

Fibrosis intersticial pulmonar idiopática en el West Highland White Terrier

El siguiente trabajo revisa las características clínicas y el protocolo diagnóstico de la fibrosis intersticial pulmonar idiopática en el West Highland White Terrier. A su vez, se ofrece una revisión de los trabajos publicados sobre esta frustrante enfermedad de etiología desconocida. Finalmente, se revisan las opciones terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: West Highland White Terrier, fibrosis intersticial pulmonar, presentación, diagnóstico, tratamiento, pronóstico.
Clin. Vet. Peq. Anim, 28 (1): 39-45, 2008

Y. Martínez

Hospital for Small Animals,
Roslin EH25 9RG, Royal
(Dick) School of Veterinary
Studies,
University of Edinburgh.

Introducción

La fibrosis intersticial pulmonar (FIP) es un síndrome clínico que agrupa diferentes procesos patológicos que conllevan inflamación y proliferación de fibroblastos en el intersticio pulmonar.

En medicina humana la FIP se subclasificó inicialmente en cinco categorías¹ y se amplió, posteriormente, a siete categorías o patrones histológicos²: pneumonía intersticial usual (PIU), pneumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria, pneumonía intersticial linfocítica, daño alveolar difuso (DAD), pneumonía organizante y pneumonía intersticial no específica.

Desgraciadamente, esta clasificación histopatológica no es equivalente a la terminología usada en el ámbito clínico, aportando más confusión a esta compleja entidad. Cabe destacar el uso del término *alveolitis criptogénica fibrosante* o *fibrosis pulmonar idiopática* en el caso de PIU y *pneumonía intersticial aguda* o *síndrome de distress respiratorio agudo* en el caso de DAD.

En el caso de perros y gatos, varias entidades clínicas relacionadas con fibrosis intersticial pulmonar han sido descritas³⁻¹¹. En el caso específico del West Highland White Terrier (WHWT), debido a la similitud clínica de la FIP idiopática en esta raza con la PIU en medicina humana, se propuso como modelo animal de estudio. Sin embargo, debido al desconocimiento de la patología de esta enfermedad, esta opción fue tratada con cautela por otros autores¹⁰. Recientes estudios basados en técnicas inmunohistoquímicas, histopatológicas y con microscopía electrónica definen un mecanismo patológico único, rechazando de este modo el uso del WHWT como modelo para la PIU humana¹². Cabe añadir que la alta incidencia en WHWT sugiere una base genética asociada a la raza, aunque esto no ha sido demostrado.

La incidencia real de FIP en el WHWT, así como en otros Terriers, se desconoce. Se ha sugerido una mayor incidencia en machos (60%), aunque estos datos se basaron en un estudio con 29 pacientes realizado en el Reino Unido⁵. No existen publicaciones referentes a la incidencia de FIP en WHWT en España, por lo que ésta también se desconoce. La enfermedad suele diagnosticarse en perros de edad avanzada (media 9 años), y presenta una progresión clínica lenta. Uno de los factores a considerar en el diagnóstico de FIP en WHWT es la tardía presentación clínica, debido a la atribución de signos clínicos a cambios asociados con la edad, que son vistos como "normales" por el propietario.

Los principales signos clínicos son intolerancia al ejercicio, taquipnea, disnea asociada a ejercicio y tos en fases más avanzadas^{10,13}. En fases terminales de la enfermedad, la principal característica es la cianosis asociada a ejercicio o en reposo. Pre-síncope y síncope han sido descritos en



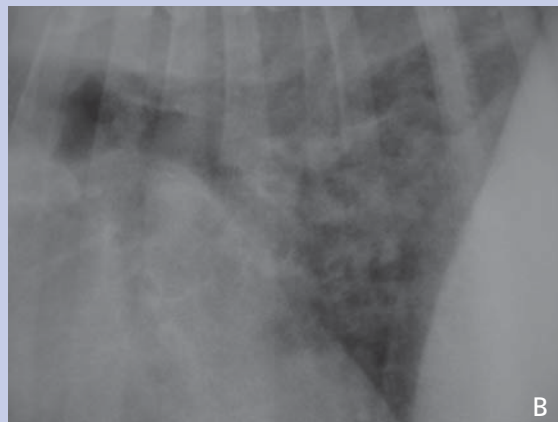
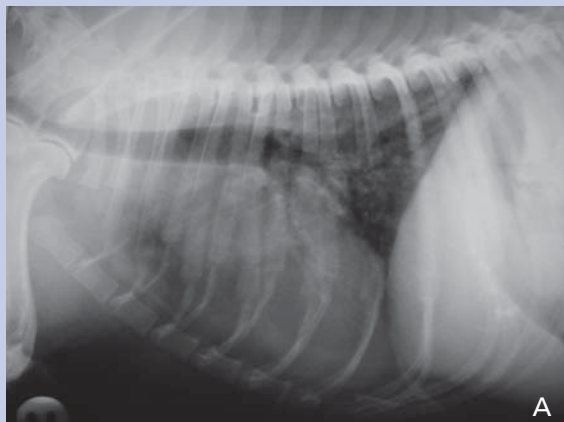


