checkbox"/> Poco	<input type="checkbox"/> Diarrea	
<input type="checkbox"/> Muy buena	<input type="checkbox"/> Insidiosa	<input type="checkbox"/> Nada	<b>Orina:</b>	<b>Otros (especificar)</b>
<input type="checkbox"/> Buena	<input type="checkbox"/> Productiva		<input type="checkbox"/> Normal	_____
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> No productiva	<b>Sed:</b>	<input type="checkbox"/> Poliuria	_____
<input type="checkbox"/> Pobre		<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Oliguria	_____
<b>Jadeo:</b>		<input type="checkbox"/> Mucha	<b>Episodios de disnea severa:</b>	_____
<input type="checkbox"/> Normal		<input type="checkbox"/> Poca	<input type="checkbox"/> Sí	_____
<input type="checkbox"/> Frecuente		<input type="checkbox"/> Nada	<input type="checkbox"/> No	_____
<input type="checkbox"/> Muy frecuente				_____

<b>Medidas de la Traquea</b>	Laringe _____ mm.
	Máximo lumen _____ mm.
	Mínimo lumen _____ mm.
	Entrada del tórax (1ª Costilla) _____ mm.
	Carina _____ mm.
	5ª Vértebra torácica _____ mm

<b>Estado mental:</b>	<b>Disnea:</b>	<b>TRC:</b>
<input type="checkbox"/> Alerta	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> < 2 seg
<input type="checkbox"/> Deprimido	<input type="checkbox"/> Espiratoria	<input type="checkbox"/> > 2 seg
<input type="checkbox"/> No responde	<input type="checkbox"/> Inspiratoria	
	<input type="checkbox"/> Mixta	
	<input type="checkbox"/> Postura ortopneica	
	<input type="checkbox"/> Jadeo	
<b>Mucosas:</b>	Frecuencia: _____ rpm	
<input type="checkbox"/> Rosadas	respiratoria	
<input type="checkbox"/> Congestivas		
<input type="checkbox"/> Pálidas		
<input type="checkbox"/> Cianóticas		
	<b>Palpación traqueal:</b>	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Aumento de sensibilidad. Grado:

**PARAMETROS PARA LA TOMA DE DECISIÓN DE INICIO DE TRATAMIENTO Y ESTUDIO DE SU EFICACIA**

EPISODIOS DE DISNEA		TIPO DE TOS		EPISODIOS DE LA TOS		SENSIBILIDAD PALPACION TRAQUEAL	
0	No	+1	Aislada	0	Esporádica(< 5 días sema	0	Normal
+1	Poco frecuen	+3	Paroxística	+2	Frecuente(> 5 días sema	+1	Moderada
+2	Muy frecuen			+3	Muy frecuente(> 1 día)	+2	Alta
				+4	Insidiosa	+3	Hiperreactiva(tos mantenida)

**Puntuación final del paciente**  (tratar a partir de +5 puntos)

**TRATAMIENTO:** Grupo de estudio en el que se incluye: **A (oral)** **B (aerosol)** **C (no requiere terapia)**

**Terapia previa para CT**

- No
- Sí. Detallar: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- 
- \_\_\_\_\_
- 

**Otra terapia concomitante:**

- No
- Sí. Detallar: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

**Prescripción adicional a la terapia del grupo de estudio:**

- Antitusígeno \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- Antibiótico \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- 
- Otros
- (detallar): \_\_\_\_\_

**Comentarios**

**adicionales:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

-



**9.2.ANEXO II:** Ficha propietario seguimiento en casa. Semana 1 y 3 del estudio.

**FICHA DE SEGUIMIENTO SEMANAL:** Fecha \_\_\_\_\_

<b>INFORMACION EN RELACION CON LA SINTOMATOLOGIA</b> (marque con una cruz lo que corresponda)					
<b>ACTIVIDAD</b>		<b>TOLERANCIA AL EJERCICIO</b>		<b>TIPO DE TOS</b>	
<input type="checkbox"/>	Sin cambios	<input type="checkbox"/>	Sin cambios	<input type="checkbox"/>	Esporádica(< 5 semana)
<input type="checkbox"/>	Aumentado	<input type="checkbox"/>	Aumentado	<input type="checkbox"/>	Frecuente(> 5 semana)
<input type="checkbox"/>	Disminuido	<input type="checkbox"/>	Disminuido	<input type="checkbox"/>	Muy frecuente(> 1 día)
<b>JADEO</b>		<b>SED</b>		<b>ORINA</b>	
<input type="checkbox"/>	Sin cambios	<input type="checkbox"/>	Sin cambios	<input type="checkbox"/>	Sin cambios
<input type="checkbox"/>	Aumentado	<input type="checkbox"/>	Aumentado	<input type="checkbox"/>	Aumentado
<input type="checkbox"/>	Disminuido	<input type="checkbox"/>	Disminuido	<input type="checkbox"/>	Disminuido

<b>INFORMACION EN RELACION CON EL METODO APLICADO</b> (marque con una cruz lo que corresponda)			
<b>GRADO DE SEGUIMIENTO DE LA PAUTA</b> (¿recibe la medicación cuando le corresponde?)		<b>TOLERANCIA AL METODO UTILIZADO</b> (¿Acepta la administración de la medicación?)	
<input type="checkbox"/>	Siempre	<input type="checkbox"/>	Excelente
<input type="checkbox"/>	En general, sí	<input type="checkbox"/>	Buena
<input type="checkbox"/>	Sí, ha recibido sus tomas aunque no siempre a la hora que le tocaba	<input type="checkbox"/>	Regular
<input type="checkbox"/>	No, no hemos podido respetar las tomas ni las horas de administración	<input type="checkbox"/>	Mala
<input type="checkbox"/>	Hemos suspendido el tratamiento	<input type="checkbox"/>	Imposible de administrar

