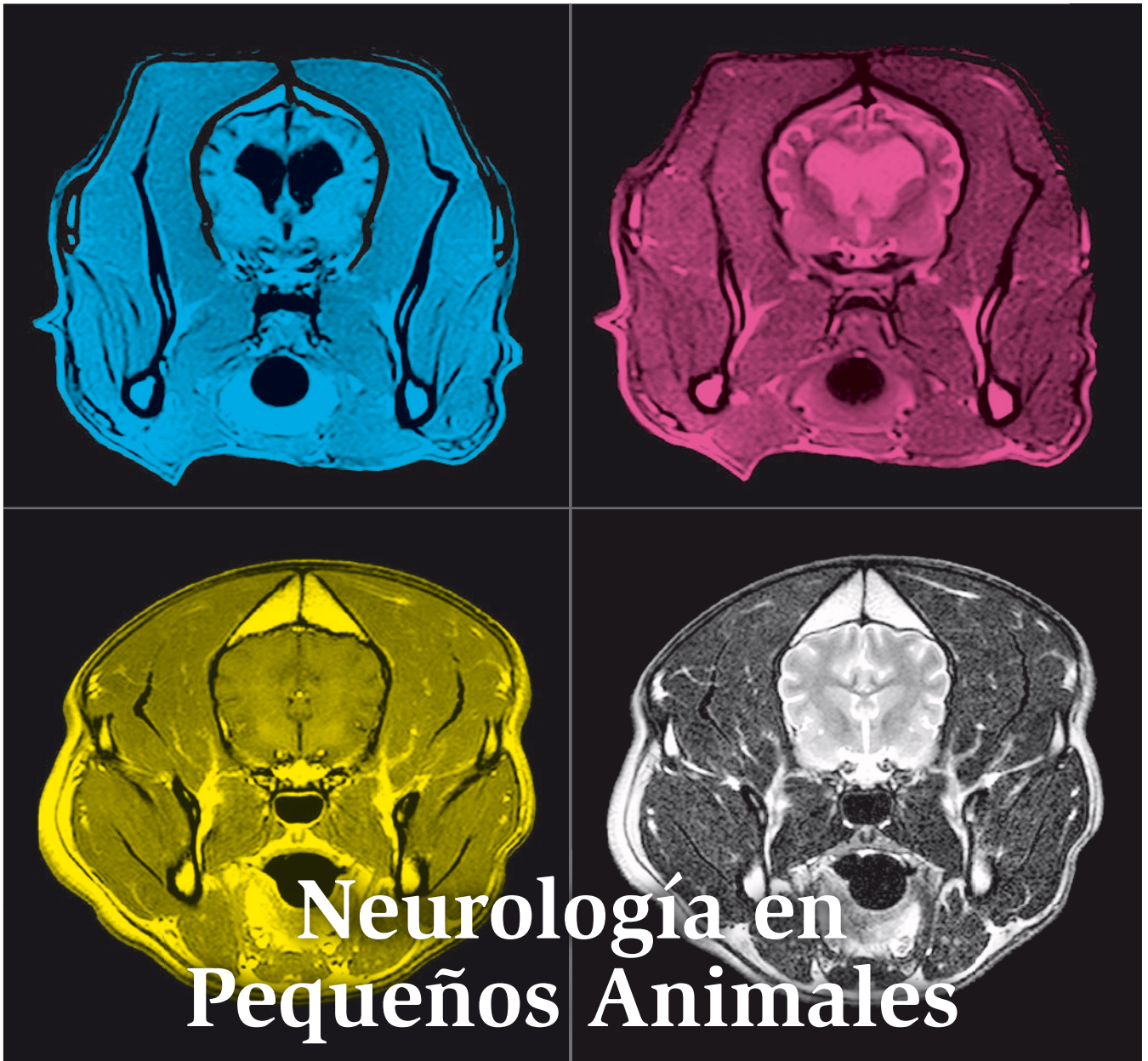


# f VETERINARY focus

#24.2  
2014 - \$10/10€

La revista internacional para el veterinario de animales de compañía



Tumores intracraneales en el perro • Cómo abordar... La marcha en círculos en el gato • Síndrome vestibular en el perro • Epidemiología de la epilepsia idiopática en el perro • Encefalopatías metabólicas adquiridas en el perro • Enfermedades por almacenamiento lisosomal en el perro • Síndrome de disfunción cognitiva en el gato • Lesión neurológica y dolor asociado



© Tourismus Salzburg



# 27th ANNUAL CONGRESS OF THE ESVD-ECVD



11-13 SEPTEMBER 2014  
**SALZBURG-AUSTRIA**

**Scientific and Continuing Education Programme**  
**Free communications and Posters**

### Conference topics:

- Otitis and middle ear disease
- Aetiology of food allergy and food trials
- What to do when it's not a cat or a dog
- MRSP
- Cytology in practice
- Practical pharmacology and drug interactions
- Compliance with treatment, and communicating effectively with clients
- Alopecia and hair cycle disorders
- Update on ectoparasite control
- Scaling
- Pathology - basic and advanced
- Journal clubs, and clinical updates
- How to get the most from a paper and how to spot cheating in clinical trials

President ESVD: Susan Paterson, UK  
 President ECVD: Richard Harvey, UK  
 President Scientific Organizing Committee: Tim Nuttall, UK  
 President Local Organizing Committee: Otto Fischer, Austria



[WWW.ESVD-ECVDCONGRESS.COM](http://WWW.ESVD-ECVDCONGRESS.COM)

Salzburg Congress [www.salzburgcongress.at](http://www.salzburgcongress.at)

El equipo de *Veterinary Focus* acepta ofrecimientos de ideas para escribir artículos, así como sugerencias de temas y autores, que deben dirigirse al director. *Veterinary Focus* tiene completamente reservado el derecho de reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, copiarse ni transmitirse de ninguna manera ni por ningún medio (ya sea gráfico, electrónico o mecánico), sin el consentimiento por escrito de los editores © Royal Canin 2014. No se han identificado de una manera especial los nombres patentados (marcas registradas). No obstante, de la omisión de esa información no puede deducirse que se trata de nombres no patentados y que, por tanto, puede utilizarlos cualquiera. Los editores no pueden asumir la responsabilidad sobre la información proporcionada acerca de las dosificaciones y los métodos de aplicación. Cada lector debe comprobar en la bibliografía adecuada que los detalles de este tipo son correctos. Puesto que los traductores han hecho todo lo posible por garantizar la precisión de sus traducciones, no puede aceptarse responsabilidad alguna sobre la exactitud de los artículos originales y, por consiguiente, tampoco las reclamaciones resultantes por negligencia profesional a este respecto. Las opiniones expresadas por los autores o los colaboradores no reflejan necesariamente las opiniones de los editores, los directores o los asesores editoriales.



**02 Tumores intracraneales en el perro**

*Peter Dickinson*

**11 Cómo abordar... La marcha en círculos en el gato**

*Alberto Cauduro y Paolo Favole*

**18 Síndrome vestibular en el perro**

*Thomas Flegel*

**25 Epidemiología de la epilepsia idiopática en el perro**

*Sharon Grayzel y Sandi Lefebvre*

**28 Encefalopatías metabólicas adquiridas en el perro**

*John Rossmeisl Jr.*

**36 Enfermedades por almacenamiento lisosomal en el perro**

*Sofía Cerda-González*

**42 Síndrome de disfunción cognitiva en el gato**

*Christos Karagiannis y Daniel Mills*

**48 Guía Royal Canin para recortar y guardar... Lesión neurológica y dolor asociado**

*Mark Epstein*



“Pienso, luego existo”, esta célebre frase la formuló René Descartes en 1637. Mientras que para este filósofo francés esta deducción fue un argumento indiscutible para demostrar la certeza de la existencia basándose en la capacidad de pensar, hoy en día también podemos deducir que para poder pensar es necesaria la compleja y sofisticada actividad del sistema nervioso, algo que al parecer Descartes daba por sentado.

El sistema nervioso es, de hecho, el sistema más complejo del organismo. El cerebro humano contiene cerca de cien billones de neuronas y mil billones de sinapsis, unas cifras que son difíciles de asimilar si no se es neurólogo. El sistema nervioso es excepcional, aunque seguramente, mientras estemos leyendo esta revista, no nos detengamos a reflexionar sobre lo increíble que es poder tener la capacidad de leer, comprender, pensar, etc. El sistema nervioso es, sin duda alguna, el principal controlador del organismo, que coordina todas las acciones, tanto voluntarias como involuntarias. Ningún animal puede “funcionar” si este sistema no “trabaja” adecuadamente. Aunque todavía no sabemos si los perros y los gatos pueden reflexionar filosóficamente, es probable que tengan la capacidad de pensar, comportarse y actuar razonadamente. El veterinario clínico es plenamente consciente de los problemas de comportamiento que pueden darse en los perros y los gatos.

La neurología puede resultar paradójica: por un lado, no somos conscientes o no valoramos la complejidad celular y molecular que conllevan las acciones “sencillas”, tales como caminar en línea recta, y por otro lado tendemos a considerar la neurología como una de las especialidades más complejas. Quizá en demasiadas ocasiones nos hemos bloqueado mentalmente ante un caso neurológico, dando por hecho que va a ser difícil su diagnóstico y tratamiento.

Es todo un reto, poder encontrar el sentido a toda la complejidad que acompaña al sistema nervioso. Dada la gran variedad de temas que se pueden abordar, hemos decidido seleccionar solo algunas patologías, con el objetivo de ampliar la formación clínica, y animar al veterinario a desafiar sus prejuicios y presunciones, y por supuesto, para hacerle pensar.

**Ewan McNeill - Editor en jefe**

**Comité editorial**

- Franziska Conrad, DVM, Comunicación científica, Royal Canin, Alemania
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Nutrición y asuntos científicos, Royal Canin, EEUU
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Comunicación científica y Asuntos externos, Royal Canin, Reino Unido
- María Elena Fernández, DVM, Costa Rica
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Ciencia y Comunicación Técnica, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Reino Unido
- Giulio Giannotti, BSc, Jefe de producto, Royal Canin, Italia
- Hervé Marc, Director global de asuntos corporativos, Royal Canin, Francia
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Director de comunicación veterinaria, Royal Canin, Francia

- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Nutricionista investigador, Royal Canin, Francia

**Control de la traducción**

- Elisabeth Landes, DVM (Alemán)
- Noemí Del Castillo, PhD (Español)
- Giulio Giannotti, BSc (Italiano)
- Matthias Ma, DVM (Chino)
- Yoshiko Nakamura, DVM (Japonés)
- Boris Shulyak, PhD (Ruso)

**Editor adjunto:** Buena Media Plus

**CEO:** Bernardo Gallitelli  
**Dirección:** 85, avenue Pierre Grenier  
92100 Boulogne-Francia

**Teléfono:** +33 (0) 1 72 44 62 00

**Editor jefe**

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

**Secretaría editorial**

- Laurent Cathalan  
lcathalan@buena-media.fr

**Material gráfico**

- Pierre Ménard

**Impreso en la Unión Europea**

ISSN 0965-4577

**Circulación:** 70.000 copias

**Depósito legal:** Junio 2014

**Portada:** imágenes John Rossmeisl Jr.

*Veterinary Focus* se publica en Inglés, Francés, Alemán, Italiano, Español, Japonés, Chino, Ruso y Polaco.

Los arreglos de licencia de los agentes terapéuticos propuestos para uso en especies de pequeños animales varían mucho a nivel mundial. En ausencia de una licencia específica, debe considerarse advertir sobre los posibles efectos secundarios, antes de la administración del medicamento.



# Tumores intracraneales en el perro



## ■ Peter Dickinson, BVSc, PhD, Dipl. ACVIM (Neurología)

Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de California, Davis (UCD), EE.UU.

El profesor Dickinson se licenció en Veterinaria por la Universidad de Liverpool en 1989. Tras trabajar durante un año como veterinario clínico de pequeños y grandes animales, se trasladó a la Universidad de Glasgow para realizar un internado en Anestesia y Cirugía. Obtuvo el título de Doctor en la Universidad de Glasgow con una tesis sobre Neurociencia del Desarrollo, y completó la residencia en Neurología y Neurocirugía en la Universidad de California, Davis (UCD). En el 2000, obtuvo la diplomatura en Neurología por el ACVIM y actualmente es profesor de Neurología y Neurocirugía en la UCD, además de Director del Laboratorio Petersen de Tumores Cerebrales. Su principal área de interés es la neurología, y dentro de ésta la caracterización de la genética molecular de las neoplasias cerebrales primarias y el desarrollo de nuevas terapias para los tumores cerebrales.

## ■ Introducción

Los tumores intracraneales constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los animales de compañía, especialmente en el perro. Gracias a la mayor disponibilidad de técnicas de imagen avanzadas y de equipos quirúrgicos especializados, junto con el mayor conocimiento de la biología básica de estos tumores, ha sido posible avanzar de forma significativa en el tratamiento y en los cuidados del paciente. En este artículo se resumen los aspectos clínicos, diagnósticos y

terapéuticos de los tumores intracraneales en el perro, además se hace mención a las nuevas áreas de investigación y de tratamiento que se llevan a cabo en la actualidad mediante ensayos clínicos.

## ■ Incidencia de los tumores intracraneales

Los únicos datos precisos sobre la verdadera incidencia de los tumores cerebrales en el perro se remontan a un estudio realizado en la década de los 60-70 en California del Norte. En dicho estudio la incidencia de neoplasias en el sistema nervioso fue de 14,5 casos en una población de 100.000 perros (1). Esta cifra es similar a la descrita en personas en EE.UU. con tumores primarios en el sistema nervioso central (SNC), siendo ésta de 20,59 casos en una población de 100.000 personas (2). Si se hace una comparación basada en los informes de las necropsias, lo cual es más preciso, resulta que los tumores intracraneales afectan al 2-4,5% de los perros y al ~2% de las personas según los datos publicados (3,4). Los tumores intracraneales se suelen clasificar como primarios (**Figura 1**), cuando tienen su origen dentro de la bóveda craneana, y como secundarios, cuando se originan en un lugar distante pero la invaden o metastatizan en el SNC. Las neoplasias secundarias representan aproximadamente el 50% de todos los tumores intracraneales, siendo las más frecuentes el hemangiosarcoma, los tumores de hipófisis, el linfoma, el carcinoma metastásico, el sarcoma histiocítico y la invasión del sistema nervioso por tumores intranasales (5). La frecuencia de los diferentes tipos de neoplasias primarias varía en función de los estudios, pero en términos generales, los meningiomas son los tumores más frecuentes, representando aproximadamente el 50% de los tumores primarios, seguidos de los gliomas y de los tumores del plexo coroideo (6). La mayoría de los tumores

## PUNTOS CLAVE

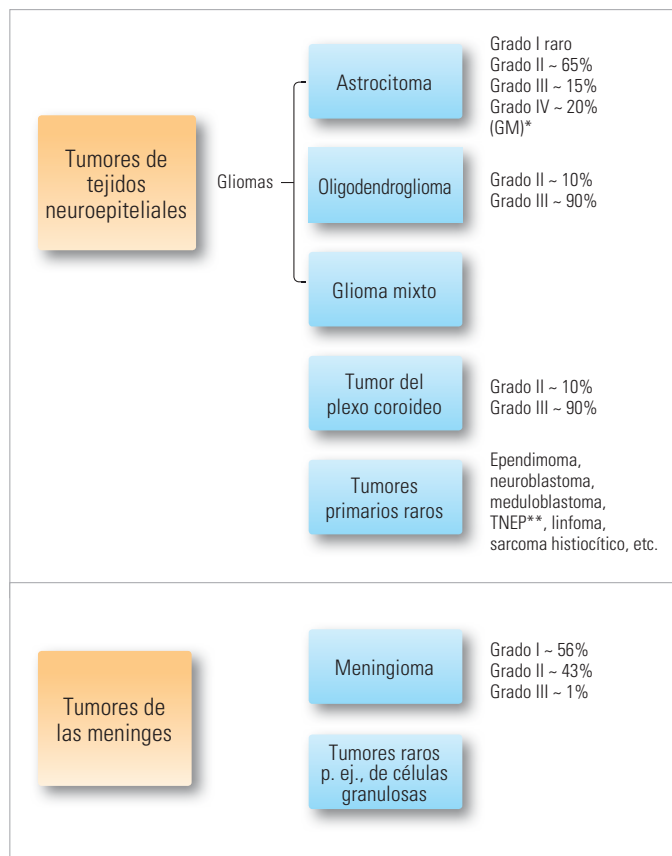
- Los tumores intracraneales primarios son más frecuentes en determinadas razas como el Bóxer, Bulldog, Boston Terrier y Golden Retriever.
- Cuando se sospecha de un tumor intracraneal es muy importante realizar un procedimiento diagnóstico exhaustivo, puesto que es frecuente la presencia de metástasis de neoplasias con origen en otros órganos.
- Las técnicas de diagnóstico por imagen avanzadas son de gran ayuda en el diagnóstico pero no sustituyen al estudio histopatológico, el cual es esencial para elegir el tratamiento.
- El tratamiento paliativo puede proporcionar una mayor calidad de vida a corto plazo (de semanas a varios meses).
- Las pruebas de diagnóstico por imagen, la toma de biopsia y el diagnóstico histopatológico, así como el tratamiento definitivo, pueden suponer un coste elevado, pero también pueden prolongar la esperanza de vida en uno o más años, especialmente cuando el tumor se localiza a nivel rostral.
- La investigación en genética molecular puede ayudar a controlar la incidencia y mejorar el pronóstico de estos tumores, gracias a la aplicación de programas de cría selectiva y a la terapia dirigida.

intracraneales aparecen en perros adultos de más de 5 años de edad. Se ha indicado una mediana de edad de 10-11 años en el caso de los meningiomas, de 8 años en los gliomas y de 5-6 años en los tumores del plexo coroideo (3,6-8), aunque a veces, los tumores primarios, y particularmente los gliomas, se pueden diagnosticar en perros más jóvenes. No se ha indicado que exista una marcada predisposición sexual. Sin embargo, se ha sugerido una mayor predisposición en perros de razas grandes. En concreto, las razas con predisposición al meningioma son el Golden Retriever, Bóxer y el Schnauzer Miniatura; en el caso de los gliomas se observa una mayor representación en las razas braquicefálicas (Bóxer, Boston Terrier y Bulldog); y los tumores del plexo coroideo afectan con más frecuencia al Golden Retriever (3,6-8). Todavía no se han identificado, de forma definitiva, los factores genéticos específicos asociados a la predisposición racial, pero parece que en las razas braquicefálicas están involucrados los genes que codifican la SMOC-2 y la Trombospondina 2 en el cromosoma 1, y en el caso de los gliomas, de forma provisional, se ha marcado una región del cromosoma 26 (9).

## ■ Signos clínicos

Los signos clínicos dependen de la localización neuroanatómica del tumor y de las complicaciones secundarias, como la hidrocefalia (por la obstrucción del flujo ventricular), edema peritumoral, hemorragia, obstrucción vascular y aumento de la presión intracraneal (PIC). Un aumento de la PIC puede conducir a la aparición de signos inespecíficos de disfunción cerebral o del tronco del encéfalo, o bien, a signos secundarios a herniación del tejido del SNC. Por lo tanto, no existe una sintomatología neurológica específica de neoplasia intracraneal, pudiendo presentar signos compatibles con cualquier patología del sistema nervioso.

Dado que la mayoría de los tumores intracraneales se localizan a nivel supratentorial, afectando al prosencéfalo (cerebro y tálamo), los signos clínicos más frecuentes son los asociados a esta localización: convulsiones, alteración del estado mental, marcha en círculos, comportamiento compulsivo, *head pressing* (presionar la cabeza contra la pared u otro obstáculo en su camino), déficits propioceptivos y déficits visuales. Si los tumores afectan a las estructuras infratentoriales (cerebelo y tronco del encéfalo caudal) los signos más probables son: ataxia, paresia, signos vestibulares específicos (p. ej., cabeza ladeada y nistagmo) (5,6,10). El dolor cervical es un signo clínico que también se ha documentado en el caso de enfermedad intracraneal, por lo que no debería pasarse por alto (5).



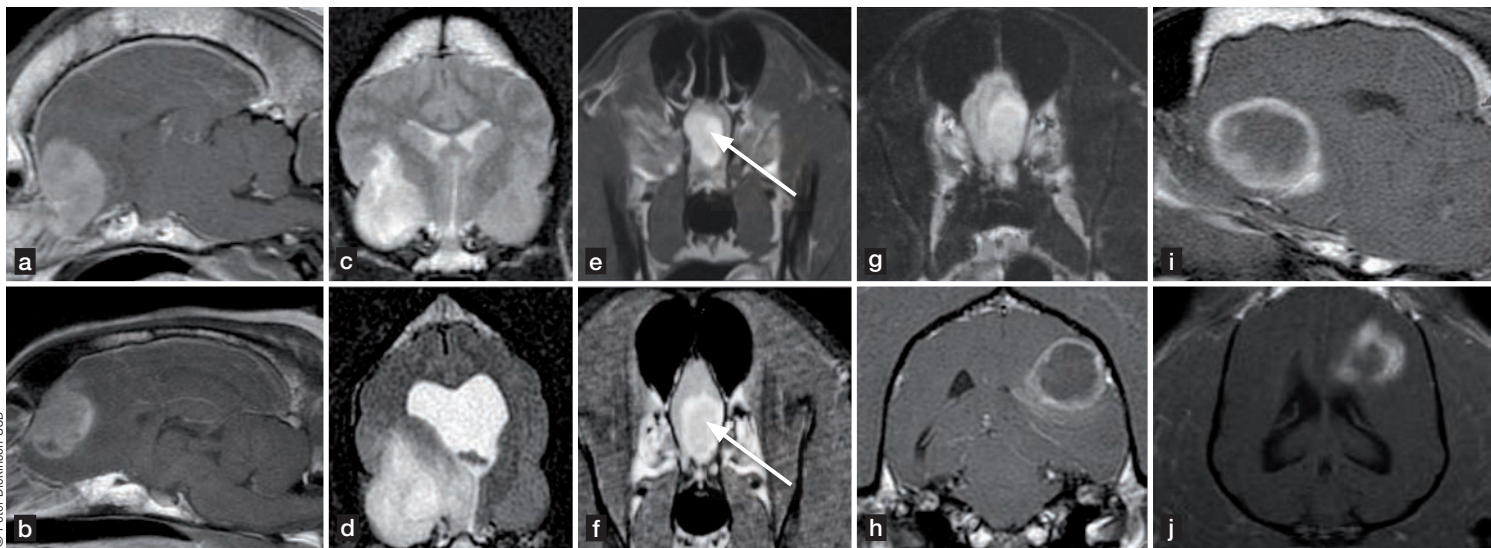
**Figura 1.** Clasificación de las principales neoplasias intracraneales primarias en el perro. La incidencia aproximada de tumores específicos en sus diferentes grados se basa en los datos del centro de trabajo del autor.

\* GM = Glioblastoma multiforme

\*\* TNEP = Tumor neuroectodérmico primitivo

## ■ Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de neoplasia intracraneal se basa en la evaluación histopatológica de la lesión, que se puede obtener mediante biopsia o escisión quirúrgica. En pocos casos es posible identificar células tumorales mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de ser así, generalmente se trata de tumores específicos como el linfoma, el sarcoma histiocítico y tumores del plexo coroideo (6,8). Hay determinados factores que hacen que el coste del diagnóstico y del tratamiento de los tumores intracraneales sea elevado. Muchos veterinarios emiten un diagnóstico presuntivo del tipo de neoplasia intracraneal basándose en los resultados de la tomografía computerizada (TC) o de la resonancia magnética (RM), y también, según estos resultados, elaboran el plan de tratamiento. Sin embargo, es esencial que los propietarios estén informados de los posibles riesgos asociados con este enfoque. Aunque en muchos estudios retrospectivos sobre estas técnicas de imagen se ha



© Peter Dickinson LCD

**Figura 2.** Limitaciones del diagnóstico por imagen. Se muestran algunos ejemplos de masas con diagnósticos histopatológicos muy diferentes pero con imágenes similares por RM.

**(a,b)** Imágenes sagitales ponderadas en T1 tras administrar contraste que muestran masas extra-axiales con un aumento de contraste uniforme que afecta al lóbulo frontal/bulbo olfatorio. **(a)** sarcoma histiocítico del SNC primario, **(b)** meningioma meningotelial de grado I. El pronóstico de los sarcomas histiocíticos es mucho peor que el de los meningiomas, y a diferencia de éstos, no suelen responder bien a la citorreducción quirúrgica y/o radioterapia.

**(c,d)** Imágenes transversales ponderadas en T2 sin contraste en las que se observan lesiones intra-axiales que afectan al lóbulo temporal/piriforme. **(c)** enfermedad inflamatoria no infecciosa, focal **(d)** astrocitoma de grado II. El lóbulo temporal/piriforme es un lugar de predilección de los astrocitomas difusos de bajo grado.

**(e,f,g)** Imágenes transversales ponderadas en T1 tras la administración de contraste en las que se destacan con el contraste masas en el bulbo olfatorio. **(e)** meningioma de grado I, **(f)** granuloma por cuerpo extraño (material vegetal), **(g)** carcinoma metastásico.

**(h,i,j)** Imágenes ponderadas en T1 tras administrar contraste en las que se observan lesiones intra-axiales en anillo. **(h)** hemangiosarcoma metastásico solitario, **(i)** oligodendroglioma de grado III, **(j)** enfermedad inflamatoria focal no infecciosa.

Aunque las características de las imágenes se utilicen en la práctica para emitir un diagnóstico presuntivo, hay que informar a los propietarios de las limitaciones. Las recomendaciones terapéuticas basadas únicamente en el estudio de las imágenes suelen tener un valor limitado.

demostrado una alta sensibilidad e incluso especificidad en la detección de los tumores, sigue resultando complicado poder clasificar el tipo de tumor y aplicar los resultados de forma prospectiva para cada paciente basándose únicamente en los resultados de estas pruebas. Las imágenes pueden ser compatibles con diferentes tipos de neoplasias, o incluso con procesos no tumorales, por lo que una terapia adecuada debe basarse en el conocimiento preciso del tipo histológico y grado del tumor (**Figura 2**). Hay que informar al propietario y valorar con él las consecuencias de un posible diagnóstico presuntivo erróneo, ya que el tratamiento podría no ser apropiado o eficaz, y se debe valorar el coste, disponibilidad y riesgos asociados a otras pruebas que permitan obtener el diagnóstico definitivo.

Siempre que los tumores intracraneales formen parte del diagnóstico diferencial basado en la anamnesis, historial y localización neuroanatómica, es esencial como mínimo, obtener los resultados de los análisis de sangre (bioquímica y hematología), urianálisis, radiografía torácica

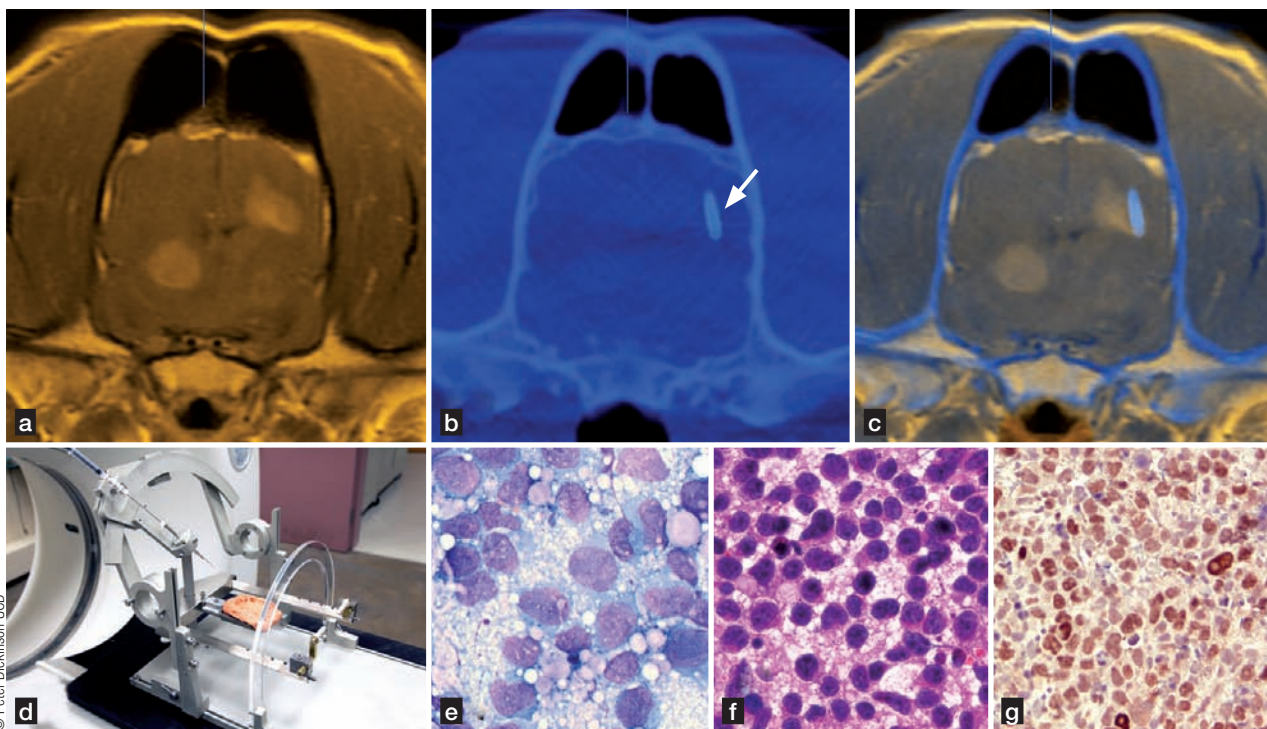
y ecografía abdominal. Hay que tener en cuenta que aproximadamente el 50% de los tumores intracraneales pueden ser secundarios, y que cerca del 25% de los perros con un tumor intracraneal primario presentan otros tumores no relacionados con el primario (5,6).

### ■ Biopsia cerebral

Lo ideal es tener el diagnóstico histopatológico de las lesiones intracraneales antes de diseñar el plan terapéutico, pero también hay que considerar el coste de las pruebas, su disponibilidad y riesgos del procedimiento. Las indicaciones específicas para realizar una biopsia son:

- Lesiones con imágenes atípicas.
- Lesiones en las que el diagnóstico por imagen presuntivo no concuerda con los datos de la anamnesis e historial clínico.
- Lesiones en las que los posibles diagnósticos diferenciales implican un tratamiento y un pronóstico muy diferente.
- Cuando sea necesario tener la clasificación histológica y/o de genética molecular para realizar una terapia dirigida.





**Figura 3.** Componentes de la biopsia cerebral estereotáxica.

**(a)** Imagen de RM ponderada en T1 tras la administración de contraste en la que se observan dos lesiones intra-axiales intensificadas con contraste.

**(b)** Imagen de una biopsia intra-axial guiada por TC en la que se observa la aguja de la biopsia (flecha). Nótese que en esta imagen no se aprecian las lesiones.

**(c)** La fusión de las imágenes de RM y TC permiten determinar con mayor precisión la trayectoria y localización de la aguja a tiempo real.