Figura 1. A. Radiografía lateral derecha de un WHWT de 10 años que se presentó con historia de síncope y disminución de la tolerancia al ejercicio. Se observa un patrón bronco-intersticial generalizado, elevación leve del ápex cardíaco (indicativo de cardiomegalia derecha), hepatomegalia y espondilosis a nivel de T4-T5. El vertebral heart score (VHS) es normal: 10.5 (ref < 10.5). **B.** Imagen ampliada del patrón pulmonar bronco-intersticial.

pacientes que sufren FIP, probablemente asociados a hipoxia cerebral debida a un insuficiente intercambio gaseoso pulmonar (como resultado de la enfermedad intersticial), aunque otras enfermedades (p. ej. síndrome del seno enfermo, bloqueos atrio-ventriculares, hipertensión pulmonar, enfermedad mixomatosa valvular avanzada) podrían estar involucradas en la patogenia. Cabe destacar la incidencia del síndrome del seno enfermo en WHWT en países como el Reino Unido¹⁴, mientras que esta enfermedad parece ser más común en otras razas, como el Schnauzer miniatura¹⁵, en la literatura americana.

La principal característica en la exploración física y en la auscultación pulmonar es la presencia de crepitaciones en la fase de inspiración, que suelen ser generalizadas y fáciles de detectar; sibilancias y ronquidos expiratorios pueden estar también presentes. Cabe destacar la alta similitud con la bronquitis crónica, donde la presentación clínica y el examen físico son muy similares a FIP. Estas dos patologías pueden coexistir, aunque no está clara la relación entre ellas.

La evolución de la enfermedad es lenta, y el pronóstico dependerá del grado de severidad en el momento del diagnóstico. La progresión de la enfermedad parece ser inevitable, degenerando en fallo respiratorio agudo que conduce a muerte, o a eutanasia. El tiempo de supervivencia parece variar entre 3 y 41 meses, con una media de supervivencia de 15,5 meses tras el diagnóstico de la enfermedad^{10,13}.

El diagnóstico de FIP se basa en la presentación clínica (con especial énfasis en la auscultación pulmonar), y las características radiográficas, broncoscópicas y en la tomografía axial computarizada (TAC), aunque el diagnóstico definitivo se obtiene tras la identificación histopatológica de las lesiones pulmonares. Debido a la variabilidad de la severidad clínica en el momento de la presentación, no siempre es posible efectuar el protocolo diagnóstico completo.

No existen cambios específicos en la hematología sanguínea o bioquímica sérica. No obstante, ésta debe llevarse

a cabo, ya que FIP suele presentarse en pacientes geriátricos que pueden sufrir otras enfermedades concomitantes (p. ej. hiperadrenocorticismo, fallo renal crónico, enfermedad dental, etc.). En el caso específico del hiperadrenocorticismo, han sido descritos cambios pulmonares a nivel del intersticio¹⁶, por lo que, en caso de sospecha clínica y hematológica, está indicada la realización de test específicos para el diagnóstico de esta endocrinopatía (test de supresión con dexametasona, test de estimulación con ACTH, ratio cortisol/ creatinina en orina). En un estudio previo de pacientes con diagnóstico de FIP, elevación de la fosfatasa alcalina y leucocitosis fueron observados en 3/29 y 1/29 de los casos respectivamente, aunque estos cambios fueron atribuidos a la administración exógena de glucocorticoides. La autora de este artículo ha observado una alta coincidencia de elevaciones leves de fosfatasa alcalina y alanin aminotransferasa, junto con apariencia radiográfica de hepatomegalia, en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, incluyendo WHWT con FIP. En un reciente estudio, se observó disfunción hepática en pacientes caninos con colapso traqueal¹⁷, especulándose un posible proceso hipóxico como responsable de esta alteración. No obstante, en el WHWT con FIP, esta posibilidad no ha sido evaluada. Finalmente, existe en la literatura un caso de FIP en un Staffordshire Bull Terrier hipotiroideo, aunque no se ha descrito una asociación directa entre estas dos entidades clínicas⁴.