### 9.3.ANEXO III: Ficha control veterinario. Semana 2 y 4 del estudio

<b>DATOS DEL PACIENTE</b>	Raza:	Edad:	Sexo:	Peso:	ICC (1-
Nombre:	Nº de Historia clínica:	Fecha:			

<b>ANAMNESIS:</b>	<b>Tipo de tos:</b> <input type="checkbox"/> Aislada <input type="checkbox"/> Paroxística	<b>Afecciones concomitantes</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí. Detallar: _____ _____ _____
<b>Actividad:</b> <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Disminuida <b>Tolerancia al ejercicio:</b> <input type="checkbox"/> Muy buena <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Pobre <b>Jadeo:</b> <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Frecuente <input type="checkbox"/> Muy frecuente	<b>Tos:</b> <input type="checkbox"/> Esporádica (<5/semana) <input type="checkbox"/> Frecuente (>5/semana) <input type="checkbox"/> Muy frecuente (>1/día) <input type="checkbox"/> Insidiosa <input type="checkbox"/> Productiva <input type="checkbox"/> No productiva	<b>Apetito:</b> <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <b>Sed:</b> <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Mucha <input type="checkbox"/> Poca <input type="checkbox"/> Nada
		<b>Heces:</b> <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Estreñimiento <input type="checkbox"/> Diarrea <b>Orina:</b> <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Poliuria <input type="checkbox"/> Oliguria <b>Episodios de disnea severa:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
		<b>Síncopes:</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí. Frec: _____ <b>Otros (especificar)</b> _____ _____ _____

**PARAMETROS PARA LA TOMA DE DECISIÓN DE INICIO DE TRATAMIENTO Y ESTUDIO DE SU EFICACIA**

EPISODIOS DE DISNEA		TIPO DE TOS		EPISODIOS DE LA TOS		SENSIBILIDAD PALPACION TRAQUEAL	
0	No	+1	Aislada	0	Esporádica (< 5 días semana)	0	Normal
+1	Poco frecuente	+3	Paroxística	+2	Frecuente (> 5 días semana)	+1	Moderada
+2	Muy frecuente			+3	Muy frecuente (> 1 día)	+2	Alta
				+4	Insidiosa	+3	Hiperreactiva (tos mantenida)

**Puntuación final del paciente**  (tratar a partir de +5 puntos)

**OBSERVACIONES:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## 9.4. ANEXO IV: Índice figuras

- FIGURA 1. Corte sagital del perro.
- FIGURA 2. Radiografía lateral perro normal mostrando estructuras de vías respiratorias altas.
- FIGURA 3. Radiografía lateral perro de 9 años con mineralización de cartilagos laringeos y traqueales.
- FIGURA 4. Corte transversal de la pared dorsal de la tráquea de un perro.
- FIGURA 5. Esquema estructural del epitelio respiratorio.
- FIGURA 6. Corte histológico de cartilago hialino.
- FIGURA 7. Ramificación de la vía aérea.
- FIGURA 8. Diagrama que muestra los movimientos respiratorios.
- FIGURA 9. Aparato mucociliar y de drenaje.
- FIGURA 10. Esquema representativo de las porciones traqueales cervical y torácico en respiración fisiológica.
- FIGURA 11. Representación anatómica del Colapso traqueal.
- FIGURA 12. Interrelación de posibles factores causantes de del colapso traqueal.
- FIGURA 13. Radiografía lateral con Colapso Traqueal torácico.
- FIGURA 14. Grados Colapso traqueal por traqueoscopia.
- FIGURA 15. Imagen ecográfica en corte transversal del primer anillo traqueal sin Colapso traqueal.
- FIGURA 16. Destino de los corticoides inhalados.
- FIGURA 17. Sistema de administración de aerosol MDI.
- FIGURA 18. Cámaras espaciadoras con acoples embudos caseros a modo de mascarilla.
- FIGURA 19. Guías para el uso de medicación inhalada en enfermedades respiratorias.
- FIGURA 20. Sten metálico autoexpansible de nitinol.
- FIGURA 21. Radiografías laterales antes y después colocación intratraqueal del stent de nitinol autoexpandible en un perro con colapso traqueal.
- FIGURA 22. Esquema general del estudio.
- FIGURA 23. Radiografías lateral con colapso Traqueal cervical.
- FIGURA 24. Radiografía lateral derecha del cuello y tórax, mostrando los puntos donde se realizan las mediciones.

FIGURA 25. Modo de administración de medicación inhalada por medio de cámara espaciadora y botella de agua a modo de mascarilla.

FIGURA 26. Diagramas de cajas y bigotes (box and whisker) comparando variables edad, peso e índice de condición corporal entre el grupo con CT y el grupo Control.

FIGURA 27. Diagramas de cajas y bigotes( box and whisker) comparando parámetros radiográficos directos entre perros con CT y grupo control.

FIGURA 28. Diagramas de cajas y bigotes (box and whisker) comparando parámetros radiográficos en índices (/5V) entre perros con CT y grupo control.

FIGURA 29. Porcentaje de animales en función de la tolerancia al método.

FIGURA 30. Porcentaje de animales en función del seguimiento.