**(d)** Arco del equipo de TC para realizar la biopsia.

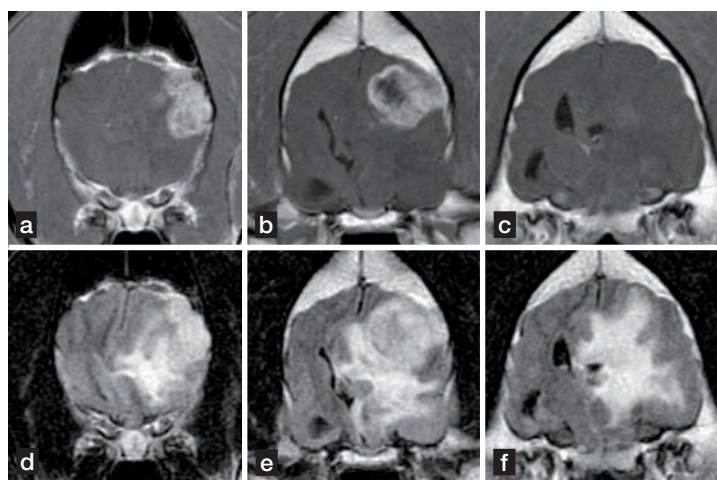
**(e,f)** Muestras del material de biopsia preparadas para su estudio citológico, mediante secado al aire (tinción de Wright-Giemsa) o fijación rápida con alcohol (H&E), donde se confirma la obtención de una muestra representativa. Las muestras secadas al aire generalmente ofrecen más información respecto al detalle celular en enfermedades inflamatorias e infecciosas. La fijación en alcohol aporta detalles adicionales sobre la morfología vascular y celular.

**(g)** Tejido incluido en parafina en el que la tinción inmunohistoquímica para anticuerpos CD79 confirma un linfoma de células B del SNC primario.

El método de elección para la obtención de la muestra es la biopsia guiada por estereotaxia, a menos que los resultados de las técnicas de imagen indiquen la citoreducción quirúrgica como la primera opción de tratamiento. Se han descrito varias técnicas basadas en sistemas de TC, pero en la actualidad solo se dispone comercialmente de un sistema de RM (13). Los sistemas de TC normalmente son más rápidos en cuanto a obtención de la imagen y a la evaluación intraoperatoria en tiempo real, mientras que los sistemas de RM son superiores en cuanto a la resolución de la imagen en lesiones parenquimatosas, particularmente cuando no hay captación del contraste. La combinación de imágenes de TC y RM ofrece las ventajas de ambas técnicas (**Figura 3**).

La biopsia cerebral, según los datos del centro de trabajo del autor, suele tener una morbilidad y una mortalidad inferior al 5% y el rendimiento diagnóstico supera el

90%, aunque hay varios factores que influyen en estos resultados. Los factores que aumentan la morbilidad son: un estado neurológico deficiente, edema peritumoral no tratado, biopsia del tronco del encéfalo o de estructuras infratentoriales, estructuras ventriculares comprometidas, hemorragia y falta de experiencia de quien la realiza. El mayor rendimiento diagnóstico se obtiene cuando se trata de lesiones neoplásicas, ya que para la identificación de procesos infecciosos e inflamatorios la muestra de tejido que se obtiene es relativamente pequeña. La biopsia intraoperatoria (**Figura 3 e y f**) ayuda en gran medida a determinar si hay que obtener más tejido adicional, y permite realizar otras pruebas diagnósticas en caso de que estén indicadas (p. ej., cultivo microbiano). Es importante realizar pruebas de diagnóstico por imagen tras el procedimiento quirúrgico para comprobar si hay hemorragia; para ello, los sistemas de TC son rápidos y efectivos.



**Figura 4.** Edema vasogénico peritumoral. La fila superior corresponde a un meningioma parietal/frontal de grado I, observado en una secuencia de imágenes de RM potenciadas en T1 tras administrar contraste. En la fila inferior se muestra la secuencia de imágenes FLAIR\* de RM en las que se observa una marcada hiperintensidad (edema) sobrepasando los márgenes del tumor con contraste. La localización de la materia predominantemente blanca sugiere un edema vasogénico. El efecto masa del edema, que se evidencia por el ventrículo lateral borroso y por la desviación de la línea media de la hoz del cerebro, es superior al efecto masa del propio tumor. Con la administración de corticoides cabe esperar una gran mejoría de los signos clínicos, ya que generalmente, el edema vasogénico se resuelve.

\* FLAIR = recuperación de inversión atenuada de fluido

## ■ Tratamiento

El tratamiento de los tumores intracraniales primarios se puede dividir en 5 categorías:

- tratamiento paliativo
- citorreducción quirúrgica
- quimioterapia
- radioterapia
- nuevas terapias experimentales

En términos generales, existen pocos datos basados en la evidencia sobre el tratamiento de los tumores intracraniales y de otros tipos de tumores. Esto refleja la complejidad técnica, el coste asociado y la aceptación general de que el pronóstico de estos tumores suele ser malo. Muchas veces, el diagnóstico definitivo no es asequible, y puede ser complicado realizar un seguimiento de la evolución del paciente. Sin embargo, en el caso de tipos específicos de tumores o de determinadas localizaciones, el pronóstico puede ser bueno, especialmente a medio plazo, y los avances tanto en el tratamiento convencional como en las nuevas terapias están consiguiendo mejorar significativamente los resultados.

## Tratamiento paliativo

Los principales objetivos de este tratamiento son disminuir el tamaño tumoral y controlar los signos clínicos secundarios asociados a la localización del tumor. El edema peritumoral e intratumoral, secundario a la liberación de sustancias vasoactivas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), puede hacer que el volumen del tumor intracranial aumente drásticamente, y como consecuencia aumente la PIC y la posibilidad de herniación de tejido del SNC (**Figura 4**). La administración de corticoides a dosis antiinflamatorias puede conseguir una marcada mejoría de los signos clínicos, especialmente cuando se ha evidenciado edema en la imagen obtenida mediante técnicas avanzadas. El aumento de la PIC también puede ocurrir como consecuencia de la obstrucción del flujo ventricular o puede ser secundario a hidrocefalia. Los corticoides pueden resolver la obstrucción primaria y reducir la producción de LCR. En casos graves, la colocación de una derivación intraventricular puede resolver temporalmente los signos clínicos, o proporcionar una ventana terapéutica para un tratamiento más definitivo.

A menudo, las lesiones que afectan a la corteza cerebral producen convulsiones como signo clínico principal o único. La prescripción de antiepilépticos para controlar las convulsiones puede aumentar la esperanza de vida con una calidad de vida aceptable, especialmente, en los tumores rostromentoriales de crecimiento lento (14). Se dispone de pocos datos sobre la progresión natural de los tipos específicos y grados de tumores caninos, y su evolución con el tratamiento paliativo suele estar influenciada por otros factores, como el control de las convulsiones y la tendencia general de emitir un pronóstico negativo. Generalmente, se ha indicado una esperanza de vida corta (1-10 semanas tras la presentación (14)); pero en muchos pacientes con tumores de crecimiento lento, como los que afectan al cerebro, la esperanza de vida puede ser de varios meses o incluso años.

## Cirugía

La mayoría de los datos publicados sobre tumores intracraniales primarios hacen referencia a la citorreducción de los meningiomas, lo que refleja que son bastante frecuentes y que su localización suele ser más superficial. Los datos sobre tumores intra-axiales como los gliomas o sobre tumores intraventriculares como los del plexo coroideo, son anecdóticos y en la mayoría de los estudios no hay un grupo control "sin tratar". Sin embargo, parece que la cirugía puede mejorar la supervivencia (con o sin terapias adyuvantes), existiendo casos con una supervivencia superior al año después de la intervención (15). La

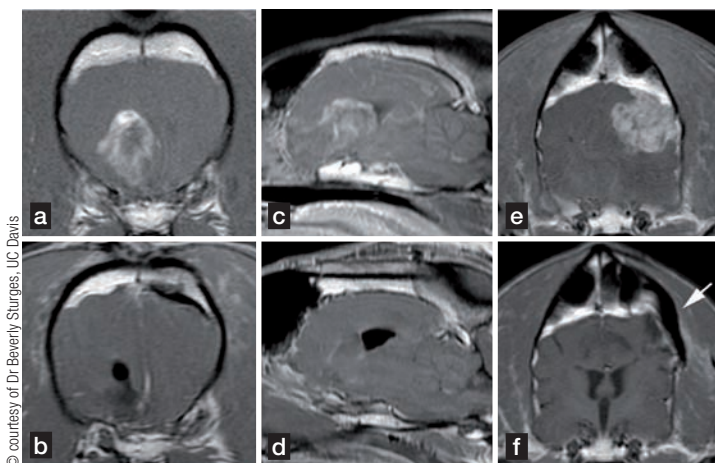


citoreducción quirúrgica en el caso de los meningiomas parece tener un efecto beneficioso en la supervivencia, y además ha ido en aumento con los años, a medida que la experiencia y el acceso a los equipos quirúrgicos avanzados han mejorado (**Figura 5**). La mediana del tiempo de supervivencia que se ha indicado para los meningiomas tratados exclusivamente con escisión quirúrgica es de unos 4,5-7 meses (16), aunque en la resección cortical, aspiración por ultrasonidos y técnicas de endoscopia intraoperatoria, en el caso de meningiomas rostrotentoriales, se ha descrito una mayor esperanza de vida, siendo de 16, 41, y 70 meses respectivamente.

Las neoplasias secundarias sometidas con más frecuencia al tratamiento quirúrgico son los microadenomas hipofisarios, los tumores intranasales que invaden la bóveda craneana y los tumores de la base del cráneo, como el tumor multilobular óseo. No existen datos específicos sobre los tumores con implicación intracraneal, pero la hipofisectomía microquirúrgica parece que tiene unos resultados similares al tratamiento farmacológico de los tumores hipofisarios, aunque existen limitaciones por el tamaño. En este momento, todavía no se ha determinado si la reducción quirúrgica de la masa de los tumores intranasales con extensión intracraneal y signos neurológicos mejora la esperanza de vida respecto al tratamiento conservador. La citoreducción quirúrgica de los tumores multilobulares óseos (que suelen proceder del hueso frontal y occipital) puede ser curativa (incluso en tumores de gran tamaño) si se consigue un margen quirúrgico adecuado.

### Quimioterapia

Los estudios publicados sobre quimioterapia en los tumores intracraneales primarios o secundarios son anecdóticos o poco controlados. Los agentes que más se utilizan son aquellos con mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y la hematocefalorraquídea, y estos incluyen agentes alquilantes como la lomustina (CCNU) y temozolomida, antimetabolitos como el arabinósido de citosina, y la hidroxiurea que inhibe a la ribonucleótido reductasa. También se puede considerar la administración de corticoides como agentes anti-neoplásicos, ya que alcanzan elevadas concentraciones en el SNC, pudiendo conseguir mejorías a corto plazo en tumores de origen linfoide (**Figura 6**). Hay pocos estudios sobre la respuesta al tratamiento del linfoma del SNC y ésta puede ser muy variable, desde mínima hasta conseguir una remisión completa durante varios meses. En medicina humana el metotrexato es el fármaco más efectivo para el tratamiento del linfoma del SNC, pero en medicina veterinaria existen limitaciones prácticas que

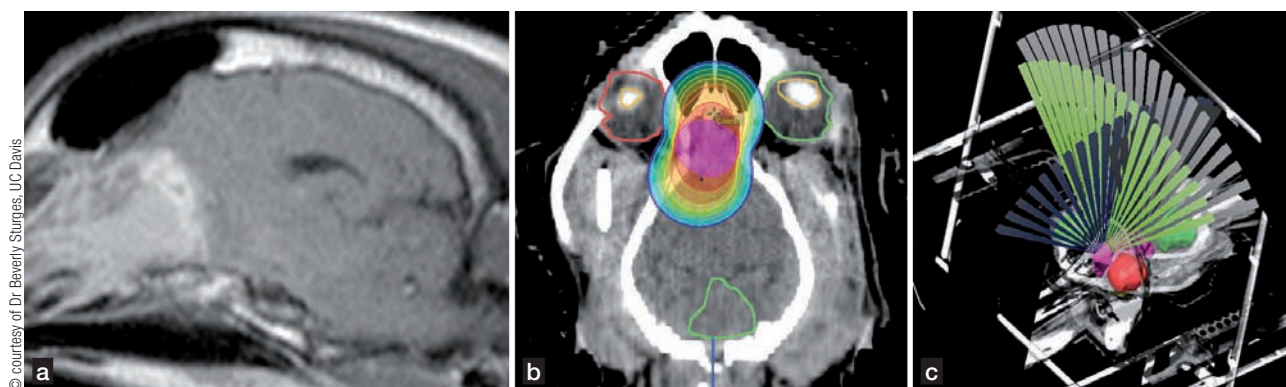


**Figura 5.** Citoreducción quirúrgica de los tumores intracraneales. **(a,b,c,d)** Imágenes prequirúrgicas transversales y sagitales de RM ponderadas en T1 tras la administración de contraste **(a,c)** y nada más finalizar la intervención quirúrgica **(b,d)** para la citoreducción de un oligodendroglioma de grado III mediante abordaje transfrental. Con la experiencia y el equipo quirúrgico adecuado, es factible conseguir la resección completa de los gliomas intra-axiales. En estos casos, únicamente con la cirugía, es posible que la esperanza de vida sea de un año o más. Generalmente, se recomienda la radioterapia adyuvante tras la citoreducción, dada la naturaleza invasiva de estos tumores. **(e,f)** Imágenes prequirúrgicas transversales de RM ponderadas en T1 tras la administración de contraste **(e)** y nada más finalizar la intervención quirúrgica **(f)** para la citoreducción de un meningioma transicional de grado I mediante craneotomía rostrotentorial. La duramadre reseccionada se sustituye con fascia temporal, y el defecto de la craneotomía se reconstruye con cemento óseo de metilmetacrilato (flecha). En esta localización, y si se resecciona totalmente el meningioma, la esperanza de vida puede ser de varios años. Puede ser necesaria la radioterapia adyuvante o una nueva intervención si el tumor recidiva.

**Figura 6.** Imágenes transversales de RM potenciadas en T1 tras la administración de contraste de un linfoma de células B de la **Figura 3**.

**(a)** Imagen previa a la biopsia. **(b)** Imagen repetida a los 14 días de recibir un tratamiento a base de prednisona (0,5 mg/kg BID) para resolver el edema peritumoral antes de realizar la biopsia. Se observa mediante el contraste como el edema y la lesión se han resuelto en gran medida, siendo estos resultados consistentes con la marcada mejoría clínica apreciada. **(c)** Imagen de seguimiento a los 37 días tras el inicio de la corticoterapia al observar un empeoramiento en los signos clínicos. Se observan nuevas lesiones de las que se tomaron muestras, emitiéndose el diagnóstico de linfoma de células B del SNC primario. La eficacia del tratamiento con corticoides a corto plazo en el linfoma del SNC es evidente.





**Figura 7.** Radioterapia estereotáxica (SRT).

**(a)** Imagen sagital de RM, potenciada en T1 tras la administración de contraste, de una masa en el lóbulo frontal/olfatorio.

**(b,c)** Planificación de la SRT para irradiar en una única sesión altas dosis (15 Gray) el tumor (resaltado en magenta) utilizando múltiples arcos y minimizando la exposición a estructuras críticas como los ojos (rojo, verde).

descartan el estudio detallado de su aplicación en perros. Se ha aceptado en general, que la eficacia de la quimioterapia como único tratamiento de los tumores primarios del SNC es limitada, como así lo demuestra un estudio realizado con 71 casos de masas intracraneales no diagnosticadas (17). Sin embargo, es probable que con una adecuada clasificación histopatológica y con estudios prospectivos controlados, pueda existir un grupo de neoplasias que respondan a protocolos quimioterapéuticos específicos.

### Radioterapia

Aunque es difícil establecer comparaciones, ya que existen diferentes protocolos de tratamiento y los estudios publicados carecen de un grupo control de suficiente tamaño, la radioterapia puede ser útil en el caso de muchos tumores intracraneales. La radioterapia fraccionada estándar ha demostrado mejorar el tiempo de supervivencia en perros con un meningioma tras la resección quirúrgica (15,16). De hecho, la radioterapia como tratamiento adyuvante ha demostrado aumentar la mediana del tiempo de supervivencia de 4,5-7 meses hasta 16,5-30 meses (16,18), aunque también es cierto que las técnicas quirúrgicas han mejorado mucho y se han descrito casos determinados en los que el tiempo de supervivencia en perros tratados únicamente con la cirugía ha alcanzado los 16-70 meses.

En los casos en los que se consigue una buena resección de la neoplasia en su totalidad, se debe valorar la relación coste/beneficio de la radioterapia adyuvante, teniendo en cuenta la esperanza de vida probable y la posibilidad de una resección quirúrgica adicional, especialmente cuando se trata de animales de edad avanzada. En el caso de tumores en los que el abordaje quirúrgico es complicado por su localización (generalmente, en la base del cráneo, ventrículos o intra-axiales) la radioterapia, lógicamente, está

indicada aunque hay pocos estudios disponibles sobre los resultados. En los diferentes protocolos de radioterapia en tumores no diagnosticados se ha descrito una mediana del tiempo de supervivencia de ~33-39 semanas para cualquier tumor en general, ~40 semanas para los intra-axiales y de ~40-49 semanas para los extra-axiales (15,16).

Un avance importante en la radioterapia consiste en el diseño de nuevos protocolos más precisos, gracias al uso de colimadores multiláminas, que permiten modular la intensidad de radiación, y a la aplicación de la radioterapia estereotáxica. Con esta última técnica se irradia sobre un volumen definido del tumor utilizando una planificación directa con la RM o la TC (**Figura 7**) con lo que se evita el tejido cerebral circundante y se puede dar la dosis total en solo ~1-5 sesiones (comparado con las 15-20 del tratamiento fraccionado convencional) lo que también conlleva implicaciones prácticas para los pacientes que deben anestesiarse varias veces. El tamaño de las lesiones susceptibles de tratamiento mediante radioterapia estereotáxica es limitado si se compara con los protocolos convencionales, y generalmente esta técnica no es apropiada para el tratamiento de lesiones residuales tras la cirugía. Los estudios sobre los resultados son limitados pero alentadores, y se sugiere que pueden ser similares a los de los protocolos convencionales en el caso de tumores no resecables quirúrgicamente (19).

Cuando el tratamiento se administra en una única sesión a una dosis alta de radiación (~15 Gray) se denomina radiocirugía estereotáxica. Aunque las ventajas de las sesiones únicas son obvias, es probable que en un futuro, los protocolos consideren las ventajas de la combinación de la estereotaxia a altas dosis y a dosis fraccionadas más limitadas, frente a los protocolos convencionales. Los protocolos de radioterapia estereotáxica fraccionada para tejidos

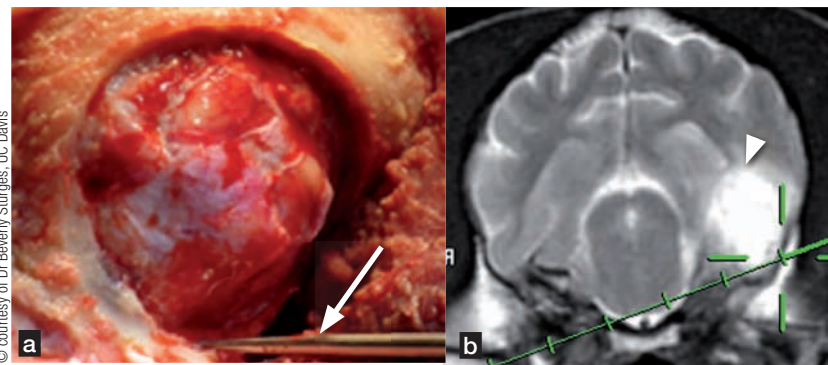


del SNC suelen considerar dosis de 7-8 Gray en 2 ó 3 fracciones mientras que los protocolos fraccionados convencionales pueden ser de 15 fracciones de 2-2,5 Gray.

### Nuevas terapias experimentales

Los avances en el manejo de los tumores intracraneales en el perro se han producido en muchas direcciones. Las mejoras en la accesibilidad y aplicación de las técnicas de diagnóstico por imagen avanzadas, las técnicas quirúrgicas y de radioterapia se deben en gran parte al avance de la neuroncología humana. Las técnicas de diagnóstico por imagen avanzadas no solo permiten mejorar la capacidad de emitir un diagnóstico presuntivo, sino que también aportan información sobre las características funcionales y vasculares de los tumores, lo que puede ser muy útil para el control de la planificación quirúrgica y del tratamiento. La cirugía mediante la aspiración por ultrasonidos (20), y la disponibilidad de la neuronavegación intraoperatoria (**Figura 8**), prometen un avance en el manejo quirúrgico de los tumores intra-axiales más difíciles de abordar (12). Además se están realizando ensayos clínicos en perros con nuevas técnicas quirúrgicas como la electroporación irreversible intratumoral (21) y la escisión de tejido de forma automatizada.

Durante muchos años, se ha reconocido al perro como un posible modelo para las investigaciones de nuevas terapias de neoplasias intracraneales. Esto es especialmente cierto para el desarrollo de terapias dirigidas. Estas terapias se basan en el tratamiento de la neoplasia mediante sustancias que atraviesan la BHE, que tienen acción sobre las rutas moleculares anómalas del tumor, que llevan a las células neoplásicas a la apoptosis, y en la inmunoterapia dirigida a los antígenos asociados al tumor. La utilización de técnicas avanzadas para poder aplicar tratamientos muy específicos (como la quimioterapia liposomal, la terapia génica con virus que insertan genes que llevan a la célula

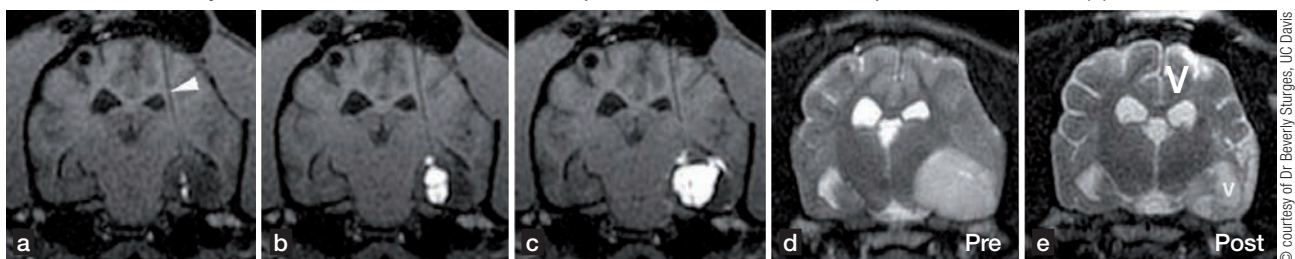


**Figura 8.** La mayor disponibilidad de equipos, como los sistemas de neuronavegación estereotáxica, ha permitido facilitar la identificación del tejido tumoral durante la cirugía. En este caso, se realizó una craneotomía rostrotentorial para extirpar un oligodendroglioma anaplásico del lóbulo temporal. El registro conjunto de imágenes de RM y TC mediante unos sistemas de cámaras comerciales permite manejar a la vez los instrumentos quirúrgicos intraoperatorios. Imagen intraoperatoria (**a**) que muestra el puntero quirúrgico (flecha) en la parte ventral de la craneotomía. Se puede ver a tiempo real la colocación de la punta del puntero mediante imágenes de RM potenciadas en T2 (**b**) que aparece representada con la cruz verde. En este caso, el cirujano puede determinar si la craneotomía es adecuada para abordar el tumor (flecha), que de otra forma no sería visible hasta incidir en las meninges y el parénquima cerebral.

a la apoptosis y la terapia génica con nanopartículas (22)) ha demostrado ser eficaz en determinados casos (**Figura 9**).

La incidencia y pronóstico del cáncer en las personas se ha reducido de forma marcada no solo gracias a la mejor identificación y control de los factores de riesgo, como fumar, sino que también ha contribuido el éxito de la terapia dirigida mediante agentes que actúan sobre rutas anómalas, como en el caso de tumores de mama con sobreexpresión de Her2/Neu y de agentes que actúan sobre BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica. Se está realizando un gran esfuerzo para determinar las anomalías cromosómicas, de

**Figura 9.** El desarrollo de nuevos métodos como la técnica de liberación mejorada por convección (CED) permite infundir directamente los agentes terapéuticos (en este caso CPT-11 liposomal) en el tejido tumoral, maximizando la dosis y minimizando la toxicidad sistémica. La utilización simultánea de gadolinio como contraste posibilita el seguimiento a tiempo real de la infusión para asegurar la correcta liberación del agente. Las imágenes transversales potenciadas en T1 (**a-c**) muestran la infusión guiada con RM de CPT-11, colocando el catéter sobre el astrocitoma anaplásico (grado III) durante ~ 1.5 horas. El catéter se observa como una línea negra (señalado por una flecha blanca en la imagen (**a**)). Las imágenes transversales de RM potenciadas en T2 (**d,e**) antes de la infusión y 6 semanas después indican la marcada reducción del volumen del tumor, y la reducción del efecto masa al reaparecer el ventrículo lateral que antes no se veía (V).





genética molecular y epigenéticas en los tumores intracraneales caninos, para determinar el tipo de tumor candidato a la terapia dirigida y para desarrollar nuevos enfoques dirigidos. Se han aprobado, para uso veterinario, dos fármacos de molécula pequeña (torecanib fosfato y masitinib) que son inhibidores del receptor de la tirosina quinasa (ITK) y puede que muchos otros, en un futuro próximo, entren en los ensayos clínicos veterinarios para su uso en tumores con anomalías definidas en ITK. De igual forma, se están realizando ensayos con marcadores de superficie específicos de un tumor como el receptor alfa de IL-13 y el EGFR (23).

La inmunoterapia en medicina humana ha demostrado tener un gran potencial en algunos tipos de tumores y se están realizando varias líneas de investigación para su aplicación en los tumores intracraneales caninos. Entre estas líneas de investigación se encuentra la terapia génica, bien para transferir genes codificadores de citoquinas o moléculas inmunoestimulantes (IL-2, IL-4, IL-12, TNF $\alpha$ , interferón), para introducir Flt3 como factor de crecimiento de las células dendríticas o para desarrollar vacunas basadas en células dendríticas. De hecho, se ha demostrado que esto es viable en el caso de los meningiomas y gliomas caninos (24), y los resultados preliminares son prometedores para el desarrollo de esta área de investigación.

## ■ Futuros avances

La aplicación de las técnicas y tratamientos avanzados que se han probado en neuroncología humana, junto con un enfoque basado en la medicina traslacional, cuyo objetivo es trasladar la investigación biomédica a la práctica, prometen mantener un continuo avance en el tratamiento de los tumores intracraneales caninos. Aunque probablemente no se consiga, como ha sucedido en la oncología humana, un avance tan importante en la detección y eliminación de los factores ambientales, el potencial en veterinaria de reducir la incidencia de los tumores que afectan a razas determinadas, es significativo ya que se están aclarando las asociaciones entre la predisposición y los genes oncogénicos.

Es esencial obtener una clasificación molecular o genética de los tumores caninos para poder desarrollar la terapia dirigida. Las limitaciones prácticas debido al coste intrínseco asociado al diagnóstico y tratamiento en la neuroncología hacen necesario aunar esfuerzos para avanzar en el conocimiento de la biología natural de estos tumores y diseñar estudios prospectivos sobre tratamientos basados en la histopatología, lo cual es habitual en otras áreas de la oncología veterinaria.

## Referencias

- Schneider, R. General considerations. *In: Tumors in Domestic Animals* (2<sup>nd</sup> Ed). Moulton JE (ed). University of California Press, Berkeley CA. 1978;1-15.
- Dolecek, TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14 Supp 5:v1-49.
- Song RB, Vite CH, Bradley CW, et al. *Postmortem* evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *J Vet Intern Med* 2013;27(5):1143-1152.
- Klotz, M. Incidence of brain tumors in patients hospitalized for chronic mental disorders. *Psychiatric Quart* 1957;31(4):669-680.
- Snyder JM, Lipitz L, Skorupski KA, et al. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2008;22(1):172-177.
- Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, et al. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2006;20(3):669-675.
- Sturges, BK, Dickinson PI, Bollen AW, et al. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(3):586-595.
- Westworth DR, Dickinson PI, Vernau W, et al. Choroid plexus tumors in 56 dogs (1985-2007). *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1157-1165.
- Truvé K, Dickinson P, York D, et al. Evaluation of selective sweeps for brachycephaly in dogs and associated susceptibility loci for glioma. In *Proceedings 6<sup>th</sup> International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases*, Visby, Sweden, 2012.
- Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, et al. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215(6):818-819.
- Koblik PD, LeCouteur RA, Higgins RJ, et al. Modification and application of a Pelorus Mark III stereotactic system for CT-guided brain biopsy in 50 dogs. *Vet Rad Ultra* 1999;40(5):424-433.
- Taylor AR, Cohen ND, Fletcher SR, et al. Application and machine accuracy of a new frameless computed tomography-guided stereotactic brain biopsy system in dogs. *Vet Rad Ultra* 2013;54(4):332-342.
- Chen AV, Winger FA, Frey S, et al. Description and validation of a magnetic resonance imaging-guided stereotactic brain biopsy device in the dog. *Vet Rad Ultra* 2012;53(2):150-160.
- Rossmeis JH Jr., Jones JC, Zimmerman KL, et al. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(2):193-198.
- Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, et al. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: A retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *J Vet Intern Med* 1999;13(5):408-412.
- Axlund TW, McGlasson ML, Smith AN. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221(11):1597-1600.
- Van Meervenne S, Verhoeven PS, de Vos J, et al. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Vet Comp Oncol* 2012;12(1):67-77.
- Theon AP, Lecouteur RA, Carr EA, et al. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216(5):701-707.
- Mariani CL, Schubert TA, House RA, et al. Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Vet Comp Oncol* 2013;Sep 6. doi:10.1111/vco.12056. [Epub ahead of print]
- Greco JJ, Aiken SA, Berg JM, et al. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(3):394-400.
- García PA, Pancotto T, Rossmeis JH Jr., et al. Non-thermal irreversible electroporation (N-TIRE) and adjuvant fractionated radiotherapeutic multimodal therapy for intracranial malignant glioma in a canine patient. *Tech Cancer Res Treat* 2011;10(1):73-83.
- Dickinson PJ, Lecouteur RA, Higgins RJ, et al. Canine spontaneous glioma: A translational model system for convection-enhanced delivery. *Neuro Oncology* 2010;12(9):928-940.
- Debinski W, Dickinson P, Rossmeis JH Jr., et al. New agents for targeting of IL-13RA2 expressed in primary human and canine brain tumors. *PLoS One* 2013;8(10):e77719.
- Pluhar GE, Grogan PT, Seiler C, et al. Anti-tumor immune response correlates with neurological symptoms in a dog with spontaneous astrocytoma treated by gene and vaccine therapy. *Vaccine* 2010;28(19):3371-3378.