El análisis de gases sanguíneos suele indicar alteraciones en la ventilación/perfusión, normalmente acompañadas de hipoxia (presión parcial de oxígeno disminuida) y normo o hipocapnia (presión parcial de dióxido carbónico normal o disminuida, respectivamente)⁴. Esto es debido a la mayor facilidad de difusión del dióxido de carbono frente al oxígeno en el intersticio y vasculatura pulmonar.

Aunque no existen estudios clínicos que relacionen enfermedad parasitaria pulmonar con FIP, algunos autores (entre ellos la autora de este artículo) abogan por el uso de desparasitadores (fenbendazol, milbemicina oxima, etc.)

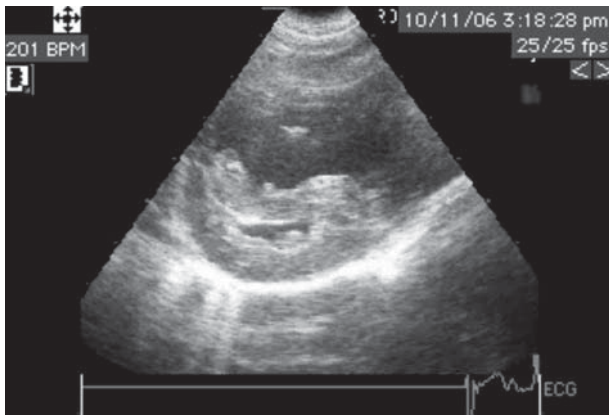


Figura 2. Imagen parasternal derecha de eje corto donde se observa aplanamiento del septum interventricular durante la fase de sístole. Esto es debido a altas presiones en el ventrículo derecho, asociadas a hipertensión pulmonar en este paciente.

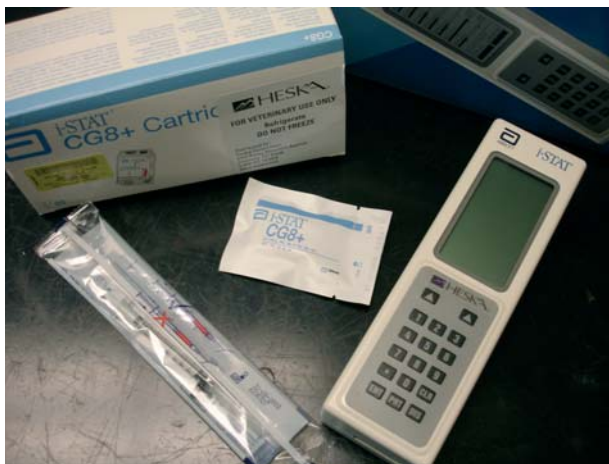


Figura 3. Aparato portátil para la determinación de gases sanguíneos. Nótese las jeringas utilizadas para la obtención de muestras arteriales, con cámara de aire. Las muestras venosas pueden resultar útiles para demostrar hipocapnia, como resultado de hiperventilación inducida por hipoxia arterial.

y análisis fecales (específicamente utilizando la técnica de Baerman) de forma rutinaria, para descartar patologías asociadas a parásitos como *Angiostrongilus vasorum*, *Oslers osleri*, *Filaroides hirti*, etc.

Los cambios radiográficos más importantes (Figs. 1 y 2) suelen ser la presencia de un patrón difuso intersticial y frecuente cardiomegalia derecha^{5,7,10,13}. Bronquiectasias, bullas y cambios enfisematosos pueden estar presentes. En caso de realización de radiografía torácica bajo anestesia general e insuflación torácica manual, reducción de la "compliance" pulmonar suele estar presente. Se desconoce la especificidad y sensibilidad de la radiografía como herramienta diagnóstica en FIP; sin embargo, en un estudio llevado a cabo por el Dr B. Corcoran y colaboradores para el diagnóstico de FIP en WHWT, la combinación de broncoscopia y radiografía torácica resultó tan efectiva como la combinación de broncoscopia y TAC de alta resolución, aunque esta última permitió

observar la distribución de las lesiones con más claridad que la radiografía torácica (datos aún no publicados, comunicación personal). La hipertensión arterial pulmonar (HP) parece ser una complicación común (a diferencia de fallo cardíaco congestivo derecho) y puede ser diagnosticada mediante ecocardiografía¹⁸. Suele ser bien tolerada por pacientes que sufren FIP, aunque, a veces, en casos de FIP avanzada y cianosis en reposo, es necesario la administración simultánea