FIGURA 31. Gráfico de barras de la actividad registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 32. Gráfico de barras comparando los episodios de disnea en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 33. Gráfico de barras comparando tipo de tos registrado en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 34. Gráfico de barras comparando episodios de tos registrada en los distintos puntos de revisión en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 35. Gráfico de barras comparando de la sensibilidad traqueal registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 36. Gráfico de barras comparando de la tolerancia al ejercicio registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 37. Gráfico de barras comparando el jadeo registrado en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 38. Gráfico de barras comparando la sed registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 39. Gráfico de barras comparando valores de orina registrados en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 40. Gráfico de barras comparando de puntuación final registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de tratamiento inhalado y oral.

FIGURA 41. Gráfico de barras comparando episodios de tos registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

FIGURA 42. Gráfico de barras comparando la tolerancia al ejercicio registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

FIGURA 43. Gráfico de barras comparando episodios de disnea registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

FIGURA 44. Gráfico de barras comparando valores de orina registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

FIGURA 45. Gráfico de barras comparando la sed registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

FIGURA 46. Gráfico de barras comparando el jadeo registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

FIGURA 47. Gráfico de barras comparando el tipo de tos registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

FIGURA 48. Gráfico de barras comparando la actividad registrada en los distintos puntos de revisión, en el grupo de cardiópatas y no cardiópatas.

## 9.5. ANEXO V: Índice tablas

TABLA 1. Clasificación de grados de Colapso traqueal por endoscopia.

TABLA 2. Dosis de fármacos empleados para tratar enfermedades respiratorias en perros.

TABLA 3. Depósito de lugar de deposición en vías aéreas dependiendo del diámetro de partículas inhalada.

TABLA 4. Escalas de gradación clínica usadas para cuantificar los signos clínicos en perros con Colapso traqueal en este estudio.

TABLA 5. Reseña de los animales incluidos en el estudio de variables clínicas y radiográficas.

TABLA 6. Analisis descriptivo observado. Comparativa entre el grupo control y grupo CT con sus medidas radiográficas. El intervalo de confianza se obtiene de la diferencia de las medias.

TABLA 7. Tabla de correlaciones entre edad, peso e índice condición corporal con los signos clínicos de CT

TABLA 8. Correlación edad, peso e índice condición corporal y las variables radiográficas directas.

TABLA 9. Correlación entre signos radiográficos directos y signos clínicos.

TABLA 10. Correlación entre signos radiográficos indirectos y signos clínicos.

TABLA 11. Comparación entre ambos grupos (terapia inhalada y terapia oral) en el momento de la inclusión.

TABLA 12. Enfermedades concomitantes en el momento de la inclusión

## 9.6.ANEXO VI: Abreviaturas:

<b>CI</b>	Corticoide inhalado.
<b>CT</b>	Colapso traqueal.
<b>Cd</b>	Cardiópatas.
<b>EDAC</b>	Excesivo colapso dinámico de las vías aéreas.
<b>FP</b>	Fluticasona propionato.
<b>HPAA</b>	Eje Hipotálamo hipofisario.
<b>MTR</b>	Membrana traqueal redundante.
<b>NC</b>	No cardiópatas.
<b>Pc</b>	Punto de control.
<b>PF</b>	Puntuación final.
<b>TCV</b>	Tamaño cardíaco vertebral.
<b>TR-LAR</b>	Medida lumen traqueal a la altura laringe.
<b>TR-MAX</b>	Medida lumen traqueal máximo.
<b>TR-MIN</b>	Medida lumen traqueal mínimo.
<b>TR-TORAX</b>	Medida lumen traqueal a la altura de la entrada del tórax.
<b>TR-CARINA</b>	Medida lumen traqueal a la altura de la carina.
<b>TI</b>	Terapia inhalada.
<b>TO</b>	Terapia Oral.
<b>TM</b>	Traqueomalacia.
<b>TBM</b>	Traqueobroncomalacia.

# BIBLIOGRAFLA

---

**10.BIBLIOGRAFIA**

1. Macready, D.M., L.R. Johnson, and R.E. Pollard, *Fluoroscopic and radiographic evaluation of tracheal collapse in dogs: 62 cases (2001-2006)*. J Am Vet Med Assoc, 2007. **230**(12): p. 1870-6.
2. Herrtage, M.E. and R. White, *Management of tracheal collapse in Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*, J.D. Bonagura and R.W. Kirk, Editors. 2000: Saunders, Philadelphia p. 796-801.
3. Mason, R.A. and L.R. Johnson, *Tracheal collapse*, in *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*, L.G. King, Editor. 2004, WB Saunders: St. Louis, Missouri. p. 346–355.
4. Johnson, L.R. and W.H. Fales, *Clinical and microbiologic findings in dogs with bronchoscopically diagnosed tracheal collapse: 37 cases (1990-1995)*. J Am Vet Med Assoc, 2001. **219**(9): p. 1247-50.
5. Johnson, L.R. and R.E. Pollard, *Tracheal collapse and bronchomalacia in dogs: 58 cases (7 /2001-1 /2008)*. J Vet Intern Med, 2009. **24**(2): p. 298-305.
6. Ettinguer, S.J. and B. Kantrowitz, *Diseases of the trachea in Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat* S.J. Ettinger and E.C. Feldman, Editors. 2005, Saunders: St. Louis. p. 1217-1232.
7. Dallman, M.J., R.C. McClure, and E.M. Brown, *Histochemical study of normal and collapsed tracheas in dogs*. Am J Vet Res, 1988. **49**(12): p. 2117-25.
8. Dallman, M.J. and E.M. Brown, *Statistical analysis of selected tracheal measurements in normal dogs and dogs with collapsed trachea*. Am J Vet Res, 1984. **45**(5): p. 1033-7.
9. Huber, M.L., et al., *Assessment of current techniques for determining tracheal luminal stenosis in dogs*. Am J Vet Res, 1997. **58**(10): p. 1051-4.