## CÓMO ABORDAR...

# La marcha en círculos en el gato



### ■ Alberto Cauduro, DMV

*Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milán, Italia*

El Dr. Cauduro se licenció en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Milán en el 2003. Su principal área de interés es la Neurología, con varias publicaciones al respecto y conferencias impartidas en cursos nacionales e internacionales. Es socio fundador de Neurovet; centro veterinario de referencia fundado en el 2008, especializado en Neurología, que ofrece los servicios de electrodiagnóstico, técnicas de diagnóstico por imagen avanzadas y neurocirugía intracraneal y medular. Actualmente el Dr. Cauduro está realizando una residencia en la especialidad de Neurología del ECVN.



### ■ Paolo Favole, DMV

*Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milán, Italia*

El Dr. Favole se licenció con honores en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Milán en 1993. Desde entonces, ha enfocado su trayectoria profesional hacia sus áreas de mayor interés, como son la ortopedia, traumatología, neurología y neurocirugía, realizando internados tanto en Italia como en el extranjero. Desde el 2008 ejerce como Director de Salud del centro veterinario Neurovet. Actualmente su principal interés se centra en la cirugía intracraneal y la neurocirugía oncológica.

## PUNTOS CLAVE

- La marcha en círculos se puede definir como una alteración de la marcha en la que el paciente muestra una incapacidad para caminar en línea recta, siguiendo una trayectoria circular.
- La marcha en círculos es un signo clínico muy significativo que permite localizar una lesión neurológica, sugiriendo afección del encéfalo anterior (cerebro anterior).
- La neurolocalización supone un paso básico y esencial en el manejo del paciente neurológico, ya que permite establecer la lista de diagnósticos diferenciales basándose en el área neuroanatómica involucrada.
- La exploración neurológica en el gato puede verse limitada, puesto que el paciente puede cooperar poco, debido a su carácter o a otros factores como el dolor y el estrés.

## ■ Introducción

El propósito de la exploración neurológica, en medicina veterinaria, es obtener la respuesta a cuatro preguntas concretas:

- ¿Tiene el paciente un problema neurológico?
- ¿Dónde está localizado el problema?
- ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales?
- ¿Qué pruebas diagnósticas deben realizarse para confirmar mi sospecha?

El primer objetivo de la exploración es confirmar si se trata de un problema de origen neurológico. Una vez confirmado, el siguiente paso consiste en neurolocalizar la lesión; es decir, identificar las áreas neuroanatómicas afectadas en base a los signos clínicos (1).

## ■ Patología

Un problema neurológico puede deberse a una patología del SNC (sistema nervioso central) y/o del SNP (sistema nervioso periférico). El SNC puede dividirse en:

- Cerebro; que se puede subdividir en encéfalo anterior y posterior.
- Médula espinal; que se subdivide en los siguientes segmentos: cervical (C1-C5), cervico-torácico (C6-T2), toraco-lumbar (T3-L3) y lumbosacro (L3-S3) (2).

La neurolocalización es un paso básico pero fundamental para la aproximación diagnóstica del paciente neurológico. En la elaboración de la lista de diagnósticos diferenciales se debe tener en cuenta el área neuroanatómica de mayor relevancia en el proceso, los signos clínicos y la progresión (si existe). En algunas patologías del sistema nervioso pueden estar afectadas al mismo tiempo dos o más regiones, denominándose síndrome multifocal. Para realizar la neurolocalización correctamente, se evalúan los signos clínicos de forma global, y en particular, se valora la consciencia del paciente, la marcha, los pares craneales, las reacciones posturales y los reflejos espinales. Aunque la exploración neurológica sea un acto rutinario, en ocasiones puede ser difícil interpretar los resultados, ya que pueden enmascarar o confundir el diagnóstico. Además, el gato suele cooperar poco, limitando la exploración neurológica hasta donde el paciente lo permita, en función de su carácter y de otros factores como el dolor y el estrés.

La neurolocalización representa un concepto tan importante que requeriría un análisis en profundidad, fuera del alcance de este artículo. Por lo que este capítulo se centra en cómo abordar la marcha en círculos en el gato.

La marcha en círculos se puede definir como una alteración de la marcha, en la que el animal se muestra incapaz de mantener una trayectoria en línea recta y camina en círculos, que suelen ser de un radio amplio. Este signo puede estar acompañado de otros, como el denominado en inglés *head pressing*, en el que el paciente ante un obstáculo en su camino, en lugar de evitarlo, presiona la cabeza contra él y no continúa la marcha hasta que el camino se encuentre despejado. Este comportamiento es más frecuente en el perro que en el gato. La marcha en círculos es un signo clínico muy significativo a la hora de neurolocalizar la lesión, ya que es específico de una alteración en el encéfalo anterior (cerebro anterior). Es decir, en las estructuras situadas rostralmente al tentorio: hemisferios cerebrales y diencéfalo. Es frecuente que el núcleo caudado esté implicado en la aparición de la marcha en círculos, puesto que participa en el control de los movimientos voluntarios. Sin embargo, la neurolocalización no es solo anatómica sino también funcional. De hecho, y especialmente en el gato, es difícil identificar cuál es la estructura anatómica específicamente afectada, siendo preferible realizar una interpretación de los signos clínicos desde una perspectiva neurofuncional. Como se ha indicado antes, la marcha en círculos es útil para la neurolocalización del problema, ya que además los círculos suelen realizarse

hacia el lado donde se encuentra la lesión, aunque si además existe lesión contralateral el veterinario debe considerar el caso en su conjunto, más que centrarse en cada signo por separado.

Además de la marcha en círculos y del *head pressing* anteriormente descritos, hay otros signos clínicos que se suelen atribuir a una lesión del cerebro anterior, como pueden ser (en orden de mayor a menor frecuencia):

- Alteraciones de la visión; pueden ser difíciles de reconocer y son muy variables, desde disminución de la visión hasta ceguera total. Si se identifica una alteración en la visión, en primer lugar se debe descartar una patología primaria que afecte a la vista.
- Cambios en el estado mental; a diferencia de en las personas, estos cambios suelen ser secundarios a patologías difusas del cerebro anterior. Pueden presentarse de forma aguda o insidiosa y gradual, en cuyo caso, no se reconocen fácilmente. La alteración más frecuente es la apatía, depresión mental y estupor, que puede derivar en un estado de coma.
- Otros signos que también indican lesión del cerebro anterior son el estatus epiléptico, temblor en reposo y alteraciones de los reflejos posturales, especialmente en las extremidades contralaterales a la lesión.

A diferencia de lo que ocurre en las personas, lógicamente, es imposible reconocer las alteraciones funcionales asociadas a las alteraciones de la corteza cerebral, como puede ser la dificultad al hablar, oír, escribir y pensar, lo que generalmente en medicina humana ayuda a neurolocalizar la lesión.

### ■ Pruebas diagnósticas y diagnósticos diferenciales

Cuando acude a la consulta un gato con marcha en círculos, es esencial identificar la patología subyacente siguiendo un correcto procedimiento diagnóstico. El primer paso consiste en descartar las patologías secundarias con origen en otros órganos y repercusión en el SNC mediante análisis hematológicos y bioquímicos, radiografías torácicas, y posiblemente ecografía abdominal y ecocardiografía. Puede ser necesario realizar pruebas más específicas que requieren el uso de la anestesia general, como la resonancia magnética (RM), la obtención de una muestra del líquido cefalorraquídeo (LCR) para su posterior evaluación y el electroencefalograma (EEG).



Las posibles etiologías se pueden dividir en las siguientes categorías:

- Vasculares
- Infeccioso-inflamatorias
- Traumáticas
- Anomalías
- Metabólicas
- Idiopáticas
- Neoplásicas
- Degenerativas

El acrónimo VITAMIND puede ser útil como recordatorio para considerar los posibles diagnósticos diferenciales. Las principales patologías que afectan al encéfalo anterior en gatos se resumen a continuación, por lo que se recomienda consultar las referencias bibliográficas citadas para una mayor información.

### Patologías vasculares

El avance en los métodos de diagnóstico por imagen, y especialmente la RM, ha hecho posible diagnosticar patologías vasculares que hasta hace unos pocos años no se podían identificar (3). Estas patologías pueden ser secundarias a isquemia, infartos o hemorragias.

Un proceso isquémico puede ser de naturaleza focal o difusa. La isquemia cerebral focal es consecuencia del estrechamiento u obstrucción de una arteria, con la consecuente hipoperfusión del tejido que irriga. La lesión puede identificarse mediante una secuencia de imágenes de RM.

La isquemia cerebral difusa, por otro lado, puede ser secundaria a una hipoperfusión generalizada y puede ser más complicado reconocerla. Las imágenes de RM no son patognomónicas, por lo que su diagnóstico en ocasiones se basa en la valoración clínica.

En el gato deben tenerse presentes las neuromiopatías isquémicas secundarias a la obstrucción vascular periférica (p. ej., por trombosis de la vena ilíaca). Su descripción queda fuera del alcance de este artículo y se recomienda consultar la bibliografía específica para obtener más información sobre este tema.

### Patologías infeccioso-inflamatorias

En gatos, la inflamación del SNC, y en particular del cerebro, puede ser secundaria a la infección por diferentes agentes etiológicos de origen vírico, protozoario, bacteriano y priónico (4). Generalmente, estas patologías presentan una neurolocalización multifocal, ya que pueden

estar afectadas varias regiones encefálicas, y los signos clínicos pueden estar relacionados tanto con disfunción del encéfalo anterior como del posterior. Sin embargo, en el caso de lesiones focales, de tipo granulomatoso, los signos clínicos pueden ser más específicos.

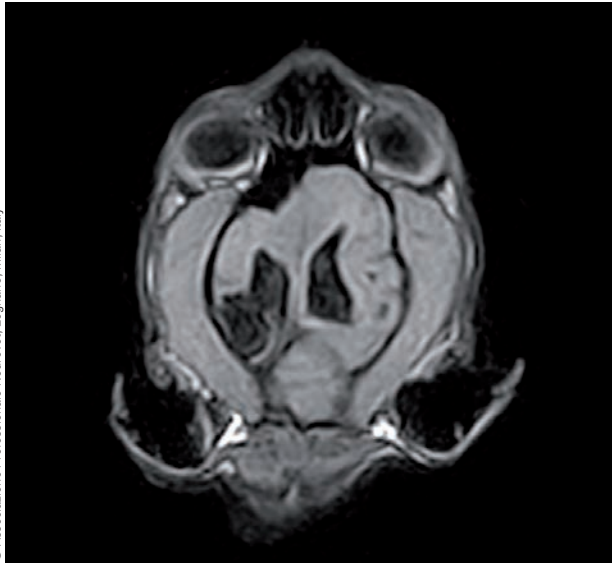
Los principales virus que pueden afectar a los gatos con alteraciones del SNC son: virus de la peritonitis infecciosa (PIF o FeCoV), leucemia felina (FeLV) e inmunodeficiencia felina (FIV). Hay otros virus que pueden causar signos neurológicos pero no se suelen identificar con test diagnósticos, y puede que solo se identifiquen en la necropsia (5,6).

El principal protozoo es *Toxoplasma gondii*, pero este suele sobrediagnosticarse, ya que el veterinario suele basar su diagnóstico únicamente en los resultados serológicos, sin realizar otras pruebas, y en ausencia de signos clínicos relacionados.

Por otro lado, las patologías de origen bacteriano se subestiman y se pueden infradiagnosticar. Se han descrito casos clínicos en los que se forman abscesos en el cerebro como consecuencia de una infección, que puede haber tenido lugar, por ejemplo, tras un traumatismo o por una mordedura (7). Hay estudios que han demostrado la meningoencefalitis de origen otogénico, en la que las bacterias se propagan hacia el oído medio e interno (8).

### Traumatismos

El traumatismo craneal no es raro en las mascotas, especialmente en gatos con acceso al exterior. Existen múltiples causas como los accidentes de coche, caídas, mordeduras y heridas o golpes penetrantes. El diagnóstico presuntivo puede realizarse en base a la historia clínica (e incluso, en ocasiones, pueden identificarse las heridas externas en el cráneo), pero debe confirmarse mediante un estudio más detallado con las pruebas diagnósticas apropiadas. Cuando la presentación es aguda es preferible utilizar la TC frente a la RM, ya que la TC permite reconocer antes una posible fractura del cráneo y la hemorragia, y además, se necesita menos tiempo para su realización, y por tanto, menor tiempo de anestesia con respecto a la RM (**Figuras 1 y 2**). Aunque en los traumatismos craneales es esencial realizar una investigación diagnóstica, hay que recordar también la importancia del manejo correcto del paciente con traumatismo craneal, para reducir al mínimo o evitar el riesgo de lesiones secundarias. Por su puesto, esto se debe tener en cuenta también en cualquier lesión medular. Las lesiones secundarias, a menos que se traten correctamente de



© Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milan, Italy

**Figura 1.** Imagen 3D ponderada en T1, del plano dorsal del cerebro anterior de un gato macho de 9 meses con traumatismo craneal. Se observan múltiples fracturas en el cráneo (hueso frontal, temporal y parietal) y una evidente pérdida de la simetría en las estructuras afectadas. El traumatismo ha provocado un defecto de espesor total en el cerebro, a nivel del lóbulo occípito-temporal derecho, permitiendo la comunicación entre el espacio subaracnoideo y el ventrículo lateral (que se denomina porencefalia, en este caso, secundaria a un traumatismo).

forma temprana, conducen a una serie de procesos en cascada que empeoran los signos clínicos y el pronóstico. Particularmente, mantener bajo control la presión intracraneal (PIC) es de vital importancia, puesto que así se garantiza una perfusión cerebral adecuada. Dada la complejidad de este tema, el lector puede consultar la bibliografía específica para una mayor información (9-11).

### Anomalías

En esta categoría tan amplia se incluyen las patologías relacionadas con malformaciones del desarrollo, enfermedades congénitas y hereditarias. Las principales malformaciones que afectan al encéfalo (a excepción de las malformaciones en zonas específicas del cerebro) se relacionan con el sistema ventricular. La hidrocefalia (dilatación de los ventrículos) puede cursar con signos clínicos atribuibles al cerebro anterior, y éstos pueden ser variables y/o fluctuantes, dependiendo de si se trata de una hidrocefalia primaria o si es secundaria a otra patología subyacente, lo que a su vez determina el enfoque clínico y el pronóstico. En particular, una obstrucción ventricular a causa de una patología inflamatoria, a una neoplasia o a una malformación, puede originar la denominada hidrocefalia hipertensiva que, contrariamente a la creencia popular, es de desarrollo progresivo.

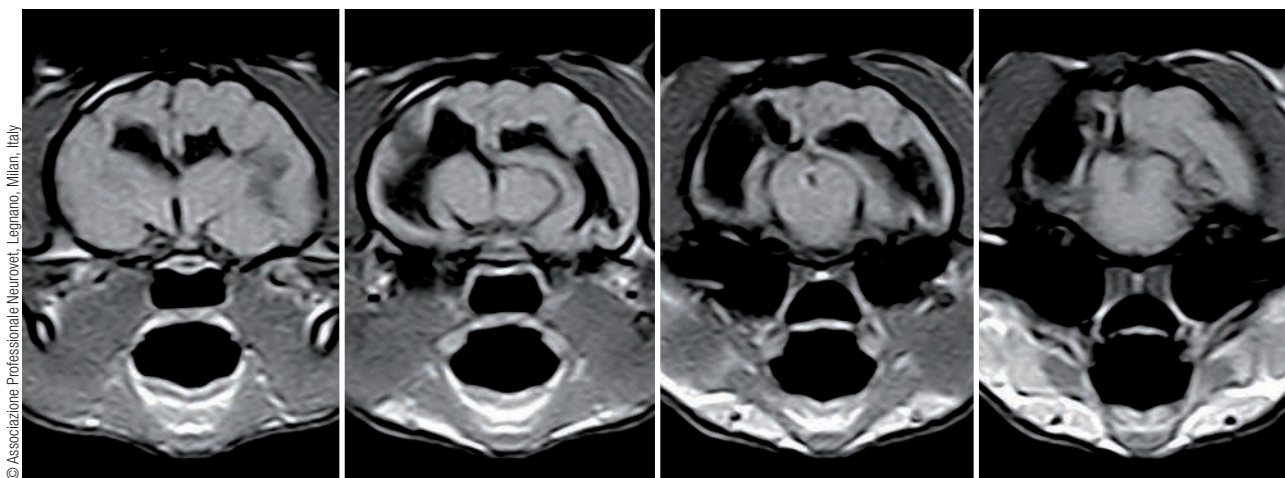
### Trastornos metabólicos

Los trastornos metabólicos en pequeños animales, y particularmente en el gato, representan una categoría importante dentro del grupo de las patologías del SNC, e incluyen gran variedad de alteraciones, que pueden ser secundarias a desequilibrios electrolíticos, a enfermedades endocrinas o a un fallo orgánico. Estos trastornos se manifiestan con una amplia variedad de signos clínicos, entre los que se puede incluir la marcha en círculos. Las patologías más relevantes (en relación a este artículo), y probablemente las más frecuentes en la clínica diaria, son la encefalopatía hepática (EH) y la encefalopatía urémica (EU). El hipertiroidismo también debe considerarse en el gato con marcha en círculos. La insuficiencia hepática y las alteraciones del ciclo de la urea pueden provocar una EH como consecuencia de la acumulación de toxinas como el amonio, aminoácidos (tirosina, triptófano), ácidos grasos de cadena corta, mercaptanos y algunas aminas biógenas. La acumulación de estas sustancias puede causar disfunción cerebral, principalmente por su efecto en los astrocitos, que son células de la glia que desempeñan un papel específico en la patogenia de estas encefalopatías (12). Los trastornos metabólicos también pueden estar asociados a alteraciones de la osmolaridad, dando lugar a un aumento brusco de la PIC y el rápido agravamiento de los signos clínicos.

En el paciente con uremia, hay varios factores implicados en la aparición de los signos neurológicos, como el aumento de calcio en el parénquima cerebral, aumento de los niveles de la hormona paratiroidea, hipoxia cerebral y desequilibrios electrolíticos.

Los gatos con hipertiroidismo pueden presentar diferentes signos neurológicos, como con anteropulsión (tendencia a caer hacia adelante), marcha en círculos y convulsiones (13).

Dentro de los trastornos metabólicos, se encuentra el grupo de las acidurias orgánicas, descritas recientemente en el gato como causa de encefalopatía (12). Pueden ser secundarias a diferentes patologías, pero los signos neurológicos se atribuyen a trastornos del metabolismo de las vitaminas del grupo B, ya que estas vitaminas desempeñan un importante papel en el ciclo de Krebs. Generalmente, los signos clínicos de los trastornos metabólicos son inespecíficos, especialmente en gatos, y por tanto, siempre que se presente un gato con marcha en círculos, es recomendable realizar un análisis bioquímico completo, que permita obtener toda la información diagnóstica posible.



**Figura 2.** Imagen 3D ponderada en T1, del plano transversal (4 cortes consecutivos) del gato de la **Figura 1**. Se observa pérdida del tejido nervioso y se evidencia la confluencia del espacio subaracnoideo con el espacio ventricular en la región occipito-temporal.

### Patologías idiopáticas

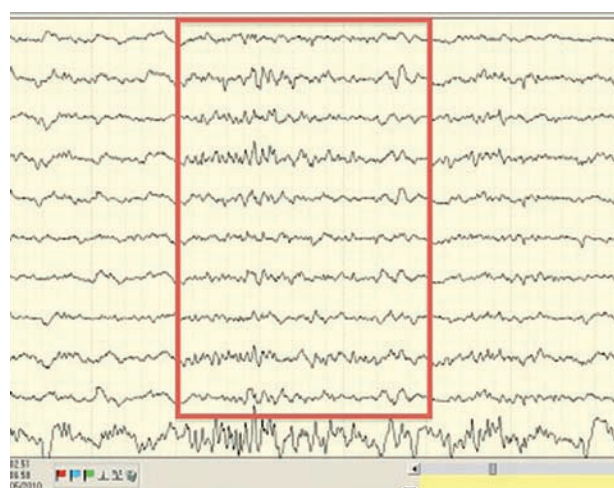
Los recientes avances en los métodos de diagnóstico, especialmente la RM, han hecho posible reducir considerablemente el porcentaje de patologías de etiología desconocida englobadas en este grupo, y por tanto, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado. A pesar de esto, en medicina felina, y en particular en la neurología, siguen existiendo ciertas patologías en las que no se ha determinado la etiopatogenia. Dentro de este grupo, y afectando al cerebro anterior, se encuentra la epilepsia primaria y la necrosis del hipocampo (14,15). En estas patologías es poco común observar la marcha en círculos como signo clínico, y es más probable que se produzcan crisis epilépticas (convulsiones). En el centro veterinario de los autores, es posible realizar un estudio del EEG (**Figura 3**) para aquellos pacientes con signos neurológicos pero sin un diagnóstico obvio. Esta técnica se ha utilizado durante años en medicina humana, pero su uso en medicina felina es poco frecuente, en parte porque puede resultar compleja tanto su realización como la interpretación de los resultados. No obstante, puede ser útil como método complementario para caracterizar los trastornos del encéfalo anterior.

### Neoplasias

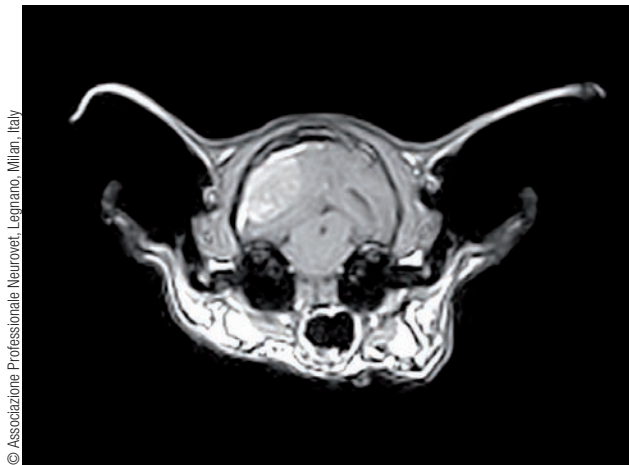
Las neoplasias del SNC representan una parte importante del diagnóstico diferencial de las patologías que afectan al cerebro (16). El progreso en el diagnóstico de estas enfermedades y la mayor esperanza de vida de los pacientes, ha hecho que el número de publicaciones y estudios sobre este tema haya aumentado considerablemente. Los tumores se pueden clasificar como primarios (originados directamente en el SNC) o secundarios

(originados en otro lugar y que metastatizan en el SNC), y según su localización, desde una perspectiva diagnóstica, se pueden clasificar como extra-axiales (originados en estructuras externas al parénquima cerebral) (**Figuras 4 y 5**) o intra-axiales (originados dentro del parénquima cerebral) (**Figura 6**). Los tumores extra-axiales más frecuentes son: los tumores que afectan al cráneo (p. ej., sarcoma osteogénico), los que proceden de la cavidad nasal (p. ej., carcinoma o neuroblastoma) o los tumores que se originan en las meninges (meningioma). El tumor intra-axial más frecuente es el linfoma (pudiendo estar asociado al FeLV), otros tipos de tumores intra-axiales son el astrocitoma y el oligodendroglioma (17).

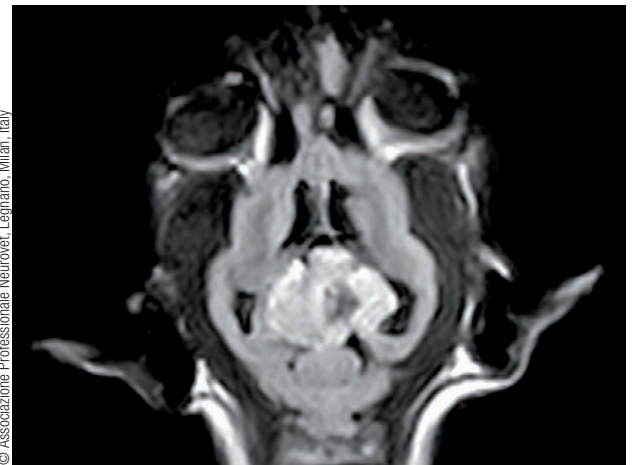
**Figura 3.** Trazado de un EEG de un paciente con convulsiones. Se observa una actividad paroxística continua, mediante los patrones de punta y punta-onda, en ambos hemisferios cerebrales.







**Figura 4.** Imagen 3D ponderada en T1, del plano transversal de un gato macho de 13 años. Se aprecia un tumor extracraneal en la región temporo-occipital con forma ovalada, que contrasta de forma marcada con el tejido que lo rodea. La lesión se extiende a las meninges (denominado signo de la "cola dural"). Por encima de la lesión, hay un marcado engrosamiento del hueso craneal. La hoz del cerebro se encuentra desplazada hacia izquierda y el ventrículo derecho se encuentra comprimido.



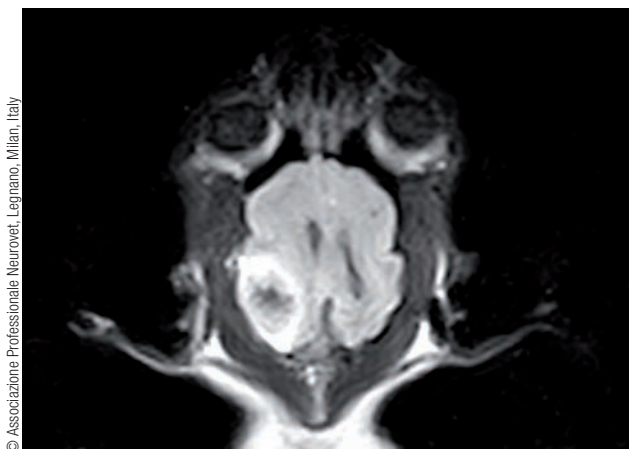
**Figura 6.** Imagen FLAIR-HR, del plano dorsal del cerebro anterior de un gato macho de 5 años de edad, en la que se evidencia un tumor a nivel de la región del tálamo. Se observa un aumento de contraste heterogéneo con invasión del ventrículo lateral. Nótese la acumulación de fluido en la cavidad nasal izquierda, próxima a la lámina cribiforme del etmoides.

Identificar el tipo de tumor puede ayudar además a establecer el pronóstico, ya que por ejemplo, muchos meningiomas pueden extirparse quirúrgicamente y el pronóstico puede ser bueno.

### Patologías degenerativas

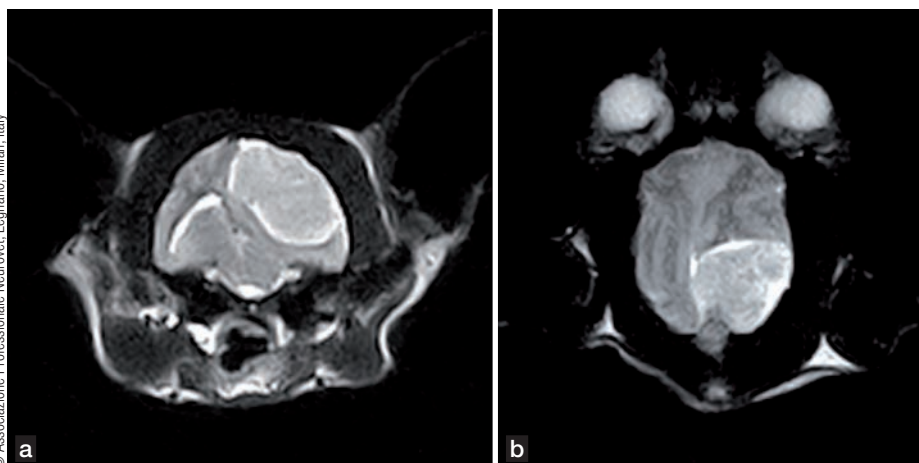
Clasificar las patologías degenerativas no siempre es sencillo, y lo mismo puede decirse del diagnóstico de estas

**Figura 5.** Imagen 3D ponderada en T1, del plano dorsal del mismo gato de la **Figura 4**. El tumor muestra una apariencia heterogénea, con una intensidad más marcada en la periferia y un núcleo no absorbente. El examen histopatológico tras la resección quirúrgica reveló la presencia de un meningioma.



patologías. A menudo, parece que se tratan de patologías hereditarias o asociadas a una raza específica. Suelen afectar a animales jóvenes (generalmente de menos de un año de edad), y no se suele observar una respuesta clínica al tratamiento. Recientemente, se han descrito varias patologías atribuibles a trastornos enzimáticos que provocan la acumulación de sustancias (enfermedades de depósito). En estos casos, la neurolocalización suele sugerir la afección de zonas específicas del cerebro.

Las principales patologías degenerativas intra-craneales pueden ser muy selectivas y afectar específicamente a la sustancia blanca o a la gris del cerebro anterior o del cerebelo. Sin embargo, no se han identificado signos clínicos específicos, aunque la exploración neurológica puede ayudar a localizar las principales estructuras neuro-anatómicas involucradas. La marcha en círculos puede ser el único signo clínico que presenten los pacientes. La variabilidad y la naturaleza esporádica de estas patologías hacen que su descripción se encuentre fuera del alcance de este artículo y se recomienda consultar bibliografía más específica. Se puede realizar un diagnóstico presuntivo considerando todos los aspectos como la historia clínica, la exploración física, pruebas laboratoriales, RM y estudio del LCR. Hasta la fecha, el pronóstico para estos pacientes lamentablemente es malo, y en la mayoría de los casos no se puede confirmar el diagnóstico hasta realizar la necropsia.



**Figura 7.** La RM es una técnica útil en el procedimiento diagnóstico del gato con marcha en círculos. No solo ayuda al diagnóstico y al pronóstico, sino también al tratamiento. Aquí se observan dos imágenes secuenciales ponderadas en T2, del plano transversal **(a)** y del plano dorsal **(b)** en las que se muestra un tumor extra-axial de márgenes bien definidos con aumento de la presión. Además, comprime el parénquima cerebral y tiene un marcado efecto masa (provocando alteraciones secundarias por la compresión o por el desplazamiento del tejido que lo rodea).

## ■ Conclusión

Si retomamos el título del artículo, “Cómo abordar la marcha en círculos en el gato”, es importante tener en cuenta, al igual que al abordar cualquier patología que afecte al cerebro, que la marcha en círculos no es un signo específico, ni patognomónico, ni pronóstico. Simplemente es indicativo de que la patología está afectando al cerebro anterior. Por tanto, se recomienda que una vez realizada la exploración física completa, se elabore el plan diagnóstico, realizando en primer lugar las

pruebas diagnósticas básicas (análisis de sangre y orina, radiografía de tórax y abdomen, y probablemente test serológicos para identificar las principales patologías infecciosas como FIV y FeLV). A continuación, se debe realizar una exploración neurológica completa, que probablemente deba complementarse con pruebas específicas que requieren anestesia general, como la RM y el análisis del LCR, para poder establecer el tratamiento más adecuado y orientar el pronóstico (**Figura 7**).