Figura 4. Paciente de raza WHWT de 10 años que se presentó con tolerancia al ejercicio disminuida y episodios de síncope durante la realización de un análisis Holter. FIP fue sospechada tras el análisis de gases sanguíneos y la radiografía torácica. Adicionalmente, el paciente presentaba hipertensión pulmonar y enfermedad del seno enfermo. Debido al alto riesgo anestésico no se procedió a la realización de otras pruebas diagnósticas (TAC, broncoscopia, biopsia pulmonar). El paciente mejoró con tratamiento sintomático con teofilina y sildenafil.

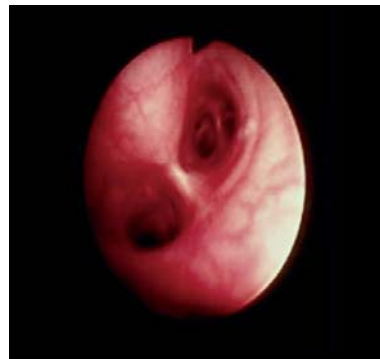


Figura 5. Imagen obtenida durante el examen broncoscópico de un WHWT con enfermedad intersticial. Nótese el colapso de las vías aéreas a nivel de la bifurcación traqueal. Imagen cortesía del Dr. Brendan Corcoran.



Figura 6. Imagen obtenida durante el examen broncoscópico de un paciente con enfermedad intersticial a nivel de vías aéreas distales. Se observa un colapso total dinámico. Imagen cortesía del Dr. Brendan Corcoran.

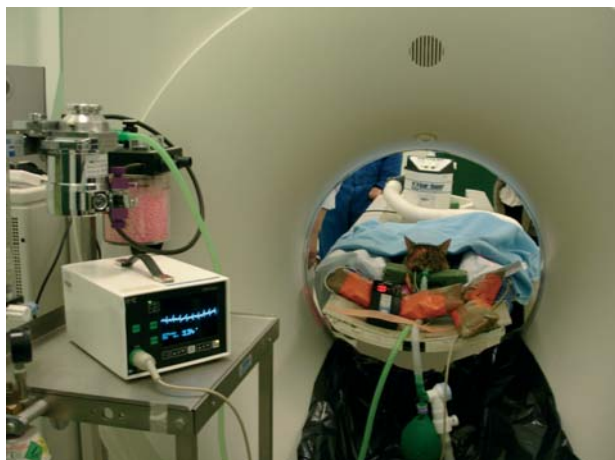


Figura 7. Paciente bajo anestesia general minutos antes de proceder a una tomografía axial computarizada de alta resolución. El proceso dura breves minutos. En este caso, el paciente es un gato con fibrosarcoma vacunal.

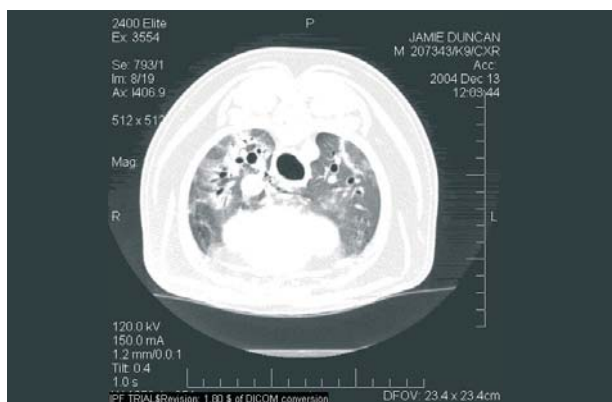


Figura 8. Imagen correspondiente a una tomografía axial computarizada de alta resolución llevada a cabo en un paciente con fibrosis intersticial moderada. Se observa la presencia de engrosamiento subpleural y peribroncovascular, así como la apariencia de "cristal glaseado", particularmente en el hemitórax derecho. Imagen cortesía del Dr. Brendan Corcoran.