10. Aquino, S.L., et al., *Acquired tracheomalacia: detection by expiratory CT scan*. J Comput Assist Tomogr, 2001. **25**(3): p. 394-9.
11. Dallman, M.J., R.C. McClure, and E.M. Brown, *Normal and collapsed trachea in the dog: scanning electron microscopy study*. Am J Vet Res, 1985. **46**(10): p. 2110-5.
12. Kalra, A., et al., *Excessive dynamic airway collapse for the internist: new nomenclature or different entity?* Postgrad Med J, 2011. **87**(1029): p. 482-6.
13. Dabanoglu, I., M.K. Ocal, and M.E. Kara, *A quantitative study on the trachea of the dog*. Anat Histol Embryol, 2001. **30**(1): p. 57-9.
14. Eom, K., et al., *Ultrasonographic evaluation of tracheal collapse in dogs*. J Vet Sci, 2008. **9**(4): p. 401-5.
15. Johnson, L., *Tracheal collapse. Diagnosis and medical and surgical treatment*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2000. **30**(6): p. 1253-66, vi.
16. Rudorf, H., M.E. Herrtage, and R.A. White, *Use of ultrasonography in the diagnosis of tracheal collapse*. J Small Anim Pract, 1997. **38**(11): p. 513-8.
17. Harvey, C.E. and E.A. Fink, *Tracheal diameter: Analysis of radiographic measurements in brachycephalic and nonbrachycephalic dogs* J Am Anim Hosp Assoc, 1982. **18**: p. 570-576
18. Barnes, N.C., *The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences*. Prim Care Respir J, 2007. **16**(3): p. 149-54.
19. Murillo, M.D., *Ventilación pulmonar*, in *Fisiología veterinaria*, S. García, Editor. 1995, McGraw-Hill Interamericana. p. 383-395.
20. Guyton, A.D. and J.E. Hall, *Ventilación pulmonar* in *Tratado de Fisiología médica.*, A.D.G.e. al, Editor. 2003: McGraw-Hill Interamericana Madrid p. 525-538.

21. Robinson, N.E., *Visión general de la función respiratoria: ventilación pulmonar* in *Fisiología veterinaria 3ª edición*, J.G. Cunningham, Editor. 2003: Elsevier Saunders. Madrid p. 468-478
22. Constanzo, L.S., *Fisiología Respiratoria*, in *Fisiología*, L.S. Costanzo, Editor. 2000, McGraw-Hill Interamericana México p. 177-225.
23. Schummer, A.S. and R. Nicker, *Respiratory System. General and Comparative in The Viscera of the Domestic Mammals. Second revised edition*, A.S. Schummer and R. Nicker, Editors. 1979: Verlag Paul Parey. Berlin. p. 211-281.
24. Crougch, J.E., *The respiratory System*, in *Text-Atlas of Cat Anatomy*, J.E. Crougch, Lea, and Febiger, Editors. 1969: Philadelphia. p. 152-154.
25. Hare, W.C.D., *Sistema respiratorio de los carnívoros. Tomo II.*, in *Anatomía de los animales domésticos*, R. Getty, S. Sisson, and J. Grossman, Editors. 1982: 5 ed. Ed. Masson p. 1710-1721.
26. Sandoval, J., *Esófago y tráquea: conformación y estructura. Capítulo 32*, in *Tratado de Anatomía Veterinaria Tomo III: Cabeza y Sistemas Viscerales*, J. Sandoval, Editor. 2000: Valdelafuente (León) p. 137-145.
27. Sandoval, J., *Cavidad nasal, faríngea y laríngea. Capítulo 31* in *Tratado de Anatomía Veterinaria Tomo III: Cabeza y Sistemas Viscerales*, J. Sandoval, Editor. 2000: Valdelafuente (León). p. 117-134.
28. Dallman, H., *Sistema respiratorio* in *Histología veterinaria*, H.D. Horts and E.M. Brown, Editors. 1976, Ed Acribia 1976;9:208-209.
29. Schwarze, E., *Compendio Anatomía Veterinaria. Tomo II.* , Acribia, Editor. 1984. p. 192-195.
30. Lawzewitsch, I.V., *Lecciones de histología veterinaria* J. Fernández, Editor. 1984, Hemisferio sur. p. 5-6.