## Referencias

- DeLahunta A. Neurological examination. In: K.G. Braund. Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Science (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2001. A3201.1001.
- DeLahunta A, Glass E. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 3<sup>rd</sup> Ed. St Louis Missouri, Saunders Elsevier 2009. Ch. 20:487-501.
- Benigni L, Lamb C. Comparison of fluid-attenuated inversion recovery and T2-weighted magnetic resonance images in dogs and cats with suspected brain disease. *Vet Rad & Ultr* 2005;4:287-292.
- Pfohl JC, Dewey CW. Intracranial *Toxoplasma gondii* granuloma in a cat. *J Feline Med Surg* 2005;7:368-374.
- Iulini B, Cantile C, Mandara T, et al. Neuropathology of Italian cats in feline spongiform encephalopathy surveillance. *Vet Pathol* 2008;45:626-633.
- Karnik K, Reichle JK, Fischetti AJ, et al. Computed tomographic findings of fungal rhinitis and sinusitis in cats. *Vet Rad & Ultr* 2009;50:65-68.
- Costanzo C, Garosi LS, Glass EN, et al. Brain abscess in seven cats due to a bite wound: MRI findings, surgical management and outcome. *J Feline Med Surg* 2011;13(9):672-680.
- Sturges BK, Dickinson PJ, Kortz GD, et al. Clinical signs, magnetic resonance imaging features, and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20(3):648-656.
- Dewey CW. Emergency management of the head trauma patient. Principles and practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(1):207-225.
- Sande A, West C. Traumatic brain injury: A review of pathophysiology and management. *J Vet Emerg Crit Care* 2010;20(2):177-190.
- Harrington MLI, Bagley RS, Moore MP, et al. Effect of craniectomy, durotomy, and wound closure on intracranial pressure in healthy cats. *Am J Vet Res* 1996;57(11):1659-1661.
- O'Brien DP, Packer RA. Metabolic encephalopathy: organic acidurias. In: August JR (ed). Consultations in Feline Internal Medicine. 1<sup>st</sup> Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010;595-601.
- Tyson R, Graham JP, Bermingham E, et al. Dynamic computed tomography of the normal feline hypophysis (glandula pituitaria). *Vet Rad & Ultr* 2005;46:33-38.
- Brini E, Gandini G, Crescio I, et al. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J Feline Med Surg* 2004;6:377-381.
- Schmied O, Scharf G, Hilbe M, et al. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet Rad & Ultr* 2008;4:343-349.
- Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, et al. Intracranial neoplasia in 61 cats: localization, tumor types and seizure patterns. *J Feline Med Surg* 2006;8:243-253.
- Forster F, Tomek A, Konar M, et al. Multiple meningiomas: clinical, radiological, surgical, and pathological findings with outcome in four cats. *J Feline Med Surg* 2007;9:36-43.

# Síndrome vestibular en el perro



■ **Thomas Flegel**, PD, Dr. vet. med., MVSci, Dipl. ECVN, Dipl. ACVIM (Neurología)

Departamento de Medicina Interna de Pequeños Animales, Universidad de Leipzig, Alemania

El Dr. Flegel se licenció en Veterinaria en la Universidad Humboldt, Berlín, en 1992. Durante 6 años, estuvo trabajando en dicha Universidad como veterinario clínico, en el departamento de Medicina Interna Veterinaria y en el departamento de Cirugía Veterinaria. Posteriormente, realizó un internado en Neurología Veterinaria en la Universidad Estatal de Carolina del Norte, y a continuación, una residencia en Neurocirugía en la Universidad Estatal de Ohio. Desde el 2002, es Jefe de Neurología y Neurocirugía en el Departamento de Medicina Interna de Pequeños Animales de la Universidad de Leipzig.

## ■ Introducción

Uno de los problemas neurológicos más frecuentes en la clínica de pequeños animales es el relacionado con el sistema vestibular. Los trastornos vestibulares pueden ser clínicamente gratificantes, ya que la alteración de la función neurológica se manifiesta con signos clínicos típicos y generalmente, desde el inicio, se pueden reconocer fácilmente. El siguiente paso, quizá más importante, consiste en localizar el trastorno dentro del sistema vestibular. Puede suponer un reto determinar si la lesión es periférica (oído interno) o central (cerebro), pero es esencial localizar la lesión, ya que la toma de decisiones referentes al diagnóstico, tratamiento y pronóstico, dependen de ello. Ante un problema vestibular la pregunta clave es:

¿se localiza en el oído o en el cerebro?. La respuesta es de suma importancia para el paciente, y el objetivo de este artículo es ayudar, desde un punto de vista clínico, a reconocer las enfermedades vestibulares, a diferenciar entre un síndrome vestibular periférico y uno central, y a considerar los diagnósticos diferenciales cuando se trate de un síndrome vestibular periférico. La enfermedad vestibular central no se trata en profundidad en este artículo, ya que una vez identificada como tal, se suele remitir a un centro de referencia para realizar el estudio de las imágenes de resonancia magnética (RM) y el análisis del líquido cefalorraquídeo.

## ■ Estructura y función

El sistema vestibular está compuesto por una parte central y otra periférica. La parte periférica consiste en un órgano receptor, situado en el oído interno, y en el nervio vestibular. La parte central procesa la información procedente del oído interno, y está formada por el núcleo vestibular, localizado en el tronco del encéfalo, y por determinadas regiones del cerebelo (lóbulo floculo-nodular y núcleo fastigial). Parte del cerebelo (el vestibulocerebelo) tiende a ejercer una influencia inhibitoria del sistema vestibular, lo cual debe tenerse en cuenta en las alteraciones asociadas a una enfermedad vestibular.

Estas áreas del cerebro están relacionadas a través de diferentes vías, con sus órganos efectores, con los músculos extraoculares del ojo y con los músculos del cuello y extremidades, permitiendo así que el sistema vestibular pueda ejercer las siguientes funciones:

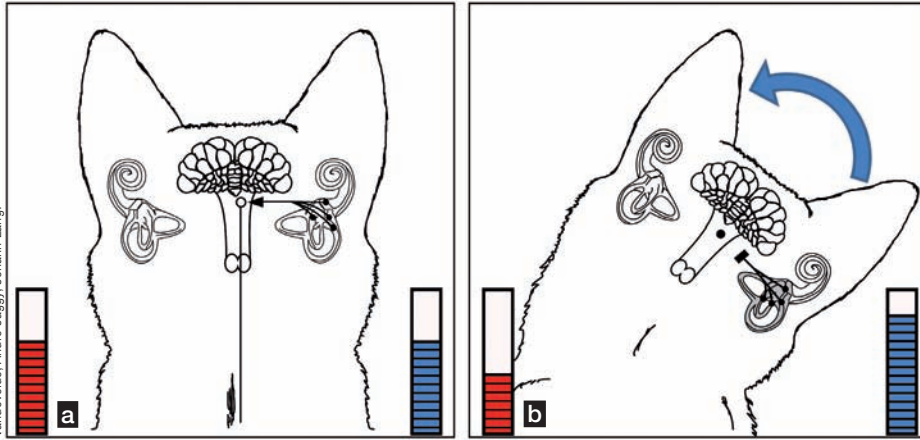
- adaptarse a la fuerza de la gravedad
- mantener el equilibrio durante el movimiento o la transferencia de peso
- coordinar los movimientos de la cabeza y de los ojos.

En los siguientes ejemplos se describen situaciones en las que interviene el sistema vestibular, con el objetivo de facilitar la comprensión de los procesos fisiopatológicos:

## PUNTOS CLAVE

- Los signos típicos de un trastorno del sistema vestibular son la ataxia generalizada, el nistagmo, la inclinación de la cabeza y la marcha en círculos.
- Es esencial diferenciar entre una enfermedad del sistema vestibular periférico (oído) y una del sistema vestibular central (cerebro); puesto que la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas se basará en qué sistema vestibular esté afectado.
- La presentación conjunta de signos vestibulares, parálisis unilateral del nervio facial y/o síndrome de Horner, en ausencia de otros déficits neurológicos, es patognomónica de una lesión en el oído medio o interno.
- El nistagmo vertical indica generalmente una alteración vestibular central.
- Una enfermedad vestibular periférica habitualmente puede diagnosticarse y tratarse en una clínica veterinaria de primera opción, aunque en ocasiones puede ser necesario remitir al paciente a un centro de referencia, sobre todo si se requieren pruebas de diagnóstico por imagen específicas o cuando el tratamiento no es efectivo.





**Figura 1.** Esquema de la reacción del sistema vestibular ante un cambio de la posición de la cabeza en un animal sano. **(a)** El sistema vestibular recibe la misma frecuencia de impulsos de ambos oídos cuando la cabeza se mantiene recta. **(b)** Al inclinar la cabeza, el sistema vestibular recibe una mayor frecuencia del lado hacia el que se ha inclinado la cabeza, de forma que el cerebro lo percibe y responde moviendo la cabeza hacia el otro lado para restablecer la posición.

- Mantenimiento del equilibrio: el sistema vestibular del lado izquierdo y del derecho envía continuamente impulsos al cerebro. Si el animal se encuentra en una posición nivelada, con la cabeza recta, la frecuencia de descarga de impulsos nerviosos procedentes de ambos lados es la misma. Sin embargo, si la cabeza se inclina hacia un lado, la frecuencia de impulsos del lado inclinado aumenta, y el cerebro recibe esta diferencia de información entre ambos lados. Esto permite reconocer al cerebro que la cabeza está inclinada hacia un lado y responde corrigiendo la inclinación hacia el lado que envía menos frecuencia de estímulos, para recuperar la posición (**Figura 1**).
- Coordinación del movimiento de la cabeza y de los ojos: la coordinación de los movimientos extraoculares del ojo es necesaria para asegurar la percepción de una imagen nítida cuando se mueve la cabeza. Si los ojos siguieran todo el movimiento de la cabeza el cerebro sería incapaz de procesar la gran cantidad de imágenes generadas y se obtendría una imagen borrosa (como cuando se mira a través de la ventana desde un tren en movimiento). La solución a este problema es la siguiente: si la cabeza se gira hacia un lado, los ojos no siguen inmediatamente el movimiento, sino que primero fijan brevemente una imagen, que será “grabada” y procesada, y a continuación realizan un movimiento rápido para “seguir” la cabeza. Este proceso se repite cuantas veces sea necesario, de forma que el ojo “se detiene y hace fotografías” varias veces mientras sigue el movimiento de la cabeza. De esta manera las imágenes pueden ser procesadas por el cerebro. Este movimiento de discreta oscilación del ojo, se conoce como nistagmo fisiológico, y se puede comprobar manteniendo al animal quieto mientras se le gira la cabeza de un lado a otro. Si el perro es de pequeño tamaño, para observar mejor la respuesta, se puede sostener en alto con las manos y moverlo con cierta rapidez de izquierda a derecha. La pregunta que nos podemos plantear ahora es ¿cómo puede saber el

cerebro que el cuerpo se ha movido hacia un lado?. El principio de la diferencia de frecuencia de impulsos entre el oído interno izquierdo y derecho, como se ha comentado anteriormente, también se puede aplicar en este caso. Si el animal gira la cabeza hacia la izquierda, el oído interno izquierdo se estimula y aumenta la frecuencia de impulsos con respecto al lado derecho. Así, el cerebro puede reconocer que la cabeza está girando hacia la izquierda y se inicia el movimiento rítmico del ojo en la misma dirección, con una fase de oscilación rápida hacia el lado de mayor frecuencia.

### ■ Lesión en el sistema vestibular

Los signos clínicos de una lesión en el sistema vestibular, independientemente de si el origen es central o periférico, son:

- ataxia generalizada
- nistagmo
- ladeo de la cabeza
- marcha en círculos
- pérdida del equilibrio hacia un lado y/o rodada.

La ataxia vestibular, a diferencia de la ataxia debida a una lesión medular, se caracteriza por mantener una postura durante la estación o la marcha con un aumento de la base de sustentación. Generalmente, esta postura es más marcada hacia un lado y el animal camina echándose súbitamente hacia un lado para mantener el equilibrio. A veces, la ataxia es tan pronunciada, que el animal se cae de lado al intentar dar un paso, y en casos extremos, incluso rueda. La mayoría de las veces, la pérdida de la funcionalidad vestibular es unilateral y el animal suele caminar en círculos cerrados. Además, se observa inclinación de la cabeza hacia el lado afectado. Estos signos tan evidentes de pérdida de funcionalidad del sistema vestibular son reacciones puramente fisiológicas ante la información alterada que recibe el cerebro.

Como se ha mencionado antes, la diferencia en la frecuencia de impulsos entre el lado derecho y el izquierdo se interpreta por el

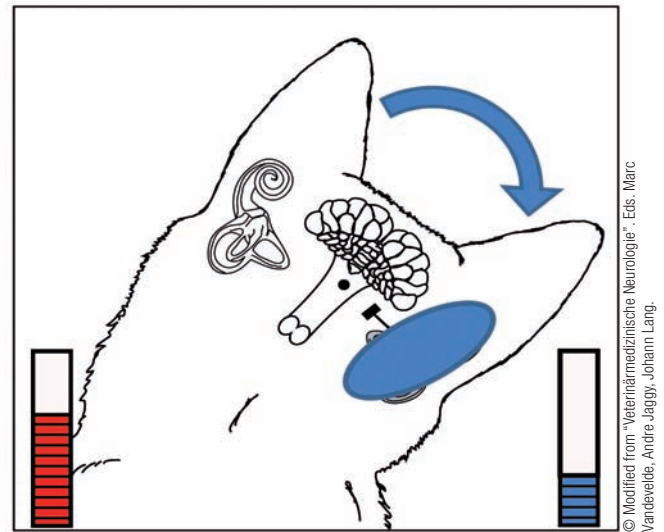
cerebro como un cambio de posición o de transferencia de peso que debe corregirse, inclinando la cabeza hacia lado del que recibe menor frecuencia de impulsos para equilibrar ambos lados. En una situación patológica, la cabeza se inclina erróneamente hacia el lado lesionado porque el cerebro está recibiendo menor frecuencia de impulsos desde ese lado (**Figura 2**).

El nistagmo patológico es otro signo principal y característico de los trastornos vestibulares, y se observa cuando se mantiene la cabeza del paciente inmóvil. El nistagmo por definición es un movimiento rítmico e involuntario de los globos oculares, que consta de una fase rápida y una fase lenta, siendo el lado hacia el que se dirige el movimiento de fase rápida el que determina la dirección del nistagmo. El movimiento de la fase lenta generalmente se dirige hacia el lado lesionado, mientras que el movimiento de la fase rápida es compensatorio o correctivo. El nistagmo también se puede clasificar en horizontal o vertical en función del plano del movimiento. Si por ejemplo, un perro presenta nistagmo con una fase rápida hacia la izquierda, se definirá como un nistagmo horizontal izquierdo.

El nistagmo horizontal también se puede explicar de forma similar a la inclinación de la cabeza, y se trata de una reacción “normal” del cerebro como respuesta a la información errónea que se la ha enviado. Ante la menor frecuencia de impulsos procedente de un lado del sistema vestibular, se produce un aumento relativo de la frecuencia del otro lado, y el cerebro interpreta que la cabeza se está moviendo hacia el lado de mayor frecuencia. Como respuesta se inicia el nistagmo, pero en realidad la cabeza no se ha movido en absoluto. La fase rápida del nistagmo horizontal se dirige hacia el lado no lesionado, que es hacia donde se había interpretado que giraba la cabeza (es decir, hacia el lado de mayor frecuencia). Como ayuda mnemotécnica para recordar que la fase rápida del nistagmo se dirige hacia el lado sano (es decir, se aleja del lesionado) es pensar que el mecanismo de defensa es “escapar rápidamente del problema”.

Cuando un animal presenta nistagmo sin haber cambiado la posición de la cabeza se denomina nistagmo estático patológico. El nistagmo posicional se presenta únicamente cuando hay un cambio de posición (p. ej., cuando el animal gira tumbado sobre su dorso) o cuando cambia la dirección del nistagmo al cambiar la posición. Si se extiende el cuello del perro puede que se observe también un estrabismo posicional ventrolateral (**Figura 3**). En caso de una pérdida leve de la función vestibular puede que el único signo clínico evidente en la exploración neurológica sea el estrabismo (1).

Cabe destacar que el nistagmo vertical siempre indica una disfunción vestibular central, y con frecuencia, también el



**Figura 2.** Esquema de la fisiopatología de la inclinación de la cabeza. Cuando existe una alteración del oído interno el cerebro recibe una mayor frecuencia de impulsos procedentes del oído sano, lo que es interpretado erróneamente como si estuviera inclinada la cabeza hacia el lado sano. Como respuesta, el cerebro mueve la cabeza para corregir esta inclinación, que en realidad no existe, y como resultado la cabeza se inclina hacia el oído afectado.

nistagmo posicional. En caso de que haya una afección bilateral del sistema vestibular no se aprecian las anomalías típicas de alteración de un único lado, como la marcha en círculos y la inclinación de la cabeza. En este caso, el paciente no ladea la cabeza, pero realiza un movimiento pendular de la cabeza de un lado a otro y muestra una postura agazapada, como de caza. Además, hay ausencia de nistagmo fisiológico. Es decir, al girar la cabeza, los ojos acompañan el movimiento de la cabeza pero no se observa la oscilación característica del nistagmo fisiológico. Cuando aparece síndrome vestibular bilateral en un paciente con un nivel normal de consciencia que, además, es capaz de caminar, normalmente es de origen periférico.

### ■ Síndrome vestibular central y periférico: ¿cerebro u oído?

Las enfermedades del sistema vestibular periférico no afectan al cerebro, por lo que en la exploración neurológica no se observan alteraciones que impliquen la participación del cerebro. El paciente muestra un estado de consciencia normal, una visión normal, una funcionalidad normal de los nervios craneales, una propiocepción normal y no presenta paresia en las extremidades. Sin embargo, existen dos excepciones a lo anteriormente citado, pues un síndrome vestibular periférico puede afectar al nervio facial y a las fibras simpáticas, ya que esta inervación discurre en parte por el oído medio o llegan a la pared del oído medio, por lo que cuando existen alteraciones del oído medio e interno esta inervación puede estar afectada.

La afección del nervio facial, que discurre por el canal del oído medio (2) y únicamente está separado de la luz del oído medio por una fina membrana, causa parálisis de la musculatura facial, que se manifiesta con caída o descenso de la oreja, incapacidad de levantar el labio (**Figura 4**), aumento de la fisura palpebral, estrechamiento de la fosa nasal y pérdida del reflejo palpebral y del reflejo de la respuesta a la amenaza. La afección de las fibras simpáticas, las cuales discurren a través del oído medio hasta el ojo, da lugar al Síndrome de Horner, caracterizado por *ptosis* palpebral (reducción de la apertura del párpado), miosis (contracción de la pupila), protrusión de la membrana nictitante y enoftalmos.

Cuando se trata de un síndrome vestibular periférico no debe observarse ningún otro signo de alteración de los nervios craneales. Si se observa un síndrome vestibular con parálisis facial y/o Síndrome de Horner, pero sin ninguna otra afección neurológica, la lesión es periférica. La presencia de otros signos diferentes a los mencionados, indicativos de afección de nervios craneales, y/o de alteraciones neurológicas de origen cerebral (nivel de consciencia disminuido, paresia en extremidades, disminución de la propiocepción, tremor...), sugiere que la lesión es central.

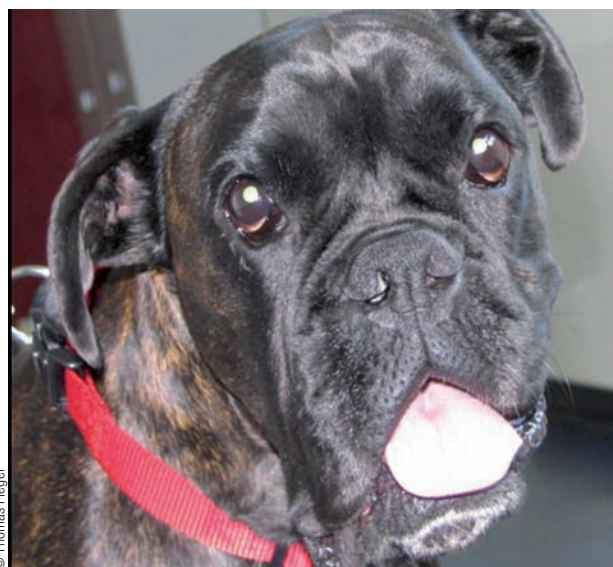
Como se ha mencionado antes, el nistagmo vertical siempre es indicativo de lesión central, y con frecuencia también lo es el nistagmo posicional. Sin embargo, el nistagmo horizontal o el rotatorio no permiten diferenciar entre una lesión central y una periférica. No obstante, la frecuencia del nistagmo puede ayudar a localizar la lesión. Si la frecuencia del nistagmo es elevada ( $\geq 66$  oscilaciones/minuto) es más probable que se trate de una lesión del sistema vestibular periférico (3). Hay que recordar, tal y como se ha explicado antes, que un paciente con una alteración del sistema vestibular periférico bilateral no camina en círculos, no presenta nistagmo fisiológico, no ladea la cabeza, pero sí presenta ataxia y mueve la cabeza de un lado a otro.

En el caso de algunas lesiones del sistema vestibular central puede darse un síndrome vestibular paradójico. En este caso, los signos típicos de inclinación de la cabeza, marcha en círculos y nistagmo se realizan hacia el lado opuesto al que se esperaría en el resto de lesiones. Por ejemplo, si los círculos y la inclinación de la cabeza se realizan hacia la derecha, y el nistagmo es horizontal hacia la izquierda (lo que indicaría en otros casos lesión en el lado derecho), en este caso indica que la lesión se encuentra en el lado izquierdo. Además, existe una disminución o ausencia de la propiocepción en extremidades anteriores y posteriores. La explicación del síndrome paradójico se basa en que al localizarse la lesión en el ángulo entre el cerebelo caudal y el tronco del encéfalo, se encuentran afectadas la



© Thomas Flegel

**Figura 3.** Beagle con estrabismo ventral en el ojo derecho por un síndrome vestibular. El estrabismo se aprecia mejor con el cuello extendido.



© Thomas Flegel

**Figura 4.** Bóxer con un síndrome vestibular periférico que indica que la lesión se localiza en el lado derecho. Presenta inclinación de la cabeza hacia el lado derecho, signos de paresia del nervio facial del lado derecho (oreja y labio caídos) y aumento de la fisura palpebral.

función del tronco del encéfalo (propiocepción), la función de la porción del cerebelo que participa en el sistema vestibular (lóbulo flóculo-nodular) y/o la función de las conexiones del tronco del encéfalo (pedúnculo cerebelar caudal). Se debe tener en cuenta que el cerebelo tiene casi siempre un papel inhibitorio sobre el sistema vestibular, y si falla la inhibición del lado lesionado, este lado paradójicamente enviará una mayor frecuencia de impulsos al cerebro. Como la frecuencia de impulsos del lado no afectado es menor; la cabeza se inclina hacia el lado no lesionado.



**Tabla 1. Diferencias entre síndrome vestibular central (tronco encefálico, cerebelo) y periférico (oído interno).**

Signo clínico	Periférico	Central
Comportamiento	Normal	Alterado
Consciencia	Normal	Alterada
Nistagmo	Horizontal o rotatorio	Horizontal, rotatorio o vertical
Frecuencia de nistagmo	Aumentada	Disminuida
Déficits de nervios craneales	Déficit del nervio facial, Síndrome de Horner	Déficit de varios nervios craneales
Propiocepción	Normal	Disminuido
Función motora	Normal	Paresia, plejía
Síndrome paradójico	No	Posible
Estrabismo ventral/ventrolateral	Posible	Posible

**Tabla 2. Principales causas del síndrome vestibular periférico y central, enumeradas de mayor a menor frecuencia.**

Síndrome vestibular periférico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otitis interna</li> <li>• Síndrome vestibular idiopático</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Perforación del tímpano por un traumatismo o secundaria a una otitis media/interna</li> <li>• Toxinas: p. ej., <ul style="list-style-type: none"> <li>- desinfectantes: clorhexidina</li> <li>- antibióticos: aminoglicósidos, fluoroquinolonas</li> <li>- metales pesados</li> </ul> </li> <li>• Neoplasia</li> <li>• Traumatismo en la cabeza con fractura del hueso petroso</li> <li>• Síndrome vestibular congénito (Akita Inu, Beagle, Cocker Spaniel, Pastor Alemán, Dóberman, Terrier Tibetano)</li> <li>• Neuritis del nervio vestibulococlear</li> </ul>
Síndrome vestibular central
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis (no-infecciosa, infecciosa, extensión de una otitis media/interna al cerebro)</li> <li>• Infartación</li> <li>• Neoplasia</li> <li>• Toxicidad (p. ej., metronidazol)</li> <li>• Traumatismo craneoencefálico (hemorragia, contusión)</li> <li>• Enfermedades de depósito por trastornos enzimáticos</li> </ul>

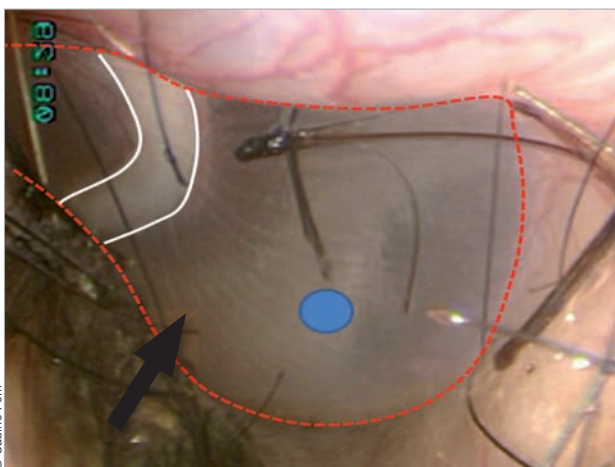
Cuando se presenta un síndrome vestibular paradójico puede ser confuso averiguar el lado afectado en base a la inclinación de la cabeza y al nistagmo. Sin embargo, es la ausencia del reflejo de propiocepción el signo clínico indicativo de lesión del sistema vestibular central. Por tanto, este signo es relevante desde el punto de vista diagnóstico, porque indica que hay una lesión en el cerebro. Las diferencias entre los signos clínicos del síndrome vestibular periférico y el central se resumen en la **Tabla 1**.

### ■ Diagnósticos diferenciales del síndrome vestibular periférico

Con la información de los apartados anteriores, el veterinario podría ser capaz de diferenciar una lesión del sistema vestibular periférico de una lesión del sistema vestibular central. En la **Tabla 2** se resume la lista de enfermedades más frecuentes que deben incluirse en los diagnósticos diferenciales del síndrome vestibular periférico y del síndrome vestibular central. El veterinario, aunque no sea un especialista en neurología, debería poder diagnosticar una enfermedad del sistema vestibular periférico, por lo que merece la pena describir las tres causas principales de un síndrome vestibular periférico. Según la opinión del autor, en el caso de un síndrome vestibular central se debe contactar con un centro veterinario de referencia para su posterior investigación.

#### Otitis interna

La otitis media e interna es el origen de aproximadamente el 50% de los casos de un síndrome vestibular periférico (4). La otitis media por sí misma no causa una alteración de la función vestibular, pero dada la proximidad con el oído interno, es frecuente que una otitis media derive en una otitis interna.



**Figura 5.** Imagen del tímpano donde el punto azul indica el lugar en el que practicar la miringotomía. La punción debe realizarse siempre en el aspecto caudal del tímpano para evitar lesionar los osículos auditivos; la flecha señala al martillo.

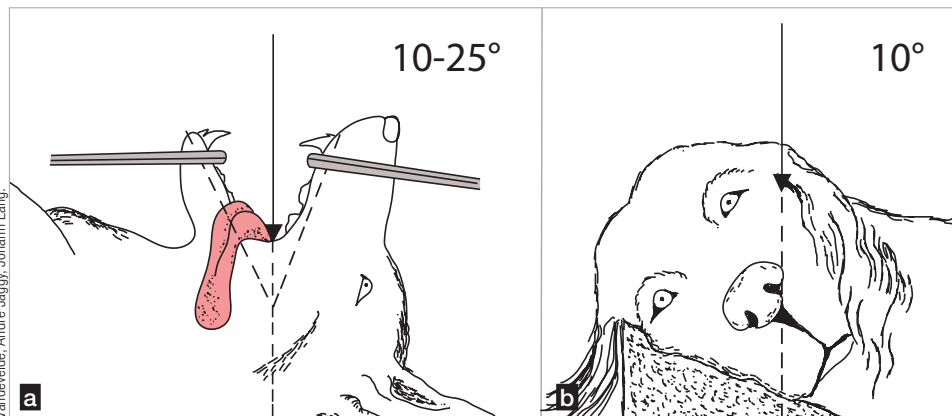
Por otro lado, es muy poco frecuente que se produzca una otitis interna sin implicación del oído medio. La combinación de una otitis media junto con una alteración del sistema vestibular indica la implicación del oído interno en el proceso inflamatorio. La otitis interna también puede tener su origen en una otitis externa que se haya extendido al oído medio e interno, en una infección que se haya propagado por vía hematogena, o en una infección faríngea que ascienda al oído a través de la trompa de Eustaquio.

La otitis media e interna, además de afectar al sistema vestibular periférico, puede, como hemos visto antes, afectar a las fibras simpáticas que atraviesan el oído medio para llegar al ojo y al nervio facial, discurriendo por la pared de la bulla timpánica y dando lugar al Síndrome de Horner y parálisis facial. Sin embargo, no deberían estar afectados otros nervios craneales.

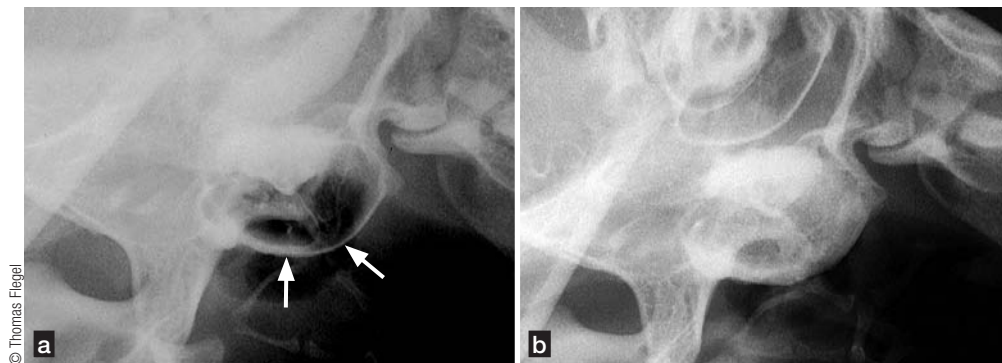
Considerando la elevada frecuencia de la otitis como causa de un síndrome vestibular periférico (media e interna, incluso externa), siempre se debe incluir en la evaluación del paciente la exploración de los oídos, para valorar con el otoscopio el color e integridad del tímpano. Si la secreción de cerumen no permite visualizar el tímpano se debe irrigar el oído con una solución salina, sin utilizar una solución o agente de limpieza, hasta conseguir visualizarlo. Si se sospecha que puede haber una infección del oído medio, por el color amarillento del tímpano debido a la presencia de pus, está indicado realizar una miringotomía (punción del tímpano) (**Figura 5**), guiada por otoscopia, con una aguja espinal (0,7 x 75 mm) y una jeringa. La punción debe realizarse en la parte caudal del tímpano para evitar lesionar los osículos auditivos. Si de esta manera sigue sin poder eliminarse la secreción, se debe irrigar el oído con 0,5 ml de solución salina estéril y aspirar el líquido, del cual se tomará una muestra para realizar un cultivo bacteriano y un examen citológico.