de oxígeno mediante máscara. Dilatación de las cámaras cardíacas derechas, aplanamiento del septum interventricular en el eje corto en el plano paraesternal derecho (Fig. 3) y dilatación de la base de la arteria pulmonar (comparada con la raíz aórtica) pueden ser evidentes en el análisis 2-D. El estudio Doppler de las velocidades pulmonares de salida, así como de la insuficiencia valvular pulmonar y tricúspide, son necesarios para el cálculo indirecto de los gradientes de presiones entre las cámaras cardíacas derechas (aplicando la ecuación de Bernuilli modificada) y, de este modo, la arteria pulmonar. El uso de técnicas de cateterización cardíaca directa no suelen ser usadas en el ámbito clínico para la medida de presiones cardíacas. Recientemente, el uso de los intervalos de tiempo sistólicos en los análisis de Doppler espectral ha sido propuesto para el diagnóstico de HP en WHWT con FIP¹⁸.

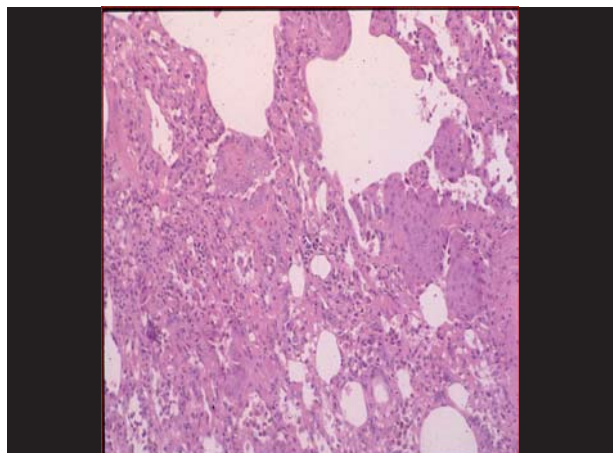


Figura 9. Fotomicrografía de una sección con tinción H&E de tejido pulmonar de un WHWT con fibrosis intersticial pulmonar idiopática, donde se observa engrosamiento severo de los septos alveolares con destrucción de la arquitectura pulmonar. Metaplasma escamosa, fibrosis alveolar e inflamación difusa se encuentran presentes. Imagen cortesía del Dr. Brendan Corcoran

En pacientes humanos con FIP idiopática, la ocurrencia de HP está reconocida, y se ha asociado a tiempos de supervivencia reducidos en función de la severidad de la HP^{19,20}. Incidencias de aproximadamente el 30% fueron observadas en un estudio con 79 pacientes con enfermedad intersticial pulmonar²⁰. A su vez, en un estudio retrospectivo con 88 pacientes con FIP con presión arterial pulmonar sistólica >50 mmHg (ref <25 mmHg), medida indirectamente mediante la técnica Doppler, el tiempo de supervivencia media observado fue de 0,7 años, frente a 4,1 y 4,8 años en pacientes con presiones arteriales pulmonares sistólicas entre 36-50 mmHg y <35 mmHg, respectivamente. No existen estudios de estas características en el caso de WHWT con FIP.

La bronquitis crónica debe ser descartada mediante estudio broncoscópico y lavado bronco-alveolar (con subsiguiente estudio citológico, cultivo y sensibilidad). Como estas dos entidades pueden coexistir^{5,10}, en caso de presencia de cambios broncoscópicos asociados con bronquitis crónica severa (eritema de la mucosa bronquial, exceso de secreción mucosa o mucopurulenta, mucosa irregular y edematosa, proliferaciones polipoides, colapso bronquial o traqueal (Fig. 4), bronquiectasias), deberemos ser cautos antes de diagnosticar directamente FIP. Sin embargo, en caso de observar sintomatología respiratoria grave y cambios leves asociados a bronquitis crónica, FIP debe ser sospechada. Se debe destacar la alta incidencia de colapsos dinámicos de vías respiratorias distales, asociados a la patología intersticial pulmonar (Fig. 5). De este modo, el examen broncoscópico resulta crucial para el diagnóstico de esta enfermedad, a la vez que ayuda a identificar enfermedades subyacentes y puede guiarnos a la hora de prescribir el tratamiento.

La tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución es una técnica ampliamente utilizada en el diagnóstico de FIP en humana²¹, y ha sido descrita en detalle en pacientes

caninos con FIP²⁰. Este método no invasivo puede presentar usos diagnósticos y pronósticos (Figs. 6,7) con ventajas diagnósticas frente a la radiografía torácica, aunque es necesario el uso de anestesia general. En un estudio²² llevado a cabo con 10 pacientes caninos con FIP (8 WHWT y 2 Cairn Terriers), imagen de "opacidad de cristal glaseado" fue identificada en fases iniciales de la enfermedad, mientras que otras anomalías como bronquiectasias y "patrón de panal de abeja" fueron observadas en fases más avanzadas, y engrosamiento intersticial fue observado en pacientes con enfermedad moderada y severa. En este estudio no se demostró una relación directa entre la gravedad de los signos clínicos y las alteraciones en la TAC²², aunque esto podría ser debido al limitado número de pacientes.

Finalmente, la biopsia pulmonar representa el método de diagnóstico definitivo, aunque no siempre es clínicamente posible en pacientes con enfermedad avanzada. La toma de muestras para biopsia mediante la técnica "keyhole" (técnica de cerradura) ofrece ventajas frente a la toracotomía ventral o esternal, aunque sigue siendo una técnica de riesgo en pacientes con enfermedad avanzada²³. En un estudio previo retrospectivo llevado a cabo con 11 pacientes caninos y 2 pacientes felinos con enfermedad pulmonar intersticial, en los que se procedió a la obtención de biopsia pulmonar, la técnica de "keyhole" resultó efectiva para la toma de muestras²³. No obstante, complicaciones durante el período posoperatorio fueron observadas en 8/13 pacientes (hipoxemia, pneumotórax, hemorragia pulmonar, problemas con la cicatrización de la incisión quirúrgica) y 2 pacientes requirieron eutanasia.

En pacientes geriátricos humanos con FIP, un alto riesgo de mortalidad ha sido descrito en caso de biopsia pulmonar, debido a exacerbación aguda de los signos clínicos²⁴. Estos casos avanzados, que no suelen responder a la terapia con corticosteroides, son probablemente más similares a los casos que los veterinarios observan en pacientes caninos.

Histopatológicamente la FIP se caracteriza por la proliferación de fibroblastos e inflamación a nivel del intersticio pulmonar y espacio alveolar (Fig. 8). Engrosamiento intersticial con distribución multifocal difusa o regional, hiperplasia de pneumocitos tipo II (envueltos en la generación de surfactante y en procesos de regeneración) e infiltrados celulares consistentes en linfocitos, células plasmáticas y macrófagos han sido descritos¹². En un estudio retrospectivo basado en 6 muestras de tejido pulmonar en 6 WHWT con FIP, pudo ser observado, mediante técnicas inmunohistoquímicas, un incremento del colágeno tipo III sobre tipo I en la matriz extracelular de pacientes *versus* controles. En este estudio se sugirió una regulación aberrante del colágeno como posible etiología en FIP en WHWT¹².

El tratamiento médico de FIP se basa en el uso de glucocorticoides (prednisona) y broncodilatadores (teofilina, terbutalina), aunque no existen estudios clínicos que apoyen esta información^{10,13}. Por lo tanto, no está claro si la mejoría se asocia a la existencia concomitante de bronquitis crónica, ya que la FIP es, por definición, una enfermedad irreversible (estadio terminal de inflamación crónica). Así mismo, en

caso de presencia de infecciones bacterianas secundarias, pueden observarse respuestas clínicas parciales tras la administración de antibióticos sistémicos. La respuesta al tratamiento es variable^{10,13} y dependerá del nivel de inflamación activa o fibrosis del paciente. La eutanasia es, a menudo, necesaria en estadios avanzados de la enfermedad^{10,13}.

Terapias inmunosupresoras (azatioprina²⁵, ciclofosfamida²⁶⁻²⁸) y antifibróticas (colchicina²⁹, D-penicilamina³⁰) han sido propuestas en humana, aunque con resultados desalentadores. Cabe destacar que no existen en humana estudios que comparen la efectividad de los corticosteroides *versus* placebo^{31,32}. No existe información sobre el uso de estas terapias en WHWT con IPF y, como en medicina humana, son necesarios estudios prospectivos con placebo para evaluar la respuesta clínica y el efecto sobre el tiempo de supervivencia, en pacientes tratados con corticosteroides.

En humana se han planteado nuevas terapias dirigidas a la función de los fibroblastos, en un intento de limitar la acumulación de matriz extracelular en el intersticio pulmonar³³. Dos de estos agentes son el interferon gamma³⁴, y la pirfenidona³⁵, con resultados prometedores. Otras terapias emergentes como la N-acetilcisteína y agentes anticoagulantes como la cumadina están bajo estudio³³. El trasplante de pulmón es la otra alternativa en pacientes humanos³⁶.