31. Kate, A., *The pharynx, larynx, and trachea*, in *Textbook of veterinary diagnostic radiology*, D.E. Trall, Editor. 2013, Elsevier Saunders, St.Louis, Missouri, 6 Edition. p. 489-498.
32. <http://leninesquivel.blogspot.com.es/2015/08/el-aparato-respiratorio.html>.
33. Welsch, U., *Organos respiratorios* in *Estudio comparado de la citología e histología animal*, U. Welsch, Editor. 1976: urmo. p. 280-283.
34. Gázquez, A. and E. Durán, *Citología – histología comparada veterinaria tomo I*. 1982: Universidad de Córdoba. p. 65-72.
35. Kühnel, W., *Tejido conjuntivo y de sosten*, in *Atlas color de Citología e Histología* W. Kühnel, Editor. 2003: Ed. Panamericana, España. 11º Ed p. 100-157.
36. Hickey, A.J. and D.C. Thompson, *Physiology of the airways*, in *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, A.J. Hickey, Editor. 2004: Marcel Dekker, Inc. New York p. 1-30.
37. Sandoval, J., *Pulmones, pleuras y mediastinos: Generalidades. Capítulo 35.*, in *Tratado de Anatomía Veterinaria Tomo III: Cabeza y Sistemas Viscerales*, J. Sandoval, Editor. 2000: Valdelafuente (León). p. 193-216
38. Guyton, A.D. and J.E. Hall, *Principios físicos del intercambio gaseoso : difusión del oxígeno y del dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria*, in *Tratado de fisiología médica*, A.D. Guyton and col, Editors. 2003, McGraw-Hill Interamericana: Madrid. p. 549-560.
39. Boothe, D.M., *Drugs affecting the respiratory system*, in *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*. 2004, King Lg: St Louis, Missouri. p. 229-252.
40. Gourine, A.V., J.D. Wood, and G. Burnstock, *Purinergic signalling in autonomic control*. Trends Neurosci, 2009. **32**(5): p. 241-8.

41. Chang, A.B., *Cough, cough receptors, and asthma in children*. *Pediatr Pulmonol*, 1999. **28**(1): p. 59-70.
42. E.A Rozanski and J.E. Rush, *Acute and chronic cough*, in *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*, L.G. King, Editor. 2004: Saunders. St Louis, Missouri p. 42-46.
43. Polverino, M., et al., *Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc*. *Multidiscip Respir Med*, 2012. **7**(1): p. 5.
44. Widdicombe, J.G., *Neurophysiology of the cough reflex*. *Eur Respir J*, 1995. **8**(7): p. 1193-202.
45. Canning, B.J., N. Mori, and S.B. Mazzone, *Vagal afferent nerves regulating the cough reflex*. *Respir Physiol Neurobiol*, 2006. **152**(3): p. 223-42.
46. Fuller, R.W., C.M. Dixon, and P.J. Barnes, *Bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans*. *J Appl Physiol* (1985), 1985. **58**(4): p. 1080-4.
47. Midgren, B., et al., *Capsaicin-induced cough in humans*. *Am Rev Respir Dis*, 1992. **146**(2): p. 347-51.
48. Ariyananda, P.L. and J.E. Agnew, *Practical aspects of aerosol therapy in asthma (I)*. *Ceylon Med J*, 1996. **41**(4): p. 162-5.
49. Wong, C.H. and A.H. Morice, *Cough threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax*, 1999. **54**(1): p. 62-4.
50. Forsberg, K., et al., *Cough and bronchoconstriction mediated by capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea-pig*. *Pulm Pharmacol*, 1988. **1**(1): p. 33-9.
51. Chapman, R.W., et al., *A simple non-invasive method to measure the cough reflex in dogs*. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2001. **46**(1): p. 21-6.

- 
52. Reinero, C.R., et al., *Effects of drug treatment on inflammation and hyperreactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma*. Am J Vet Res, 2005. **66**(7): p. 1121-7.
53. Karlsson, J.A., G. Sant'Ambrogio, and J. Widdicombe, *Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction*. J Appl Physiol (1985), 1988. **65**(3): p. 1007-23.
54. Karlsson, J.A., *The role of capsaicin-sensitive C-fibre afferent nerves in the cough reflex*. Pulm Pharmacol, 1996. **9**(5-6): p. 315-21.
55. Tatar, M., G. Sant'Ambrogio, and F.B. Sant'Ambrogio, *Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs*. J Appl Physiol (1985), 1994. **76**(6): p. 2672-9.
56. Hoffman, A.M., *Airway physiology and clinical function testing*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2007. **37**(5): p. 829-43, v.
57. Ross, M.H. and W. Pawlina, *Tejido epitelial*, in *Histologia, Texto y Atlas color con Biología celular y molecular*, M.H. Ross and W. Pawlina, Editors. 2007 : Ed. Panamerica. 5ª Ed p. 108-158.
58. [http://www.asmainfantil.com/frontend/asmainfantil/imprimir.php?id\\_noticia=492](http://www.asmainfantil.com/frontend/asmainfantil/imprimir.php?id_noticia=492).
59. Antunes, M.B., D.A. Gudis, and N.A. Cohen, *Epithelium, cilia, and mucus: their importance in chronic rhinosinusitis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2009. **29**(4): p. 631-43.
60. Frerking, I., et al., *Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options*. Intensive Care Med, 2001. **27**(11): p. 1699-717.
61. Andreassen, S., et al., *The effect of tissue elastic properties and surfactant on alveolar stability*. J Appl Physiol (1985), 2010. **109**(5): p. 1369-77.
-