La radiografía es una técnica de diagnóstico por imagen útil en el caso de la otitis media e interna, aunque es necesaria la anestesia general al paciente y el manejo cuidadoso (**Figura 6**). Las secreciones inflamatorias pueden oscurecer la bulla timpánica, pudiendo identificarse lesiones proliferativas o líticas de la pared de la bulla (engrosamiento o lisis de la pared) (**Figura 7**).

En una otitis externa crónica se puede producir la mineralización del canal auditivo externo. Si en la radiografía no se observan alteraciones no se puede excluir la otitis media o interna, y pueden ser necesarias otras técnicas de imagen más avanzadas que permitan visualizar los planos transversales (tomografía computerizada, resonancia magnética). El tratamiento de la otitis media/interna se basa en la antibioterapia durante un mínimo de 6 semanas. Lo ideal es que la elección del antibiótico se base en los resultados del cultivo y del antibiograma, pero si esto no es posible, los antibióticos de elección son la clindamicina, cefalosporina, sulfonamida potenciada o



**Figura 6.** Colocación de la cabeza para radiografiar la bulla timpánica; **(a)** proyección con la boca abierta (el paladar duro forma un ángulo de 10-25° con el haz de rayos vertical); **(b)** proyección lateral oblicua (la cabeza, en su plano horizontal, forma un ángulo de 10° con el haz de rayos).



**Figura 7.** Radiografías en proyección oblicua lateral del oído interno. **(a)** Bulla timpánica normal con aire, se observa la pared de la bulla como una fina línea radiodensa (flechas). **(b)** Bulla timpánica alterada por una otitis media. Obsérvese el aumento difuso de la opacidad de la bulla.

la fluoroquinolona. Si el paciente no responde al tratamiento, o si los signos clínicos desde un inicio son graves, suele ser necesario recurrir a la otoendoscopia o a la cirugía, para realizar una osteotomía de la bulla timpánica.

### Síndrome vestibular idiopático

Se trata de un trastorno vestibular de aparición aguda que afecta a perros de más de 10 años de edad. Los signos clínicos son los típicos de enfermedad del sistema vestibular periférico, y suelen ser de intensidad más marcada con respecto a otras causas de enfermedad vestibular. En estos casos el paciente presenta una ataxia extrema (a veces no puede ni caminar), inclinación de la cabeza y nistagmo horizontal o rotatorio. El diagnóstico se basa en la historia clínica y la anamnesis, en la observación detallada de los signos y en la exclusión de otras posibles causas. No existe un tratamiento específico, pero a veces, se puede considerar (tomando como referencia el manejo de esta patología en medicina humana) la fluidoterapia y el tratamiento farmacológico con propentofina (que incrementa el flujo sanguíneo cerebral). En algunas situaciones, cuando el animal no come por la presencia de vómitos y náuseas, pueden utilizarse antieméticos de acción central (p. ej., maropitant, prometazina). Por regla general, transcurridos unos pocos días, se observa una mejoría de los signos, siendo la reducción de la intensidad del nistagmo el primer indicador de la recuperación del paciente. A las 3-4 semanas la mayoría de los signos desaparecen, aunque la inclinación de la cabeza puede persistir en el tiempo. No obstante, incluso este último signo puede mejorar a lo largo del tiempo ya que el cerebro intenta restablecer la posición.

### Hipotiroidismo

El síndrome vestibular asociado a hipotiroidismo se da exclusivamente en perros de edad avanzada. Los signos clínicos sugestivos de hipotiroidismo (aletargamiento, obesidad, alteraciones del pelo, polidipsia) pueden estar ausentes, de forma que la única evidencia es la presentación aguda de enfermedad vestibular.

Aunque se han formulado varias teorías para explicar la relación entre el hipotiroidismo y la enfermedad vestibular, actualmente no existen evidencias que determinen la causa exacta de esta relación. Generalmente, se trata de un síndrome vestibular periférico, pero algunas veces se observa un síndrome vestibular central (5). En algunos casos se combinan signos vestibulares con signos de alteración del sistema nervioso periférico como paresia de las extremidades, parálisis facial y parálisis laríngea.

El diagnóstico se realiza mediante la confirmación de valores de  $T_4$  libre disminuida y TSH aumentada. El test de estimulación con TSH, utilizando TSH humana producida genéticamente, no suele realizarse en medicina veterinaria debido al coste asociado, pero sería el método de elección para la confirmación del diagnóstico, y debería realizarse en caso de duda. Los signos clínicos suelen mejorar con la suplementación de hormona tiroidea (levotiroxina a razón de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 12 h, con una dosis máxima de 0,8 mg cada 12 h). La recuperación suele producirse a los pocos días de comenzar el tratamiento, aunque pueden ser necesarias semanas o incluso meses.

## Referencias

- DeLahunta A, Glass E. Vestibular system: Special proprioception. *In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;319-347.
- DeLahunta A, Glass E. Otitis media. *In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;147-151.
- Troxel MT, Drobotz KJ, Vite CH. Signs of neurological dysfunction in dogs with central versus peripheral vestibular disease. *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:570-574.
- Schunk KL, Averill DR. Peripheral vestibular syndrome in the dog: A review of 83 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1354-1357.
- Vitale CL, Olby NJ. Neurological dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador retrievers. *J Vet Intern Med* 2007;21:1316-1322.



# Epidemiología de la epilepsia idiopática en el perro



■ **Sharon Grayzel, DVM, MPH, Dipl. ACVPM**  
Columbia Veterinary Center, Vancouver, WA, USA

La Dra. Grayzel se licenció en Veterinaria por la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Tufts, y trabajó en la clínica privada durante más de 20 años. En el 2011 terminó el grado de máster en Salud Pública y se diplomó por el Colegio Americano de Medicina Preventiva Veterinaria. Su principal área de interés en investigación se centra en la epidemiología de las enfermedades de los animales de compañía.



■ **Sandi Lefebvre, DVM, PhD**  
Banfield Pet Hospital, Portland, Oregón, EE.UU.

La Dra. Lefebvre se incorporó a *Banfield* en el 2011 como asesora veterinaria asociada al equipo *Banfield Applied Research & Knowledge*. Se licenció en el 2003 en la Facultad de Veterinaria de Ontario, donde realizó su doctorado en Epidemiología, investigando y estableciendo las pautas de visita de las mascotas en hospitales de medicina humana. Recientemente ha sido la editora científica de las revistas *JAVMA* y *AJVR*.

## ■ Introducción

La epilepsia se considera el trastorno neurológico más frecuente en el perro (1) y parece que existe una predisposición genética en muchas razas (2). La epilepsia idiopática (primaria) puede tener graves consecuencias. Se ha demostrado que los perros con epilepsia idiopática tienen un mayor riesgo de muerte prematura, y además los propietarios notifican dificultades en el manejo y cuidado de estos pacientes (3). El propósito de este estudio es caracterizar a la población general de perros con epilepsia idiopática para comprender mejor este trastorno.

## ■ Metodología

Se examinaron todos los historiales de pacientes caninos atendidos en 818 hospitales *Banfield* durante el año 2012, y se identificaron los pacientes que presentaron convulsiones (adquiridas, activas, idiopáticas o no clasificadas) en ese año.

En el presente estudio se incluyeron únicamente los casos de convulsiones idiopáticas (primarias), con el fin de excluir los casos de convulsiones secundarias (convulsiones con una causa identificable). Se eligieron aleatoriamente 50 casos, se revisaron sus historias clínicas y se verificó que correspondían a perros con convulsiones idiopáticas, sin una causa asociada a una enfermedad (p. ej., anomalía craneal, trastorno metabólico) o a una alteración laboratorial (p. ej., hipoglucemia, hipocalcemia). En la historia clínica de cada animal se reflejó la edad a la

que se realizó el diagnóstico en los hospitales *Banfield*, así como la raza, el tamaño, presencia de sobrepeso o no, y si estaba esterilizado o no. Para definir el tamaño del animal se utilizó la siguiente clasificación: pequeño < 9,1 kg; mediano 9,2-22,6 kg; grande 22,7-40,9 kg; gigante > 40,9 kg. En el estudio se incluyeron los casos diagnosticados de epilepsia idiopática (casos incidentes) a lo largo del año 2012 y los casos ya diagnosticados con anterioridad, siempre que en el 2012 manifestaran convulsiones (casos prevalentes).

Se calcularon las medidas estadísticas teniendo en cuenta la distribución de los datos, y se utilizaron intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizó la prueba Chi cuadrado para comprobar si la distribución de las diferentes características (tamaño, sobrepeso, esterilización...), difería significativamente entre el grupo de perros con epilepsia idiopática y el de la población canina general. Puesto que se realizaron varias hipótesis, se consideró significativo un valor de  $p < 0,01$ .

## ■ Resultados

De los 2.190.019 perros atendidos durante el 2012 en los hospitales *Banfield*, 23.278 (1,1%) tuvieron un diagnóstico de convulsiones o epilepsia, y de este grupo, solo 1.991 (8,6%) presentaron convulsiones idiopáticas y, por lo tanto, se incluyeron en el estudio. La media de edad  $\pm$  DE a la que se diagnosticó la epilepsia por primera vez fue de  $8,3 \pm 2,9$  años.

**Tabla 1. Distribución de las diferentes características de los perros con epilepsia idiopática.**

Características	% de pacientes con epilepsia (95% IC)	% de la población general	Valor p
Sobrepeso	33,8 (31,7-35,9)	21,3	< 0,001
Estado reproductor			
Hembra entera	3,7 (2,9-4,5)	11,5	< 0,001
Macho entero	9,6 (8,3-10,9)	15,3	< 0,001
Hembra esterilizada	37,8 (35,7-39,9)	36,5	0,2319
Macho esterilizado	48,9 (46,7-51,1)	36,6	< 0,001
Tamaño del perro*			
Gigante	0,7 (0,3-1,1)	1,9	< 0,001
Grande	20,6 (18,8-22,4)	20,7	0,912
Mediano	27,6 (25,6-30,0)	26,7	0,369
Pequeño	51,1 (48,9-53,3)	50,7	0,689

\*Peso medio (pequeño [ $< 9,1$  kg], mediano [9,1-22,6 kg], grande [22,7-40,9 kg] y gigante [ $> 40,9$  kg])

**Tabla 2. Distribución de la raza (indicando el tamaño correspondiente) en perros con epilepsia idiopática.**

Raza	% de pacientes con epilepsia (95% IC)	% de población general	Valor p
Beagle (mediano)	6,4 (5,3-7,5)	2,5	< 0,001
Cocker Spaniel Americano (mediano)	4,8 (3,9-5,7)	1,7	< 0,001
Teckel (pequeño)	4,6 (3,7-5,5)	3,2	0,004
Golden Retriever (grande)	3,9 (3,1-4,8)	2,5	0,001
Yorkshire Terrier (pequeño)	3,7 (2,9-4,5)	5,8	< 0,001
Pomerania (pequeño)	3,5 (2,7-4,3)	2,3	0,004
Pastor Alemán (grande)	2,3 (1,6-3,0)	3,6	< 0,001
Shih Tzu (pequeño)	2,3 (1,6-3,0)	5,9	< 0,001
Caniche Toy (pequeño)	2,1 (1,5-2,7)	0,8	< 0,001
Bóxer (mediano)	1,5 (1,0-2,0)	2,9	< 0,001
Border Collie (mediano)	1,4 (0,9-1,9)	2,9	< 0,001
Galgo Italiano (pequeño)	1,4 (0,9-1,9)	0,2	< 0,001
Caniche Miniatura (pequeño)	1,4 (0,9-1,9)	0,6	0,005
Maltés (pequeño)	1,2 (0,7-1,7)	3,4	< 0,001
Pit Bull (mediano)	1,1 (0,6-1,6)	5,2	< 0,001
Bulldog inglés (mediano)	0,5 (0,2-0,8)	1,2	< 0,001
Rottweiler (grande)	0,4 (0,1-0,7)	1,1	< 0,001
West Highland White Terrier (pequeño)	0,3 (0,1-0,5)	0,6	0,007
Bulldog Americano (grande)	0,2 (0-0,4)	0,5	< 0,001
Cavalier King Charles Spaniel (pequeño)	0,2 (0-0,4)	0,5	0,001
Habanero (pequeño)	0,1 (0-0,2)	0,3	0,003
Bull Mastiff (gigante)	0,1 (0,1-0,2)	0,4	< 0,001

El porcentaje de machos esterilizados (y no así el de hembras esterilizadas) fue significativamente superior en el grupo de perros con epilepsia idiopática respecto a la población general (**Tabla 1**). Por otro lado, y en el grupo de perros con epilepsia idiopática, la representación de perros no esterilizados (machos y hembras) fue muy baja, además el porcentaje de perros con sobrepeso fue superior mientras que los perros de tamaño gigante estuvieron subrepresentados. Se encontró variación de la representación en función de la raza (**Tabla 2**). Se debe tener en cuenta que a lo largo de 2012 se atendieron a más de 200 perros de razas diferentes, por lo que en la tabla de referencia se incluyeron únicamente aquellas razas cuyo porcentaje fue significativamente superior o inferior respecto a la población general.

## ■ Discusión

En este estudio, la media de edad a la que se diagnosticó la epilepsia idiopática fue más elevada ( $8,3 \pm 2,9$  años) de lo comunicado en otros estudios previos (3,4), pero puede deberse a que en este estudio algunos perros presentaron un diagnóstico previo de epilepsia idiopática en otras clínicas veterinarias antes de acudir al hospital *Banfield*. Con respecto al tamaño, no se observaron diferencias significativas entre el grupo con epilepsia y la población general (en los más de dos millones de perros atendidos en Banfield en 2012), excepto en el caso de los perros gigantes, que aparecieron con una menor representación, por lo que es probable que tengan menor predisposición a la epilepsia. En un estudio (1) se indicó un mayor ratio relacionado con un mayor peso corporal (presentando un mayor riesgo los perros de  $> 40$  kg), pero sin

embargo, no se realizó un control con respecto a la condición corporal para el tamaño de esa raza, de forma que este mayor riesgo podría atribuirse al sobrepeso más que al tamaño de la raza. En este estudio, se apreció una mayor sobrerrepresentación de perros con sobrepeso y epilepsia con respecto a la población general, pero no se pudo establecer si el aumento de peso tuvo lugar antes del diagnóstico de epilepsia o si se desarrolló posteriormente.

Al analizar las razas de perros, se observó que 4 razas presentaron una mayor representación, siendo el Beagle la raza con un mayor riesgo de epilepsia idiopática tal y como se ha indicado en otros estudios (4,5), sin embargo, no se han descrito las otras tres razas (Cocker Spaniel Americano, Caniche Toy, Galgo Italiano) en otros estudios. Los machos esterilizados aparecieron sobrerrepresentados en este estudio, lo cual también se ha demostrado en otra publicación anterior (2).

En este estudio la prevalencia de epilepsia idiopática (0,1%) fue considerablemente inferior a la prevalencia documentada en estudios previos (0,62%) (1). Este valor no debería considerarse como estimación de la epilepsia idiopática de la población general de perros en EE.UU, ya que para identificar a la población de estudio, por cuestiones logísticas, se utilizó el código de registro "convulsiones idiopáticas" y no se tuvo en cuenta toda la información detallada contenida en el historial médico. También, cabe mencionar, que el estudio que indicó una prevalencia del 0,62% se realizó en Reino Unido, y puede que los factores geográficos puedan explicar en parte la diferencia de porcentajes entre ambos estudios.

## Referencias

1. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, *et al*. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 2013;172:338.
2. Short AD, Dunne A, Lohi H, *et al*. Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: An epidemiological approach. *Vet Rec* 2011;169:48.
3. Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, *et al*. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754-759.
4. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, *et al*. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56:471-83.
5. Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, *et al*. Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27, 254 cases (1995-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(11):1549-55.



# Encefalopatías metabólicas adquiridas en el perro



■ **John Rossmeisl Jr., DVM, MS, Dipl. ACVIM (Medicina Interna y Neurología)**  
Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Regional de Virginia-Maryland, Virginia, EE.UU.

El Dr. Rossmeisl se licenció en Veterinaria en 1997 en la Universidad de Auburn. Tras completar los programas de residencia en Medicina Interna de Pequeños Animales y en Neurología, se incorporó a la Facultad de Medicina Veterinaria de *Virginia Tech*, donde actualmente ejerce como Profesor Asociado y Jefe del Servicio de Neurología y Neurocirugía. Sus principales áreas de interés en investigación son el desarrollo de terapias moleculares y de dispositivos para el tratamiento de tumores intracraneales, así como las repercusiones neurológicas de las enfermedades endocrinas.

## ■ Introducción

Diversas enfermedades metabólicas pueden cursar con sintomatología neurológica en el perro. Las enfermedades metabólicas con repercusión neurológica se pueden clasificar en dos categorías: 1) enfermedades debidas a trastornos metabólicos innatos, como pueden ser las enfermedades de depósito lisosomal, acidurias orgánicas, enfermedades mitocondriales y los trastornos peroxisomales, y 2) enfermedades adquiridas causadas por una disfunción o fallo orgánico que de forma secundaria

afecta al sistema nervioso. En este artículo, el término “encefalopatía metabólica adquirida” (EMA) hace referencia a la evidencia clínica de una disfunción cerebral causada por una enfermedad en otro órgano o sistema del organismo. Se puede consultar más información sobre los trastornos metabólicos innatos en la bibliografía (1,2).

## ■ Etiología y signos clínicos de las EMA

Las posibles etiologías de las EMA se resumen en la **Tabla 1**, siendo las más frecuentes la hipoglucemia y la encefalopatía hepática (EH). Las principales causas de hipoglucemia (**Tabla 2**) son la hipoglucemia paraneoplásica, la hipoglucemia juvenil transitoria y la sobredosificación de insulina (3). Las principales causas de EH son las anomalías portosistémicas vasculares congénitas y la cirrosis (4). La cirrosis suele ser secundaria a una hepatitis crónica, en la que se produce hipertensión portal y se desarrollan múltiples shunts portosistémicos colaterales adquiridos (**Figura 1**).

Los signos clínicos de hipoglucemia y de EH reflejan una disfunción difusa del cerebro anterior (5). Los primeros signos de neuroglucopenia (niveles de glucosa bajos en el cerebro) aparecen con glucemias < 3,5 mmol/l (63 mg/dl) e incluyen hiperexcitabilidad y tremor por el aumento del tono simpático y la liberación de catecolaminas, glucagón y cortisol, como respuesta para aumentar la glucemia. Los signos clínicos más frecuentes de hipoglucemia y EH son la disminución del nivel de consciencia, el déficit visual del sistema tálamo-cortical y las convulsiones generalizadas (3,5). También es frecuente observar en el perro comportamientos anómalos, como la deambulación sin rumbo y el *head pressing* (presionar la cabeza contra la pared u otro obstáculo que encuentre en su camino). En algunos casos, también se puede observar

## PUNTOS CLAVE

- Las encefalopatías metabólicas adquiridas (EMA) representan un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos en los que la función cerebral se encuentra alterada como consecuencia de una enfermedad en otro órgano o sistema.
- Los signos clínicos de una EMA sugieren disfunción difusa del cerebro anterior.
- Las principales causas de una EMA en el perro son la hipoglucemia y la encefalopatía hepática.
- En la clínica de pequeños animales es frecuente la presencia de un accidente cerebrovascular como complicación de una enfermedad metabólica o endocrina.
- En perros con EMA se suele observar sintomatología sistémica durante la exploración física junto con pruebas laboratoriales que sugieren disfunción orgánica.
- Si se identifica rápidamente una disfunción neurológica asociada a una EMA y se aplican las medidas de soporte necesarias, así como el tratamiento dirigido a la causa subyacente, los signos clínicos pueden ser reversibles.

**Tabla 1. Mecanismos (ICON) y etiologías de la disfunción metabólica cerebral.**

Mecanismos	Ejemplos	Etiologías específicas
Desequilibrio iónico/ electrolítico	Hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoparatiroidismo primario</li> <li>• Gestación/lactancia</li> </ul>
	Hipernatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes insípida central</li> <li>• Enfermedad renal con poliuria</li> </ul>
	Hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoadrenocorticismo</li> <li>• Coma mixedematoso hipotiroideo</li> </ul>
Enfermedad cerebrovascular	Accidente cerebrovascular* Encefalopatía hipertensiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal crónica</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Hiperadrenocorticismo</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Hipertensión primaria o secundaria</li> <li>• Feocromocitoma</li> </ul>
Disfunción orgánica	Encefalopatía hepática*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías portovasculares congénitas</li> <li>• Cirrosis</li> </ul>
	Encefalopatía urémica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal aguda</li> <li>• Enfermedad renal crónica</li> </ul>
Neuroglucopenia	Hipoglucemia*	Ver <i>Tabla 2</i>

\*Frecuente

**Tabla 2. Mecanismos generales y causas de hipoglucemia.**

Deficiencia de glucosa	Exceso de consumo de glucosa	Multifactorial
Ayuno	Insulinoma*	Sepsis
Malabsorción	Medicamentos hipoglucémicos	
Hipoadrenocorticismo	Caquexia con agotamiento de la grasa corporal	
Hipoglucemia neonatal	Hipoglucemia del perro de caza	
Hipoglucemia transitoria juvenil*	Sobredosificación de insulina *	
Enfermedad hepática*	Neoplasia extrapancreática*	
Enfermedades metabólicas congénitas (p.ej., enfermedad por almacenamiento de glucógeno)		

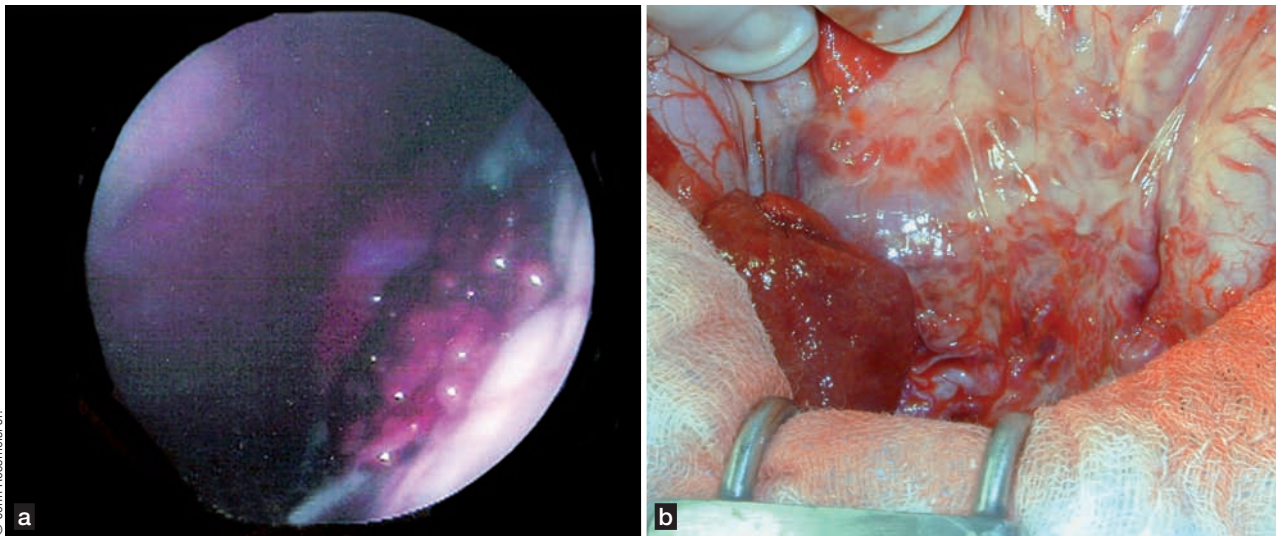
\*Causas frecuentes

miosis bilateral, anisocoria y mioclonos. Si los niveles de glucemia son inferiores a 1,5 mmol/l (27 mg/dl) los signos clínicos son graves, pudiendo evolucionar al coma o incluso la muerte. Los signos clínicos de hipoglucemia y EH pueden ser episódicos, y es posible que los signos de EH se exacerben después de la toma de alimentos (4,5).

El acceso a técnicas diagnósticas como la resonancia magnética (RM), ha permitido mejorar la identificación de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en la práctica veterinaria. La ECV es un trastorno cerebral como consecuencia de enfermedades que alteren la perfusión cerebral. Los trastornos metabólicos y endocrinos que se han identificado como factor de riesgo de la ECV en el perro son: enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo (HAC), hipotiroidismo y el feocromocitoma (*Tabla 1*) (6,7). La manifestación clínica más frecuente de

la ECV es el accidente cerebrovascular (ACV) o infarto (7). A diferencia de otras causas de EMA, la particularidad distintiva del ACV es la aparición aguda de una disfunción cerebral focal y no progresiva en las 72 horas siguientes. Los signos específicos dependen de la extensión y localización de la lesión en el cerebro (6,7). La encefalopatía hipertensiva es otra complicación vascular de los trastornos metabólicos, y se caracteriza por la manifestación clínica de signos de lesión difusa en el cerebro anterior, tales como la disminución de la consciencia, convulsiones y ceguera tálamo-cortical. La encefalopatía hipertensiva se presenta en perros con hipertensión grave (presión arterial sistólica > 200 mmHg) y/o con un rápido aumento de la presión arterial (8).

Generalmente, en los perros con una EMA se evidencia, en la exploración física o en la historia clínica, una patología que afecta a varios órganos. Es frecuente encontrar cambios en



**Figura 1.** Hepatopatías adquiridas en estadios finales asociadas con encefalopatía hepática.  
**(a)** Imagen laparoscópica que muestra una cirrosis macronodular del hígado en un Husky Siberiano macho, castrado y de 8 años, con una encefalopatía hepática secundaria a una hepatitis crónica idiopática.  
**(b)** Imagen intraoperatoria de un shunt portosistémico adquirido en una perra mestiza de 7 años, con encefalopatía hepática por hepatopatía asociada al cobre.

el apetito o en la condición corporal, que pueden ir desde la anorexia a la polifagia, y desde la caquexia al aumento de peso respectivamente. Los perros con EH suelen mostrar también signos de disfunción hepática como son vómitos, diarrea, pérdida de peso, poliuria y polidipsia. En perros con hipoglucemia paraneoplásica se pueden detectar masas intestinales, masas hepáticas o una linfadenopatía. En perros con hipertensión y un ACV, o en perros con una encefalopatía hipertensiva, se pueden observar lesiones oculares. Los signos de una retinopatía hipertensiva incluyen la hemorragia de la cámara anterior y posterior del ojo, desprendimiento de retina, uveítis anterior secundaria y, en casos graves, papiledema (**Figura 2**).

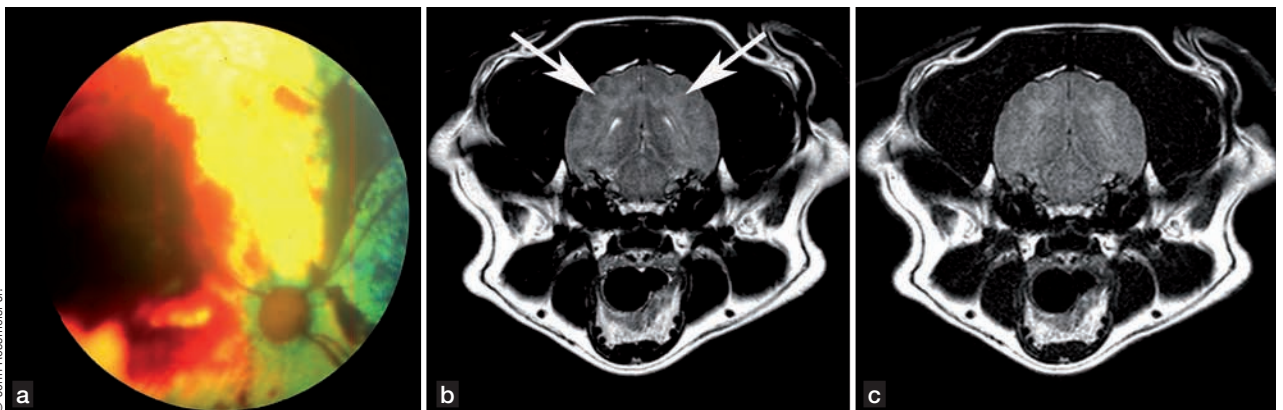
### ■ Fisiopatología de la EMA

La EMA se produce como consecuencia de la alteración de los mecanismos de homeostasia que afectan a la fisiología química del cerebro. La característica distintiva de la EMA es la depresión general de la función cerebral, que suele ser reversible cuando se corrige la alteración metabólica subyacente, pero si ésta no se trata, las lesiones estructurales del cerebro pueden ser permanentes.

### Flujo sanguíneo y metabolismo energético cerebral

El cerebro es un órgano metabólicamente activo y extremadamente sensible a las modificaciones del aporte energético y del flujo sanguíneo (7,9). Las funciones cerebrales

**Figura 2.** Retinopatía y encefalopatía hipertensivas en una perra mestiza de 9 años con feocromocitoma. Imagen del fondo de ojo que muestra hemorragia y desprendimiento de la retina (**a**). Imágenes de RM a nivel del mesencéfalo. Imagen ponderada en T2 transversal (**b**). Imagen FLAIR (recuperación de inversión atenuada de fluido) (**c**). El aumento de intensidad bilateral y simétrica de la materia blanca subcortical indica edema (flechas).





dependen del suministro continuo de oxígeno y de glucosa para producir el suficiente ATP que permita mantener el funcionamiento de las bombas iónicas, sintetizar, liberar y reciclar los neurotransmisores y mantener otras funciones metabólicas intracelulares. El cerebro solo representa el 2% de la masa corporal, pero sin embargo, el flujo sanguíneo cerebral supone el 15-18% del gasto cardíaco y el metabolismo cerebral consume el 20% del oxígeno y el 25% de la glucosa.

El denominador común que resulta como consecuencia de una lesión cerebral isquémica/hipóxica o hipoglucémica, es la reducción de los sustratos energéticos sanguíneos (hipoxemia e hipoglucemia) o la disminución del flujo sanguíneo por debajo del umbral mínimo necesario para mantener la función cerebral (isquemia) (9). La isquemia cerebral consiste en la reducción de la perfusión, neuroglucopenia y aumento de la concentración de dióxido de carbono. El aporte de glucosa al cerebro se realiza por gradiente de concentración mediante transporte facilitado, el cual es independiente de la insulina. El cerebro tiene un suministro de glucógeno limitado, que se convierte en lactato para proporcionar energía en caso de hipoglucemia (9), pero si la isquemia/hipoxia o la hipoglucemia son graves y mantenidas en el tiempo, las reservas de ATP se pueden agotar.

Si se agota el ATP, las bombas  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATP-*asas* fallan y se interrumpe el gradiente iónico transmembrana. Esto desencadena la liberación de neurotransmisores excitotóxicos, que inician y potencian una cascada de reacciones bioquímicas que finalmente producen la necrosis cerebral. La isquemia total da lugar al consumo de todo el oxígeno disponible en cuestión de segundos, y en cuestión de minutos se produce la falta total de ATP. Para que la hipoglucemia derive en necrosis neuronal son necesarios unos niveles de glucemia por debajo de  $\sim 1\text{-}1,5$  mmol/l (18-27 mg/dl) durante 30 minutos o más (9).

Las células con mayor metabolismo son las más susceptibles de sufrir lesiones por isquemia/hipoxia o hipoglucemia. Las células del cerebro más vulnerables son las neuronas de la corteza cerebral, del hipocampo, cerebelo y núcleo talámico; seguidas de la oligodendroglía, astrocitos y microglía (7,9).