Tratamientos dirigidos a la HP pueden contemplarse como parte del tratamiento sintomático de la enfermedad. Para este fin, terapias basadas en análogos de prostaciclina (epoprostenol, iloprost, trepostinil), antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan) e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil) han sido propuestas en humana³⁷. En el caso concreto de HP secundaria a FIP, el sildenafil (Viagra®, Pfizer) parece ofrecer resultados prometedores³⁸. En el caso de pacientes caninos, el uso de sildenafil conllevó, en un estudio retrospectivo que incluía 13 pacientes con HP asociada a diferentes etiologías³⁹, una mejoría clínica. Desafortunadamente, el coste asociado a esta terapia es un factor limitante a tener en cuenta en estos casos. El autor de este trabajo ha observado mejoría clínica en pacientes con HP tratados con el inhibidor de la fosfodiesterasa 3 y 5 pimobendano (Vetmedin®, Boehringer-Ingelheim) aunque, para evaluar la respuesta clínica y los efectos en el tiempo de supervivencia con estas terapias en pacientes con FIP, son necesarios estudios controlados con placebo.

Agradecimientos

El autor desea agradecer a Dr. Brendan M. Corcoran MVB PhD DipPharm MRCVS y Anne T. French MVB CertSAM DVC DipECVIM-CA(Cardiology) MRCVS por su contribución mediante la aportación de material fotográfico y sugerencias en la elaboración de este manuscrito.



Title

Interstitial pulmonary fibrosis in the West Highland White Terrier

Summary

The interstitial pulmonary fibrosis is a poorly defined clinical entity that includes different clinical presentations and aetiologies. Although it has been described in different canine breeds and in feline patients, it seems to be particularly common in the West Highland White Terrier breed. In this breed, although alterations in collagen metabolism have been proposed as a potential aetiology, the real cause of the disease is unclear and it is therefore referred as idiopathic pulmonary fibrosis. The most common clinical signs are generalised inspiratory crackles on pulmonary auscultation and decreased exercise tolerance. The diagnosis is based on the clinical presentation and the presence of an interstitial lung pattern on thoracic radiographic examination. Further diagnostic tests, such as bronchoscopy, high resolution CT-scan, blood gas analysis and pulmonary biopsy can aid confirming the diagnosis. The medical treatment is based on oral steroids and bronchodilators, although the clinical response is variable and will depend on the presence of underlying pathologies such as chronic bronchitis. Pulmonary hypertension is thought to be a common complication, although right congestive heart failure is unlikely. Due to the progressive and chronic nature of the disease, the short-term prognosis is variable, whereas the long term prognosis is poor.

Key words: idiopathic interstitial pulmonary fibrosis, clinical signs, diagnosis, prognosis, treatment.