- 
62. Castro, L.L., et al., *Role of surfactant molecules in magnetic fluid: comparison of Monte Carlo simulation and electron magnetic resonance*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2008. **78**(6 Pt 1): p. 061507.
  63. Castro, R., et al., *Inhibition of Ca<sup>2+</sup> influx by surfactant in NR8383 alveolar macrophages*. Inflamm Res, 2008. **57**(10): p. 489-96.
  64. Eriksson, M., et al., *Surfactant protein C in canine pulmonary fibrosis*. J Vet Intern Med, 2009. **23**(6): p. 1170-4.
  65. Gold, W.M., et al., *Changes in airway mast cells and histamine caused by antigen aerosol in allergic dogs*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1977. **43**(2): p. 271-5.
  66. Barnes, P.J., K.F. Chung, and C.P. Page, *Inflammatory mediators and asthma*. Pharmacol Rev, 1988. **40**(1): p. 49-84.
  67. Scansen, B.A. and C. Weisse, *Tracheal collapse*, in *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*, J.D. Bongura and D.C. Twedt, Editors. 2014, Saunders Elsevier, St Louis, MO, USA p. 663-668.
  68. Tappin, S.W., *Canine tracheal collapse*. J Small Anim Pract, 2016. **57**(1): p. 9-17.
  69. Carden, K.A., et al., *Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review*. Chest, 2005. **127**(3): p. 984-1005.
  70. Murgu, S.D. and H.G. Colt, *Tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse*. Respirology, 2006. **11**(4): p. 388-406.
  71. Masters, I.B., et al., *Quantified tracheobronchomalacia disorders and their clinical profiles in children*. Chest, 2008. **133**(2): p. 461-7.
  72. Amis, T.C., *Tracheal collapse in the dog*. Aust Vet J, 1974. **50**(7): p. 285-9.

- 
73. Padrid, P. and T.C. Amis, *Chronic tracheobronchial disease in the dog*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1992. **22**(5): p. 1203-29.
  74. Johnson, L.R., *Terapeutica respiratoria*, in *medicina respiratoria clínica en el perro y el gato*. 2010: Multimedia Ediciones veterinarias. Barcelona. p. 39-59.
  75. <http://animalhealthcare.com/articles/>.
  76. Feist, J.H., T.H. Johnson, and R.J. Wilson, *Acquired tracheomalacia: etiology and differential diagnosis*. Chest, 1975. **68**(3): p. 340-5.
  77. Marolf, A., M. Blaik, and A. Specht, *A retrospective study of the relationship between tracheal collapse and bronchiectasis in dogs*. Vet Radiol Ultrasound, 2007. **48**(3): p. 199-203.
  78. Sun, F., et al., *Endotracheal stenting therapy in dogs with tracheal collapse*. Vet J, 2008. **175**(2): p. 186-93.
  79. Radlinsky, M.G., et al., *Evaluation of the Palmaz stent in the trachea and mainstem bronchi of normal dogs*. Vet Surg, 1997. **26**(2): p. 99-107.
  80. White, R.A.S. and J.M. Williams, *Tracheal collapse in the dog - is there really a role for surgery? A survey of 100 cases* J Small Animal Prac 1994;35: p. 191-196.
  81. Radlinsky, M.A. and T.W. Fossum, *Tracheal collapse in a young boxer*. J Am Anim Hosp Assoc, 2000. **36**(4): p. 313-6.
  82. Gonda, I., *Targeting by Deposition in Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, A.J. Hickey, Editor.: Marcel Dekker, Inc. New York 2004: 65-88.
  83. Bexfield, N.H., et al., *Management of 13 cases of canine respiratory disease using inhaled corticosteroids*. J Small Anim Pract, 2006. **47**(7): p. 377-82.
  84. Yeon, S.C., et al., *Sound signature for identification of tracheal collapse and laryngeal paralysis in dogs*. J Vet Med Sci, 2005. **67**(1): p. 91-5.

- 
85. GARCÍA, M., *Nuevas expectativas en el tratamiento del colapso traqueal en pequeños animales*. Revista complutense de ciencias veterinarias. , 2007. **vol 1(2)**.
  86. Smeak, D.D. *Colapso Traqueal: tratamientos tradicionales vs nuevas alternativas*. XXIV Congreso Anual de AMVAC, Madrid 2007.
  87. Tangner, C.H. and H.P. Hobson, *A retrospective study of 20 surgically managed cases of tracheal collapse*. Vet Surg 11, 1982: p. 146–149.
  88. Lindl Bylicki, B.J., L.R. Johnson, and R.E. Pollard, *Comparison of the Radiographic and Tracheoscopic Appearance of the Dorsal Tracheal Membrane in Large and Small Breed Dogs*. Vet Radiol Ultrasound, 2015. **56(6)**: p. 602-8.
  89. Nyland, T.G. and J.S. Mattoon, . *Small Animal Diagnostic Ultrasound 2nd* 2002, Saunders: Philadelphia. p. 285-304.
  90. Shih, J.Y., et al., *Sonographic imaging of the trachea*. J Ultrasound Med, 1997. **16(12)**: p. 783-90.
  91. Caro, A. and A. Soto, *Colapso traqueal en perros*. Felis et Canis, 2002 Diciembre. **60**: p. 49-59.
  92. A.Soto, A. Caro, and J.Bernal, *Colapso traqueal en al perro*. Consulta de difusión Veterinaria, 2001. **9**: p. 4147.
  93. Herrtage, M.E., *Medical management of tracheal collapse in Kirk ' s Current Veterinary Therapy XIV* J.D. Bongura and D.C. Twedt, Editors. 2009: Saunders Elsevier, St Louis, MO, USA . p. 630- 635.
  94. Hedlund, C.S., *Tacheal Collapse*. Probl Vet Med 3(2), 1991: p. 229-238.
  95. DESMON, J., *Mecanismos de acción de los fármacos in Farmacología y terapeutica veterinaria*, N.H. Booth and L.E. McDonald, Editors., Ed Acribia 1998.(4):27-40.
-