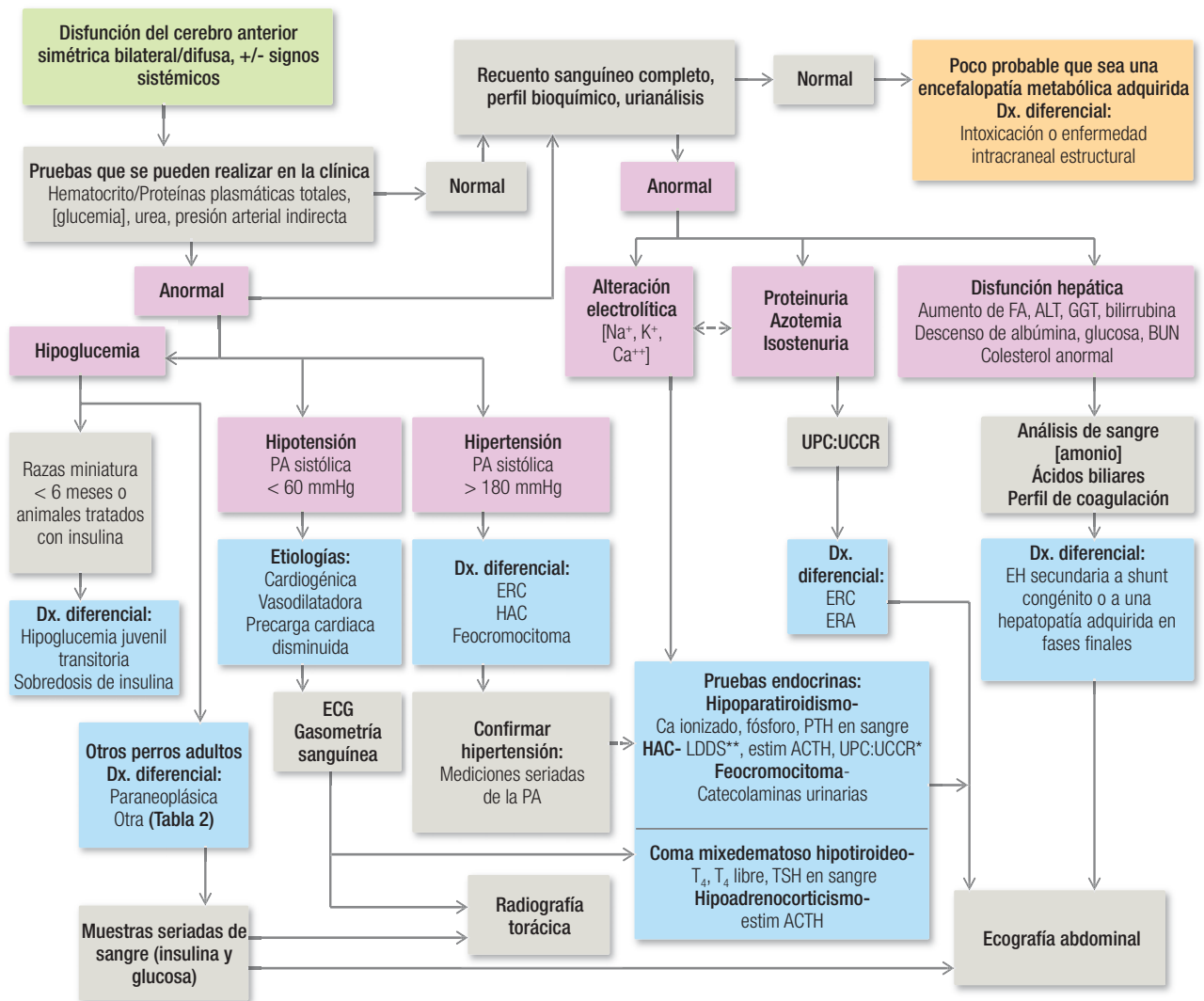
La isquemia o hipoxia en todo el cerebro (isquemia global) puede provocar una parada cardíaca o una complicación anestésica. Hay numerosas causas de ECV y todas ellas pueden provocar una isquemia focal. El ACV se caracteriza por isquemia con o sin infarto, como consecuencia de una oclusión vascular (ACV isquémico) o de una hemorragia

por compromiso de la integridad de la pared vascular (ACV hemorrágico). La posible reversibilidad de una lesión isquémica depende de la gravedad de la disminución del flujo sanguíneo y de la duración de la lesión. La isquemia irreversible conduce a la necrosis (infarto) de la zona del cerebro afectada. Se trata de un proceso dinámico en el que el tejido central del infarto se encuentra gravemente hipoperfundido por lo que rápidamente muere, y la zona que le rodea, denominada zona de penumbra, es capaz de recuperarse. La mayoría de los tratamientos van dirigidos a la recuperación de este tejido (7).

En el perro se puede observar hipertensión sistémica en varios trastornos endocrinos y metabólicos relacionados con el ACV, como la ERC, diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo (HAC) y feocromocitoma. Aunque la fisiopatología de la encefalopatía hipertensiva todavía se desconoce, se piensa que puede deberse a una alteración funcional de los mecanismos miogénicos de autorregulación del cerebro, provocando hiperperfusión y edema cerebral vasogénico e intersticial (**Figura 2**) (8).

### **Encefalopatía hepática**

La patogenia de la EH es multifactorial y ampliamente estudiada (4,5,10,11). Es la consecuencia de una disfunción hepática intrínseca que provoca la disminución del metabolismo de las toxinas endógenas, o secundariamente a un shunt portosistémico colateral por lo que las toxinas se desvían y no pasan por el hígado (5). La acumulación de toxinas provoca alteraciones de la función cerebral, como son la interrupción de la neurotransmisión, el compromiso de la barrera hematoencefálica (BHE) y alteraciones del flujo sanguíneo cerebral (5,10). No se ha identificado una toxina en particular como responsable de estas alteraciones cerebrales, sino que son varias neurotoxinas las implicadas en la patogenia, como los aminoácidos aromáticos, la serotonina, las benzodiazepinas endógenas y el manganeso. Sin embargo, el amonio sigue manteniendo un importante papel en la hipótesis que explica esta patología (11); según la cual, la hiperamonemia que se produce en caso de shunt portosistémico, o cuando la función hepática se encuentra disminuida, participa en el desarrollo de la EH. Si la capacidad del hígado para sintetizar urea se encuentra alterada, la principal vía de detoxificación se encuentra en los astrocitos, que metabolizan el amonio a glutamina (5,11). En caso de hiperamonemia, la glutamina, que es un potente osmólito, se acumula en el astrocito provocando edema intracelular y alterando la función del astrocito en la neurotransmisión y mantenimiento de la integridad de la BHE (5). Como consecuencia de la hiperamonemia también se producen especies reactivas de oxígeno que alteran las membranas



\*UPC:UCCR – ratio proteína/creatinina en orina: ratio cortisol/creatinina en orina  
 \*\* LDDS –Test de supresión con dexametasona a dosis bajas

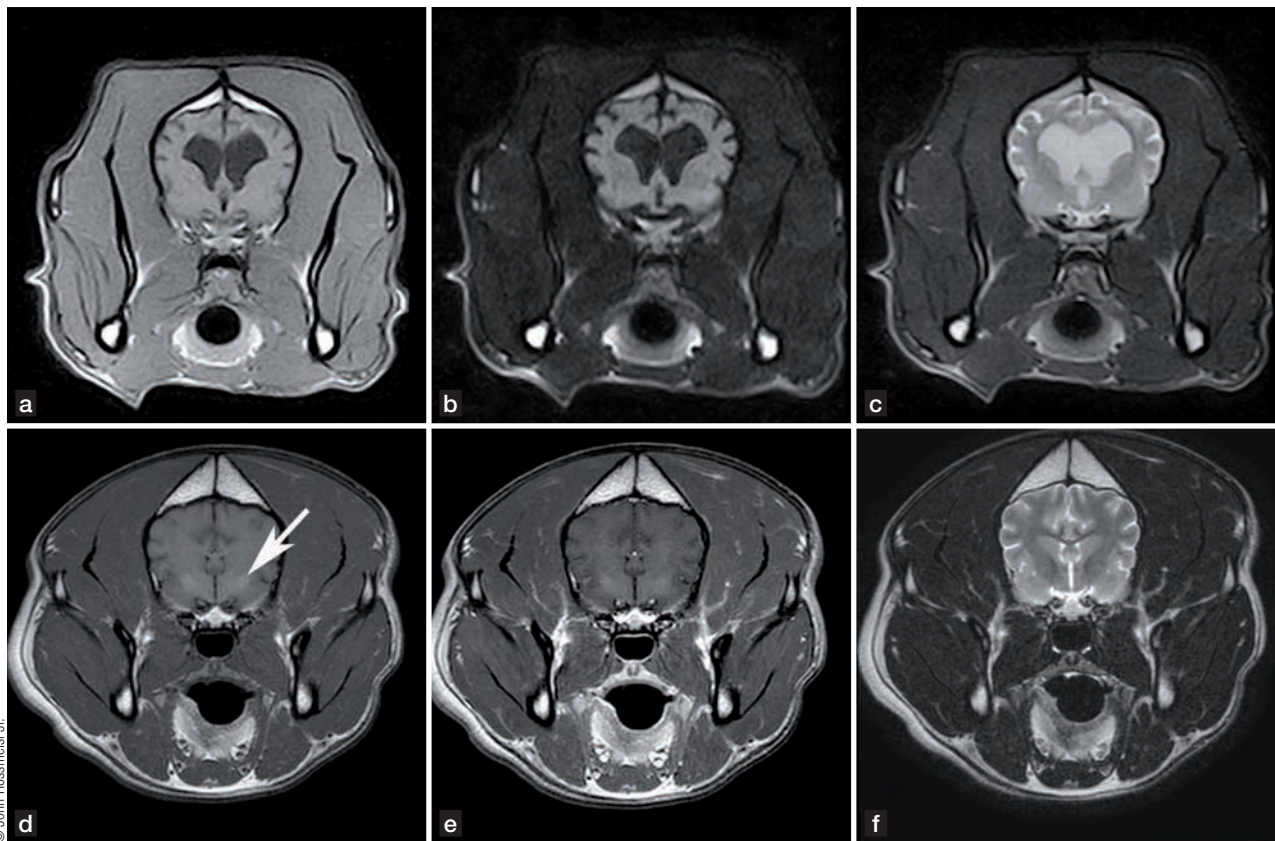
**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de las EMA en el perro. La mayoría de las EMA se pueden diagnosticar mediante pruebas de laboratorio rutinarias y asequibles en la clínica veterinaria.

celulares, la permeabilidad mitocondrial y contribuyen al desarrollo de edema cerebral.

Recientemente, se ha identificado el papel sinérgico de la inflamación e infección en la modulación de los efectos del amonio en la EH. El cerebro hiperamonémico es sensible al medio proinflamatorio generado por las citoquinas que se producen en las enfermedades hepáticas asociadas a la EH, lo cual puede iniciar o mantener la inflamación del cerebro y la disfunción neurotransmisora. La hiperamonemia provoca la disfunción de los neutrófilos mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno, que contribuyen al estrés oxidativo, a la inflamación sistémica y a la anulación de la respuesta inmune frente a la infección (10,11).

■ **Aproximación diagnóstica a la EMA**

La identificación de una disfunción neurológica del cerebro anterior, ya sea bilateral y simétrica o difusa, implica la realización de pruebas laboratoriales (**Figura 3**) con el principal objetivo de identificar la causa de la EMA. En el caso de que se puedan realizar los análisis en la propia clínica los pacientes que requieran un tratamiento urgente podrán identificarse con rapidez (anemia, hipoproteinemia, hipoglucemia, hipotensión), a la espera de los resultados de las demás pruebas que permitan un estudio más detallado. Aunque hay muchas causas de EMA, las pruebas laboratoriales y la exploración física normalmente aportan suficiente información o información complementaria, que permite orientar el procedimiento diagnóstico para identificar la causa subyacente.



**Figura 4.** Imágenes de RM de una encefalopatía hepática asociada a un shunt portosistémico congénito. Las imágenes superiores (a-c) se obtuvieron en un Cocker Spaniel con cambios de comportamiento y muestran una atrofia cerebrocortical difusa, se observa por la excesiva profundidad y anchura de los surcos y por la ventriculomegalia. Las imágenes inferiores (d-f) se obtuvieron en un Bulldog de 1 año de edad con shunt portosistémico intrahepático congénito y muestran una hiperintensidad bilateral y simétrica en T1, sin contraste, dentro del núcleo lenticular (flechas en la imagen d). En ambas filas, las imágenes de la izquierda son imágenes ponderadas en T1, y las de la derecha son ponderadas en T2. La imagen del medio de la fila superior es una imagen FLAIR, y la de la fila inferior es ponderada en T1 tras administrar el contraste.

Para diagnosticar una EMA, excepto en el caso de un ACV, no suelen ser necesarias las técnicas de diagnóstico por imagen avanzadas. No obstante, las características de las imágenes obtenidas por RM de la EMA en el perro han sido descritas (8,12). En perros con EH, las anomalías que se pueden observar en la RM incluyen la atrofia cerebrocortical y un aumento de intensidad-T1 bilateral y simétrico en el núcleo lenticular, posiblemente debido a la acumulación de manganeso (**Figura 4**) (12). La imagen del cerebro en caso de ACV no solo confirma el diagnóstico, sino que permite excluir otros diagnósticos diferenciales de una disfunción cerebral focal de aparición aguda, como pueden ser la encefalitis, el traumatismo y la neoplasia. Las características de la imagen de un ACV están bien identificadas (**Figura 5**) (6,7).

En perros con EMA es raro que los resultados de la investigación laboratorial sean normales, por lo que si se presenta un perro con signos clínicos de disfunción del cerebro anterior de forma bilateral y simétrica o difusa, y el resultado de

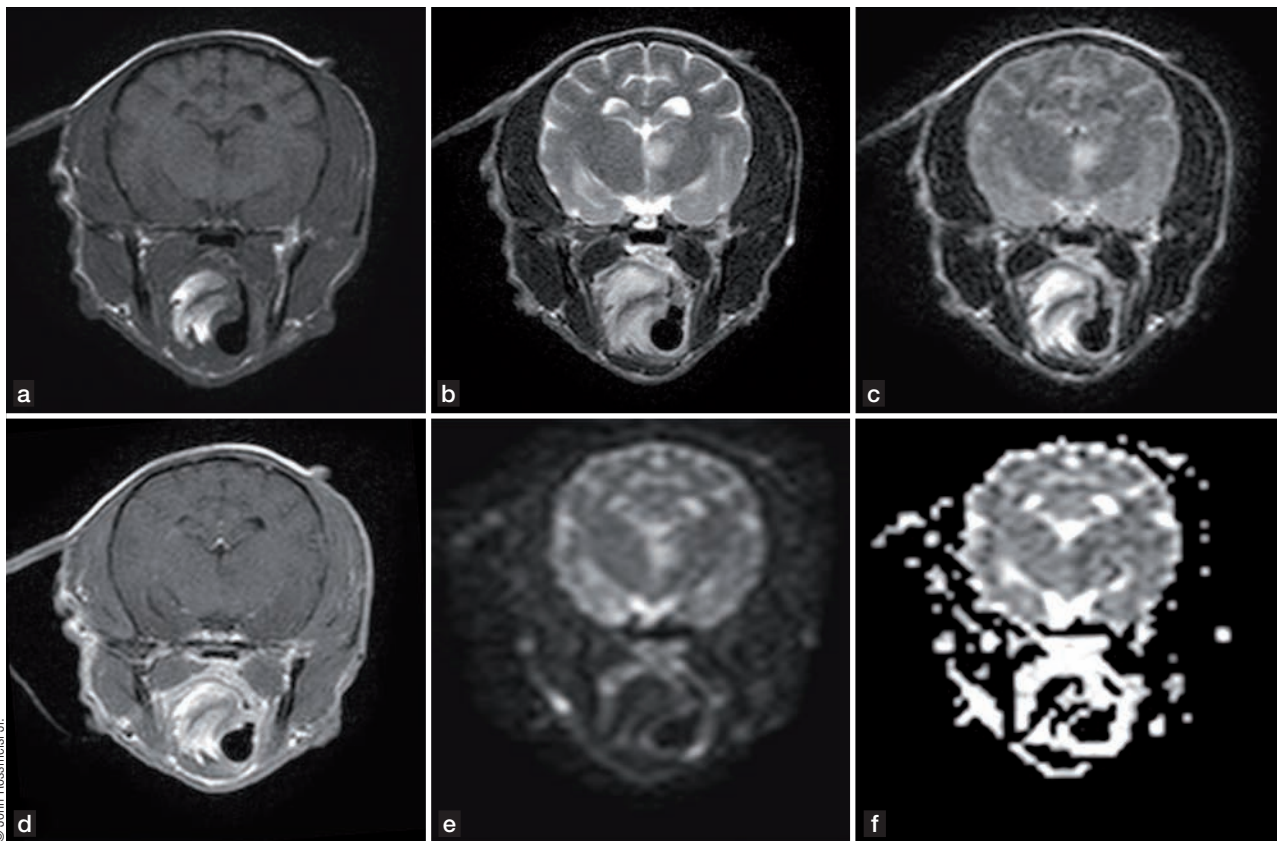
la hematología y bioquímica y del urianálisis no presentan anomalías significativas, es probable que se trate de una encefalopatía tóxica o de una alteración estructural del cerebro.

### ■ Tratamiento de la EMA

En el tratamiento se deben abordar tres líneas de acción: 1) restablecer y mantener las funciones homeostáticas vitales, 2) iniciar el tratamiento de la etiología subyacente, 3) administrar el tratamiento sintomático de las complicaciones asociadas. Para restablecer los parámetros vitales del perro con una EMA se sigue el procedimiento de urgencias: mantenimiento de la oxigenación tisular periférica, de la perfusión y de la presión arterial. Hay que hacer todo lo posible para conseguir normalizar la ventilación, la volemia y la presión arterial. Se debe corregir cualquier desequilibrio electrolítico o ácido-básico.

El edema cerebral, de suma importancia en la encefalopatía hipertensiva, la hipoglucemia y la EH; se puede tratar con manitol (0,5-1,0 g/kg IV durante 15-30 minutos) y





**Figura 5.** Imágenes de RM de un accidente cardiovascular. Se observa una lesión focal en el diencefalo izquierdo que es hipointensa en T1 (a), hiperintensa en T2 (b) y FLAIR (c), y sin contraste (d). El área del infarto, de forma irreversible, aparece como una zona hiperintensa en la imagen ponderada de dispersión (e) y como un área de señal disminuida en el correspondiente mapa de coeficiente de dispersión aparente (f).

furosemida (0,75-2 mg/kg IV) (5,8). Es fundamental una hidratación correcta y que el paciente esté normotenso para poder administrar los diuréticos.

### Hipoglucemia

Las crisis agudas de hipoglucemia se tratan con dextrosa al 50% (0,5-1,0 g/kg en dilución 1:4 con 0,9% NaCl IV durante 1-5 minutos), seguido de fluidoterapia IV con una solución de dextrosa al 2,5-5% para mantener la euglucemia. La administración de glucagón IV (5-15 ng/kg/min en infusión continua) ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento de la euglucemia en perros con insulinooma u otras causas de hipoglucemia refractaria (13). Los perros con hipoglucemia transitoria juvenil o con hipoglucemia por limitación de sustrato se pueden beneficiar de la administración frecuente de dietas concentradas en energía, tales como las formuladas para cachorros o para estados de convalecencia.

### Encefalopatía hepática

La corrección quirúrgica del shunt portosistémico

congénito puede suponer la cura de la enfermedad, mientras que en el caso de la EH secundaria a una enfermedad hepática adquirida terminal, el tratamiento es paliativo. Es esencial corregir o prevenir cualquier factor que pueda desembocar en EH como la deshidratación, la hemorragia gastrointestinal, el estreñimiento, la hipopotasemia, la infección y los fármacos de metabolización hepática (4,5). La importancia del amonio en la fisiopatología de la EH se hace evidente por el hecho de que gran parte del tratamiento está dirigido a reducir la producción o absorción de amonio.

En el tratamiento de la EH es fundamental el manejo dietético (14), ya que la producción de amonio en el intestino puede reducirse en gran medida administrando una dieta equilibrada, restringida en proteínas, como pueden ser las dietas de prescripción para las patologías hepáticas así como repartiendo la ración en varias tomas al día. Para reducir la producción de amonio, a partir de sustancias endógenas o dietéticas, se pueden administrar enemas o bien disacáridos no absorbibles como la

lactulosa (0,5-1,0 ml/kg PO cada 8h). La lactulosa tiene un efecto purgante y reduce el pH del colon creando un ambiente desfavorable para las bacterias productoras de ureasa. Al acidificar el colon, los iones amonio se captan en la luz intestinal, reduciendo así su absorción. Es recomendable administrar antibioterapia frente a las bacterias productoras de ureasa, como la neomicina (10-20 mg/kg PO cada 12h), la amoxicilina (22 mg/kg PO cada 8h) o el metronidazol (7,5-15 mg/kg PO cada 12 h).

Las convulsiones asociadas a la EH se pueden tratar con levetiracetam (20-40 mg/kg PO, SC o IV cada 8h) o con bromuro potásico (30-40 mg/kg PO cada 24h). Se ha demostrado en un estudio en perros con shunt portosistémico extrahepático que la administración de levetiracetam como pretratamiento un día antes de la cirugía disminuye el riesgo postquirúrgico de convulsiones y muerte (15).

### Accidente cerebrovascular y encefalopatía hipertensiva

Si durante la exploración física o en el estudio de las pruebas de imagen existen evidencias de una enfermedad cerebrovascular, se debe medir la presión arterial y evaluar las posibles condiciones que predispongan a un ACV (6). El objetivo del tratamiento del ACV en el perro es mantener el flujo sanguíneo y la ventilación normal para conseguir recuperar los tejidos de la penumbra isquémica (7). Actualmente, en medicina veterinaria, no hay evidencias que avalen la instauración de un tratamiento trombolítico, a menos que forme parte del tratamiento de patologías que predispongan al ACV. La mayoría de los perros con un ACV muestran una mejoría clínica a las 2-4 semanas de comenzar el tratamiento de soporte.

El tratamiento antihipertensivo está indicado en perros con signos de encefalopatía hipertensiva (PA sistólica > 160 mmHg o PA diastólica > 95 mmHg). Puede ser beneficiosa la administración de enalapril (0,5 mg/kg PO cada 12-24h) y amlodipino (0,1-0,2 mg/kg PO cada 24h) (8) solos o en combinación. En caso de un aumento brusco de la presión arterial, que a menudo es grave (PA sistólica  $\geq$  200 mmHg), se justifica el uso de fármacos antihipertensivos de acción rápida como la hidralazina (0,1-0,2 mg/kg IV o IM cada 2-4h según sea necesario), o el esmolol (50-75  $\mu$ g/kg/min IV en infusión continua) junto con la furosemida (0,75-2 mg/kg IV cada 8-24h), por su efecto tanto antihipertensivo como frente al edema. En los perros que reciban este tratamiento, se debe realizar un seguimiento para evitar el desarrollo de hipotensión. El tratamiento de elección en perros hipertensos con feocromocitoma es la fenoxibenzamina (0,25 mg/kg PO cada 8-12h) (16). La mejoría de la sintomatología neurológica debe apreciarse a las 24-72 horas tras normalizar la presión arterial (8).

### ■ Conclusiones

La identificación de signos clínicos que sugieren una disfunción difusa del cerebro anterior, con o sin sintomatología sistémica, debe suscitar la sospecha de una EMA. En este caso, está indicado realizar un análisis de sangre (hematología y bioquímica) y un urianálisis completo. Generalmente, la identificación de anomalías durante la anamnesis, la exploración física y las pruebas laboratoriales permite identificar la causa y emitir el diagnóstico definitivo. Si el tratamiento etiológico se instaura rápidamente y se implementan las medidas de soporte necesarias para restablecer el flujo sanguíneo cerebral, el suministro de energía y la homeostasis iónica, en muchas ocasiones será posible revertir la disfunción neurológica.

### Referencias

1. Skelly BJ, Franklin RJ. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *J Vet Intern Med* 2002;16:133-141.
2. Burton B. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:e69.
3. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J* 2011;187:272-275.
4. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin North Am* 2009;39:419-437.
5. Saldago M, Cortes Y. Hepatic encephalopathy: Etiology, pathogenesis, and clinical signs. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2013;35:E1-E8.
6. Garosi L, McConnell JE, Platt SR, et al. Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004). *J Vet Intern Med* 2005;19:725-731.
7. Garosi LS, McConnell JF. Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *J Small Anim Pract* 2005;46:521-529.
8. O'Neill J, Kent M, Glass EN, et al. Clinicopathologic and MRI characteristics of presumptive hypertensive encephalopathy in two cats and two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013 Nov-Dec;49(6):412-20.
9. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis* 2004;19:169-175.
10. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010;16:3347-3357.
11. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, et al. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1062-1069.
12. Torisu S, Washizu M, Hasegawa D, et al. Brain magnetic resonance imaging characteristics in dogs and cats with congenital portosystemic shunts. *Vet Rad Ultra* 2005;46:447-451.
13. Fischer JR, Smith SA, Harkin KR. Glucagon constant rate infusion: A novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000;36:27-32.
14. Proot S, Biourge V, Teske E, et al. Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. *J Vet Intern Med* 2009;23:794-800.
15. Fryer KJ, Levine JM, Peycke LE, et al. Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. *J Vet Intern Med* 2011;25:1379-1384.
16. Herrera MA, Mehl ML, Kass PH, et al. Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome of dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Vet Int Med* 2008;22:1333-1339.

# Enfermedades por almacenamiento lisosomal en el perro



## ■ **Sofía Cerda-González, DVM, Dipl. ACVIM (Neurología)**

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Cornell, Ithaca, EE.UU.

La Dra. Cerda-González se licenció en la Universidad de Cornell en el 2003. Desde el 2004 al 2007 realizó un internado rotatorio en *The Animal Medical Center* de Nueva York, y completó la residencia en Neurología y Neurocirugía en la Universidad Estatal de Carolina del Norte. En el 2007 se diplomó en Neurología por el ACVIM. Desde entonces, trabaja como profesora asociada de Neurología y Neurocirugía en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Cornell. Su principal área de interés incluye la investigación de las anomalías de la unión craneocervical.

## ■ **Introducción**

Las enfermedades hereditarias degenerativas que afectan al cerebro pueden resultar intimidatorias desde el punto de vista clínico, ya que son un grupo muy amplio y heterogéneo de enfermedades, y existe una elevada predisposición racial en muchas ocasiones. Sin embargo, si se clasifican en función de las características que las identifican (y que las diferencian del resto), su manejo puede resultar mucho más sencillo. En este artículo se describen las características clínicas más relevantes que facilitan la identificación de la enfermedad por almacenamiento lisosomal en un paciente determinado, y se discuten las pruebas que pueden ayudar en su diagnóstico. Además, se incluyen tablas (**Tablas 1 y 2**) que resumen

las principales características de algunas encefalopatías degenerativas, cuyos signos clínicos pueden resultar muy similares a los de las enfermedades por almacenamiento lisosomal, particularmente en animales jóvenes y en razas predispuestas a trastornos degenerativos.

## ■ **Etiología de las enfermedades por almacenamiento lisosomal**

Se cree que la mayoría de las encefalopatías degenerativas, entre las que se incluyen las enfermedades por almacenamiento lisosomal, se deben a alteraciones metabólicas congénitas que tienen lugar a nivel celular. También se ha propuesto que se pueden deber a una alteración en la programación de la muerte celular y a una predisposición genética, por la cual se produce una destrucción autoinmune de las neuronas y/o células de la glía. Tal y como se deduce por el nombre, las enfermedades por almacenamiento lisosomal se deben a la ausencia o disfunción de una enzima lisosómica. En situaciones normales, los materiales intracelulares, tales como las membranas celulares, se fragmentan en el interior de los lisosomas mediante la acción de las enzimas lisosómicas, siguiendo un proceso metódico y secuencial, que permite reciclar los productos finales de la degradación para convertirlos en material nuevo. Si no se realiza un paso de esta cadena, bien por la falta o la deficiencia de una enzima, el material sobre el que debería actuar la enzima se acumula o deposita en forma de esferoides. Esta acumulación de sustrato residual provoca la dilatación y toxicidad tanto de las neuronas como de las células de la glía circundantes.

En la mayoría de las enfermedades por almacenamiento lisosomal las enzimas involucradas en la patogenia son hidrolasas ácidas, particularmente las exoglucosidasas, pero en la lipofuscinosis ceroides neuronal la enzima deficiente es la proteinasa (1-5).

## PUNTOS CLAVE

- **Generalmente, las enfermedades por almacenamiento lisosomal se diagnostican en animales menores de 1 año de edad, aunque puede haber excepciones, como ocurre en la lipofuscinosis ceroides neuronal y en la leucodistrofia de células globoides.**
- **La exploración física y las pruebas de diagnóstico rutinarias (análisis de sangre, radiografía, ecografía) pueden proporcionar pistas útiles para la identificación de las enfermedades de almacenamiento lisosomal.**
- **En la actualidad, se dispone de pruebas genéticas que permiten identificar determinadas alteraciones específicas de una raza en concreto.**
- **Un resultado negativo (normal) en la batería de pruebas de enfermedades metabólicas no permite descartar una enfermedad por almacenamiento lisosomal.**



**Tabla 1. Signos clínicos de las encefalitis necrotizantes subagudas hereditarias y asociadas a determinadas razas que clínicamente se asemejan a las enfermedades por almacenamiento lisosomal.**

Enfermedad	Edad de aparición	Signos clínicos	Progresión	Test diagnóstico
Aciduria L-2 hidroxiglutarica *(20)	4-5 años (4 meses-7 años)	Convulsiones, cambios de comportamiento/ consciencia, ataxia cerebelosa, temblor en cabeza	Aparición sutil y lenta progresión	Valor de ácido L-2-hidroxiglutarico en plasma/orina aumentado
Degeneración cerebelosa cortical * (21)	4-6 años (18 meses-9 años)	Cerebelo-vestibulares	Progresión lenta	RM, prueba de respuesta auditiva troncoencefálica
Lipofuscinosis ceroide neuronal (degeneración tálamo-cerebelosa de aparición en adultos) *(22)	2-5 años	Ataxia cerebelo-vestibular	Progresión lenta	Test de lipofuscinosis ceroide canina (CCL)
Encefalopatía necrotizante subaguda del Staffordshire Bull Terrier (similar al síndrome de Leigh)*(23)	6-8 semanas	Cerebelo-vestibulares, estrabismo	Progresión rápida	Nivel de lactato elevado, cociente lactato: piruvato alterado
Encefalopatía necrotizante subaguda del Alaska y del Husky (23,24)	7 meses-2,5 años	Ataxia cerebelo-vestibular, convulsiones, déficits visual, cambios de comportamiento	Presentación aguda con estabilización o mejoría posterior, la recaída es frecuente	Ninguno
Encefalopatía necrotizante subaguda del Yorkshire Terrier (23)	4 meses-5 años	Cambios de consciencia, déficit visual, convulsiones, ataxia	Progresión rápida	Ninguno

\*Raza afectada - Staffordshire Bull Terrier

**Tabla 2. Trastornos cerebelosos degenerativos con signos clínicos similares a los de las enfermedades por almacenamiento lisosomal en el perro.**

Enfermedad cerebelosa	Principales razas afectadas	Otras razas	Edad de aparición	Signos asociados
Abiodistrofia/ Degeneración cortical cerebelosa (1,2,21)	Kerry Blue, Staffordshire* y Staffordshire Bull Terrier; Gordon Setter*, Border y Rough-Coated Collie, Spaniel Bretón*, Bull Mastiff, y Bobtail*	Scottish Terrier*, Samoyedo, Airedale, Labrador y Golden Retriever, Harrier Finlandés, Beagle, Cocker Spaniel, Gran Danés, Cairn Terrier	3-12 meses	Cerebelo-vestibulares; progresivos
Ataxia neonatal (1,2)	Coton de Tulear	No se conocen	~ 2 semanas	Cerebelo-vestibulares, "nadadores"; no progresiva
Distrofia neuroaxonal (1,2)	Rottweiler	Collie, Bóxer, Pastor Alemán, Chihuahua	1-2 años	Cerebelo-vestibulares; progresiva
Síndrome de degeneración hepatocelular (25)	Boyero de Berna	No se conocen	4-6 semanas	Degeneración hepatocelular y cerebelosa; progresiva
Ataxia granuloprival neonatal (1,2)	Jack Russell y Parson Russell Terrier	No se conocen	1-2 meses	Ataxia cerebelosa
Ataxia de aparición tardía (1,2)	Jack Russell y Parson Russell Terrier	No se conocen	6-9 meses	Disfunción cerebelosa; progresiva

\*Aparición en adultos: 2-8 años

Las enfermedades por almacenamiento lisosomal que afectan al sistema nervioso central se pueden clasificar en función de la sustancia acumulada tal y como se indica en la **Tabla 3**. En la mayoría de las enfermedades por almacenamiento lisosomal se sospecha de una heredabilidad autosómica recesiva, aunque no se ha identificado la mutación específica (1-4).