Bibliografía

- Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. En: Potchen SM et al (eds.): *Frontiers in pulmonary radiology*. New York: Grune and Stratton. 1969;102-141.
- Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology* 2002; 41:381-191.
- Darke, PGG, Gibbs C, Kelly DG et al.: Acute respiratory distress in the dog associated with paraquat poisoning. *Vet Rec* 1977;100:275-277.
- Corcoran BM, Duckes Mc-Ewan J, Rhind S et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis in a Staffordshire bull terrier with hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 1999;40:185-188.
- Corcoran BM, Cobb M, Martin MWS et al. Chronic pulmonary disease in West Highland White Terriers. *Vet Rec* 1999;144:611-161.
- Rhind SM, Gunn-Moore DA. Desquamative form of cryptogenic fibrosing alveolitis in a cat. *J Comp Pathol* 2000;123:226-229.
- Lobetti RG, Milner R, Lane E. Chronic idiopathic pulmonary fibrosis in five dogs. *J Am An Hosp Assoc* 2001;37:119-127.
- Gonçalves R, Tafuri WL, De Melo MN, Raso P, Tafuri WL. Chronic interstitial pneumonitis in dogs naturally infected with leishmania (Leishmania) Chagasi: a histopathological and morphometric study. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003;45(3):153-158.
- Cohn LA, Norris CR, Hawkinds EC, Dye JA, Johnson CA, Williams KJ. Identification and characterization of an idiopathic pulmonary fibrosis-like condition in cats. *J Vet Intern Med* 2004;18:632-641
- Corcoran BM. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*. Lesley G King. Ed Saunders, 2004.
- Williams K, Malarkey D, Cohn L, Patrick D, Dye J, Toews G. Identification of Spontaneous Feline Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Morphology and ultrastructural evidence for a type II pneumocyte defect. *Chest* 2005;125(6):2278-2288.
- Norris AJ, Naydan DK, Wilson DW. Interstitial lung disease in West Highland White Terriers. *Vet Path* 2005;42:35-41.
- Corcoran BM. Idiopathic pulmonary fibrosis of the West Highland White Terrier. In *proceedings of the 29th World Congress of the WSAVA*, Greece 2004.
- Moneva-Jordan A, Corcoran BM, French A, Dukes-McEwan J, Martine MWS, Luis Fuentes V, Hitchcock LS, Bonagura JD. Sick sinus syndrome in nine West Highland white terriers. *Vet Rec* 2001;148:142-147.
- Buchanan JW. Prevalence of cardiovascular disorders. In: Fox S.(ed.): *Textbook of canine and feline cardiology*. Ed Saunders, 2nd ed. Philadelphia. 1999
- Crawford, MA, Robertson S, Miller R. Pulmonary complications of Cushing's syndrome: metastatic mineralisation in a dog with high-dose chronic corticosteroid therapy. *J Am An Hosp Assoc* 1987; 23:85-87.
- Bauer NB, Schneider MA, Neiger R, Moritz A: Liver disease in dogs with tracheal collapse. *J Vet Intern Med* 2006;20:845-843-9.
- Schober KE, Baade H: Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland White Terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Intern Med* 2006;20:912-920.
- Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH: Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128(4):2393-2399.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129(3):746-752.
- Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease-the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology* 2006;49:334-342.
- Johnson VS, Corcoran BM, Wotton PR, Schwarz T, Sullivan M.: Thoracic

cic high-resolution computed tomographic findings in dogs with canine idiopathic pulmonary fibrosis. *J Small Anim Pract* 2005;46:381-388.

23. Norris CR, Griffey SM, Walsh P: Use of keyhole lung biopsy for diagnosis of interstitial lung diseases in dogs and cats: 13 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221(10):1453-7.

24. Parambil JG, Myers JL, Ryu J: Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005;128(5):3310-3315.

25. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE et.al.: Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291-296.

26. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M: Randomised controlled trial comparing prednisolone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44:280-288.

27. Zisman DA, Lynch JP, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martinez FJ: Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000;117(6):1619-1626.

28. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE, Brown KK: Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125(6):2169-2174.

29. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220-225.

30. Selman M, Carrillo G, Salas J, Pérez Padilla R, Pérez-Chavira R, Sansores R, Chapela R: Colchicine, D-Penicillamine, and Prednisone in the

treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A controlled clinical trial. *Chest* 1998;114:507-512.

31. Michaelson JE, Samuel MA, Roman J: Idiopathic pulmonary fibrosis. A practical approach for diagnosis and management. *Chest* 2000;118:788-794.

32. Swigris JJ, Kischner WG, Kelsey JL, Gould MK: Idiopathic pulmonary fibrosis. Challenges and opportunities for the clinician and investigator. *Chest* 2005;127(1):275-283.

33. Walter N, Collard HR, King TE: Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Throac Soc* 2006;3:330-338.

34. Bajwa EK, Ayas NT, Schulzer M, Mar E, Ryu JH, Malhotra A: Interferon-1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. A metaanalysis. *Chest* 2005;128(1):203-206.

35. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061-1069.

36. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA: Single vs bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:99-107.

37. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P, et al.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:2243-2278.

38. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131(3):897-899.

39. Bach JF, Rozanski E A, MacGregor J, Betkowski J M, Rush J E: Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20(5):1132-1135.



ADVANCE[®]

DA MÁS SALUD A LA SALUD DE TU GATO

*Él le gusta cómo sabe.
Y a ti, cómo le protege.*



Advance Cat una sabrosa manera de reforzar sus defensas

Tu gato, además de disfrutar comiendo, también tiene que protegerse de la llegada del invierno. Por eso Advance Cat le garantiza este doble beneficio: por un lado es un exquisito alimento elaborado a base de carne fresca y, por otro, sus propiedades nutritivas refuerzan su sistema inmunitario y lo mantienen más fuerte y sano. Una salud óptima que se refleja en su piel y en un pelo más brillante. Para que tu gato se relama de gusto.

Affinity Advance está disponible en las mejores clínicas veterinarias y tiendas especializadas.