- 
96. Epperla, N. and F. McKiernan, *Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone*. Springerplus, 2015. **4**: p. 455.
  97. Mahlab-Guri, K., et al., *Inhaled fluticasone causes iatrogenic cushing's syndrome in patients treated with Ritonavir*. J Asthma, 2011. **48**(8): p. 860-3.
  98. Cohn, L.A., A.E. DeClue, and C.R. Reinero, *Endocrine and immunologic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy dogs*. J Vet Intern Med, 2008. **22**(1): p. 37-43.
  99. Melamies, M., et al., *Endocrine effects of inhaled budesonide compared with inhaled fluticasone propionate and oral prednisolone in healthy Beagle dogs*. Vet J, 2012. **194**(3): p. 349-53.
  100. Clark, D.J. and B.J. Lipworth, *Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients*. Thorax, 1997. **52**(1): p. 55-8.
  101. Lipworth, B.J., *Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis*. Arch Intern Med, 1999. **159**(9): p. 941-55.
  102. Adams, N., et al., *Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD002310.
  103. Hogger, P. and P. Rohdewald, *Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor*. Steroids, 1994. **59**(10): p. 597-602.
  104. Johnson, M., *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids*. J Allergy Clin Immunol, 1996. **97**(1 Pt 2): p. 169-76.
  105. Padrid, P., *Use of inhaled medications to treat respiratory diseases in dogs and cats*. J Am Anim Hosp Assoc, 2006. **42**(2): p. 165-9.

- 
106. Elwood, C.M., *The management of suspected allergic airway disease in dogs*. Veterinary Times,, 2005: p. 16-17.
  107. Stuart, B.O., *Deposition and clearance of inhaled particles*. Environ Health Perspect, 1984. **55**: p. 369-90.
  108. Padden, J., D. Skoner, and G. Hochhaus, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids*. J Asthma, 2008. **45 Suppl 1**: p. 13-24.
  109. Allen, D.B., et al., *Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(3 Suppl): p. S1-40.
  110. Bishop, M.J., R.P. Larson, and D.L. Buschman, *Metered dose inhaler aerosol characteristics are affected by the endotracheal tube actuator/adaptor used*. Anesthesiology, 1990. **73**(6): p. 1263-5.
  111. Gay, P.C., et al., *Metered dose inhalers for bronchodilator delivery in intubated, mechanically ventilated patients*. Chest, 1991. **99**(1): p. 66-71.
  112. O.Pascual. *Manejo de los inhaladores en Atención primaria. . Humidificación y aerosolterapia*. 2007 [cited 15/09/2008 15/09/2008].
  113. *Aerosol consensus statement. Consensus Conference on Aerosol Delivery*. Chest, 1991. **100**(4): p. 1106-9.
  114. <https://www.coflugo.org/desarrollo.asp?ids=118>.
  115. Newman, S.P., et al., *Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract*. Thorax, 1981. **36**(1): p. 52-5.
  116. Newman, S.P., et al., *Pressurised aerosol deposition in the human lung with and without an "open" spacer device*. Thorax, 1989. **44**(9): p. 706-10.
  117. Newman, S.P., et al., *Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device*. Thorax, 1984. **39**(12): p. 935-41.
-

- 
118. Newman, S.P., *Principles of metered-dose inhaler design*. Respir Care, 2005. **50**(9): p. 1177-90.
119. Newhouse, M. and M. Dolovich, *Aerosol therapy of asthma: principles and applications*. Respiration, 1986. **50 Suppl 2**: p. 123-30.
120. <http://www.aerodawg.com>.
121. Forns, M., L. Garcia, and J. Manubens, *Lesiones cutáneas asociadas a medicación inhalada*. Argos, 2012. **138**: p. 30-32.
122. Adamama-Moraitou, K.K., et al., *Conservative management of canine tracheal collapse with stanazolol: a double blinded, placebo control clinical trial*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011. **24**(1): p. 111-8.
123. Ettinger, S.J., *Diseases of the trachea and upper airways in Textbook of Veterinary Internal Medicine.*, S.J. Ettinger and E.C. Feldman, Editors. 2010. p. 1066-1087.
124. Rozanski, E.A., J.F. Bach, and S.P. Shaw, *Advances in respiratory therapy*, in *Veterinary Clinics Small Animal Practice. Respiratory physiology, diagnostics and disease*, L.R. Johnson, Editor. 2007; 37: Elsevier Saunders Philadelphia p. 963-974.
125. McKiernan, B.C., A.R. Smith, and M. Kissil, *Bacterial isolates from the lower trachea of clinically healthy dogs*. J Am Anim Hosp Assoc;20, 1984: p. 139-142
126. Moritz, A., M. Schneider, and N. Bauer, *Management of advanced tracheal collapse in dogs using intraluminal self-expanding biliary wallstents*. J Vet Intern Med, 2004. **18**(1): p. 31-42.
127. Sura, P.A. and D.J. Krahwinkel, *Self-expanding nitinol stents for the treatment of tracheal collapse in dogs: 12 cases (2001-2004)*. J Am Vet Med Assoc, 2008. **232**(2): p. 228-36.