**■ Signos clínicos**

Los individuos afectados nacen asintomáticos, pero a medida que se acumula el material de almacenamiento comienzan a aparecer de forma gradual los signos neurológicos. En un principio son signos leves, pero estos van empeorando en cuestión de semanas o meses. A veces se observa un agravamiento agudo que puede confundirse con una aparición brusca de los signos, ya que la sintomatología previa puede pasar inadvertida (1).

La aparición de los signos clínicos en la mayoría de las enfermedades por almacenamiento lisosomal tiene lugar durante el primer o segundo año de vida (de semanas a meses de edad). Sin embargo, en el caso de la lipofuscinosis ceroide neuronal los signos suelen observarse en perros adultos jóvenes (1-2 años de edad), y aunque es poco frecuente, se han descrito casos en los que los signos han aparecido bien entrada la etapa adulta, incluso a los 9 años de edad. En el caso de la leucodistrofia de células globoides, y dependiendo de la raza, los signos pueden aparecer desde edades tan tempranas como las 6 semanas hasta los 4 años de edad (1-3,6-8), e incluso se ha descrito un caso de un Pomerania en el que los signos aparecieron a los 14 años de edad (6).

Desde el punto de vista neurológico, la disfunción del cerebelo que se observa inicialmente puede tener o no un componente vestibular. Los signos de disfunción del cerebelo suelen incluir: temblor intencional, ataxia cerebelosa (hipermétrica, espástica) junto con una postura con una amplia base de sustentación. También puede

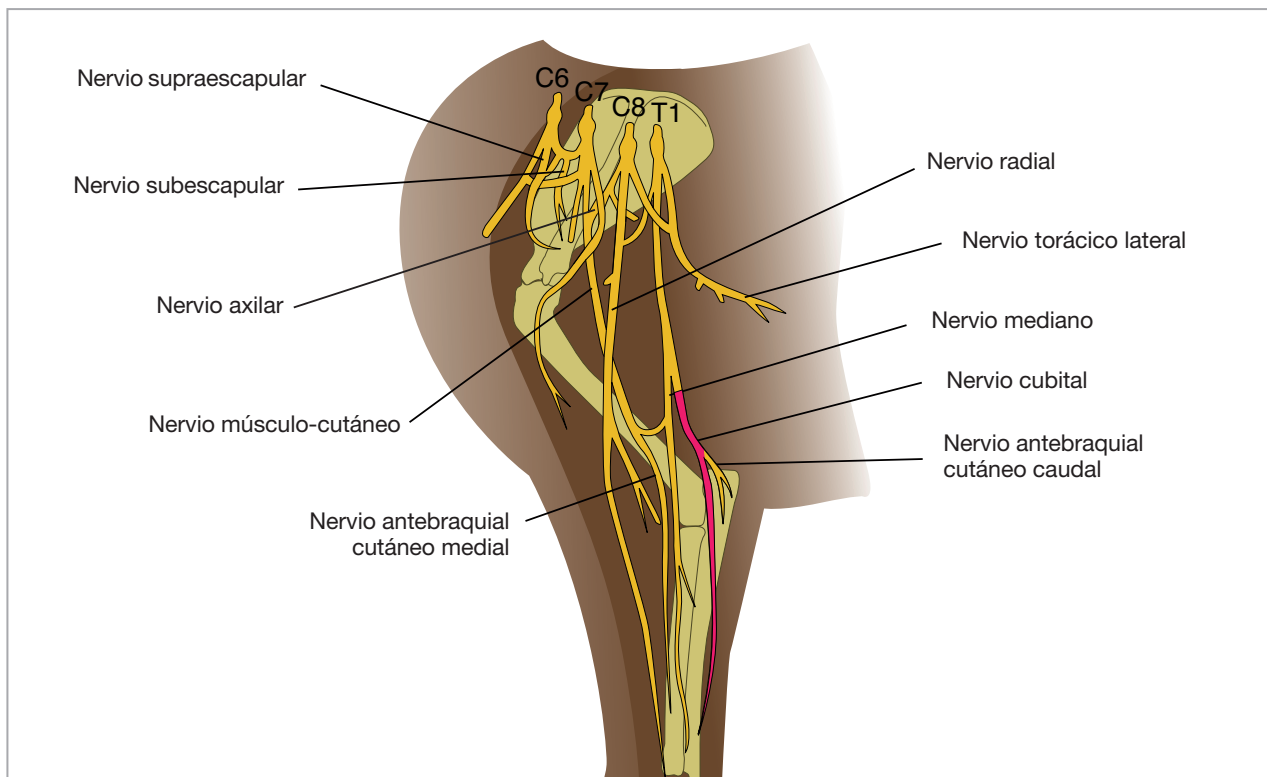
haber una disminución en la respuesta a la amenaza (sin cambios en la visión, ni disfunción del nervio facial) y anisocoria. Después de esta fase inicial aparecen progresivamente nuevos signos de afectación difusa del sistema nervioso central, y finalmente signos de encefalopatía multifocal o difusa. En la fase inicial de la lipofuscinosis ceroide neuronal, de la fucosidosis y de la glucoproteínosis neuronal (enfermedad de Lafora) se observan signos de disfunción del cerebro anterior, como convulsiones, déficits visuales y cambios de comportamiento y de la consciencia. La disfunción del cerebelo se desarrolla posteriormente en el curso de estas enfermedades (1-4,6-10).

Además, es frecuente que se desarrollen signos extracraneales como pueden ser los signos de disfunción nerviosa periférica, que se observan en el caso de fucosidosis, leucodistrofia de células globoides, glucogenosis y esfingomielinosis. En perros con fucosidosis se puede palpar el engrosamiento del nervio cubital, lo que es muy útil para identificar la enfermedad (**Figura 1**) (1,2). Las anomalías esqueléticas como el dwarfismo, las malformaciones craneofaciales, la laxitud y el derrame articular, se desarrollan en perros con gangliosidosis, manosidosis, mucopolisacaridosis y mucolipidosis de tipo II. En estas dos últimas enfermedades el crecimiento continuo de las vértebras puede provocar la compresión de las raíces de los nervios y la inclusión de hueso en la médula espinal, desarrollándose como consecuencia una mielopatía compresiva y dolor medular. En la gangliosidosis sin embargo, se produce un agrandamiento de los espacios de los discos intervertebrales, junto con dwarfismo y anomalías faciales (11).

Además, las enfermedades por almacenamiento lisosomal pueden cursar con signos sistémicos. En particular, en el caso de esfingomielinosis, manosidosis, glucogenosis, glucocerebrosidosis, gangliosidosis y mucopolisacaridosis, se puede observar hepatomegalia y esplenomegalia. Además, puede aparecer enfermedad cardíaca

**Tabla 3. Clasificación de las enfermedades por almacenamiento lisosomal.**

Tipo	Ejemplos de enfermedades por almacenamiento
Glucoproteínosis	Fucosidosis; manosidosis; glucoproteínosis neuronal (enfermedad de Lafora)
Oligosacaridosis	Glucogenosis de tipo I A, II, III A y IV
Esfingolipidosis	Gangliosidosis GM1 de tipo I y II; glucocerebrosidosis; leucodistrofia de células globoides
Mucopolisacaridosis	Mucolipidosis de tipo II; mucopolisacaridosis de tipo I, II, III A y B, VI, VII
Proteinosis	Lipofuscinosis ceroide



© Cornell University College of Veterinary Medicine

**Figura 1.** Durante la exploración física, el veterinario debe examinar minuciosamente las extremidades anteriores ya que los perros con fucosidosis pueden presentar el nervio cubital engrosado.

(glucogenosis), degeneración de la retina (lipofuscinosi ceroide, mucopolidosis II) y opacidad corneal (mucopolisacaridosis tipo I, VI, VII, gangliosidosis, manosidosis) (1,9).

## ■ Diagnóstico

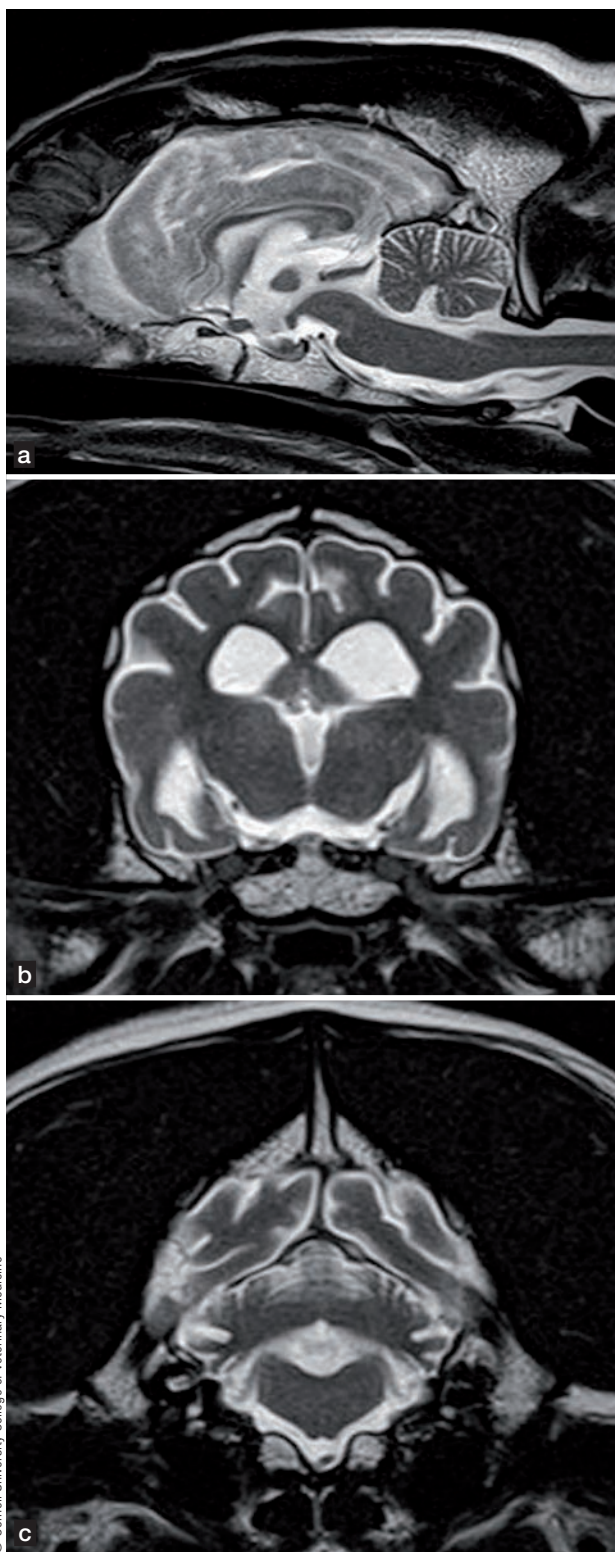
La sospecha inicial se basa en la historia clínica y la presencia de signos clínicos compatibles con este grupo de enfermedades. Es decir, un animal joven, de una raza predispuesta y con una lenta progresión de los signos clínicos que inicialmente sugieran disfunción del cerebelo. Los signos extracraneales como el engrosamiento del nervio cubital aumentan el índice de sospecha. Los test genéticos (p. ej., análisis del genotipo) en caso de que estén disponibles, representan el método de diagnóstico más rápido y menos invasivo en un paciente con signos clínicos compatibles con la enfermedad. En la mayoría de los casos, el propietario puede obtener y enviar directamente las muestras del frotis bucal (del interior de la mejilla). Desafortunadamente, los test genéticos solo están disponibles para un subgrupo de enfermedades por almacenamiento lisosomal y para determinadas razas en las cuales se ha identificado la mutación causal. Así, en algunos países, dentro de la categoría de las glucoproteinosi solo se dispone del test genético para la fucosidosis en el Springer

Spaniel Inglés, y dentro de la categoría de las esfingolipidosis solo existe el test para la gangliosidosis GM1 en el Perro de Agua Portugués, para la gangliosidosis GM2 en el Spaniel Japonés y para la leucodistrofia de células globoides en el Cairn Terrier y West Highland White Terrier. La mutación genética responsable para la glucogenosis de tipo IIIA (que es un tipo de oligosacaridosis) se puede detectar en el Retriever de Pelo Rizado, y la de la lipofuscinosi ceroide neuronal en el Border Collie, Terrier Tibetano, Teckel, Bulldog Americano y Setter Inglés. Por último, se dispone de test genéticos para la mucopolisacaridosis de tipo IIIB en el Shipperke, de tipo IV en el Pinscher Miniatura y de tipo VII en el Pastor Alemán (3, 9, 11-13).

Si se sospecha de una enfermedad por almacenamiento lisosomal pero no hay un test genético disponible, o si el test existe pero el resultado ha sido negativo, no se puede descartar la enfermedad; para emitir el diagnóstico definitivo hay que identificar el material acumulado o la enzima deficiente. Para ello, los análisis rutinarios pueden aportar información importante.

La exploración física puede revelar anomalías bastante sugestivas como el engrosamiento del nervio cubital,





**Figura 2.** Imágenes de RM sagitales (a) y transversas (b,c) ponderadas en T2 del cerebro en las que se observa una atrofia de la corteza cerebral, de la adhesión intertalámica y del cerebelo, en un perro mestizo de 1 año de edad con convulsiones.

malformación craneofacial y laxitud articular. La palpación abdominal puede indicar organomegalia, y si se realiza una biopsia ecoguiada en los órganos afectados es posible identificar el material acumulado. El examen del frotis sanguíneo puede revelar, en algunos casos, material anómalo acumulado dentro de los leucocitos. Finalmente, la exploración oftalmológica es importante para determinar si hay alteraciones en la córnea (1,5,11-15).

La sospecha clínica de una mielopatía se basa en la exploración neurológica. Las radiografías de la columna vertebral son útiles para valorar si hay proliferación ósea (tal y como se ha visto en la mucopolisacaridosis y en la mucopolisacaridosis tipo II). En estos casos, para confirmar la presencia de compresión medular y su extensión es necesaria la resonancia magnética (RM). Las imágenes de RM o de tomografía computerizada (TC) del cerebro pueden aportar hallazgos útiles para emitir un diagnóstico presuntivo, ya que en determinadas enfermedades por almacenamiento lisosomal se observan características de imagen específicas. Por ejemplo, los perros con lipofuscinosis ceroide neuronal y con mucopolisacaridosis de tipo I presentan atrofia cerebrocortical y una ventriculomegalia secundaria. Estas alteraciones también se han observado en la disfunción cognitiva canina, pero si se trata de un animal demasiado joven para padecer una disfunción cognitiva es más probable que se trate de una enfermedad por almacenamiento (Figura 2) (1,5,14). En el Chihuahua con lipofuscinosis ceroide neuronal se ha descrito el engrosamiento de las meninges junto con atrofia cerebrocortical (7). Por otro lado, en los perros con leucodistrofia de células globoides o con gangliosidosis (GM1) se puede observar en las imágenes de RM una afectación simétrica de la materia blanca, incluso atrofia cerebral en fases posteriores (1,4,10).

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o presentar un ligero aumento de proteínas inespecíficas. Esta prueba resulta útil porque permite descartar otras enfermedades como las encefalitis infecciosas o las autoinmunes. Las biopsias de la piel y del cerebro pueden aportar datos útiles para identificar el material acumulado. Finalmente, las pruebas o el “panel de enfermedades metabólicas” de muestras de sangre y de orina permiten evaluar si existe una anomalía metabólica congénita, incluyendo las enfermedades por almacenamiento lisosomal, y emitir así un diagnóstico definitivo. Lamentablemente, no se pueden identificar todos los trastornos metabólicos. Por ejemplo, dentro del grupo de las enfermedades por almacenamiento lisosomal solo se puede detectar en la orina la mannosidosis, la mucopolisacaridosis

y la gangliosidosis. Por este motivo, un resultado dentro de la normalidad en las pruebas de las enfermedades metabólicas, no permite excluir la presencia de un trastorno del metabolismo congénito (1,2,12,13).

## ■ Tratamiento

En general, el pronóstico de estas enfermedades es malo, ya que los signos clínicos siguen progresando a pesar del intento por frenar su aparición. La terapia génica (incluyendo una copia normal y funcional del gen mutado) se encuentra en una fase de estudio inicial, los resultados son prometedores, particularmente en el caso de la  $\alpha$ -manosidosis felina. El hecho de que las enfermedades por almacenamiento lisosomal en perros sean similares a las de las personas ha facilitado el avance terapéutico. Por ejemplo, los resultados preliminares de la transferencia de genes por medio del LCR en Beagles

con mucopolisacaridosis tipo IIIA y VII son positivos (16,17). La administración intratecal de proteína recombinante también ha resultado efectiva, reduciendo la gravedad de los signos clínicos de la mucopolisacaridosis 1 en perros.

Sin embargo, la barrera hematoencefálica supone una limitación para la administración sistémica de los fármacos, por lo que pueden ser necesarios métodos más invasivos como la administración intratecal. Además, en la mayoría de los casos, aún no se ha aclarado cómo se puede controlar la respuesta humoral ante la administración de proteínas, ni cuál es las dosis y frecuencia de administración más adecuada. Por este motivo, actualmente, por lo que respecta al autor, no existe un tratamiento disponible para las enfermedades de almacenamiento lisosomal en el perro (18,19).

## Referencias

1. Vite CH. Storage disorders. In: Vite CH, Braund KG. Braund's neurology in small animals: localization, diagnosis, and treatment. 1<sup>st</sup> ed. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2003 (www.ivis.org).
2. Dewey CW. Encephalopathies: disorders of the brain. In: Dewey CW. A practical guide to canine & feline neurology. 2<sup>nd</sup> ed. Ames:Wiley-Blackwell, 2008;115-220.
3. Smith MO, Wenger DA, Hill SL, et al. Fucosidosis in a family of American-bred English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:2088-2090.
4. Hasegawa D, Yamato O, Nakamoto Y, et al. Serial MRI features of canine GM1 gangliosidosis: A possible imaging biomarker for diagnosis and progression of disease. *Sci World J* 2012;2012:1-10.
5. Mizukami K, Kawamichi T, Koie H, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs in Japan: clinical and molecular epidemiological study (2000-2011). *Sci World J* 2012;1-7.
6. Selcer E, Selcer R. Globoid cell leukodystrophy in two West Highland White terriers and one Pomeranian. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1984;6:621-624.
7. Nakamoto Y, Yamato O, Uchida K, et al. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in longhaired Chihuahuas: clinical, pathologic, and MRI findings. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:e64-70.
8. Kondagari GS, Ramanathan P, Taylor R. Canine fucosidosis: A neurodegenerative disorder. *Neurodegener Dis* 2011;8:240-251.
9. Mizukami K, Chang HS, Yabuki A, et al. Novel rapid genotyping assays for neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs and high frequency of the mutant allele in Japan. *J Vet Diag Invest* 2011;23:1131-1139.
10. Wenger DA, Victoria T, Rafi MA, et al. Globoid cell leukodystrophy in Cairn and West Highland White terriers. *J Hered* 1999;90:138-142.
11. Yamato O, Masuoka Y, Yonemura M, et al. Clinical and clinico-pathologic characteristics of Shiba dogs with a deficiency of lysosomal acid beta-galactosidase: A canine model of human GM1 gangliosidosis. *J Vet Med Sci* 2003;65:213-217.
12. University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine Section of Medical Genetics Web site (PennGen). Available at: <http://www.vet.upenn.edu/penngen>. Accessed Dec 28, 2013.
13. University of Prince Edward Island CIDD Database. Lysosomal storage diseases. Available at: [ic.upeu.ca/cidd/disorder/lysosomal-storage-diseases](http://ic.upeu.ca/cidd/disorder/lysosomal-storage-diseases). Accessed Dec 28, 2013.
14. Vite CH, Nestrail I, Mlikotic A, et al. Features of brain MRI in dogs with treated and untreated mucopolysaccharidosis type I. *Comp Med* 2013;63:163-173.
15. Keller CB, Lamarre J. Inherited lysosomal storage disease in an English springer spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:194-195.
16. Haurigot V, Marcó S, Ribera A. Whole body correction of mucopolysaccharidosis IIIA by intracerebrospinal fluid gene therapy. *J Clin Invest* 2013. Epub ahead of print.
17. Xing EM, Knox VW, O'Donnell PA. The effect of neonatal gene therapy on skeletal manifestations in mucopolysaccharidosis VII dogs after a decade. *Mol Genet Metab* 2013;109:183-193.
18. Hemsley KM, Hopwood JJ. Delivery of recombinant proteins via the cerebrospinal fluid as a therapy option for neurodegenerative lysosomal storage diseases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47 Suppl 1:S118-123.
19. Kondagari GS, King BM, Thompson PC, et al. Treatment of canine fucosidosis by intracisternal enzyme infusion. *Exp Neurol* 2011;230:218-226.
20. Abramson CJ, Platt SR, Jakobs C, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *J Vet Int Med* 2003;17:551-556.
21. Kwiatkowska M, Pomianowski A, Adamiak Z, et al. Magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked responses in the diagnosis of cerebellar cortical degeneration in American Staffordshire terriers. *Acta Vet Hung* 2013;61:9-18.
22. Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, et al. A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14775-14780.
23. Collins D, Angles JM, Christodoulou J, et al. Severe subacute necrotizing encephalopathy (Leigh-like syndrome) in American Staffordshire Bull terrier dogs. *J Comp Path* 2013;148:345-353.
24. Brenner O, Wakshlag JJ. Alaskan Husky encephalopathy – a canine neurodegenerative disorder resembling subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). *Acta Neuropathol* 2000;100:50-62.
25. Carmichael KP, Miller M, Rawlings CA. Clinical, hematologic, and biochemical features of a syndrome in Bernese Mountain dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:1277-1279.

# Síndrome de disfunción cognitiva en el gato



## ■ Christos Karagiannis, MSc, MRCVS

Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad de Lincoln, Lincoln, RU

El Dr. Karagiannis se licenció en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Aristóteles de Tesalónica, y obtuvo el grado de Máster en Comportamiento Animal Clínico en la Universidad de Lincoln. Actualmente trabaja en un centro de referencia de Comportamiento Animal, *The Animal Behaviour Clinic*, de la Universidad de Lincoln, donde realizó la residencia por el Colegio Europeo de Bienestar Animal y Medicina del Comportamiento (ECAWBM). Además, es profesor visitante en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Aristóteles.



## ■ Daniel Mills, BVSc, PhD, CBiol, FSBiol, FHEA, CCAB, Dipl. ECAWBM(BM), MRCVS

Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad de Lincoln, Lincoln, RU

Daniel Mills es profesor de Medicina Veterinaria del Comportamiento en la Universidad de Lincoln, y fue el primer especialista de esta disciplina reconocido por el *Royal College of Veterinary Surgeons* (RCVS). Sus principales áreas de interés abarcan la capacidad cognitiva y la regulación emocional, así como su relación con los problemas de comportamiento. Además de trabajar como especialista en la clínica de referencia *The Animal Behaviour Clinic*, de la Universidad de Lincoln, es director del programa del Máster en Ciencias (MSc) en Comportamiento Animal de dicha universidad.

## ■ Introducción

El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) afecta al gato de edad avanzada, y puesto que la población felina está envejeciendo, su importancia clínica cada vez es mayor. En EE.UU. el número de gatos mayores de 10 años ha aumentado un 15% en los últimos 20 años, y se estima que actualmente hay 18 millones de gatos de más de 12 años (1). En Reino Unido se estima que hay 2,5 millones

de gatos de edad avanzada, lo que supone el 30% de la población felina. En toda Europa hay unos 20 millones de gatos de edad avanzada, lo que representa un 30% de la población felina (2). Teniendo en cuenta estas cifras se hace patente la necesidad, dentro de la profesión veterinaria, de prestar cada vez más atención a procurar calidad vida y no asumir simplemente que ciertos cambios son inevitables. Desafortunadamente, no hay un consenso sobre la edad a partir de la cual un gato comienza fisiológicamente la etapa “sénior”, ya que el ritmo del envejecimiento depende de cada individuo. En la práctica, se puede denominar al gato de edad avanzada de varias formas, utilizando el término “maduro” cuando el gato tiene entre 7 y 10 años, “sénior” cuando tiene entre 11 y 14 años y “geriátrico” cuando tiene más de 15 años. Con respecto al deterioro cerebral, se estima que a los 15 años de edad el 50% de los gatos muestra signos de demencia. En las personas, este porcentaje se obtiene a partir de los 85 años (3-5). En este artículo, con el fin de facilitar la comprensión, se empleará el término “sénior” para denominar a todos los gatos de edad avanzada.

El SDC es un trastorno específico de la edad avanzada tanto en perros (en los que sirve como modelo del Alzheimer en personas) como en gatos. Hay que diferenciar el SDC de otros trastornos asociados a la edad (cuyos signos pueden parecer similares), ya que el manejo depende de las características neurológicas, por lo que un diagnóstico incorrecto supone el fracaso terapéutico o incluso un

## PUNTOS CLAVE

- El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) afecta al gato de edad avanzada y, puesto que la población felina está envejeciendo, su importancia clínica cada vez es mayor.
- El SDC debe diferenciarse de otros trastornos asociados a la edad que cursan con signos clínicos similares.
- El SDC no tiene cura, pero sí se puede retrasar su avance y mejorar los signos clínicos mediante el manejo comportamental y el tratamiento farmacológico.
- En la profesión veterinaria, cada vez tiene más importancia proporcionar calidad de vida y no simplemente aceptar como inevitables determinados cambios asociados a la edad.



empeoramiento. Aunque el cerebro controla el comportamiento, es importante tener en cuenta que no todos los trastornos del comportamiento asociados a la edad se deben a una alteración de la función cerebral. Los problemas del comportamiento en el gato sénior pueden deberse a la degeneración, asociada a la edad, de una gran variedad de tejidos. Por ejemplo, los problemas de eliminación inadecuada pueden deberse al dolor que sufre el gato con artrosis cuando intenta ir al arenero. La irritabilidad que se puede manifestar con agresividad puede deberse al malestar (p. ej., dolor dental), o a enfermedades metabólicas como el hipertiroidismo. La ansiedad, por ejemplo, también puede ser un signo de enfermedad renal crónica. Estos cambios pueden representar los primeros signos del comienzo de un problema, por lo que es importante su valoración para realizar un diagnóstico precoz. Asumir que estos cambios de comportamiento son “efectos inevitables del envejecimiento” es ignorar el cuidado de los pacientes. Este artículo pretende ofrecer una visión general sobre el envejecimiento cerebral, especialmente sobre el SDC en el gato, aportando recomendaciones para su diagnóstico así como diferentes opciones para su tratamiento.

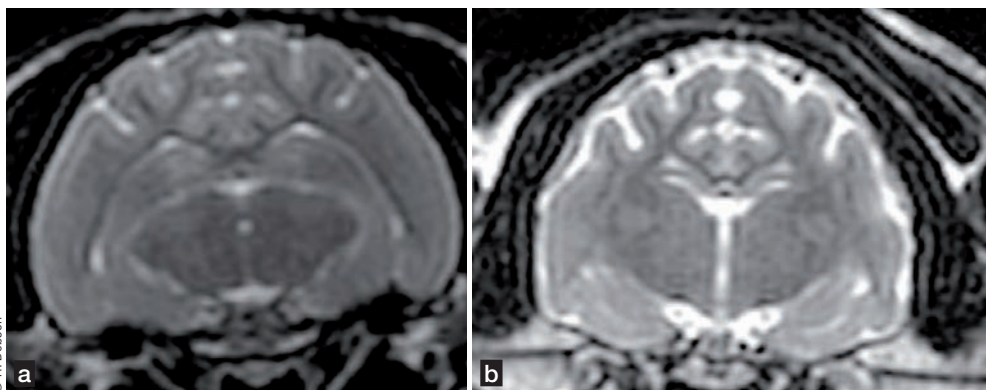
## ■ Envejecimiento y SDC Neuropatología de los cambios cerebrales asociados al envejecimiento

En los gatos, todavía no se ha definido bien la asociación entre la neuropatología y los trastornos del comportamiento asociados al envejecimiento. Sin embargo, en los gatos, al igual que en las personas y en los perros, se han identificado cambios en la anatomía y fisiología del cerebro, entre los que se incluyen la atrofia cerebral, que da lugar a un aumento del tamaño ventricular y un ensanchamiento de los surcos (**Figura 1**), y la atrofia del sistema colinérgico en el locus cerúleo, lo que puede explicar las alteraciones del ciclo vigilia-sueño (6). A nivel ultraestructural se ha observado la presencia de mitocondrias anormales, grandes vacuolas y el acúmulo de lipofuscina junto con una menor cantidad de microfilamentos de dendritas en este área (7).

El envejecimiento cerebral y el SDC no son lo mismo, y lo uno no conlleva necesariamente a lo otro. El SDC posee características patológicas específicas. En las personas parece que la formación de placas beta-amiloide (A) está implicada en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y en el envejecimiento, dichas placas también se han encontrado en gatos (3), aunque su distribución es diferente y no se ha confirmado la asociación entre los depósitos A y el SDC en los gatos sénior (a diferencia de en las personas con Alzheimer y en los perros con SDC). En un estudio realizado en tres gatos sénior con trastornos del comportamiento, se demostró la presencia de placas seniles en el cerebro (8), y mientras que en un estudio se concluyó que dichas placas son más frecuentes en los gatos con trastornos del comportamiento (9), en otros estudio, realizado en gatos con SDC, no se pudo demostrar la correlación entre los cambios de comportamiento y la formación de placas A (3). En el Alzheimer, es característica la presencia de filamentos tau hiperfosforilados, también descritos en gatos con placas seniles, pero su relación con el SDC todavía no se ha determinado (3,9).

## Cambios de comportamiento durante el envejecimiento

A medida que el gato envejece pueden producirse muchos cambios del comportamiento que, a menudo, pasan desapercibidos o se consideran inevitables de la edad. Los propietarios suelen pedir ayuda o consultar al veterinario cuando dichos cambios afectan a su propia calidad de vida (p. ej., cuando el gato orina fuera de la bandeja o cuando se muestra agresivo), pero pueden darse muchos otros cambios que son más frecuentes (**Tabla 1**) y que el propietario normalmente no menciona, a menos que el veterinario pregunte específicamente por ellos. Los resultados de una encuesta mostraron que un 75% de los propietarios comunicaría los signos del SDC si su veterinario preguntara específicamente por ellos, y solo un 12% lo haría de forma espontánea (10), por lo que muchos casos pasan desapercibidos. En un estudio se encontró que el 14% de los animales de



**Figura 1.** Imagen transversal de RM de un gato de 1 año (**a**) y de otro de 13 años (**b**). El líquido cefalorraquídeo se observa de color blanco. En el gato mayor los ventrículos están agrandados y la atrofia cortical provoca el aumento de los surcos cerebrales.

**Tabla 1. Comparación entre los problemas de comportamiento descritos por los propietarios de gato sénior en tres clínicas especializadas en comportamiento y en clínicas de medicina general (VIN- Veterinary Information Network – datos de la red de información veterinaria) (13).**

Clínicas especializadas en comportamiento (83 gatos, edad > 10 años)	Datos de VIN (100 gatos, edad 12-22 años)
Problemas de eliminación 73%	Vocalización excesiva 61% (nocturna 31%)
Agresión entre gatos 10%	Problemas de eliminación 27%
Agresión a personas 6%	Desorientación 22%
Vocalización excesiva 6%	Deambulación sin rumbo 19%
Inquietud 6%	Inquietud 18%
Acicalamiento excesivo 4%	Irritabilidad/agresión 6%
	Miedo/se esconde 4%
	Apego exagerado 3%

8 a 19,75 años tenía SDC, pero la prevalencia diagnóstica fue de un 1,9% (11). Se ha descrito que el 36% de los gatos de 11 a 21 años muestran alteraciones de comportamiento que no se pueden atribuir a una enfermedad subyacente (12), siendo más frecuentes las alteraciones de las relaciones sociales entre los 11 y 14, y la vocalización excesiva junto con modificaciones en los niveles de actividad en gatos con más de 15 años.

## ■ Diagnóstico de los trastornos del comportamiento

### Aproximación general

El diagnóstico del SDC felino suele obtenerse por exclusión en aquellos gatos de edad avanzada en los que se observan cambios de comportamiento relacionados con una menor capacidad cognitiva y que no pueden justificarse por ninguna otra patología. Estos signos incluyen la desorientación o confusión, las alteraciones sociales (mostrando más apego hacia el propietario o evitando la interacción social), cambios en la actividad, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, vocalización inapropiada, menos memoria y aprendizaje, cambio en el interés por el alimento y disminución de la actividad de acicalamiento o aseo (14). Cuando se presenta en la consulta un gato con problemas de comportamiento hay que descartar dos grupos de causas principales: en primer lugar, se deben descartar las causas debidas a los cambios del entorno, como puede ser la llegada de un bebé o de una nueva mascota, una mudanza, etc.; y en segundo lugar (y más complicado de excluir) se encuentran las patologías. Durante la etapa de envejecimiento los gatos tienen una mayor probabilidad de desarrollar patologías tanto intracraneales como extracraneales, y puede resultar particularmente complicado, conocer cómo influyen estos trastornos en el comportamiento del gato. Entre las causas intracraneales se incluyen patologías como los meningiomas en el cerebro anterior y los accidentes cardiovasculares, que pueden provocar déficits sensoriales o problemas del control motor. Entre las causas extracraneales se incluyen gran variedad

de trastornos metabólicos, especialmente los que afectan a la funcionalidad hepática o renal, enfermedades endocrinas como el hipertiroidismo, y los trastornos que afectan a la circulación y sistema cardiorrespiratorio. Quizá las causas más significativas del diagnóstico diferencial sean las que provocan dolor, tales como la artrosis y la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal afecta a más del 60% de los gatos mayores de 5 años (15) y la osteoartritis al 70-90% de los gatos de más de 10 años (14). La osteoartritis en el gato no se manifiesta con signos evidentes como la cojera, sino con cambios en los hábitos de eliminación, acicalamiento y/o con agresividad (16). Es importante tener en cuenta que algunos trastornos del comportamiento, como la ansiedad, coexisten con el SDC, y que cualquier tratamiento farmacológico que esté recibiendo el gato para otras patologías puede influir en el comportamiento.

### Aproximación diagnóstica al SDC

Se ha sugerido que el acrónimo en inglés “DISHA” que se utiliza para describir los principales signos del SDC en el perro, se puede aplicar también al gato. “DISHA” hace referencia a los signos de:

- Desorientación (*Disorientation*)
- Alteraciones en la interacción con el propietario o con otras mascotas (*Interaction*)
- Alteraciones del ciclo sueño/vigilia (*Sleep-wake cycle*)
- Eliminación inapropiada (*Housesoiling*)
- Actividad aumentada o disminuida (*Activity*)

Sin embargo, otros signos como la vocalización excesiva, la respuesta alterada ante estímulos, los cambios en el apetito y un menor acicalamiento, también son relevantes para el diagnóstico del SDC en el gato (13). Sin embargo, estos cambios de comportamiento también se describen con bastante frecuencia en el gato sénior que padece otras enfermedades, por lo que es importante valorar cada signo. Esta valoración debe realizarse considerando el contexto de cada individuo, ya que en la práctica resulta poco razonable pretender

descartar la gran cantidad diagnósticos diferenciales antes de concluir que se trata de SDC.

Cuando en la consulta se describe un cambio de comportamiento que afecta a la orientación espacial (p. ej., el gato se desorienta y se queda mirando de frente a una esquina o una pared) se deben descartar trastornos neurológicos como déficits sensoriales, dolor y alteración de la función motora. La desorientación es un signo que se ha descrito en el 22% de los gatos sénior que acuden a una clínica de primera opinión (13), y se trata de un signo bastante indicativo de un posible SDC, ya que en ausencia de déficits neurológicos, quedan pocas opciones posibles que justifiquen este comportamiento.

Se ha indicado que los cambios en la interacción social, como irritabilidad o la necesidad de estar cerca de personas o de otros animales, así como la agresividad, afectan al ~6-10% de los gatos sénior (13). Sin embargo, en este caso, antes de sospechar un SDC, se deben descartar los trastornos asociados al dolor y a déficits sensoriales, así como otras posibles causas como pueden ser los conflictos sociales y la demanda de una mayor atención.

Si está alterado el ciclo sueño/vigilia y el gato se despierta durante la noche, vocaliza y despierta o acude al propietario, debe considerarse la posible presencia de dolor, de un déficit sensorial o de hipertensión. Se trata de uno de los signos que el propietario comunica con mayor frecuencia (61% de los casos (13)). El gato con dolor articular por osteoartritis suele evitar mantener la misma posición mientras duerme, y cuando se despierta por el dolor ya no vuelve a dormir en toda la noche. Esta es una clara situación en la que el bienestar es esencial y es prioritario investigar la presencia de dolor (p. ej., mediante radiografías bajo anestesia de corta duración) antes de sugerir el SDC.

Los problemas de eliminación (orinar o defecar fuera del arenero) suponen una de las principales causas por las que el propietario acude al veterinario. El 27% de los gatos sénior con problemas de comportamiento presentan eliminación inadecuada (13). Aunque los problemas de eliminación en el gato sénior se pueden deber a las mismas causas que en el gato joven (p. ej., cistitis, colitis, aversión a la arena, marcaje, etc), la presencia de una patología dolorosa es más probable en el gato sénior que en el gato joven. Así por ejemplo, si un gato sénior tiene osteoartritis es probable que tenga dificultades para acceder a la bandeja, sobre todo si está ubicada en otra planta de la casa. Por este motivo, para conocer la relación entre el problema de eliminación y el posible SDC, es importante preguntar al propietario sobre las características del arenero y del entorno, e incluso cuando el SDC pueda ser la causa del problema de eliminación, no se pueden excluir otras causas médicas o de comportamiento.

En el gato sénior cabe esperar que su actividad disminuya por la presencia de dolor crónico y por el debilitamiento del sistema musculoesquelético. Hay que destacar que es frecuente que coexista otro trastorno que justifique el cambio de actividad junto a la presencia de SDC. En dicho caso, hay que identificar ambas patologías para tratarlas correctamente. El gato sénior también puede aumentar el nivel de actividad, cuando realiza acciones repetitivas, camina sin rumbo o se muestra más inquieto. Estos signos pueden deberse a patologías dolorosas, metabólicas o problemas de comportamiento como la ansiedad y el SDC. En las clínicas de primera opinión se ha indicado que el 20% de los gatos sénior presenta un cambio en el nivel de actividad, ya sea aumentándola o disminuyéndola (13). La menor actividad es poco específica del SDC ya que hay muchas otras causas posibles, pero por el contrario, un aumento de la actividad indica un posible SDC, especialmente si se ha descartado el dolor y el hipertiroidismo.

Otros comportamientos descritos en el gato senior que pueden deberse al SDC o a alteraciones extracraneales asociadas al envejecimiento incluyen: vocalización excesiva, respuesta alterada a los estímulos, disminución del acicalamiento y cambios en el apetito. Es importante investigar si existe dolor, hipertensión y déficits sensoriales junto con un SDC. La vocalización excesiva es uno de los principales signos que comunica el propietario en la consulta de primera opinión, afectando al 61% de los gatos sénior (13). Este signo es el más sugestivo de un SDC siempre que se haya descartado el dolor. Otros signos asociados al SDC son la ansiedad y los cambios en el carácter. Generalmente, el SDC se caracteriza por una progresión continua por lo que es útil evaluar cualquier nuevo signo. Disponer de un cuestionario protocolizado, en el que se incluyan todos los puntos mencionados anteriormente, puede ser de gran ayuda para evaluar la progresión de los signos.

## ■ Opciones terapéuticas

El SDC no tiene cura, pero se puede retrasar su progresión y se pueden mejorar los signos clínicos si la intervención tanto comportamental como farmacológica es precoz. El diagnóstico y el tratamiento son importantes, no solo para la calidad de vida del gato sino también para la de su propietario. Entre las diferentes opciones terapéuticas se incluyen medidas de comportamiento, administración de fármacos y manejo dietético, junto con otras medidas para el envejecimiento en general, que pueden actuar sinérgicamente mejorando el bienestar del gato. Si además del SDC existe un problema de ansiedad, hay que considerar la utilización de los fármacos psicoactivos y/o de feromonas. Las feromonas son particularmente útiles cuando el uso de fármacos está contraindicado y cuando el signo principal es la desorientación.

### Tratamiento farmacológico

En algunos países la selegilina y la propentofina tienen licencia veterinaria para utilizarse en el SDC y en otros trastornos asociados al envejecimiento en el perro. También se pueden utilizar en gatos, pero siempre hay que valorar los posibles beneficios (que pueden ser muchos) frente a los riesgos. La selegilina es un inhibidor de la monoamino oxidasa B que puede ayudar a mejorar los signos de desorientación, vocalización excesiva, menor interacción social y actividad repetitiva, a una dosis de 0,5-1,0 mg/kg cada 24 h (17). Los principales efectos secundarios son gastrointestinales, pero estos efectos, en los animales por lo demás sanos, raramente son significativos y, según el autor, es el fármaco de elección en gatos con signos claros de un SDC. La propentofina es un derivado de la xantina que aumenta el flujo sanguíneo cerebral. Se ha utilizado en perros seniles con apatía y letargia, y anecdóticamente se ha descrito su efectividad en gatos a dosis de 12,5 mg (1/4 de comprimido de 50 mg) por gato cada 24h (18).

También en gatos con SDC pueden tener efectos beneficiosos los agentes que estimulan la actividad colinérgica o que aumentan la liberación de acetilcolina, pero todavía no se ha determinado su eficacia, ni su farmacocinética, ni su toxicidad (17), por lo que su uso debe reservarse a los especialistas. Dada la evidencia sobre la reducida actividad colinérgica que existe en el cerebro de los gatos con SDC, se recomienda no utilizar los fármacos anticolinérgicos (p. ej., atropina, escopolamina, trihexifenidilo y propantelina).

### Tratamiento dietético

Existen pocos estudios científicos sobre las posibles opciones del manejo dietético de los gatos con SDC, por lo que muchas de las decisiones al respecto se basan en los resultados en otras especies. En personas, se recomienda el consumo de verduras, nueces, cereales y de vitaminas E y C para reducir el riesgo de demencia y declive cognitivo. En gatos con problemas relacionados con el envejecimiento, se recomienda el uso de dietas con antioxidantes, aceite de pescado y de otros suplementos nutricionales. Aunque no se ha hecho una revisión científica comparando los estudios publicados, estas dietas pueden ser útiles en determinadas situaciones. En un estudio preliminar con 46 gatos que recibieron una dieta suplementada con tocoferoles, L-carnitina, vitamina C, betacarotenos, ácido docosahexaenoico, metionina y cisteína, se indicó una mejoría, percibida por los propietarios, respecto al grupo control (19), pero no se pudo determinar cuál fue el nutriente efectivo de todos ellos. También se ha descrito que la suplementación con colina, fosfatidilcolina, metionina, inositol, vitamina E, zinc, selenio, taurina y otras vitaminas del grupo B, consiguió mejorar los signos de confusión y alteración del

apetito en 9 de 21 gatos (20). En teoría, las dietas suplementadas con triglicéridos de cadena media pueden ser beneficiosas para los gatos sénior, pero no se han realizado estudios en gatos con SDC (21). Lamentablemente no se ha publicado un estudio de revisión sobre los diferentes suplementos disponibles comercialmente para gato sénior, por lo que sus beneficios son anecdóticos y se basan en la hipótesis. Entre estos suplementos se incluyen suplementos nutricionales y a base de hierbas (con ginkgo biloba, piridoxina, vitamina E y resveratrol) y suplementos específicos para gatos con fosfatidilserina, ácidos grasos omega 3, vitaminas E y C, L-carnitina, coenzima Q y selenio. Hay que tener en cuenta que algunos productos para perros que contienen ácido alfa-lipoico deben evitarse, ya que pueden resultar tóxicos para los gatos. En un estudio en gatos, se demostró que la administración de un producto a base de S-adenosilmetionina logró una mejoría en las pruebas de rendimiento y aprendizaje respecto al grupo control que recibía un placebo (22).

### Modificación del entorno

El enriquecimiento ambiental juega un papel fundamental en el mantenimiento de la función cognitiva del gato, respetando siempre que el gato tenga el control de su entorno. El exceso de actividad psicológica puede antagonizar el efecto deseado al adoptar medidas de enriquecimiento ambiental, por lo que cada cambio del entorno puede ser estresante si no se realiza de forma adecuada. El objetivo del enriquecimiento ambiental consiste en mantener el contexto general del entorno, mientras se introduce un nuevo estímulo, que sea de baja intensidad e interesante a la vez.

No es recomendable, por ejemplo, introducir un nuevo gatito en el hogar con el objetivo de “animar al gato mayor”. Algunos gatos con SDC tienen dificultades para superar los cambios del entorno o para aprender nuevas rutinas, por lo que cualquier modificación del entorno debe ser limitada y puntual, y si se trata de un cambio importante éste se debe ir realizando de forma gradual. Algunos gatos, particularmente los que se desorientan con mayor facilidad, se pueden beneficiar de los cambios que facilitan la disposición de las áreas clave de su territorio (comida, bandeja de arena, área de descanso, etc.) en una única habitación (14). Es importante mantener una rutina diaria para facilitar la orientación temporal.

El gato debe tener acceso a las áreas del interior y del exterior de la casa para mantener su patrón normal de comportamiento. Puede ser necesario tener que replantear el juego, ya que por ejemplo, los juguetes pueden ser más adecuados que los juegos sociales como carreras y revolcones. Algunas actividades pueden suponer un estímulo mental,



como juegos de escondite, de aprendizaje con recompensa, juegos novedosos (p. ej., dispensadores de comida, juguetes que cuelgan, etc.), pero en ningún caso se deben realizar actividades frustrantes. Por este último motivo, no es recomendable jugar a perseguir un láser o a cazar en la pantalla del ordenador, ya que el gato físicamente no puede concluir el juego de forma satisfactoria y se puede frustrar.

### Adaptaciones generales

A medida que el gato envejece, es más probable que presente determinadas patologías degenerativas y dolorosas. El propietario debe modificar en consecuencia el entorno del gato para proporcionarle la mejor calidad de vida posible. El gato sénior puede tener dificultades para salir al exterior o subir escaleras, por lo que es más probable que existan problemas de eliminación si el arenero no está fácilmente accesible. Se recomienda utilizar areneros con bordes bajos para que pueda acceder a ellos fácilmente, y colocar uno en cada planta de la casa y en un lugar con privacidad y tranquilidad para el gato. Para facilitar el acceso al exterior a través de la gatera o para que pueda utilizar sus lugares preferidos, se pueden utilizar rampas o escaleras a medida (**Figura 2**). El agua y la comida deben estar siempre a disposición del gato, y es preferible facilitar el acceso al comedero y al bebedero antes que cambiarlos de lugar. Si es necesario modificar su ubicación, se deben colocar previamente varios comederos y bebederos en diferentes puntos para comprobar cuál es el lugar preferido por el gato, y así minimizar el estrés asociado a este cambio.



**Figura 2.** Los escalones y otras estructuras pueden ayudar a que los gatos de edad avanzada puedan mantener el acceso a sus lugares favoritos que se encuentran en alto.

### ■ Pronóstico y perspectiva a largo plazo

El diagnóstico precoz es esencial para poder retrasar la progresión del SDC (que como ya se ha dicho, no tiene cura), por lo que, rutinariamente se debería examinar a todos los gatos de edad avanzada con signos de un posible SDC. El veterinario debe ser proactivo e informar al propietario sobre el impacto del envejecimiento en la calidad de vida del gato. Generalmente, si se utiliza un procedimiento diagnóstico metódico, enfocado a mantener la calidad de vida y a controlar los posibles riesgos de la salud del gato, no son necesarias pruebas diagnósticas de coste elevado (p. ej., RM) para identificar y tratar el SDC.

## Referencias

1. US Pet Ownership & Demographics Sourcebook. American Veterinary Medical Association: Schaumburg, IL, USA 2012.
2. Gunn-Moore D. Considering older cats. *J Small Anim Pract* 47.8 (2006): 430-431.
3. Head E, Moffat K, Das P, et al.  $\beta$ -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol Aging* 2005; 26(5):749-763.
4. Landsberg G. Behavior problems of older cats. In: Schaumburg I, ed. In *Proceedings AVMA 135<sup>th</sup> annual meeting*, 1998:317-320.
5. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, et al. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:180-186.
6. Chase MH. Sleep patterns in old cats. In: Chase MH, ed. *Sleep disorders: basic and clinical research*. New York: Spectrum Publications, 1983:445-448.
7. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR, et al. Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: A combined light and electron microscopic study. *Brain Res* 2005;1052:47-55.
8. Cummings BJ, Satou T, Head E, et al. Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. *Neurobiol Aging* 1996;17:653-659.
9. Gunn-Moore DA, McVee J, Bradshaw, JM, et al.  $\beta$ -Amyloid and hyper-phosphorylated tau deposition in cat brains. *J Feline Med Surg* 2006;8:234-242.
10. US marketing research summary. Omnibus study on aging pets. Topeka (KS): Hill's Pet Nutrition, Inc; 2000.
11. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, et al. Under-diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet J* 2010;184(3):277-281.
12. Moffat KS, Landsberg GM. An investigation of the prevalence of clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS) in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:512.
13. Landsberg GM, Denenberg S, Araujo JA. Cognitive dysfunction in cats: A syndrome we used to dismiss as "old age". *J Feline Med Surg* 2010, 12(11):837-848.
14. Gunn-Moore DA. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Top Companion Anim Med* 2011;26(1):17-24.
15. Clarke DE. The crystalline components of dental calculus in the domestic cat. *J Vet Dent* 1999;16:165-168.
16. Clarke SP, Bennett D. Feline osteoarthritis: A prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006;47(8):439-445.
17. Landsberg G. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:407-413.
18. Gunn-Moore DA, Moffat K, Christie LA, et al. Cognitive dysfunction and the neurobiology of aging in cats. *J Small Anim Pract* 2007;48:546-553.
19. Houpt K, Levine E, Landsberg G, et al. Antioxidant fortified food improves owner perceived behavior in the aging cat. In *Proceedings, ESFM Feline Conference 2007*; Prague, Czech Republic.
20. Messonier SP. Cognitive disorder (senility). In: *The natural health bible for dogs and cats*. Roseville: Prima Publishing, 2001:56-57.
21. Trevizan L, de Mello-Kessler A, Bigley KE, et al. Effects of dietary medium-chain triglycerides on plasma lipids and lipoprotein distribution and food aversion in cats. *Am J Vet Res* 2010;71(4):435-440.
22. Araujo JA, Faubert ML, Brooks ML, et al. NOVIFIT® (NoviSAmE®) tablets improve executive function in aged dogs and cats: implications for treatment of cognitive dysfunction syndrome. *Int J Appl Res Vet Med* 2012,10(1):90.

# Lesión neurológica y dolor asociado

■ **Mark Epstein, DVM, Dipl. ABVP, CVPP**

Total Bond Veterinary Hospitals, Gastonia, Carolina del Norte, EE.UU.

El dolor causado por una lesión directa en el sistema nervioso central o periférico es de diferente naturaleza al dolor originado en cualquier otro tipo de proceso. La lesión neurológica puede deberse a diferentes causas (**Tabla 1**) que desencadenan una serie de acontecimientos específicos, que a su vez, conducen a modificaciones microanatómicas, moleculares y celulares únicas. Resumiendo el proceso, se puede decir que la lesión neurológica da lugar a la emisión de señales ectópicas desde el punto de la lesión (neuroma) y desde la raíz del ganglio dorsal (RGD). Como consecuencia, se produce una alteración en la conectividad de la RGD y del asta dorsal de la médula espinal (vía aferente y postganglionar simpática), además de una alteración de la excitabilidad de la médula por pérdida del control inhibitorio, y la activación de las células no neuronales (inmunomoduladoras, células de la glía). Los cambios en la expresión genética de las neuronas pueden hacer que esta situación sea permanente. Como resultado, la transmisión de la información del dolor se encuentra alterada y el paciente padece el denominado “dolor maladaptativo”, que puede presentarse de diferentes formas: dolor prolongado, hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso), alodina (dolor debido a un estímulo normalmente no doloroso), dolor espontáneo, disestesia (dolor junto con otras sensaciones desagradables como hormigueo o picor), dolor distante al punto de origen de la lesión y dolor asociado a signos simpáticos (Síndrome del Dolor Regional Complejo).

## ■ Tratamiento del dolor asociado a lesión neurológica

A la hora de considerar la mejor terapia para el dolor neuropático o neurogénico de un perro o un gato es importante tener en cuenta que apenas hay datos de estudios, y solo se dispone de información anecdótica que sugiere la estrategia terapéutica. La analgesia que se utiliza habitualmente para el control del dolor por los trastornos inflamatorios más frecuentes puede que no sea efectiva para el control del dolor originado por una lesión directa de un nervio (aunque las inflamaciones crónicas pueden compartir algunas de las características del dolor descritas anteriormente). Por ejemplo, puesto que en el dolor asociado a una lesión neurológica, el proceso inflamatorio no es relevante, es poco probable que un AINE tenga efecto, al menos como único tratamiento. Los principios de neurofisiopatología y neurofarmacología justifican el uso de determinados fármacos que aumentan las concentraciones de los neurotransmisores inhibitorios (serotonina, noradrenalina, ácido gamma aminobutírico), bloquean

**Tabla 1. Clasificación de la lesión neurológica según su etiología.**

Tipo de lesión neurológica	Ejemplo
Traumática	Laceración, cirugía (sección/ amputación)
Compresión	Enfermedad del disco intervertebral, neoplasia, constricción/ligadura
Química	Neurotoxinas, agentes quimioterápicos: p. ej., alcaloides de la vinca (vincristina), agentes derivados del platino (cisplatino, carboplatino)
Radiación	
Metabólica	Diabetes mellitus
Infecciosa	Herpesvirus (herpes zoster en personas)
Inmunomediada	Polirradiculoneuritis (síndrome similar al de Guillain-Barré en personas)

o inhiben los canales iónicos y disminuyen la actividad de la glía. Incluso podría resultar efectiva una estrategia neurotóxica (**Tabla 2**).

Aunque en medicina humana se cuenta con una experiencia mucho más consolidada, cabe destacar que el tratamiento que es efectivo en un determinado individuo no tiene por qué funcionar de la misma manera en otro paciente. La neurofisiopatología y la expresión individual son tan variables que es prácticamente imposible predecir la estrategia más efectiva para un paciente determinado, por lo que hay importantes limitaciones a la hora de realizar las prescripciones específicas (tipo de fármaco, dosis, frecuencia, e incluso vía de administración) para cada animal. Las dosis utilizadas con más frecuencia se encuentran en cualquier compendio de farmacología veterinaria.

El tratamiento del dolor asociado a las lesiones neurológicas sigue siendo un tema de investigación en medicina humana, planteándose nuevas estrategias (p. ej., neurotoxinas y fármacos de actividad anti-glial) que ya están disponibles para su uso clínico o que están en desarrollo. También se están investigando nuevos objetivos (p. ej., administración de fármacos por vía intratecal para actuar directamente sobre el proceso en el asta dorsal de la médula) para disminuir el dolor maladaptativo que resulta de la lesión neurológica. Aunque en medicina veterinaria el uso de nuevos fármacos de momento se limita al ámbito experimental, en un futuro es posible contar con su aplicación en la clínica.



**Tabla 2. Fármacos utilizados para el tratamiento del dolor neurogénico o neuropático.**

Tipo de fármaco	Mecanismo modificador del dolor principal	Ejemplos	Comentarios
Anticonvulsivantes	Inhibición de los canales del calcio	Gabapentina, pregabalina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy conocido en medicina humana por su perfil favorable de EA.</li> </ul>
Antidepresivos tricíclicos (TCA)	Potenciación de la actividad inhibitoria de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina	Amitriptilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es el fármaco más efectivo para la neuropatía post-herpética en personas, pero los EA pueden ser problemáticos.</li> </ul>
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)	Potenciación de la actividad inhibitoria de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina	Duloxetina, venlafaxina	<ul style="list-style-type: none"> <li>La duloxetina tiene una FC desfavorable cuando se administra PO en perros.</li> <li>La venlafaxina tiene una biodisponibilidad oral ~ 50%.</li> <li>Los ISRS (p. ej., fluoxetina) no han demostrado tener efectos prometedores en el control del dolor.</li> </ul>
Tramadol	Potenciación de la actividad inhibitoria de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina; en gatos también produce un metabolito opioide	El tapentadol (fármaco parental) tiene un efecto opioide así como serotoninérgico y noradrenérgico, pero su biodisponibilidad PO en el perro es muy baja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es el único fármaco que parece no producir un metabolito opioide en perros y en personas.</li> <li>Tiene efectos sobre el control del dolor postquirúrgico en perros y gatos cuando se administra por vía parenteral.</li> <li>Su FC oral es poco efectiva en perros (bajos niveles plasmáticos tras la administración secuencial PO).</li> <li>Su FC oral en gatos es más efectiva.</li> </ul>
Opioides	Cierran los canales de calcio presinápticos del asta dorsal, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitatorios; apertura de los canales de potasio postsinápticos que hiperpolarizan a las neuronas de segundo orden	<p>Agonistas <i>mu</i> puros: morfina, hidromorfina, metadona (IV/SC/IM), fentanilo (IV/SC/IM; parche transdérmico), codeína e hidrocodona (PO)</p> <p>Agonistas <i>Kappa</i>: butorfanol, nalbufina</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En las personas, es efectivo PO para el control del dolor asociado a la lesión neurológica.</li> <li>A largo plazo puede desarrollar tolerancia (se necesita aumentar la dosis), dependencia y EA como estreñimiento y retención urinaria.</li> <li>Los opioides de administración oral poseen un marcado efecto de primer paso en el perro, aunque no hay datos disponibles del efecto modificador, pero los estudios de FC sugieren que la codeína y la hidrocodona sí podrían tener efecto.</li> <li>Estudios realizados en personas indican que la administración secuencial por vía parenteral de la nalbufina para el dolor maladaptativo tiene pocos EA.</li> </ul>
Antagonistas de los receptores NMDA	Disminución de la entrada postsináptica de calcio y sodio	Ketamina (infusión IV o crema tópica), amantadina	<ul style="list-style-type: none"> <li>La Ketamina se ha utilizado para el Síndrome del Dolor Regional Complejo en personas.</li> </ul>
Bloqueantes de los canales de sodio	Estabilización de las membranas celulares neuronales y de RGD	<p>Anestésicos locales (p. ej., lidocaína, bupivacaína, mepivacaína)</p> <p>Mexitil (PO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrados de forma local y/o perineural de forma preventiva previamente a la sección de un nervio, limitan la fisiopatología de la lesión neurológica.</li> <li>La lidocaína (infusión IV o parche tópico) se ha utilizado en la práctica clínica para control del dolor neurogénico o neuropático activo.</li> </ul>
AINE	Disminución de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y efecto analgésico central independiente	Carprofeno, deracoxib, firocoxib, meloxicam, robenacoxib, mavacoxib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden ser particularmente beneficiosos en casos de rotura discal en la que los prostanoideos participan en la fisiopatología.</li> </ul>
Cannabinoides	Pueden actuar de manera similar a los opioides, junto con otros mecanismos que incluyen efectos serotoninérgicos, inmunomoduladores y efectos centrales.	Cannabidiol, dronabinol	<ul style="list-style-type: none"> <li>El posible mal uso de este tipo de fármacos dificulta su disponibilidad.</li> </ul>

Abreviaturas; EA = efecto adverso; FC= farmacocinética; IV = intravenoso; PO = per os; IM = intramuscular; SC = subcutánea; NMDA = N-metil-D-aspartato



SAVE THE DATE

**24<sup>th</sup>** 4<sup>th</sup>-6<sup>th</sup> September 2014  
**ECVIM-CA CONGRESS**  
**MAINZ | GERMANY**



**PLATINUM SPONSOR**  
5-year commitment to the  
ECVIM-CA congress

[WWW.ECVIMCONGRESS.ORG](http://WWW.ECVIMCONGRESS.ORG)

CONGRESS OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE - COMPANION ANIMALS