- 
128. Buback, J.L., H.W. Boothe, and H.P. Hobson, *Surgical treatment of tracheal collapse in dogs: 90 cases (1983-1993)*. J Am Vet Med Assoc, 1996. **208**(3): p. 380-4.
129. Kim, J.Y., et al., *The safety and efficacy of a new self-expandable intratracheal nitinol stent for the tracheal collapse in dogs*. J Vet Sci, 2008. **9**(1): p. 91-3.
130. Woo, H.M., et al., *Intraluminal tracheal stent fracture in a Yorkshire terrier*. Can Vet J, 2007. **48**(10): p. 1063-6.
131. <http://infinitemedical.com/es/products/vet-stent-trachea/>.
132. Gellasch, K.L., et al., *Use of intraluminal nitinol stents in the treatment of tracheal collapse in a dog*. J Am Vet Med Assoc, 2002. **221**(12): p. 1719-23, 1714.
133. Coyne, B.E., et al., *Clinical and pathologic effects of a modified technique for application of spiral prostheses to the cervical trachea of dogs*. Vet Surg, 1993. **22**(4): p. 269-75.
134. Suter, P.F., *Thoracic radiography*, in *A text atlas of thoracic diseases of the dog and cat*. 1984: Switzerland, Wettswil. . p. 683-734.
135. Buchanan, J.W. and J. Bucheler, *Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs*. J Am Vet Med Assoc, 1995. **206**(2): p. 194-9.
136. Atkins, C., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease*. J Vet Intern Med, 2009. **23**(6): p. 1142-50.
137. Baumann, R., *UEBER DIE DOSRO-VENTRALE ABPLATTUNG DER LUFTRÖHRE* BERL MUNCHN TIERARZTL WSCHR 37, 1941: p. 445-447.
138. Mihaltan, F., et al., *[Tracheomalacia and secondary tracheopatia osteocondroplastica - a case report]*. Pneumologia, 2001. **50**(4): p. 250-7.
-

- 
139. Leonard, C.D., et al., *Changes in tracheal dimensions during inspiration and expiration in healthy dogs as detected via computed tomography*. Am J Vet Res, 2009. **70**(8): p. 986-91.
140. Silverman, S. and P.F. Suter, *Influence of inspiration and expiration on canine thoracic radiographs*. J Am Vet Med Assoc, 1975. **166**(5): p. 502-10.
141. Stern, E.J., et al., *Normal trachea during forced expiration: dynamic CT measurements*. Radiology, 1993. **187**(1): p. 27-31.
142. Harvey, C.E., *Review of results of airway obstruction surgery in the dogs*. J Small Anim Pract, 1983. **24**: p. 555-559.
143. Nelson, A.W., *Disease of the trachea.* , in *Textbook of small Animal Surgery 3rd*, D.H. Slatter, Editor. 2003: Saunders, Philadelphia. p. 858-862.
144. Spodnick, G.J. and B.S. Nwadike, *Surgical management of extrathoracic tracheal collapse in two large-breed dogs*. J Am Vet Med Assoc, 1997. **211**(12): p. 1545-8.
145. Dallman, M.J. and E.M. Brown, *Structural considerations in tracheal disease*. Am J Vet Res, 1979. **40**(4): p. 555-8.
146. Hedlund, C.S., *Tracheal resection and reconstruction*. Probl Vet Med, 1991. **3**(2): p. 210-28.
147. Rueda, J., et al., *Colapso traqueal*. Revista científica Avepa. vol 9 nº 4, 1989: p. 33-44.
148. Fingland, R.B., S.E. Weisbrode, and W.D. DeHoff, *Clinical and pathologic effects of spiral and total ring prostheses applied to the cervical and thoracic portions of the trachea of dogs*. Am J Vet Res, 1989. **50**(12): p. 2168-75.
149. Nelson, R.W. and C.G. Couto, *Disorders of the trachea and bronchi in Small animal internal medicine. 3rd S.L. Mosby, Editor. 2003. p. 169–177.*
-

- 
150. Schiller, A.G., L.C. Helper, and E. Small, *Treatment of tracheal collapse in the dog*. J Am Vet Med Assoc, 1964. **145**(7): p. 669-71.
  151. Ayres, S.A. and D.L. Holmberg, *Surgical treatment of tracheal collapse using pliable total ring prostheses: results in one experimental and 4 clinical cases*. Can Vet J, 1999. **40**(11): p. 787-91.
  152. Hedlund, C.S., *Surgery of the upper respiratory system: tracheal collapse in Small animal surgery, ed 2.*, F.W. Fossum, Editor. 2002: Philadelphia, Mosby. p. 740-744.
  153. Miller, G.K., et al., *Chronic effects of the novel glucocorticosteroid RPR 106541 administered to beagle dogs by inhalation*. Toxicol Pathol, 2000. **28**(2): p. 226-36.
  154. Padrid, P.A., et al., *Canine chronic bronchitis. A pathophysiologic evaluation of 18 cases*. J Vet Intern Med, 1990. **4**(3): p. 172-80.
  155. McKiernan, B.C., *Diagnosis and treatment of canine chronic bronchitis. Twenty years of experience*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2000. **30**(6): p. 1267-78, vi-vii.
  156. Garcia, E. and a. Et, *Insuficiencia suprarrenal secundaria a dosis altas de fluticasona inhalada*. Anales de pediatria, 2000; 52(5): p. 476-7.
  157. Todd, G.R., et al., *Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate*. Eur Respir J, 2002. **19**(6): p. 1207-9.
  158. Fitzgerald, D., et al., *Fluticasone propionate 750 micrograms/day versus beclomethasone dipropionate 1500 micrograms/day: comparison of efficacy and adrenal function in paediatric asthma*. Thorax, 1998. **53**(8): p. 656-61.
  159. Fabbri, L., et al., *Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group*. Thorax, 1993. **48**(8): p. 817-23.

- 
160. Dolovich, M., et al., *Clinical evaluation of a simple demand inhalation MDI aerosol delivery device*. Chest, 1983. **84**(1): p. 36-41.
  161. Boulet, L.P., et al., *Comparison of once- with twice-daily dosing of fluticasone propionate in mild and moderate asthma*. Can Respir J, 2000. **7**(3): p. 239-47.